

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI

Katedra farmaceutické technologie

Deformační index u tablet z mikrokrystalické celulózy

Rigorózní práce

Hradec Králové, červen 2006

Jana Myslivečková

Děkuji panu Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení a pomoc při vyhodnocení výsledků rigorózní práce. Dále bych ráda poděkovala paní Lence Svobodové za její přátelský přístup a pomoc při měření experimentální části této práce.

OBSAH

1. ÚVOD.....	4
2. TEORETICKÁ ČÁST	5
2.1. Mikrokrystalické celulózy	5
2.1.1. Výroba mikrokrystalických celulóz	6
2.1.2 Použití mikrokrystalických celulóz	7
2.1.3. Využití mikrokrystalických celulóz v technologii tabletování	8
2.1.4. Typy mikrokrystalických celulóz a ostatní testované látky	9
2.1.5. Současný výzkum v oblasti mikrokrystalických celulóz	13
2.2. Lisovací proces z pohledu energetické bilance.....	15
2.2.1. Teorie vzniku tablet	16
2.2.2. Výsledky studia záznamu síla – dráha	18
2.3. Úkol práce.....	21
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	22
3.1. Použité suroviny	23
3.2. Použité přístroje a zařízení.....	24
3.3. Příprava tablet na lisu T1-FRO 50.....	25
3.4. Stanovení mechanické odolnosti tablet na přístroji T1-FRO 50	27
3.5. Výpočet parametrů mechanické odolnosti tablet a destrukčního indexu.....	28
4. TABULKY A GRAFY.....	36
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	37
4.2. Tabulky	38
4.3. Grafy	42
5. DISKUSE.....	48
6. ZÁVĚR	50
7. LITERATURA.....	51

1. ÚVOD

Lisovací proces je možno charakterizovat dvěma způsoby:

- 1) Jedním způsobem je matematické vyjádření závislosti objemu nebo hustoty lisovaného materiálu na lisovací síle. Při tomto vyjádření se lisovatelnost hodnotí pomocí směrnice, která vyjadřuje rychlostní konstantu lisovacího procesu.
- 2) Druhou metodou je výpočet ploch ze záznamu síla – dráha. Při tomto druhém způsobu charakterizace lisovacího procesu se zjišťují tři parametry. Prvním je E_1 , který vyjadřuje energii předlisování, druhým parametrem je E_2 , což je energie akumulovaná do tablety během lisovacího procesu. Třetím parametrem je E_3 , vyjadřující energii, která se z tablety uvolní okamžitě po skončení lisovacího procesu. Tyto tři parametry se používají již přes padesát let. Přesto nenašly plné uplatnění při charakterizaci lisovacího procesu.

V této rigorózní práci byl uvedený parametr E_2 použit pro charakterizaci odolnosti tablet při destrukční zkoušce. Za účelem charakterizace mechanické odolnosti tablet byl jako nový parametr navržen deformační index DI, který u konkrétních tabletovin udává odolnost tablety před její destrukcí. Novému energetickému hodnocení formování a destrukce bylo podrobena šest látek (Avicel PH 102, Avicel PH 200, Ceolus KG-802, Emcompress, Tablettose® 70 a Mannitol 100 SD).

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Mikrokrystalické celulózy

Jedná se o polysacharidy s molekulovou hmotností 30000 až 50000. Mikrokrystalická celulóza (cellulosum microcrystallinum, MCC) je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza připravená působením minerálních kyselin na α -celulosu, která se získává jako buničina z vláknitého rostlinného materiálu. Je to bílý, nebo téměř bílý, jemně zrnitý prášek. Je prakticky nerozpustná ve vodě, v acetonu, v ethanolu, v toluenu, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50g/l).¹

MCC je nejlepší pomocná látka na přímé lisování tablet, protože má největší schopnost zhušťování a vytváření pevných výlisků. Patenty týkající se tohoto produktu jsou z let 1961 – 1963. První, komerčně nabízenou MCC byl Avicel®, který se vyrábí od roku 1962. Avicel je zároveň nejčastějším a nejrozšířenějším druhem MCC.²

Avicel je vyráběn v několika základních kvalitách, jednak pro použití ve farmacii a potravinářství a jednak pro technické použití. Jednotlivé typy Avicelu jsou podrobně popsány v kapitole 2.1.4.

Po chemické stránce je Avicel polysacharid s chemickým vzorcem $C_6H_{10}O_3$ a molekulovou hmotností 30000 až 50000. Získává se z dřevní α -celulózy kyselou hydrolyzou pomocí minerálních kyselin, poté se upravuje mechanickým rozmělnováním a suší. Výsledný mikrokrystalický produkt je složen z aglomerátů krystalických částic tvaru pevných jehliček dlouhých 10 až 50 μm o průměru 1 až 10 μm . Absolutní hustota je 1,53 až 1,55 a sypaný objem prášku je 300 – 800 ml/kg.

Avicel tvoří především α -celulóza (více než 99 %). Kompletní hydrolyzou v kyselém prostředí vzniká D-glukóza. V molekule Avicelu jsou jednotky D-glukózy vázány 1,4 – glykosidickými vazbami v konfiguraci β .³

Tablety s Avicalem se vyznačují vyšší pevností, menším oděrem a krátkým časem rozpadu. To je způsobeno kapilaritou Avicelu, která podporuje penetraci vody do tablety a tím se rozrušují kohezni vazby mezi částicemi.⁴ Přísada Avicelu k tabletovině tudíž příznivě ovlivňuje i uvolňování léčivé látky z tablet, přičemž doporučená koncentrace Avicelu je 5 až 15 %.⁵ Se zvyšováním lisovacího tlaku se přímo úměrně zvyšuje pevnost tablet. Nejpevnější tablety se získávají s Avicalem o velikosti částic 80 až

100 µm. Tablety s Avicelom je možno obalovat lakotvornými látkami rozpustnými v organickém rozpouštědle.

Výrobou MCC se zabývá mnoho firem, které je pak na trh dodávají pod různými komerčními názvy. Můžeme se setkat s mikrokrytalickými celulózami jako jsou např. MEDICEL 101, MEDICEL 102, UNIMAC MG–200, SOLCA FLOC, VITACEL, MICROCEL MC–101 aj.

Nejstarším a nejčastěji používaným typem MCC je však Avicel firmy FMC Corporation Philadelphia USA. Jednotlivé typy se pochopitelně liší ve svých vlastnostech (velikost částic, vlhkost, hustota, apod.), a tedy i kvalitě tablet zhotovených za stejných podmínek, především co se týče jejich rozpadavosti a pevnosti.

Všechny druhy Avicelu mají bílou barvu, jsou tedy bez chuti a bez zápachu. Jejich částice po sobě snadno kloužou a z metabolického hlediska jsou netoxické a inertní. Avicel (MCC produkovaná firmou FMC Corporation) je vyráběn již přes čtyřicet let. Jeho použití znamenalo přínos nejen ve farmacii, ale i v potravinářství. Nejdéle vyráběnými Avicely jsou Avicel PH 101 a Avicel PH 102.⁶

MCC kromě hlavní funkce tj. suché pojivo na přímé lisování působí v tabletách na jejich rozpad a může být pojivem i při vlhké granulaci. Rovněž vykazuje extrémně nízký koeficient tření, takže při jejím lisování nejsou zapotřebí mazadla. Mechanismus účinku MCC při formování tablet úplně přesně neznáme. Její vynikající zhušťovatelnost vyplývá jednoduše z dobré rovnováhy mezi vysokou plasticitou a viskoelasticitou a malou křehkostí.

Schopnost MCC transformovat se na výlisky (zhušťovat se), práce lisování a mechanická odolnost výlisků (tablet) závisí na mnoha faktorech (obsahu vlhkosti, přidaných kluzných látkách, lisovatelnosti samotných léčiv atd.)²

2.1.1. Výroba mikrokrytalických celulóz

Základní surovinou pro výrobu mikrokrytalických celulóz 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 výtěžek nižší, ovšem zlepšuje se lisovatelnost, a to tím, že elastické chování práškové celulózy přechází na plastické. Poté následuje filtrace za účelem odstranění

nečistot. Stejným krokem výroby je pak rozprašovací sušení. V tomto kroku jsou hydrolyzou vzniklé mikrokristaly aglomerovány do konečné formy.^{2,6}

2.1.2 Použití mikrokristalických celulóz

Primárním použitím mikrokristalických celulóz 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 pak funkci suchého pojiva, dále pak působí jako rozvolňovadlo a látka zvyšující sypnost. Zcela pochopitelně mohou sloužit i jako plnivo. V případě vlhké granulace umožňují rychlé přidání granulační tekutiny. Dále je možno mikrokristalické celulózy uplatnit i při plnění želatinových tobolek a při výrobě pelet sféronizací.

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 stability tablet. Při výrobě tablet se často úspěšně využívá i mísení jednotlivých typů Avicelů. Optimalizuje se tak sypnost tabletoviny, pevnost tablet, jejich rozpadavost a hmotnostní variabilita.⁷

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

Jako vysoce čištěná mikrokristalická celulóza jsou Avicely chemicky inertní a vyznačují se malou sypnou hmotností. Při mísení s léčivou zajišťují jejich homogenní smísení a tím vysokou přesnost dávkování, což umožňuje jejich použití jako plniva.

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

Ve funkci klouzadla vykazují Avicely (především Avicel PH 200) dobrou sypnost, a to jak ve směsích pro přímé lisování, tak i v případě vlhké granulace. Směsi laktózy a Avicelů mají 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 pak tedy dochází k plynulé erozi matrice tablety. Avicel je často používán pro svůj rozvolňovací účinek jako rozvolňovadlo, avšak mnohem častěji pro vzájemnou kombinaci funkce suchého pojiva a rozvolňovadla. V důsledku rychlého rozpadu tablet ve vodě nebo v 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 obou těchto látek. Uvedeným postupem se dosáhne zlepšení lisovatelnosti, ale i zlepšení dostupnosti léčiva z přímo lisovaných tablet.⁸

V posledních letech se také Avicel (samotný nebo v kombinaci s laktózou) s oblibou používá pro výrobu pelet. Především se takto uplatňuje Avicel PH 101 a Avicel PH 102. U pelet tvořených Avicel PH 101 bylo zjištěno, že dostupnost léčiva z lékové formy zvyšuje přídavek polyethylenglykolu (PEG 400).⁹

2.1.3. Využití mikrokrystalických celulózy v technologii tabletování

Přímé lisování

Mikrokrystalické celulózy jako velmi efektivní suchá pojiva umožňují přímé lisování, přičemž asi 70 – 80 % známých farmaceuticky účinných látek může být zpracováno touto technologií. Předpokladem pro přímé lisování je však vhodná krystalická forma léčiva a jeho větší procentuální podíl v tabletovině.

Přímé lisování spočívá v pouhém smísení práškových léčivých a pomocných látek a bezprostředním slisování této směsi na tabletovacích lisech upravených speciálně k tomuto účelu. Tabletovina určená k přímému lisování musí kromě suchého pojiva obsahovat pochopitelně i kluzné látky.

Suchá granulace

V případě, že přímé lisování za použití Avicelu není možné, ať již proto, že léčivo má aerofilní charakter nebo je amorfní – je velmi vhodné použít suchou granulaci (briketování, tj. výroba tablet z briketovaného granulátu). V tomto případě nejsou účinné látky vystaveny procesu vlhčení a tepelné expozici. Po smísení léčiva s Avicelkem jsou vytvořeny brikety, které jsou následně rozemlety na granulát. Ke granulátu se poté přimísí další podíl Avicelu a v případě potřeby i klouzadla a antiadheziva. Poté již může proběhnout vlastní lisování tablet.

Vlhká granulace

Tato technologie je nejpoužívanější, neboť zde Avicel zvyšuje jednotnost zrn granulátu a zároveň se snižuje množství jemného podílu. Avicel je přidáván buď ke směsi léčiv a pomocných látek před granulací, anebo je jedna jeho část inkorporována do vnitřní a další část pak do vnější fáze granulátu. V případě inkorporace do vnější fáze se Avicel přidává spolu s klouzadly a rozvolňovadly.^{10,11}

2.1.4. Typy mikrokrystalických celulózy a ostatní testované látky

A) AVICELY

Jednotlivé Avicely se od sebe liší odlišujícím označením, které vypovídá o velikosti částic a obsahu vlhkosti daného typu Avicelu.

Avicel PH 101

Jedná se o Avicel, který se nejčastěji používá při přímém lisování tablet (suché pojivo) a při vlhké granulaci pro zlepšení lisovatelnosti, pevnosti a rozpadavosti tablet. Dále se uplatňuje jako nosič pro suché extrakty a jako pojivo při dražování. Má částice o velikosti 50 μm a obsah vlhkosti 5 %.³

Avicel PH 102

Tento typ Avicelu má podobné vlastnosti jako Avicel PH 101, avšak velikost jeho částic je téměř dvojnásobná, čímž při jeho použití dochází ke zlepšení sypnosti práškových látek. Používá se jako suché pojivo při přímém lisování, látka zlepšující sypnost při

plnění želatinových tobolek, popř. jako nosič pro suché extrakty. Spolu s hydroxypropylcelulózou byl použit pro výrobu tablet do dutiny ústní s pomalým rozpadem.⁶ Velikost částic je 100 µm a obsah vlhkosti 5 %.³

Avicel PH 103

Tento typ Avicelu má snížený obsah vlhkosti, a proto je ideální pro zpracování materiálů vůči vlhkosti citlivých. Používá se jako pojivo při přímém lisování a plnivo, které zamezuje „uzavření vzduchu“. Velikost částic je 50 µm, ale obsah vlhkosti jen 3 %.

Avicel PH 105

Jde o Avicel s nejmenší velikostí částic, a proto našel 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 smísen s Avicel PH 101 nebo PH 102. Používá se i při plnění želatinových tobolek a jako základ zásypů. Velikost částic je 20 µm při obsahu vlhkosti 5 %.^{2,3}

Avicel PH 112, Avicel PH 113

Tyto Avicely mají nejnižší obsah vlhkosti (1 %). Používají se především jako suché pojivo při přímém lisování a jako látka zvyšující sypnost při plnění želatinových tobolek.³

Avicel PH 200

Tento typ Avicelu má velikost částic přibližně 200 µm a obsah vlhkosti 5 %. Používá se především při přímém lisování a suché granulaci. Vyznačuje se velmi dobrou sypností, která snižuje hmotnostní variabilitu získaných částic na minimum.^{2,3}

Avicel PH 301

Přestože tento typ Avicelu má velikost částic stejnou jako Avicel PH 101, liší se od něj tím, že má vyšší sypnou hmotnost, což vede ke zvýšení jeho sypnosti. V důsledku toho

jsou pak dosahovány menší rozdíly v hmotnostní proměnlivosti výsledných tablet. S výhodou se uplatňuje při výrobě tablet menších rozměrů.^{3,6}

Avicel PH 302

Jeho sypaná hmotnost je identická s Avicalem PH 301, přičemž velikost částic je shodná s Avicalem PH 102.³ V důsledku toho se vyznačuje ještě větší sypaností než Avicel PH 301 a rozdíly v hmotnostní proměnlivosti tablet jsou menší. Používá se stejně jako Avicel PH 301 k výrobě tablet malých rozměrů.¹²

Avicel PH 102 SCG

Přibližná velikost částic je 130 μm a obsah vlhkosti asi 4 %.

Avicel RC 591

Vyrábí se sušením mikrokrystalické celulózy a sodné soli karboxymethylcelulózy. Používá se jako viskozifiant pro stabilizaci emulzí o/v.

Avicel CL 611

Zřejmě se jedná o podobný typ jako Avicel RC 591.¹² Oba Avicely se používají též jako pojivo pro výrobu pelet extruzí a sféronizací.

Avicel CE 15

Jde o směs mikrokrystalické celulózy (85 %) a guarové gumy (15 %). Používá se pro přípravu žvýkacích tablet.⁶

B) CEOLUS KG-802

Přestože je používání Avicelů velmi přínosné a rozšířené, výzkum a vývoj dalších typů mikrokrystalické celulózy nepřestává. Na trhu se tak objevil Ceolus KG-802, který použití mikrokrystalické celulózy ve výrobě tablet ještě více rozšířil, čímž umožnil její použití ve speciálních a komplikovaných případech. Ceolus KG-802 je derivát mikrokrystalické celulózy, jehož výroba je založena na technologii výroby Avicelů. Používá se především jako suché pojivo při přímém lisování. Lze jej však použít i jako

plnivo při vlhké granulaci.¹³ Jeho výhodou je, že umožňuje výrobu tablet vyznačujících se velmi nízkým oděrem a zpracování léčiv citlivých vůči tlaku (antibiotika, enzymy apod.).³

C) OSTATNÍ TESTOVANÉ LÁTKY

V této rigorózní práci byly kromě výše popsaných látek ze skupiny MCC (konkrétně Avicel PH 102, Avicel PH 200 a Ceolus KG-802) použity i látky odlišných vlastností (Emcompress, Mannitol 100 SD a Tablettose® 70).

Emcompress (dihydrát dihydrogenfosforečnan vápenatý)

Empirický vzorec je $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, molekulová hmotnost 172,09. Je to dobře tekoucí látka, bez chuti a zápachu, která se dodává pod firemním názvem Emcompress. Používá se především ve směsích na přímé lisování (účinná látka může tvořit 40 až 50 % tabletoviny). Není hygroskopický, jeho tokové a pojivové vlastnosti podporuje 0,5 až 0,75 % stearanu hořečnatého.¹⁴ Neměl by se však používat u léčivých látek citlivých na pH vyšší než 7. Jeho jistou nevýhodou je však abrazivní působení na trny a matrice tabletovaček.¹⁵

Mannitol 100 SD

Empirický vzorec je $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$, molekulová hmotnost 182,17. Je to bílý krystalický prášek bez zápachu. Má sladkou chuť srovnatelnou s glukózou. Patří mezi cukerné alkoholy odvozené od manosy. Práškový manitol má špatnou sypnost i lisovatelnost, proto se vyrábí granulovaný. Používá se především jako plnivo pro výrobu žvýkacích tablet vlhkou granulací, ale i jako sladidlo a boptnadlo pro lyofilizované preparáty.^{15,16}

Tablettose® 70

Tabletózá patří mezi disacharidy, má dobré sypné vlastnosti a lisovatelnost. Často se při výrobě tablet kombinuje s Avicelem. Zvláštním produktem je fluidně sušený monohydrát α -laktózy, který se vyrábí pod označením Super-Tab. Používá se v koncentracích asi 15 %. Produkt je kulovitého tvaru a obsahuje 80 až 90 %

monohydrátu laktózy a 10 až 20 % amorfni formy. Je málo citlivý vůči účinku mazadel, ale v závislosti na skladování neovlivňuje disoluci léčivých látek z tablet.¹⁵

2.1.5. Současný výzkum v oblasti mikrokystalických celulóz

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

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 Prosolv SMCC 90.⁴

Pro zlepšení sypnosti mikrokystalické celulózy na jedné straně, a zároveň zlepšení sypnosti laktózy na straně druhé, se velmi často při přímém lisování používají binární směsi těchto dvou pomocných látek. Kromě zlepšení výše uvedených parametrů dochází zároveň i ke zvýšení homogenity těchto směsí, a to i v případě, že obsahují léčivo.⁶ Pro zlepšení sypnosti přichází rovněž v úvahu i použití směsí některých typů Avicelů s různou velikostí částic.

Obdobně jako u jiných suchých pojiv, tak i v případě mikrokystalické celulózy má vlhkost velmi výrazný vliv na lisovatelnost. Např. u mikrokystalické celulózy Emcocel, skladované při 70 % relativní vlhkosti, byl zjištěn pokles výsledné pevnosti tablet.¹⁷

Mikrokystalické celulózy jsou obecně považovány za inertní pomocné látky v technologii tabletování. S využitím diferencniální scanovací kalorimetrie byly realizovány studie, které potvrdily kompatibilitu mikrokystalické celulózy s řadou pomocných látek.¹⁸

Při suché granulaci na válcovém kompaktoru bylo zjištěno, že rozdíly v hustotě částic mají mnohem větší vliv na rychlost disoluce než velikost částic.

Při lisování tabletovin, obsahujících mikrokystalickou celulózu, je velmi výhodné použití předlisování oproti jednorázovému lisování.¹⁹

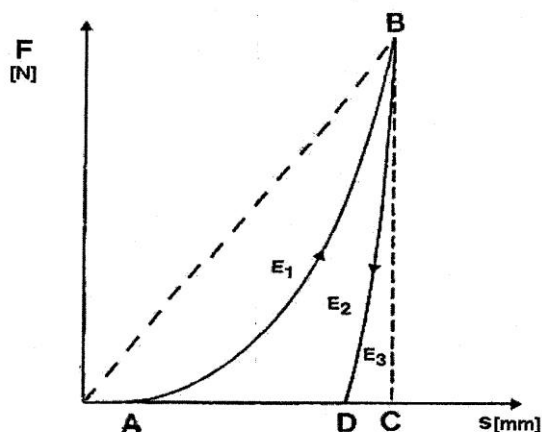
Další výhodnou vlastností mikrokystalické celulózy je její rozvolňovací účinnost. Při testování účinnosti rozvolňovadel bylo získáno následující pořadí: AC-Di-Sol > Kollidon CL > Primojel > mikrokystalická celulóza > laktóza.¹⁸

Mikrokrytalická celulóza resp. Avicel nachází použití i při formulaci zvláštních druhů tablet. Orální bioadhezivní tablety s řízeným uvolňováním didanosinu obsahovaly Avicel PH 112 jako plnivo, rychlost uvolňování byla řízena polymery jako je např. polyethylenglykol (Polyox WSRN-303) nebo hydroxypropylmethylcelulóza (Methocel K4M). Jako kluzná látka byl použit mastek a stearan hořečnatý.²⁰

Avicel PH 101 může být použit i při formulaci plovoucích matricových tablet (doba setrvání tablety v žaludku činí 4 hodiny) nebo pro výrobu matricových retardet. Retardace je dosaženo hydroxypropylmethylcelulózou (10–40 %) nebo směsí hydroxypropylcelulózy a sodné soli karboxymethylcelulózy.⁶

2.2. Lisovací proces z pohledu energetické bilance

Práci lisování vyjadřuje závislost mezi dráhou horního trnu a jeho lisovací silou (obr. č. 1.) Hovoříme zde o záznamu zv. *síla–dráha*.



Obr.č. 1: Záznam síla – dráha

Záznam síla–dráha je využíván ke studiu průběhu lisovacího procesu. Je zde porovnávána vložená energie s lisovatelností tabletoviny.²¹ Hodnocení lisovatelnosti ze záznamu síla–dráha je výhodné, neboť je podchycena jak plastická, tak elastická složka deformace, a to tím, že celý lisovací proces je snímán kontinuálně.²²

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 k dosažení maxima, tzn. k vytvoření výlisku, pak rychle klesá k výchozí hodnotě. Skutečný experimentálně zjištěný průběh je odlišný a vyjadřují ho křivky **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, která je podmíněna vlastnostmi lisovaného materiálu.

Křivku vyjadřující práci lisování lze použít k posouzení lisovatelnosti tabletoviny a k určení optimálního lisovacího tlaku. Čím větší je odchylka experimentálně zjištěné křivky od teoretického průběhu, tím horší je lisovatelnost tabletoviny.²³

Na obr. č. 1 plná čára znázorňuje 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 jako 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 vymezena sestupnou větví záznamu a pomocnou kolmicí z bodu **B** k ose značící dráhu, představuje energii E_3 akumulovanou po dobu lisování tabletou, která se pak zpětně při poklesu lisovací síly předává lisovacímu trnu. Jedná se o energii vynaloženou na elastickou deformaci.

Součet všech tří energií $E_1 + E_2 + E_3$ dává energii E_{\max} , tedy celkovou energii vynaloženou během lisování.²²

Ke zjišťování energií lisování se používá excentrický tabletovací lis, rotační tabletovací lis nebo přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tahu a tlaku.

Zjišťování energií lisování má význam pro výběr složení tabletoviny na základě porovnání energií lisovacího procesu, dále pro zjištění vztahu mezi plasticitou a elasticitou, pro zjištění energeticko-pevnostního parametru a lisovatelnosti (parametru E_2).²¹

2.2.1. Teorie vzniku tablet

Základním procesem výroby tablet je tvarování lisováním. Teorie vzniku tablet je založena na teorii plastické deformace tabletoviny během lisování. Při lisování se využívá schopnost diskretních, volně nasypných práškovitých částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.

Lisovatelnost je poměrně složitá vlastnost sypaného materiálu, kterou lze vysvětlit plastickou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním částic. Tyto pochody probíhají v materiálu v průběhu působení lisovací síly.

Lisovatelnost tabletovin ovlivňuje několik faktorů:

- tvar krystalů – důležitý je pravidelný tvar; dobře se lisují látky patřící do kubické soustavy
- velikost částic a zrn – optimum leží v rozmezí 0,25 až 0,30 mm a obsah prachu by neměl překročit 15 %
- pórovitost – příliš porézní granulát se lisuje obtížněji
- teplota tání léčivé látky – materiály s nižší teplotou tání se při nízkých lisovacích tlacích plasticky deformují a lepí se na matrice a trny; k materiálům jejichž teplota tání je nižší než 75°C je třeba přidat vhodná plniva, která teplotu tání zvyšují
- vlhkost – určitý obsah vlhkosti v tabletovině je pro dobrou lisovatelnost nezbytný, neboť při příliš nízkém obsahu vlhkosti dochází k tzv. víčkování tablet (tablety se po vylisování podélně rozpadnou)

Lisování tablet probíhá ve čtyřech základních stádiích:

1. *Počáteční stádium* – Tabletovina je volně nasypána do matrice, horní trn je v kontaktu s povrchem tabletoviny.

2. *Stádium zhutnění* – Dochází ke změnám v prostorovém uspořádání částic díky počátečnímu působení lisovací síly, vyplňuje se interpartikulární prostor mezi částicemi a zmenšuje se vzdálenost mezi nimi. Během této fáze lisování většinou nevznikají výlisky s potřebnou pevností, neboť dochází pouze k vyplnění interpartikulárních prostor. Výlisky s dostatečnou pevností vznikají pouze u tabletovin s velmi dobrou lisovatelností.

3. *Stádium elastické deformace* – Toto stádium se též nazývá stádiem vratné deformace. Částice po vyplnění interpartikulárních prostor již nemohou ustupovat dále působící síle, zmenšují se jen intrapartikulární prostory a dochází ke zhušťování výlisku. Vzniká v něm napětí, jež je přímo úměrné lisovatelnosti dané látky. Atomy, ionty a molekuly získávají potenciální energii, a to až do určité hodnoty napětí, po tzv. mez elasticity. Pokud se v této fázi působení síly přeruší, vrátí se částice do původní polohy. Závislost zatěžování a odlehčování je lineární. U homogenních izotropních tuhých látek se

stádium elastické deformace vyjadřuje Hookovým zákonem, kde platí, že zatížení je úměrné odlehčení. Konstanta úměrnosti se označuje jako materiálová konstanta, tzv. Youngův modul pružnosti.

4. *Stádium plastické deformace* – Je charakterizováno trvalými ireverzibilními změnami a fixacemi tvaru tablety. Toto stádium se objevuje po překonání hranice elasticity. Atomy, ionty a molekuly opouští svá původní uspořádání. Může docházet i k drcení částic. Práce dodaná v této fázi lisování se spotřebovává na vyvolání změn krystalové mřížky, vytvoření nových mezipovrchů u rozdrčených částic a projevuje se také zvýšením teploty.

Uvedená stádia procesu lisování jsou považována za teoretická, protože farmaceutické materiály, které se lisují nejsou jednotné. Často se jedná o směsi léčivých a pomocných látek. Při působení tlaku se jednotlivé částice směsi chovají různě. Některé se nedeformují, ale pouze se prostorově uspořádají, jiné se deformují elasticky, jiné se drtí a deformují se i plasticky.^{24,25,26}

2.2.2. Výsledky studia záznamu síla – dráha

Jak již bylo zmíněno v kapitole 2.2., práci lisování vyjadřuje závislost mezi dráhou horního trnu a lisovací silou. Jedná se o záznam síla–dráha (viz. obr. č. 1 na str. 15), který se využívá ke studiu průběhu lisovacího procesu, kde se porovnává vložená energie s lisovatelností tabletoviny.²⁷

Záznam síla–dráha lze matematicky formulovat takto: $W = \int F \cdot ds$, kde

W - práce vynaložená při lisování [J.s]

F - lisovací síla [J]

d - dráha [s]

Práce lisování zahrnuje nejen práci potřebnou pro uspořádání částic, jejich deformaci, vznik vazeb mezi nimi, ale zahrnuje také práci spotřebovanou při tření na stěnách matrice.²⁴

Ze záznamu síla–dráha lze určit hodnoty jednotlivých energií E_1 , E_2 a E_3 . Jak již bylo zmíněno, E_1 je energie, která souvisí s předlisováním tablety a je závislá na hustotě tabletoviny. E_1 vyjadřuje energii "ztracenou" při tření mezi částicemi a při tření tabletoviny na stěnách matrice. E_2 je plastická energie, která je akumulovaná v tabletě

po jejím vylisování. Je to nejdůležitější parametr procesu lisování. E_3 je elastická energie uvolněná z tablety po jejím vylisování. Čím je tato hodnota větší, tím více tableta po vylisování dilatuje. Je to tedy energie "ztracená" elastickou deformací výlisku.^{26,28}

Zhodnocením záznamu síla–dráha je možné získat několik parametrů, které lze dále využít k hodnocení lisovatelnosti tabletovin. Několik takových parametrů je uvedeno v následujícím textu.

Lisovací energie – E_{lis}

$$E_{lis} = E_2 + E_3 \quad [J]$$

E_{lis} je energie, která se během lisovacího procesu nakumuluje do tablety. Pro potřeby praxe je potřebné energetické parametry vztáhnout na mechanickou odolnost tablet. Za tímto účelem byl zaveden energeticko–pevnostní parametr (EPP), který vyjadřuje kolik energie je zapotřebí k získání tablety o pevnosti 1Mpa. Je vyjádřen vztahem:

$$EPP = E_{lis} / RP \quad [J/MPa]$$

Energetický poměr – EV

$$EV = E_2\% / E_1\% \cdot E_3\%$$

Energetický poměr je také někdy nazýván jako tzv. Dürrova veličina. Říká nám, že prášek je lehce slisovatelný, když E_2 v porovnání s E_1 a E_3 je velká.^{27,29}

Parametr plasticity (plasticita) – PP

$$PP = (E_2 / E_2 + E_3) \cdot 100 \quad [\%]$$

Hodnota plasticity závisí do značné míry na použité lisovací síle. Zjednodušeně lze říci, že když je stlačovaná substance lehce stlačitelná, pak je hodnota plasticity velká.^{24,30}

Parametr plasticity nám poskytuje numerické hodnoty, které je možno mezi různými druhy materiálů pohodlně porovnávat. Příkladem mohou být hodnoty získané výpočtem z tohoto vzorce při porovnání Avicelu PH 102, Emcompressu a manitolu. Hodnota pro manitol byla nejnižší, z čehož můžeme usuzovat na jeho nejhorší lisovatelnost.²⁹

Parametr elasticity (elasticita) – PE

$$PE = (E_3 / E_2 + E_3).100 \quad [\%]$$

Mezi parametrem plasticity a elasticity existuje vztah: $PP = 100 - PE \quad [\%]$ ⁶

Vyšší hodnoty elastické energie, a tím i PE způsobují dilataci tablet po slisování a tendenci tablet k víčkování.

Jiným možným vyjádřením elasticity je i vyjádření, které využívá dráhu horního lisovacího trnu podle následujícího vztahu:

$$PE = (s_{\max} - s_{0d} / s_{\max} - s_0). 100 \quad [\%], \text{ kde}$$

s_{\max} - maximální dráha horního lisovacího trnu

s_0 - dráha horního lisovacího trnu při počáteční zaznamenané síle

s_{0d} - dráha horního lisovacího trnu po skončení lisovacího procesu při poklesu lisovací síly na hodnotu nula³¹

Rezistenční faktor - K

$K = \Delta \log p / \Delta \log \rho$, kde p - lisovací tlak

ρ - zdánlivá hustota

K faktor lze určit ze záznamu síla–dráha, a je také znám jako tzv. rezistence k lisování. Podle hodnoty K faktoru lze určit lisovatelnost materiálů. Příkladem může být hodnota K faktoru pro Avicel PH 101 a Kollidon 30, která je menší než 4, z čehož vyplývá, že jsou to materiály dobře slisovatelné. Zatímco hodnota K faktoru větší než 4 signalizuje materiály obtížně slisovatelné (příkladem může být hydroxypropylmetylcelulóza – HPMC 2910).³²

Hodnoty plasticity i elasticity jsou ovlivňovány použitým lisovacím tlakem.³¹

Ze záznamu síla–dráha je tedy možné získat a odvodit mnoho parametrů, které umožňují předpovědět vlastnosti farmaceutických prášků a jejich směsí z hlediska lisovatelnosti a pevnosti tablet.

V závěru této kapitoly bych ještě zmínila vliv rychlosti lisování na lisovací proces. Je zřejmé, že rychlost lisování má vliv na průběh všech fází lisování a ve většině případů také na pevnost výlisků. Obecně platí, že čím větší význam má deformace v mechanismu zpevnění tuhé látky, tím více bude její lisovatelnost ovlivněna rychlostí

lisování. Tak např. u mikrokrystalické celulózy má rychlost lisování významný vliv na kvalitu výlisků, zatímco u hydrogenfosforečnanu vápenatého, který formuje výlisky drcením částic, se vliv rychlosti lisování neprojevuje.³³

Mikrokrystalická celulóza vytváří extrémně pevné tablety a deformuje se plasticky. Radiální pevnost v tahu u tablet z mikrokrystalické celulózy klesá s rostoucí rychlostí lisování, což je způsobeno tím, že k vytvoření vazeb mezi částicemi je se vzrůstající rychlostí lisování méně času. Naopak paracetamol je obtížně lisovatelný a deformuje se elasticky. Optimální směs dvou prášků s ohledem na radiální pevnost, křehkost a absenci víčkování tablet byla zvolena směs mikrokrystalické celulózy a paracetamolu 50:50. Tato směs vykazuje plasto–elastické chování.^{34,35}

Rychlost zpevnění výlisku se řídí rychlostí pohybu razidla, která se vypočítá ze změny jeho polohy za časovou jednotku.³³

2.3. Úkol práce

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

1. Vypočítat hodnotu lisovací síly potřebnou k tvorbě tablety tak, aby radiální pevnost tablet nalisovaných ze všech testovaných plniv byla 0,5 MPa.
2. Zjistit vliv typu plniva na parametr lisovacího procesu E_2 .
3. Zjistit vliv typu plniva na parametr D drtícího procesu.
4. Zjistit vztah mezi parametry DE a D .
5. Zjistit vztah mezi parametry E_2 a DE .
6. Zjistit vliv typu plniva na parametr DI .

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Použité suroviny

Název: Ceolus KG-802

Výrobce: Asahi Kasei chem. corp., Tokyo, Japan

Č. šarže: K3B1

Název: Avicel PH 102

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

Č. šarže: 40144

Název: Avicel PH 200

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

Č. šarže: 921C

Název: Pearlitol 100 SD - Mannitol

Výrobce: Pharmaceutical Faculté, Lestrem

Č. šarže: 746065

Název: Tablettose® 70

Výrobce: Meggle AG, BG Excipients & Technology, Wasserburg, Germany

Č. šarže: 0307

Název: Emcompress

Výrobce: Penwest Pharmaceuticals Co, Surrey, UK

Č. šarže: neuvedeno

3.2. Použité přístroje a zařízení

Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH, Ulm, Germany

Popis: Zařízení vyvíjí sílu v tlaku a tahu v rozsahu od 0 do 50 KN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Vzdálenost čelistí mezi něž se vkládá lisovací přípravek se dá libovolně měnit. Přístroj byl použit pro lisování tablet a po výměně hlavice bylo možno přístroj použít rovněž pro měření síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety.

Lisovací přípravek

Výrobce: Adamus HT, Štětín, Polsko

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

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 na lisu T1-FRO 50

Z jednotlivých testovaných plniv byly odváženy navážky ± 3 mg pro přípravu válcovitých tablet bez fazet o průměru 13 mm. Do matrice uložené v plášti byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován zajišťovací částí. Poté byla do matrice kvantitativně přenesena testovaná látka, mírně sklepána a do matrice byl zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu T1-FRO 50. Následně byl přístroj zapnut a horní trn se pohyboval směrem dolů. Vzdálenost čelistí byla nastavena na 113 mm a měření bylo provedeno při tomto nastavení:

rychlost cyklu 30 mm/min

síla předzatížení 2 N

rychlost předzatížení 10 mm/s

Po dosažení požadovaného lisovacího tlaku se horní čelist začala automaticky vzdalovat. Po vyjmutí lisovacího přípravku byla odstraněna zajišťovací součást a tableta se tlakem na horní lisovací trn vytlačila.

Nejdříve bylo od každého testovaného plniva vylisováno 16 tablet, a to tak, že každé 4 tablety byly lisovány při jiné lisovací síle. Tyto předpokusy byly provedeny za účelem výpočtu lisovacích sil pro následující pokusy.

Konkrétní zvolené lisovací síly pro daná plniva byly:

Avicel PH 102 – 2,3,4,5 KN

Avicel PH 200 – 2,3,4,5 KN

Ceolus KG-802 – 2,3,4,5 KN

Tablettose® 70 – 9,12,15,18 KN

Mannitol 100 SD – 7,12,15,18 KN

Emcompress – 12,15,18,21 KN

Poté bylo v následujících pokusech od každého testovaného plniva vylisováno dalších 20 tablet při lisovacích silách, které byly vypočteny na základě provedených předpokusů.

Konkrétní vypočtené lisovací síly pro daná plniva byly:

Avicel PH 102 – 2850 N

Avicel PH 200 – 2270 N

Ceolus KG-802 – 1610 N

Tablettose® 70 – 10270 N

Mannitol 100 SD – 6720 N

Emcompress – 9200 N

K přístroji byl připojen počítač, který po dolisování každé skupiny tablet testovaného plniva vyhotovil protokol. Pro ukázkou je na obr. č. 1 na str. 32 na konci experimentální části uveden protokol záznamu lisování 20 tablet (pro Avicel PH 102) získaný absolutní metodou záznamu, včetně zvětšené detailní křivky záznamu lisování pro jednotlivou tabletu (obr. č. 2, str. 33). Protokol nám poskytl údaje o maximální použité lisovací síle F_{\max} , dráze posunu lisovacího trnu během lisování L_{\max} , energiích E_1 , E_2 , E_3 , o celkové energii spotřebované během lisování E_{lis} , která je součtem těchto energií a o energetické bilanci lisování EP. Počítač dále vypočítal průměrné hodnoty těchto parametrů v rámci každé měřené skupiny a poskytl nám jejich celkové statistické zpracování.

3.5. Výpočet parametrů mechanické odolnosti tablet a destrukčního indexu

Pro grafické a statistické zpracování výsledků byl použit program Origin Professional 6.0.

Jak již bylo uvedeno v kapitole 3.3. byly nejdříve provedeny předpokusy za účelem zjištění lisovací síly LS, kterou je třeba u každého testovaného plniva při přípravě tablet vyvinout, aby radiální pevnost vzniklých tablet byla 0,5 Mpa. Z tohoto důvodu bylo tedy od každého plniva v předpokusech nalisováno celkem 16 tablet tak, že každé 4 tablety byly lisovány jinou lisovací silou. Poté byly u každých 4 tablet změřeny rozměry a provedena destrukční zkouška. Z naměřených hodnot drtících sil byla pro každé 4 tablety testovaného plniva vypočtena radiální pevnost RP dle vztahu: $RP = 2F / \pi \cdot d \cdot h$, kde RP = radiální pevnost [MPa]

F = drtící síla [N]

d = průměr tablety [mm]

h = výška tablety [mm]

Hodnoty RP a LS pro všechny tablety daného plniva jsou uvedeny v **tab. č. 1 až 6**. Poté byly na základě těchto hodnot sestrojeny **grafy č. 1 až 6**, kde na ose x jsou hodnoty LS [N] a na ose y hodnoty RP [MPa]. Výsledkem bylo získání šesti přímk (pro každé testované plnivo) obecné rovnice: $y = a + b \cdot x$, kde y = radiální pevnost [MPa]

x = lisovací síla [N]

a, b = parametry přímky

Po dosazení hodnoty $y = 0,5$ do této rovnice bylo možno vypočítat LS, kterou je třeba vyvinout, aby RP tablet odpovídala 0,5 Mpa. Vypočtené hodnoty lisovacích sil byly použity pro vlastní pokusy (konkrétní vypočtené hodnoty pro 20 tablet nalisovaných od každého testovaného plniva jsou uvedeny na str. 26).

Co se týče destrukčních zkoušek, tak z údajů popisujících grafický průběh destrukce tablety byl nejdříve vyhledán počátek a konec destrukce (lom). Poté byly údaje převedeny na grafické vyjádření a byla linearizována vzrůstající část grafu, která odpovídá nárůstu drtící síly. Pro každou tabletu bylo zaznamenáno několik hodnot sloužících 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 [mJ = N.mm]

Vzhledem k tomu, že tablety při provádění destrukční zkoušky vykazovaly lom probíhající ve směru zatíženého průměru (tj. lámaly se na dvě identické poloviny), bylo možno hodnoty destrukční síly za pomoci rozměrů tablet přepočítat na mez pevnosti v tahu tj. radiální pevnost RP (podle již výše uvedeného vztahu).

Přístroj automaticky z výsledné křivky určil deformační energii DE, tj. práci, kterou je třeba vykonat ke změně tvaru, rozpadu tablety. Z této hodnoty je možné vypočítat objemovou deformační energii – ODE. Je to deformační práce přepočtená dle vztahu:

$$ODE = DE / V , \text{ kde } ODE - \text{objemová deformační energie [mJ/mm}^{-3}\text{]}$$

$$DE - \text{deformační energie [mJ]}$$

$$V - \text{objem tablety [m}^3\text{]}$$

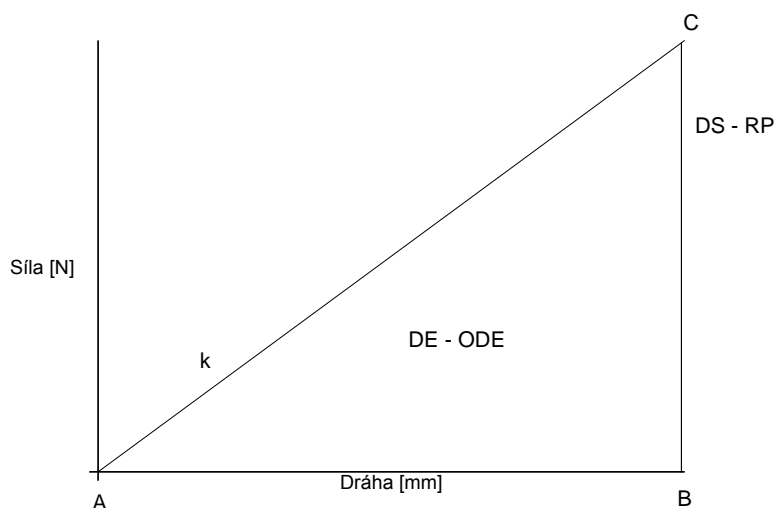
Pro objem tedy platí : $V = \pi \cdot r^2 \cdot h$, kde r – poloměr tablety [mm]

$$h - \text{výška tablety [mm]}$$

Pokud místo poloměru dosadíme průměr tablety ($d = 2r$), dostaneme výsledný vztah pro výpočet ODE:

$$ODE = 4DE / \pi \cdot d^2 \cdot h$$

Proces drcení tablet je tedy možné vyjádřit těmito parametry na uvedeném schématu:



Toto schéma určuje vztah drtící síly DS a dráhy čelistí D drtícího zařízení. Základním a běžně používaným parametrem je drtící síla. Jedná se o sílu při které dochází k destrukci tablety. Z dané hodnoty drtící síly lze vypočítat radiální pevnost RP, což je drtící síla přepočtená na výšku a průměr tablety, a která působí kolmo na osu tablety.

Vedle těchto dvou parametrů je možno použít také dalších parametrů, které vycházejí ze záznamu síla – dráha. Jedná se o dráhu D (vzdálenost mezi body A – B), dále hodnotu k (směrnice přímky AC), plochu pod přímkou AC, která se značí jako deformační energie DE. Tuto deformační energii lze přepočíst na objem tablety V, čímž získáme objemovou deformační energii ODE.

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

$DI = DE / E_2$, kde DI – deformační index

DE – destrukční (deformační) energie [mJ]

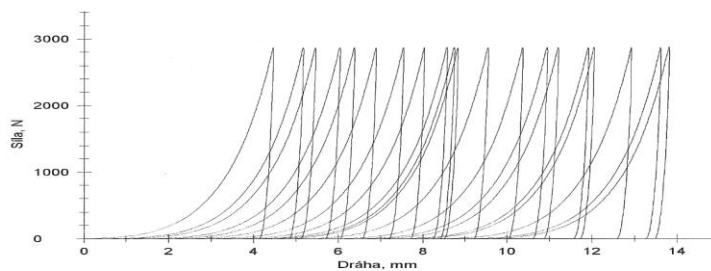
E_2 – plastická energie [J]

Získané hodnoty DI pro jednotlivá testovaná plniva jsou uvedeny v **tab. č. 10** a **grafu č. 11a)** a **11b)**. Provedení t-testu nám umožnilo zjistit významnost rozdílu mezi hodnotami parametru DI u testovaných plniv (výsledky jsou uvedeny v **tab. č. 11**).

Zk. parametry:Zákazník :
Zkoušel(a) :Materiál : Avicel 102
Zkušební systém : Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčnik Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN**Výsledky:**

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	k kN/mm
1	2872,99	4,46	3,657	2,461	0,283	6,40	2,74	57,13	89,69	-0,003
2	2867,61	4,67	3,949	2,454	0,288	6,69	2,74	59,02	89,50	0,013
3	2866,24	4,46	3,608	2,493	0,286	6,39	2,78	56,49	89,72	0,018
4	2868,96	4,53	3,746	2,472	0,282	6,50	2,75	57,63	89,76	0,005
5	2872,98	4,38	3,537	2,465	0,284	6,29	2,75	56,26	89,66	0,021
6	2868,75	4,39	3,556	2,465	0,279	6,30	2,74	56,45	89,82	0,014
7	2872,04	4,54	3,747	2,486	0,288	6,52	2,77	57,46	89,60	0,013
8	2870,91	4,54	3,800	2,456	0,264	6,52	2,72	58,28	90,29	0,011
9	2872,38	4,57	3,811	2,471	0,284	6,56	2,75	58,04	89,70	0,008
10	2873,53	4,24	3,369	2,441	0,283	6,09	2,72	55,29	89,61	0,036
11	2864,16	3,83	2,788	2,419	0,273	5,48	2,69	50,88	89,87	0,072
12	2869,77	4,04	3,062	2,448	0,282	5,79	2,73	52,87	89,67	0,063
13	2867,01	4,36	3,510	2,458	0,277	6,25	2,73	56,21	89,88	0,013
14	2869,07	4,44	3,606	2,474	0,284	6,36	2,76	56,67	89,71	0,010
15	2866,36	4,20	3,284	2,452	0,278	6,01	2,73	54,60	89,81	0,023
16	2869,03	4,41	3,572	2,465	0,283	6,32	2,75	56,52	89,71	0,000
17	2871,28	4,05	3,116	2,436	0,264	5,82	2,70	53,57	90,21	0,054
18	2866,19	4,43	3,605	2,478	0,261	6,34	2,74	56,83	90,47	0,012
19	2866,25	4,61	3,864	2,455	0,284	6,60	2,74	58,51	89,62	-0,007
20	2872,62	4,31	3,456	2,447	0,284	6,19	2,73	55,86	89,60	0,016

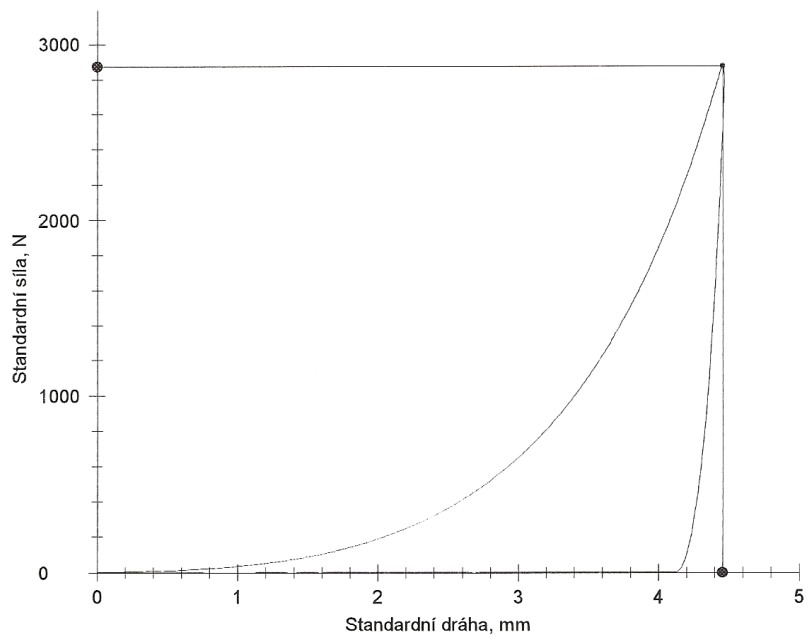
Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 20	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	k kN/mm
\bar{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. č. 1: Ukázka protokolu lisování pro dvacet tablet Avicelu PH 102



Obr. č. 2: Detailní křivka záznamu lisování pro jednu tabletu Avicelu PH 102

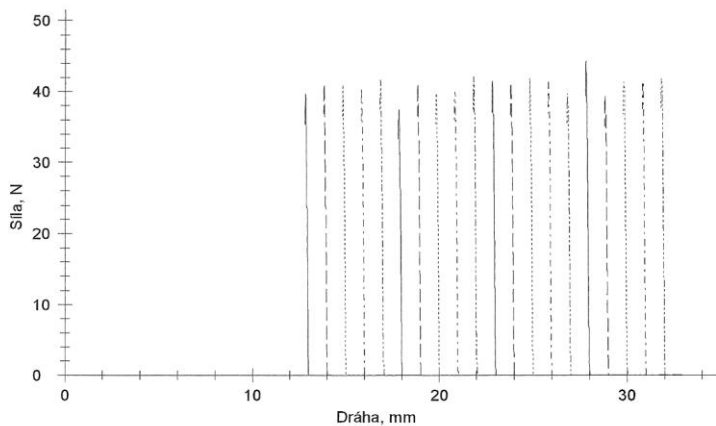
Zk. parametry:

Zákazník :
 Zkoušel(a) :

Materiál : Avicel PH 102
 Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
 Příčník Výrobní číslo: 156573

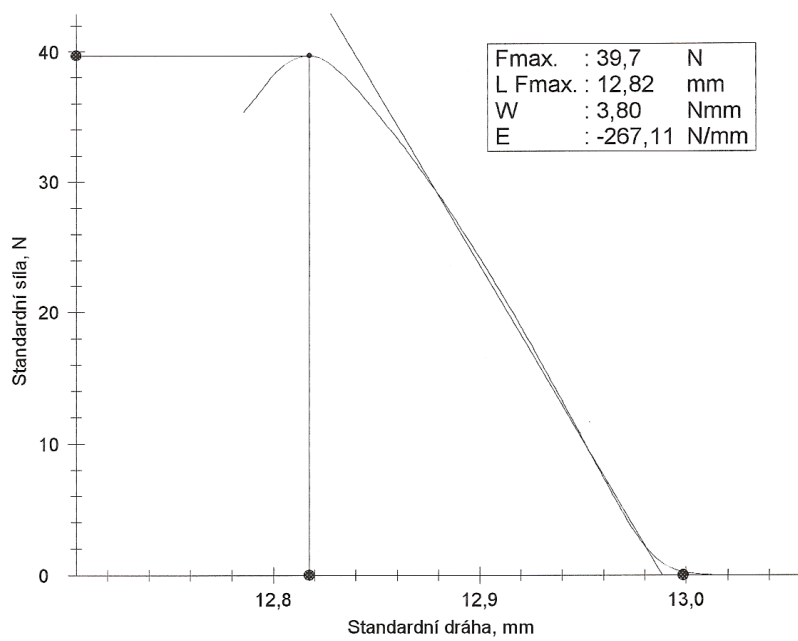
Výsledky:

Nr	L při Fmin mm	Fmax. N	L Fmax. mm	W Nmm	Δ LFmin -Fmax mm
1	13,00	39,7	12,82	3,80	0,181
2	13,02	41,1	12,81	4,43	0,212
3	13,00	40,9	12,81	4,35	0,197
4	13,02	40,6	12,81	4,35	0,208
5	13,04	41,6	12,83	4,29	0,210
6	13,01	37,4	12,81	4,03	0,197
7	13,01	41,0	12,81	4,25	0,194
8	13,01	39,7	12,81	4,22	0,196
9	13,07	39,9	12,81	4,28	0,260
10	13,93	42,1	12,81	4,62	1,125
11	13,02	41,5	12,81	4,53	0,210
12	13,00	41,2	12,80	4,44	0,198
13	13,01	41,8	12,80	4,64	0,211
14	13,00	41,4	12,80	4,60	0,206
15	13,02	39,7	12,81	4,27	0,205
16	13,05	44,2	12,79	5,10	0,258
17	13,02	39,4	12,81	4,10	0,207
18	13,06	41,3	12,80	4,68	0,259
19	13,01	41,4	12,81	4,17	0,201
20	13,02	41,8	12,81	4,58	0,215

Grafické záznamy zkoušek:**Statistika:**

Série n = 20	L při Fmin mm	Fmax. N	L Fmax. mm	W Nmm	E N/mm	Δ LFmin -Fmax mm
x	13,07	40,9	12,81	4,39	-255,60	0,258
s	0,20	1,4	0,01	0,28	8,57	0,205
v	1,57	3,38	0,06	6,41	-3,35	79,66

Obr. č. 3: Ukázka protokolu měření mech. odolnosti pro dvacet tablet Avicelu PH 102



Obr. č. 4: Detailní křivka záznamu měření mech. odolnosti pro jednotlivou tabletu Avicelu PH 102

4. TABULKY A GRAFY

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

RP	radiální pevnost tablety [MPa]
DS	drticí (destrukční) síla [N]
LS	lisovací síla [N]
d	průměr tablety [mm]
r	výška tablety [mm]
E_{lis}	lisovací energie (součet plastické a elastické energie) [J]
E_1	energie předlisování tablety [J]
E_2	plastická energie [J]
E_3	elastická energie [J]
E_{max}	celková energie lisování [J]
EP	energetický poměr [%]
L_{max}	dráha posunu lisovacího trnu během lisování [mm]
F_{max}	maximální použitá lisovací/destrukční síla [N]
k (protokoly)	rychlostní konstanta při lisování tablet [kN/mm]
r	korelační koeficient
W	práce lisovacího trnu vykonaná během drcení tablet [N.mm] (deformační energie)
ODE	objemová deformační energie [mJ/mm ³]
DE	deformační energie [mJ]
DI	deformační index
x	průměrná hodnota
s	směrodatná odchylka
C	Ceolus KG-802
T	Tablettose® 70
M 100	Mannitol 100 SD
A 102	Avicel PH 102
A 200	Avicel PH 200
E	Emcompress

4.2. Tabulky

Tab. č. 1: Hodnoty parametru LS a RP pro Avicel PH 102

L	LS	RP
Á		
T		
K		[MPa]
^		

Tab. č. 2: Hodnoty parametru LS a RP pro Avicel PH 200

L	LS	RP
Á		
T		
K		[MPa]
^		

Tab. č. 3: Hodnoty parametru LS a RP pro Ceolus KG-802

L	LS	RP
Á		
T		
K		[MPa]
^		

Tab. č. 4: Hodnoty parametru LS a RP pro Tablettosu® 70

L	LS	RP [MPa]
Á		
T		
K		
^		

Tab. č. 5: Hodnoty parametru LS a RP pro Emcompress

L	LS	RP [MPa]
Á		
T		
K		
^		

Tab. č. 6: Hodnoty parametru LS a RP pro Mannitol 100 SD

L	LS	RP [MPa]
Á		
T		
K		
^		

Tab. č. 7: Hodnoty parametru E_2 u testovaných plniv

LÁTKA	E_2 [J]	
A 102	2,46	0,017
A 200	2,9977	0,044
Ceolus	2,259	0,015
Tabletoza	3,063	0,036

Tab. č. 8: Hodnoty parametru D u testovaných plniv

LÁTKA	D [mm]	
		s
A 102	0,21184	0,021861
A 200	0,213	0,02
Ceolus	0,331	0,013
Tabletoza	0,073	0,007
Emcomp.	0,067	0,008
M 100	0,102	0,014

Tab. č. 9: Hodnoty parametru DE u testovaných plniv

LÁTKA	DE [$J \cdot 10^{-3}$]	
	x	s
A 102	4,39	0,28
A 200	5,33	0,41
Ceolus	10,79	0,59
Tabletoza	0,01	0,08

Tab. č. 10: Hodnoty parametru DI u testovaných plniv

LÁTKA	DI	
	x	s
A 102	$1,78313 \cdot 10^{-3}$	0,111535
A 200	$1,778864 \cdot 10^{-3}$	0,134378
Ceolus	$4,775122 \cdot 10^{-3}$	0,254632
Tabletoza	$0,228867 \cdot 10^{-3}$	0,019916
Emcomp.	$0,213722 \cdot 10^{-3}$	0,029116
M 100	$0,308353 \cdot 10^{-3}$	0,045182

Tab. č. 11: Významnost rozdílu mezi hodnotami parametru DI

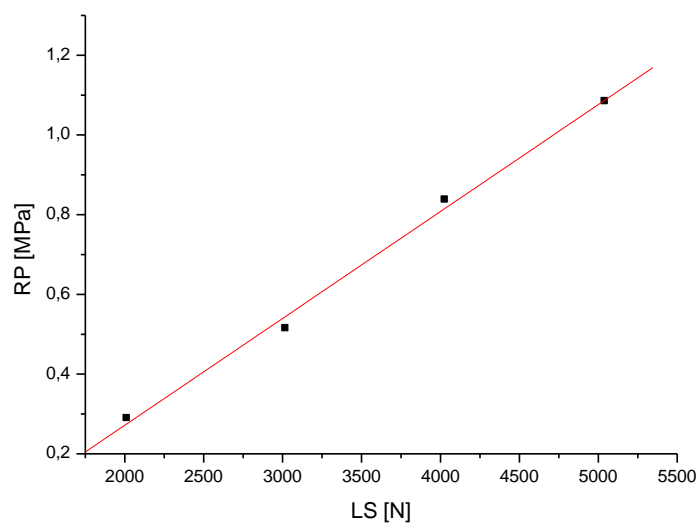
PORO VNÁV ACÍ SKUPI NA	PA RA ME TR t	P A R A M E T R P	VÝ ZN AM NÝ RO ZD ÍL
A-102	-46,9148	$3,00312 \cdot 10^{-35}$	ano
C-A200	-45,362	$1,05578 \cdot 10^{-34}$	ano
C-M	-75,288	$5,69838 \cdot 10^{-43}$	ano

4.3. Grafy

Graf č. 1: Vztah RP a LS pro Avicel PH 102

Avicel PH 102: $y = -0,26476 + 2,68206 \cdot 10^{-4} \cdot x$

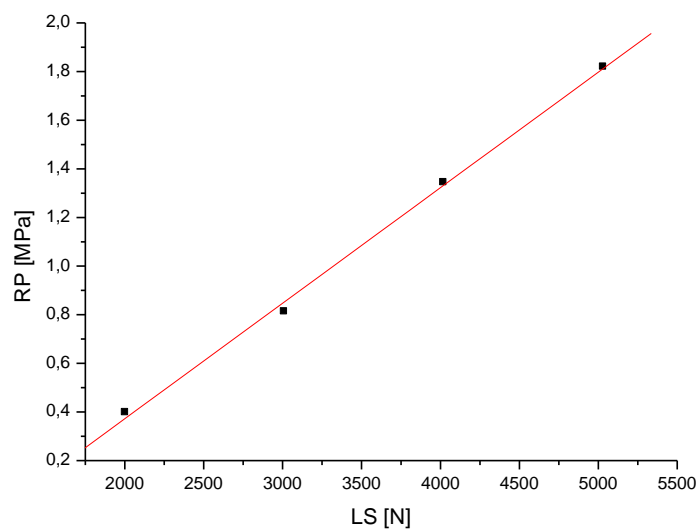
$r = 0,9978$, vypočítaná LS: **2851,39 N**



Graf č. 2: Vztah RP a LS pro Avicel PH 200

Avicel PH 200: $y = -0,57812 + 4,75128 \cdot 10^{-4} \cdot x$

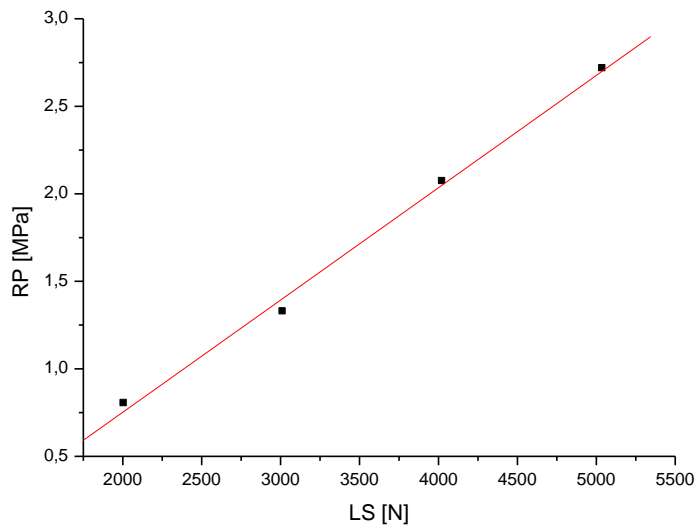
$r = 0,9989$, vypočítaná LS: **2269,11 N**



Graf č. 3: Vztah RP a LS pro Ceolus KG-802

Ceolus KG-802: $y = -0,53109 + 6,4153 \cdot 10^{-4} \cdot x$

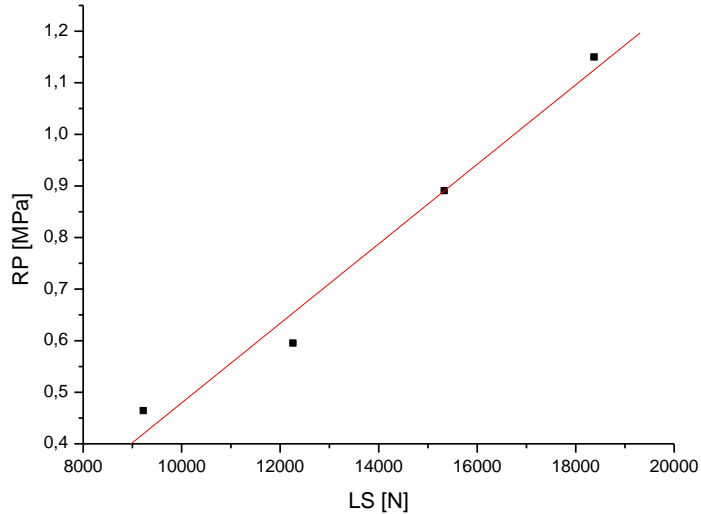
$r = 0,9980$, vypočítaná LS: **1607,24 N**



Graf č. 4: Vztah RP a LS pro Tabletose® 70

Tabletose® 70: $y = -0,29143 + 7,70873 \cdot 10^{-5} * x$

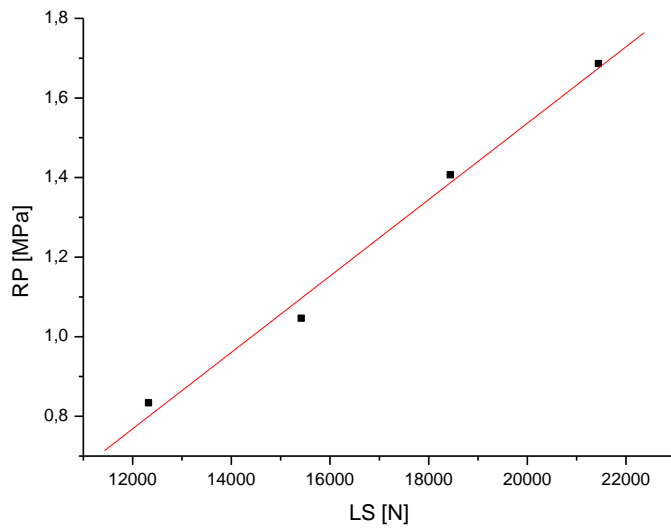
$r = 0,9893$, vypočítaná LS: **10266,70 N**



Graf č. 5: Vztah RP a LS pro Emcompress

Emcompress: $y = -0,38345 + 9,59979 \cdot 10^{-5} * x$

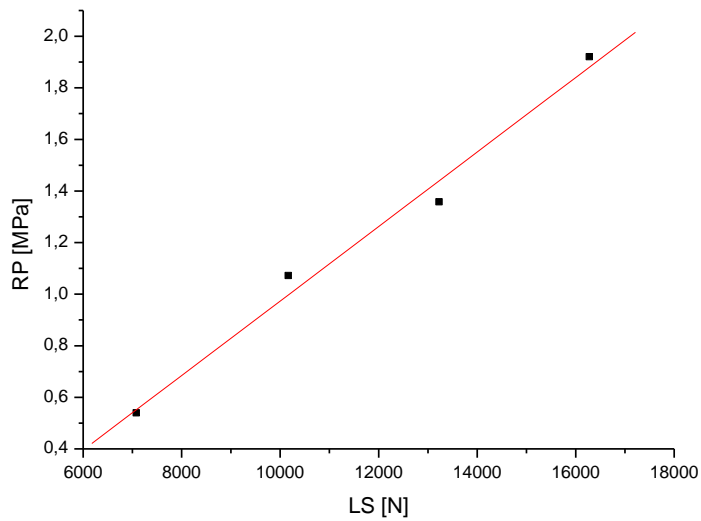
$r = 0,9951$, vypočítaná LS: **9202,81 N**



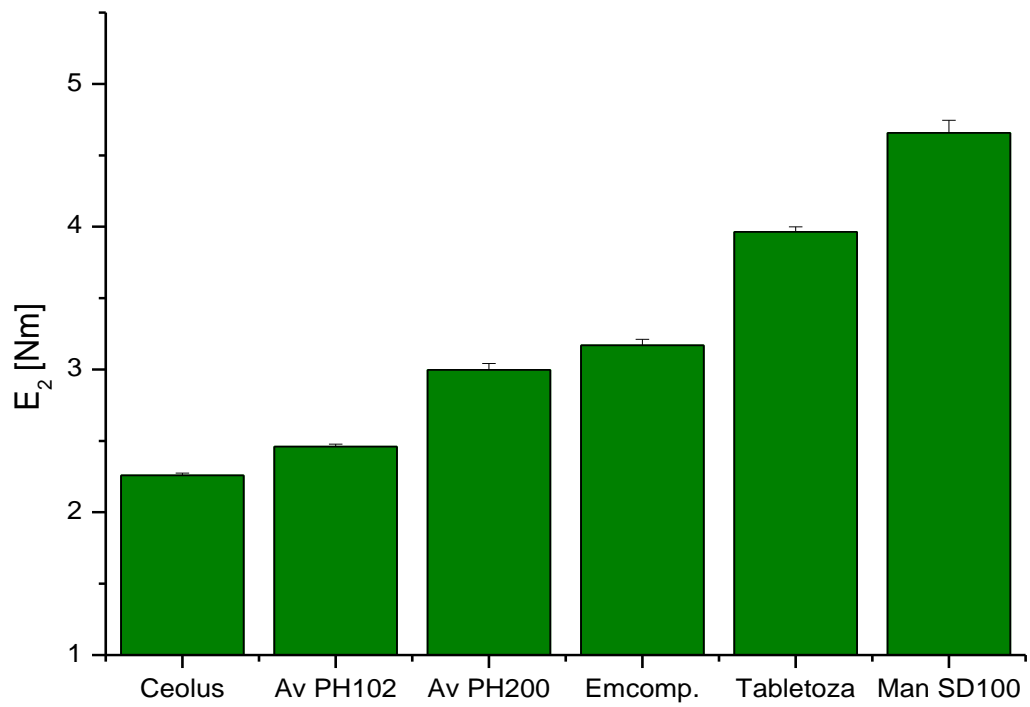
Graf č. 6: Vztah RP a LS pro Mannitol 100 SD

Manitol 100 SD: $y = -0,47138 + 1,44474 \cdot 10^{-4} \cdot x$

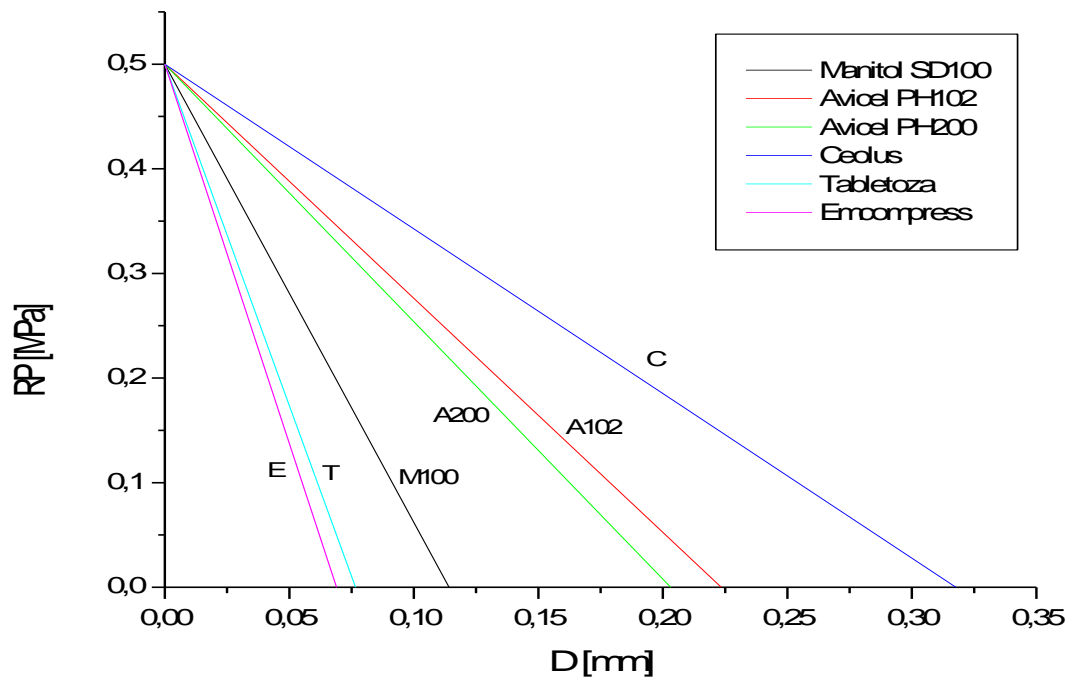
$r = 0,9929$, vypočítaná LS: **6723,56 N**



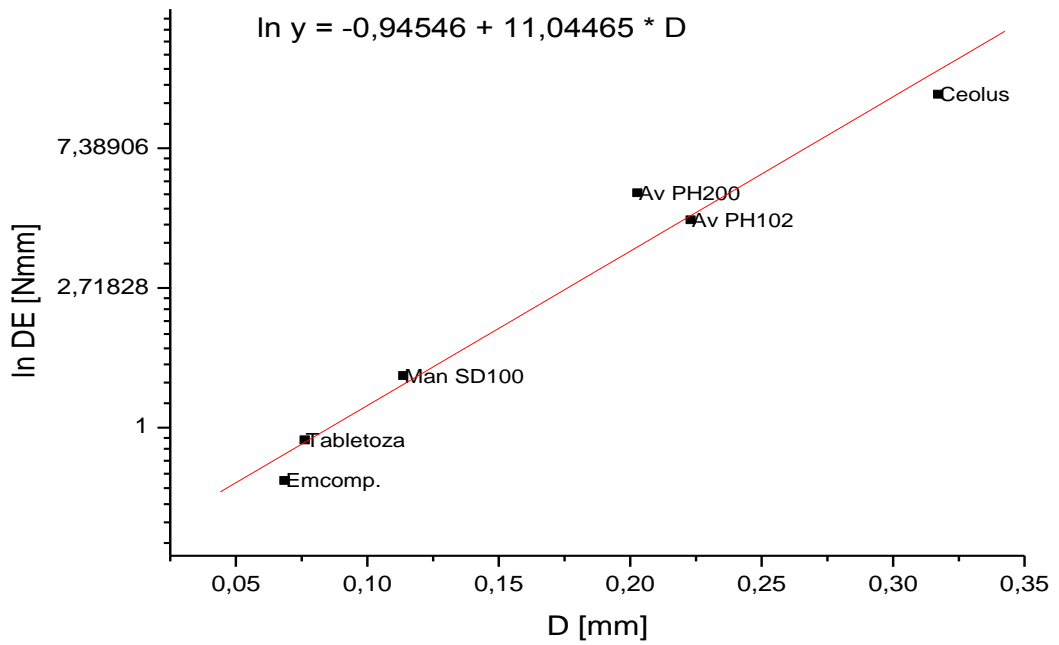
Graf č. 7: Hodnoty parametru E_2 u testovaných plniv



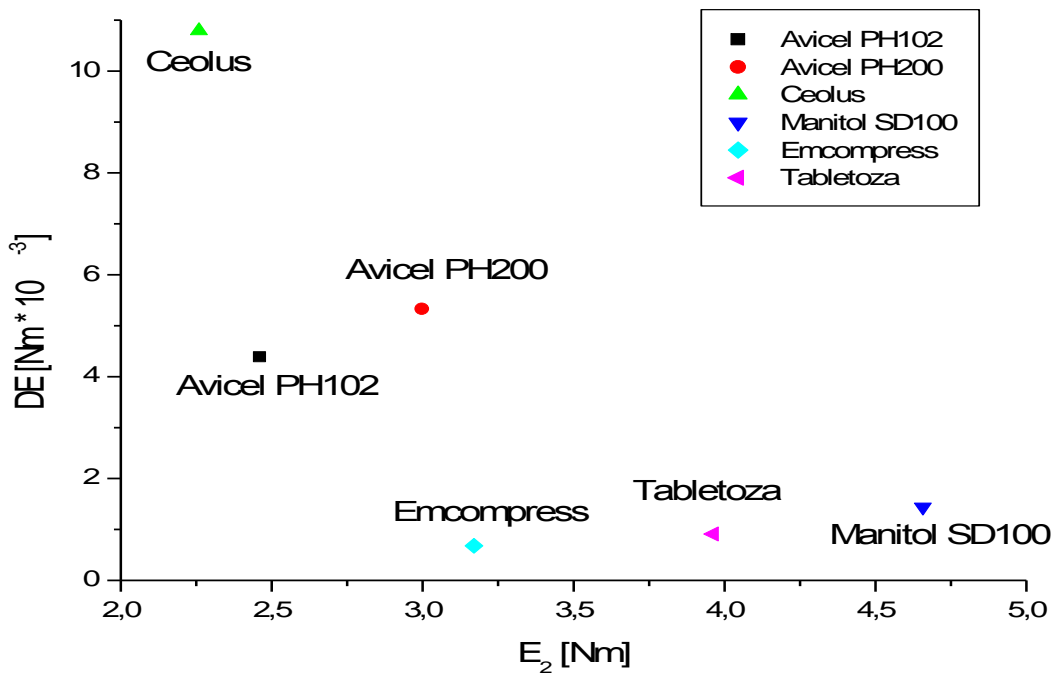
Graf č. 8: Hodnoty parametru D u testovaných plniv



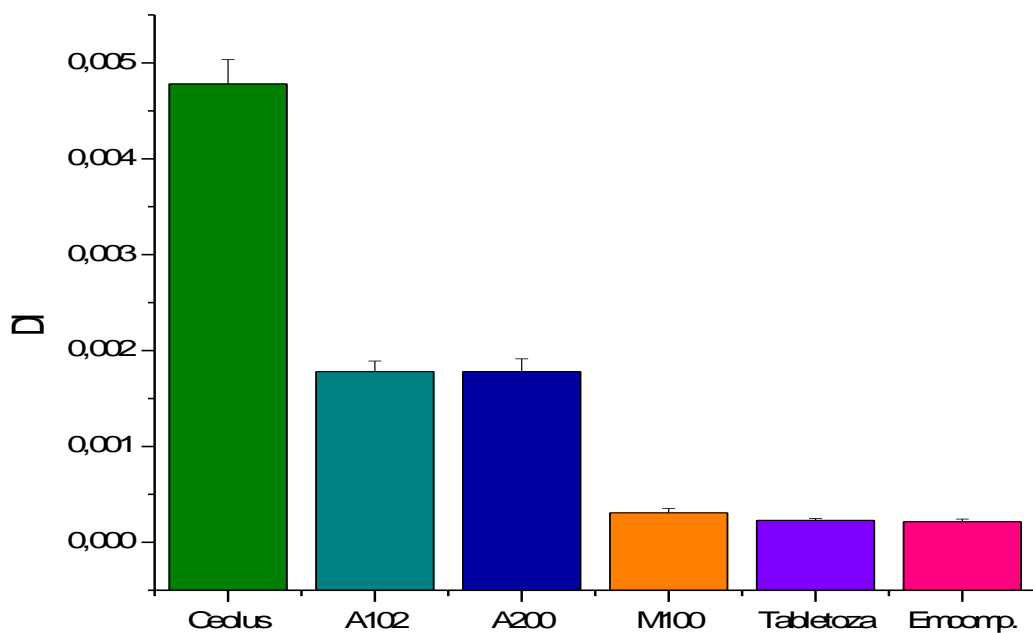
Graf č. 9: Vztah mezi parametrem DE a D



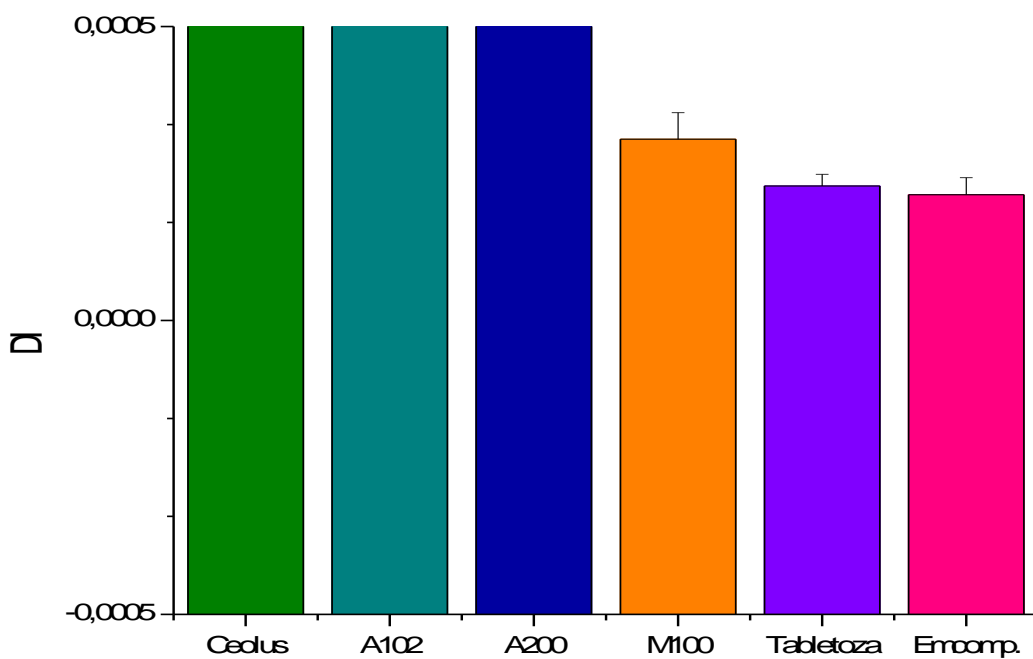
Graf č. 10: Vztah mezi parametry E₂ a DE



Graf č. 11a): Hodnoty parametru DI u testovaných plniv



Graf č. 11b): Hodnoty parametru DI u testovaných plniv



5. DISKUSE

1. Určení lisovací síly pro lisování tablet z jednotlivých plniv.

S ohledem na skutečnost, že tablety z vyrobených plniv měly mít radiální pevnost 0,5 MPa bylo třeba určit pro každou látku požadovanou lisovací sílu. Proto tedy byly provedeny předpokusy a získané výsledky jsou uvedeny v **tab. č. 1 až 6** a **grafu č. 1 až 6**.

2. Vliv typu plniva na parametr E_2 lisovacího procesu.

Energie E_2 je část lisovací energie, která se akumuluje během lisovacího procesu v tabletě. Parametry E_2 jsou znázorněny v **tab. č. 7** a na **grafu č. 7**. Z výsledků vyplývá, že nejnižší energii lisování mezi 2 až 3 J mají mikrokrystalické celulózy. Nejnižší energii vykazoval Ceolus KG-802, který má oproti ostatním mikrokrystalickým celulózám nejvyšší vnitřní hustotu primárních částic a zároveň částice Avicelů mají „deskovitý tvar“. Díky tvaru a hustotě vykonává lisovací trn při lisování nejkratší dráhu. Avicel PH 102 a Avicel PH 200 se pouze odlišují velikostí stmelených částic. Avicel PH 102 má velikost 100 μm a Avicel PH 200 200 μm . Nižší energie u Avicelu PH 102 je pravděpodobně dána zaujetím menšího objemu lisované látky v počátku lisovacího procesu. Vyšší hodnoty energie E_2 byly zjištěny u krystalických látek, tj. u anorganického fosforečnanu vápenatého, tabletózy a manitolu. Krystalické pomocné látky měly vyšší spotřebu energie také z toho důvodu, že v rámci lisovacího procesu docházelo k drcení částic, tj. procesu, který je energeticky velmi náročný.

3. Vliv typu plniva na parametr D drtícího procesu.

Získané výsledky jsou uvedeny v **tab. č. 8** a na **grafu č. 8**. Všechny přímky daného grafu vycházejí z $RP = 0,5$ MPa. Největších drah bylo docíleno u mikrokrystalické celulózy, podstatně nižších u manitolu, tabletózy a fosforečnanu vápenatého. Vlastní zhodnocení odolnosti bude provedeno v následující kapitole.

4. Vztah mezi parametry DE a D.

Teoreticky by se dalo předpokládat, že mezi parametrem D a parametrem DE je přímá úměra. Ze získaných výsledků (viz. **tab. č. 8** a **č. 9** a **graf č. 9**) ovšem vyplývá, že

vzájemný vztah není lineární, ale semilogaritmický. Vzájemný vztah mezi D a DE je vyjádřen rovnicí:

$$\ln DE = b + d \cdot D, \text{ kde } b = -0,94546$$

$$d = 11,04465$$

S ohledem na zjištěnou skutečnost je možno předpokládat, že nárůst síly při drcení nemá lineární charakter.

5. Vztah mezi parametry E_2 a DE.

Získané výsledky jsou v **tab. č. 7 a č. 9 a grafu č. 10**. Z daného grafického znázornění je možno navzájem pozorovat u jednotlivých látek množství akumulované energie v tabletě při jejím formování s její odolností před destrukcí. Z daného grafu vyplývá, že mikrokrystalické celulózy akumulovaly během výroby méně energie, naopak mají nejvyšší odolnost před destrukcí. Z grafu lze ovšem velmi těžko vyvodit obecnější závěry. Pro vlastní hodnocení byl proto zaveden nový parametr DI, který vyjadřuje podíl parametru DE k parametru E_2 . V obecné rovině nám říká jakou odolnost před destrukcí má tableta s udanou RP, která akumulovala při lisování 1 J energie E_2 .

6. Vliv typu plniva na parametr DI.

Získané výsledky jsou v **tab. č. 10 a na grafech č. 11a) a 11b)**. Nejvyšší hodnota parametru DI, to jest odolnost tablety při drtícím procesu před destrukcí, je u mikrokrystalických celulóz. Přitom Ceolus KG-802 má podstatně vyšší odolnost než Avicel PH 102 a PH 200. Přitom mezi oběma Avicely nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl (statisticky významné rozdíly mezi hodnotami parametru DI mezi testovanými plnivy jsou uvedeny v tab. č. 11). Z tohoto zjištění je zřejmé, že na parametr DI u mikrokrystalických celulóz má vliv pouze hustota primárních částic nikoli velikost částic. Pokud se jedná o ostatní modelové látky, parametr DI klesal v pořadí manitol, tabletóza a fosforečnan vápenatý. V **tab. č. 11** je uvedena významnost rozdílu mezi hodnotami parametru DI testovaných plniv po provedení t-testu.

6. ZÁVĚR

Z výsledků práce vyplývají tyto závěry:

- Polymerní mikrokrystalické celulózy (Avicel PH-102 a PH 200, Ceolus KG-802) akumulují při lisování méně energie než krystalický fosforečnan vápenatý, tabletóza a manitol (Emcompress, Tablettose® 70 a Mannitol 100 SD).
- Mikrokrystalické celulózy mají oproti tabletóze, manitolu a fosforečnanu vápenatém podstatně vyšší hodnotu parametru D, tj. mají vyšší odolnost tablet před jejich rozdrčením.
- Mezi parametrem D a DE je semilogaritmická závislost.
- Pro snadnější interpretaci vztahu mezi parametry DE a E_2 byl navržen parametr DI, tj. deformační index, který vyjadřuje podíl mezi parametry DE a E_2 .
- Nejvyšší hodnoty parametru DI byly zjištěny u mikrokrystalických celulóz, přičemž na hodnotu DI má vliv hustota primárních částic a nemá vliv velikost částic. Nižší hodnoty DI jsou u ostatních testovaných látek, přičemž parametr DI klesá v pořadí manitol, tabletóza a fosforečnan vápenatý.

7. LITERATURA

1. Český lékopis 1997. 2. díl, Praha, Grada Publishing a.s., 1997, s. 1318-1319
2. Chalabala, M. et al.: Technologie léků. 2. vydání, Praha, Galén, 2001, s.146
3. Kibbe, A.H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2000, s. 105-109
4. El-Shattawy, H.M., Kassen, A.: Pharmaceutical Industry. 44, 1982, s. 204
5. FMC Corporation, Avicel Department, Philadelphia, USA, Avicel Microcrystalline Cellulose in Direct Compression Tableting, Bulletin PH-9, 1975
6. Švecová, L.: Energetická bilance lisování směsí mikrokrytalických celulóz se sodnou solí karboxymethylcelulózy a stearanem hořečnatým (Diplomová práce), Hradec Králové, Univerzita Karlova, Fakulta farmaceutická, 2004, s. 20-33
7. Lahdenpaa, E. et al.: European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 43, 1997, s. 315
8. Tsai, T., Wu, J.S., Ho, H.O., Shen, M.T.: European Journal of Pharmaceutical sciences. 87, 1998, s. 117
9. Asy, P.B., De Low, M.F.: International Journal of Pharmaceutics. 148, 1997, s. 201
10. FMC Corporation, Avicel Department, Philadelphia, USA, Avicel PH, Bulletin PH-6/3, 1995
11. FMC Corporation, Avicel Department, Philadelphia, USA, Avicel PH 302, Bulletin PH 301/2, 1997
12. Siaan, M. et al.: Pharmazie 52. 1997, s. 564
13. Tulen, C.: Drug Development and Industrial Pharmacy. 24, 1998, s. 423
14. Kibbe, A.H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2000, s. 63
15. Řehula, M.: Pomocné látky pro výrobu tablet. Přednášky z farmaceutické technologie pro studenty 4. ročníku, Hradec Králové, Univerzita Karlova, Fakulta Farmaceutická, 2006
16. Kibbe, A.H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2000, s. 12-13

17. Vachon, M.G., Chulia, D.: Drug Development and Industrial Pharmacy. 26, 1998, s. 961
18. Stuberrud, L. et al.: International Journal of Pharmaceutics. 134, 1996, s. 79
19. Nicholas, V. et al.: Drug Development and Industrial Pharmacy. 25, 1999, s. 1137
20. Chovdary, K.P., Rao, S.S.: Drug Development and Industrial Pharmacy. 27, 2000, s. 129
21. Breberová, M.: Energetická bilance lisování směsí mikrokrystalických celulóz se sodnou solí karboxymethylcelulózy (Rigorózní práce), Hradec Králové, Univerzita Karlova, Fakulta farmaceutická, 2004, s. 12-13
22. Mužík, M., Semecká, J.: Československá farmacie. 41, 1992, s. 5-7
23. Chalabala, M. et al.: Technologie léků. 2. vydání, Praha, Galén, 2001, s. 238-240
24. Siaan, M., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., Kása, P., Eros, I.: Drug Development and Industrial Pharmacy. 26, 2000, s. 1013-1018
25. Rousová, M.: Hodnocení energetické bilance lisování směsí mikrokrystalických celulóz se stearanem hořečnatým (Rigorózní práce), Hradec Králové, Univerzita Karlova, Fakulta farmaceutická, 2003, s. 14-17
26. Vachon, M.G., Chulia, D.: International Journal of Pharmaceutics. 177, 1999, s. 183-200
27. Řehula, M.: Proces lisování z pohledu energetických a objemových změn. Přednášky z farmaceutické technologie pro studenty 4. ročníku, Hradec Králové, Univerzita Karlova, Fakulta Farmaceutická, 2006
28. Von Podczeck, F., Wenzel, U.: Die Pharmazeutische Industrie. 51, 1989, s. 524-527
29. Stamm, A., Mathis, C.: Acta Pharmaceutica Technologica. 1, 1976, s. 7-13
30. Antikainen, O., Yliruusi, J.: International Journal of Pharmaceutics. 252, 2003, s. 253-261
31. Krycer, I., Pope D.G., Hersey, J.A : Drug Development and Industrial Pharmacy. 8, 1982, s. 317

32. Kolter, K., Flick, D.: Drug Development and Industrial Pharmacy. 26, 2000, s. 1161-1163
33. Chalabala, M. et al.: Technologie léků. 2. vydání, Praha, Galén, 2001, s. 24
34. Akande, O.F., Rubinstein, M.H., Rowe, P.H., Ford, J.L.: International Journal of Pharmaceutics. 157, 1997, s. 127-136
35. Garr, J.S.M., Rubinstein, M.H.: International Journal of Pharmaceutics. 72, 1996, s. 117-122

