

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium lisovacího procesu a vlastností tablet z různých typů
hydrogenfosforečnanu vápenatého

Hradec Králové, 2015

Lenka Koryťáková

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Za odborné vedení, příjemnou spolupráci a pomoc při vypracování této diplomové práce děkuji paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D.

V Hradci Králové, 10. 5. 2015

Lenka Koryťáková

OBSAH

1.ABSTRAKT, ABSTRACT	5
2.ZADÁNÍ	7
3.ÚVOD	8
4.TEORETICKÁ ČÁST.....	9
4.1 TECHNOLOGIE PŘÍMÉHO LISOVÁNÍ.....	9
4.2 SUCHÁ POJIVA.....	11
4.2.1 FOSFOREČNANY VÁPENATÉ.....	17
4.3 ROZVOLŇOVADLA	20
4.3.1 MECHANISMY ROZPADU TABLET.....	21
4.3.2 PŘÍKLADY ROZVOLŇOVADEL	22
5.EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	24
5.1 POUŽITÉ SUROVINY	24
5.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ.....	26
5.3 POSTUP PRÁCE	28
5.3.1 PŘÍPRAVA TABLETOVIN.....	28
5.3.2 LISOVÁNÍ TABLET A ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU.....	29
5.3.3 MĚŘENÍ DESTRUKČNÍ SÍLY, VÝPOČET PEVNOSTI TABLET V TAHU	30
5.3.4 ROZPAD TABLET.....	30
5.3.5 STATISTICKÉ ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ	31
6.TABULKY A GRAFY.....	32

6.1 VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM	32
6.2 TABULKY	34
6.2.1 ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LIŠOVACÍHO PROCESU	34
6.2.2 PEVNOST TABLET V TAHU	36
6.2.3 DOBA ROZPADU TABLET	48
6.3 GRAFY	51
7.DISKUZE	59
7.1 HODNOCENÍ TABLETOVIN BEZ VIVAPURU 102	59
7.2 HODNOCENÍ TABLETOVIN S VIVAPUREM 102	60
8.ZÁVĚR	62
9.LITERATURA	63

1. ABSTRAKT, ABSTRACT

ABSTRAKT

V práci jsou hodnoceny anhydrát a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého z hlediska pevnosti a doby rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle. Jako anhydrát jsou použity dva firemní produkty - Anhydrous Emcompress[®] a Di-Cafos[®] A 60, zástupcem dihydrátu je Emcompress[®]. Vlivovými faktory jsou použité mazadlo (stearan hořečnatý, Pruv[®]), přídavek mikrokrystalické celulosy (Vivapur[®]102) a lisovací síla. Kromě vlastností tablet je hodnocena i energetická bilance lisování. Použité lisovací síly byly 12, 16 a 20 kN. U směsí obsahujících Vivapur[®] 102 byla použita lisovací síla 12 kN.

Celková energie lisování, energie na tření a energie akumulovaná tabletou po vylisování rostly s lisovací silou a byly nejvyšší u látky Anhydrous Emcompress[®], přídavek Vivapuru[®]102 tyto energie zvyšoval. Mezi hodnotami energie dekomprese nebyly výraznější rozdíly. Plasticita klesala s lisovací silou, nejvyšší byla u látky Anhydrous Emcompress[®], Vivapur[®] 102 její hodnoty zvyšoval. Pevnost tablet rostla s lisovací silou, nejpevnější tablety poskytoval Emcompress[®], nejméně pevné Di-Cafos[®] A 60. Vivapur[®] 102 pevnost tablet zvyšoval a vyrovnával, typ mazadla se uplatňoval různě. Doba rozpadu tablet byla velmi krátká, nebyl zaznamenán vliv lisovací síly, Vivapur[®] 102 její hodnoty vyrovnával.

ABSTRACT

The thesis evaluates anhydrous and dihydrate calcium hydrogen phosphate from the view point of the tensile strength, disintegration time of tablets depending on the compression force. Two firm products - Anhydrous Emcompress[®] and Di-Cafos[®] A 60 are used as anhydrate and Emcompress[®] is used as dihydrate. A compression force together with lubricants (magnesium stearate, sodium stearyl fumarate) and an addition of microcrystalline cellulose (Vivapur[®]102) are the influential factors. In addition to the characteristics of tablets, the energy balance of compression is also evaluated. Used

compression forces were 12, 16 and 20 kN. The compression force 12 kN was used for the mixtures containing Vivapur[®] 102.

Total energy of compression, energy for friction and energy accumulated by tablet after compression increased with compression force. The highest values were at Anhydrous Emcompress[®], an addition Vivapur[®]102 increased these values. There weren't more significant differences among the values of decompression energy. Plasticity decreased with the growing compression force, the highest values were at Anhydrous Emcompress[®], Vivapur[®] 102 increased that. Tensile strength increased with compression force, Emcompress[®] provided the strongest tablets, Di-Cafos[®] A 60 provided at least strong tablets. Vivapur[®] 102 increased the strength and equalized its values. The effect of lubricants was different. Disintegration time of tablets was very short, the compression force didn't any influence on it. Vivapur[®] 102 equalized the values of disintegration time.

2. ZADÁNÍ

Cílem práce bylo srovnání lisovatelnosti a vlastností tablet z dihydrátu a bezvodého hydrogenfosforečnanu vápenatého, přičemž jako dihydrát byl použit Emcompress[®] a jako anhydrát dva firemní produkty Anhydrous Emcompress[®] a Di-Cafos[®] A 60. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisování a testovanými vlastnostmi tablet byly pevnost v tahu a doba rozpadu. Zadané vlivové faktory byly lisovací síla, přídavek dvou typů mazadel (stearan hořečnatý, stearyl fumarát sodný) v koncentraci 1% a přídavek mikrokrystalické celulosy v koncentraci 25%.

3. ÚVOD

Hydrogenfosforečnan vápenatý je jednou z široce užívaných pomocných látok pro výrobu tablet. Využívá se ve farmaceutickém průmyslu, ale i v průmyslu potravinářském, jako součást potravinových doplňků, kde je zdrojem vápníku a fosforu. V tabletách má funkci plniva, doplňuje tedy obsah léčiva na obsah, který je technologicky zpracovatelný. V přímém lisování tablet jsou běžně užívány bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého a fosforečnan trivápenatý (hydroxyapatit) ¹. Chemické názvy nejsou zcela vhodné pro použití v literatuře, a proto se setkáváme spíše s firemními názvy produktů, např. Emcompress[®], Di-Tab[®], Di-Cafos[®], Tri-Cafos[®], A-Tab[®], Fujicalin[®].

Tato práce se zabývá studiem lisovatelnosti a vlastností tablet z anhydrátu a dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého. Jako dihydrát byl použit Emcompress[®] a jako anhydrát byly použity dva firemní produkty Anhydrous Emcompress[®] a Di-Cafos[®] A 60.

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1 TECHNOLOGIE PŘÍMÉHO LISOVÁNÍ

Rozvoji technologie přímého lisování napomohlo zavedení sprejově sušené laktosy v roce 1962 a mikrokrystalické celulosy v roce 1964 jako pomocných látek. V předešlé době nebyly žádné speciální pomocné látky, které by umožnily tento proces². Dalším krokem, který vedl k rozvoji přímého lisování bylo i zavedení superrozvolňovadel jako jsou sodná sůl kroskarmelosy, krosprovidon a sodná sůl karboxymethylškrobu. Superrozvolňovadla jsou více účinná a mohou být použita v nižších koncentracích ve srovnání s tradičními rozvolňovadly, která nejsou vhodná pro přímé lisování z důvodu vysoké citlivosti k mazadlům³. Superrozvolňovadla zkracují dobu rozpadu tablety, minimalizují její měknutí, ke kterému docházelo při použití vyšších koncentrací škrobu. Přímé lisování obvykle vyžaduje nižší koncentraci rozvolňovadel ve srovnání s vlhkou granulací, doporučována je koncentrace 0,5- 4%². Množství tablet připravovaných přímým lisováním stále roste v porovnání s vlhkou granulací⁴.

Přímé lisování je vhodné především pro účinné látky termolabilní a látky citlivé na obsah vlhkosti z důvodu odstranění fáze vlhčení a následného sušení, které jsou součástí procesu vlhké granulace⁵.

V průběhu přímého lisování dochází ke smísení účinných látek a pomocných látek bez předchozí granulace. Pomocné látky zahrnují suchá pojiva, mohou být uplatněna rozvolňovadla a mazadla². Vzniklé směsi musí být homogenní, musí zajistit rovnoměrný tok tabletoviny do matrice, také tvorbu tablet s optimální pevností a se zajištěním rychlého rozpadu⁶.

Právě volba pomocných látek je velice důležitá pro přímé lisování. Nejvíce to platí u suchých pojiv, která slouží jako základ tablet. Musí splňovat několik stanovených podmínek. Kromě fyzikální a chemické stability musí také vykazovat dobré tokové vlastnosti a lisovatelnost⁶. Lisovatelnost je vlastností sypkého materiálu, kterou lze vysvětlit plasticitou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním částic. Probíhá vždy pod určitým tlakem a způsobuje snížení objemu částic⁷.

Při posuzování lisovatelnosti jsou nejdůležitějšími faktory: ¹

- pevnost tablety, která je závislá na lisovací síle, vlastnostech účinných látek a také na vzájemných vazbách mezi jednotlivými komponenty; v průběhu lisovacího procesu dochází k určitému zlomu, který signalizuje, že v daný okamžik se formují krystaly z jednotlivých malých částic
- vypuzovací síla, která je ovlivněna koncentrací přidaného mazadla
- sypnost
- rozpad tablety, který může být urychlen určitou koncentrací rozvolňovačů
- kompatibilita s ostatními složkami

Nejen volba suchých pojiv ale i výběr mazadla je důležitý. Nejčastěji se používají hydrofobní mazadla, která mohou narušovat vazby a snižovat pevnost tablety (např. stearan hořečnatý). K odstranění nežádoucího měknutí nebo hydrofobního efektu stearanu hořečnatého dochází přidáním mazadla v poslední fázi přípravy tabletoviny, jeho smísením po dobu pouhých 2 – 5 minut. Vedle stearanu hořečnatého jsou používána i mazadla jako je kyselina stearová nebo stearyl fumarát sodný. U těchto mazadel mohou být vyžadovány vyšší koncentrace ve srovnání se stearem hořečnatým ².

Po smísení jednotlivých látek a rovnoměrném naplnění matrice dochází k procesu lisování, který může být rozdělen do několika fází: ⁸

- fáze přeskupení - částice obsazují prázdné prostory, které se mezi nimi nacházejí v rámci lisovací matrice
- fáze deformace - částice se již nemohou vzájemně přesunovat, dochází ke zmenšování objemu částic a materiál začíná podléhat elastické deformaci
- fáze stlačení - po překročení meze pružnosti materiálu dochází k plastické deformaci, k tvorbě vazeb a formování tablety
- fáze relaxace - dochází k odstranění lisovací síly a uvolnění vzniklé tablety z matrice

V rámci přímého lisování může docházet ke křehkému lomu nebo k plastické deformaci. Křehký lom je charakteristický pro krystalické látky typu fosforečnanů nebo cukerných složek, plastická deformace probíhá u mikrokrytalické celulosy nebo škrobu. Bolhuis et al.⁹ se zabývali studiem pevnosti přímo lisovatelných pomocných látek v závislosti na době mísení s určitým mazadlem (stearanem hořečnatým). Pevnost tablet, které prošly plastickou deformací, se výrazně snížila v závislosti na době mísení s mazadlem, zatímco pevnost tablet křehkého materiálu zůstala téměř konstantní i při prodloužené době mísení. Vysvětlení může být spojeno s neustálou tvorbou nových ploch, které nejsou pokryty mazadlem a jsou k dispozici pro tvorbu nových vazeb v rámci procesu tabletování.

Výhody a nevýhody přímého lisování jsou dobře známy. Ve srovnání s vlhkou granulací dochází k eliminaci jednotlivých výrobních kroků, tím se zkracuje samotný výrobní čas a snižuje se energetická spotřeba. Také se snižuje počet potřebných zařízení a náklady na pracovní sílu³.

Na druhé straně přímé lisování má i několik omezení. Množství léčivé látky je eliminováno cca na 30% celkového obsahu nebo přibližně na 50 mg. Tablety obsahující vyšší množství účinné látky jsou špatně lisovatelné, mají špatné tokové vlastnosti a problémem je omezené množství pomocných látek, které mohou být přidány, aby zajistily dostatečnou fyzikální stabilitu. Také by neměly být uplatňovány materiály s nízkou objemovou hmotností, protože po slisování vznikají příliš tenké tablety. Dalším problémem je segregace částic. Je možné ji odstranit na základě minimalizace rozdílných velikostí částic a rozdílných hustot léčivých látek a pomocných látek³.

4.2 SUCHÁ POJIVA

Suchá pojiva patří mezi pomocné látky, které jsou v anglické literatuře označovány termínem "filler-binders". Tento pojem vyjadřuje jejich uplatnění ve formě plniva a zároveň pojiva. Suchá pojiva umožňují přímé lisování tablet bez předchozí granulace a jejich hlavním cílem je zlepšení sypnosti a lisovatelnosti¹⁰. Sypnost je důležitá pro zajištění rovnoměrného proudění práškové směsi a pro jednotné plnění matrice³. Charakter suchých pojiv je také ovlivněn velikostí a tvarem částic, porozitou, hygroskopicitou, kompatibilitou s účinnými látkami a stabilitou vůči působení vzdušné vlhkosti a tepla².

Žádné suché pojivo nemá zcela ideální vlastnosti, a proto se hledají nové cesty, jak tyto pomocné látky vylepšit. Jedná se především o fyzikální úpravy anebo o kombinaci látek. Látky mohou být kombinovány jednoduchým smísením ale také tzv. „coprocessingem“ neboli spoluzpracováním. Touto metodou vznikají směsná suchá pojiva¹⁰. Hlavním cílem "coprocessingu" je získat produkt s optimálními vlastnostmi s ohledem k jeho funkčnosti a ceně. Pro rozvoj "coprocessingu" je důležitý výběr pomocných látek, které mají být spojeny do jedné látky a také způsob přípravy, který zajišťuje dosažení vhodných fyzikálně - chemických vlastností⁶.

Mezi fyzikální úpravy částic řadíme např. dehydrataci nebo částečnou pregelatinizaci, které mohou zlepšovat vazebné vlastnosti částic. Někdy mohou být tyto metody však nedostatečné, a proto jsou suchá pojiva upravena pomocí metod jiných. Příkladem mohou být mletí a sítování, speciální metody krystalizace, granulace, aglomerace a sprejové sušení³.

- **Mletí a sítování**

Mnoho z přímo lisovatelných materiálů jsou připraveny na základě krystalizace. Účelem mletí a sítování materiálu určeného pro přímé lisování je ovlivnění velikosti a tvaru částic. Optimální rozměry částic jsou získány pomocí mletí a následného sítování přes síto s vhodnou velikostí ok. Účelem těchto metod je ovlivnění sypnosti, zlepšení tokových vlastností³.

- **Speciální metody krystalizace**

Podmínky krystalizace určují do značné míry pevnost přímo lisovatelného materiálu. Řízená krystalizace může ovlivnit tokové, ale i vazebné vlastnosti léčivých a pomocných látek. Při výskytu polymorfismu může být zcela jiná lisovatelnost materiálu z důvodu odlišného uspořádání molekul v rámci krystalové mřížky. Nejen ovlivnění tokových a vazebných vlastností, ale i ovlivnění plastické deformace způsobuje jednotlivé uspořádání molekul v rámci krystalu³.

- **Granulace a aglomerace**

Granulace a aglomerace je jednou z metod, jak převést malé, kohezivní a špatně sypné prášky do přímo lisovatelných forem³. Aglomerovaná suchá pojiva mají několik

výhod. Kromě zlepšení sypanosti a lisovatelnosti křehkých materiálů se snižuje i citlivost k mazadlům ve srovnání s výchozími materiály. Vzniklé aglomeráty jsou křehčí a destruuji se při nižších silách ¹¹.

- **Sprejové sušení**

Sprejové sušení je velmi používanou metodou úpravy látek v oblasti potravinářského, chemického a hlavně farmaceutického průmyslu. Sprejové sušení vyžaduje speciální přístrojové vybavení. Zvolený materiál je ve formě roztoku nebo suspenze přiveden do horkého sušícího media (vzduch, dusík). Kapičky, které jsou vytvořeny pomocí atomizéru se vysuší v sušící komoře a jsou shromažďovány ve formě suchého prášku. Sprejové sušení probíhá do požadované hodnoty vlhkosti. Může být použito k úpravě distribuce a velikosti částic, kdy tyto vlastnosti mají vliv na lisovatelnost materiálu ¹².

Suchá pojiva se liší v jejich dilučním potenciálu, který lze charakterizovat jako maximální množství účinné látky, které může být slisováno do pevného výlisku společně se suchými pojivy. Obecně platí, že diluční potenciál suchých pojiv závisí na účinné látce a je určen na základě použití referenčního materiálu, který je obtížně lisován. Příkladem může být kyselina askorbová ¹³.

Existuje několik možností pro klasifikaci suchých pojiv. Základní metodou jejich třídění je aplikační hledisko. Existují suchá pojiva určená pro tablety dispergovatelné v ústech, pro tablety, které jsou polykány, pro pastilky, žvýkácké tablety a tablety s řízeným uvolňováním. Další metodou jejich klasifikace je třídění podle chemické struktury. Nevýhodou u chemicky podobných materiálů jsou rozdílné vlastnosti tabletování. Nicméně i přesto je tato metoda široce používána. Další možností třídění je podle fyzikálních a mechanických vlastností, kdy toto rozdělení je založeno na chování látek pod lisovacím tlakem. Je známo, že příměs mazadel v rámci přímého lisování snižuje pevnost tablet, i když rozsah tohoto poklesu je závislý na konkrétních suchých pojivech. Tento jev je nazván citlivost na přítomnost mazadel ¹¹.

Rozlišujeme dvě kategorie suchých pojiv v závislosti na jejich použitém množství. První skupina vyžaduje nižší množství suchého pojiva k produkci tablet požadované pevnosti ¹⁴. Příkladem může být Kollidon[®] VA64, ve vodě rozpustný vinylpyrrolidon-

vinylacetát, který se používá nejen jako pojivo pro tablety připravované vlhkou granulací, ale je také doporučován jako suché pojivo pro přímé lisování. (2 - 5 %). Má nepravidelnou strukturu částic, nízkou hygroskopicitu, dobré tokové vlastnosti a je používán v kombinaci s dalšími suchými pojivy, např. mikrokrystalickou celulosou ¹¹.

Druhá kategorie požaduje větší množství suchého pojiva, až 40 % pro dosažení optimální pevnosti tablet. Mezi tyto zástupce patří např. mikrokrystalická celuloza, laktosa, fosforečnany vápenaté a další ¹⁴.

Suchá pojiva lze rozlišit i na základě rozpustnosti. Do skupiny rozpustných suchých pojiv patří cukry (laktosa a její deriváty, sacharosa a její deriváty a cukerné alkoholy). Mezi nerozpustná suchá pojiva řadíme celulosu a její deriváty, škrob a anorganické soli (např. fosforečnany vápenaté) ¹³.

PŘÍKLADY NEROZPUSTNÝCH SUCHÝCH POJIV:

MIKROKRYSALICKÁ CELULOSA

Mikrokrystalická celuloza byla uvedena na trh v roce 1964 a napomohla rozvoji přímého lisování tablet ². Je suchým pojivem s nejlepšími vazebnými vlastnostmi. V průběhu posledních 15-ti let bylo zavedeno několik nových druhů mikrokrystalické celulosy, které mají výhodnější vlastnosti. Mají nižší obsah vlhkosti a lepší syponost. Studium lisovacích vlastností bylo zjištěno, že původ surovin, výrobní postup, polymerizační stupeň a krystalinita ovlivňují lisovatelnost mikrokrystalické celulosy. Čím vyšší je polymerizační stupeň, tím pevnější jsou vznikající tablety ¹¹.

Mikrokrystalická celuloza je čištěná, částečně depolymerizovaná celuloza, vyráběná kyselou hydrolyzou α -celulosy. Celulosové vlákno je tvořeno z aglomerovaných porézních mikrovláken. Po čištění pomocí filtrace a sprejovým sušením vznikají suché porézní mikrokrystaly - mikrokrystalická celuloza. Je využívána jak v průběhu přímého lisování, tak i v rámci vlhké granulace. Další její výhodou jsou rozvolňovací vlastnosti a vysoký diluční potenciál ^{4,6}. Nejznámější firemní produkt je Avicel[®] PH

ŠKROBY A JEJICH DERIVÁTY

Škroby a jejich deriváty jsou dobře známé, bezpečné pomocné látky pro přípravu tablet. Studium nativních škrobů bylo zjištěno, že jejich špatný tok a vysoká citlivost k mazadlům způsobily jejich znevýhodnění v rámci přímého lisování. Pro zlepšení těchto vlastností byly provedeny chemické, mechanické a fyzikální modifikace¹¹.

Mezi přímo lisovatelné škroby patří Škrob 1500[®], který se skládá z částečně pregelatinizovaných aglomerovaných škrobových zm a je připraven na základě sprejového sušení¹⁰. Obsahuje asi 80% nemodifikovaného škrobu, 15% volného amylopektinu a asi 5% volné amylosy. Má dobré vazebné vlastnosti a diluční potenciál, ale vyžaduje použití vysokého tlaku pro výrobu tablet s optimální pevností. Jeho hlavní využití při výrobě tablet je jako rozvolňovadlo⁶.

Octany škrobu jsou dalšími zástupci, které vznikají na základě esterifikace nativního ječného škrobu pomocí anhydrátu kyseliny octové. Na základě substituce rozlišujeme 4 druhy octanu škrobu, které jsou běžně dostupné jako suchá pojiva. Srovnáním jednotlivých druhů bylo zjištěno, že mají vhodné tokové vlastnosti a lisovatelnost, která je závislá na stupni substituce. Se zvyšujícím se stupněm substituce dochází ke zvýšení hydrofobního charakteru, snížení pórovitosti a schopnosti bobtnání. Octany škrobu jsou tedy využívány v závislosti na stupni substituce především jako suchá pojiva³.

PŘÍKLADY ROZPUSTNÝCH SUCHÝCH POJIV:

LAKTOSA A JEJÍ DERIVÁTY

Laktosa je disacharid označovaný jako mléčný cukr. Vyskytuje se v mateřském mléce savců a je tvořen z galaktosy a glukosy, které jsou spojeny pomocí β -1,4-glykosidické vazby¹⁵.

Laktosa je vedle mikrokrytalické celulosy nejběžněji užívané suché pojivo pro výrobu tablet. Vyskytuje se ve více polymerních formách, které vznikají v závislosti na rozdílných krystalizačních podmínkách. Rozlišujeme α -laktosu a β -laktosu, které mohou být buď krystalické nebo amorfní. Krystalická α -laktosa je buď ve formě anhydrátu nebo monohydrátu, naopak β -laktosa se vyskytuje pouze ve formě anhydrátu. Anhydrát α -

laktosy je charakterizován prodlouženou dobou rozpadu, která omezuje jeho použití a monohydrát α -laktosy je užíván spíše v rámci vlhké granulace než přímého lisování^{4,6}.

Sprejově sušená laktosa byla první pomocnou látkou využitou jako suché pojivo pro přímé lisování. Je charakterizována výbornými tokovými a lisovacími vlastnostmi, které lze ještě zlepšit při snížení velikosti částic na 20 μ m. Vyrábí se sprejovým sušením suspenze monohydrátu α -laktosy v nasyceném vodném roztoku. Vzniklý produkt obsahuje 80-85% krystalů monohydrátu α -laktosy a 15-20% amorfni laktosy. Sprejově sušená laktosa vyžaduje přítomnost rozvolňovadel a mazadel, která však neovlivňují vazebné vlastnosti částic. Při jejím použití je potřeba vyšších lisovacích tlaků pro tvorbu dostatečně pevných tablet. Obsah vlhkosti nesmí poklesnout pod 3% kvůli negativnímu dopadu na lisovatelnost^{4,11}.

SACHAROSA A JEJÍ DERIVÁTY

Pomocné látky na bázi sacharosy jsou široce používány a to především ve formě žvýkacích tablet. Existuje mnoho typů lisovatelných cukrů, většina z nich je složena z neredukujícího disacharidu sacharosy, která je granulována s malým množstvím modifikovaných dextrinů. Takto upravená forma sacharosy zlepšuje lisovatelnost materiálu¹¹.

Přímo lisovatelná sacharosa je získávána na základě metody "coprocessingu" cukerné složky a cukerného alkoholu, příkladem je 95% zastoupení sacharosy s 5% obsahem sorbitolu. Tablety vyrobené s touto pomocnou látkou jsou pevnější a rozpadají se rychleji než tablety vyrobené s jinými komerčně dostupnými stlačitelnými cukry^{6,11}.

POLYOLY

Jsou to monosacharidové a disacharidové alkoholy, které se vyznačují sladkou chutí, nízkým obsahem kalorií a nealergenními vlastnostmi. Právě tyto vlastnosti zvyhodňují jejich použití u diabetiků na rozdíl od ostatních látek typu sacharidů^{11,16}.

- **LAKTITOL**

Laktitol je produkován katalytickou hydrogenací laktosy. Je přibližně 0,4 krát sladší než sacharosa a je široce používán jako náhrada sacharosy v potravinách. Tato forma

laktosy je dobře rozpustná ve vodě, má dobrou sypnost, potřebuje jen malou koncentraci mazadel (kolem 0,2%). Přidání rozvolňovadla i mazadla má zanedbatelný vliv na rozpad tablety^{4,11}.

- **XYLITOL**

Xylitol je nejsladším cukerným alkoholem a je využíván jako pomocná látka pro přípravu žvýkacích tablet. Pro přímé lisování se granuluje a takto připravené látky mají výbornou sypnost^{11,16}.

- **SORBITOL**

Sorbitol je jedním z nejpoužívanějších cukerných alkoholů pro přímé lisování a je široce využíván i pro tvorbu žvýkacích a sublinguálních tablet. Sorbitol je bílá, krystalická, pevná látka bez zápachu a s příjemnou sladkou chutí. Vytváří pevné tablety, které jsou dobře rozpustné ve vodě. Avšak jednou z nevýhod sorbitolu je jeho hygroskopicitá^{4,16}.

- **MANNITOL**

Mannitol je isomerem sorbitolu a získává se z přírodních zdrojů cukerných složek na základě katalytické redukce. Je to bílá, krystalická pevná látka nebo volně sypné granule, které se využívají jako pomocné látky pro přípravu pastilek a žvýkacích tablet. Jeho výhodou oproti sorbitolu je nízká citlivost vůči vlhkosti. Pro přímé lisování je využita granulovaná forma mannitolu^{4,16}.

4.2.1 FOSFOREČNANY VÁPENATÉ

Fosforečnany vápenaté jsou jedny z nejvíce používaných pomocných látek pro přímé lisování tablet. Jejich výroba vychází z reakce oxidu vápenatého, hydroxidu vápenatého nebo uhličitanu vápenatého s kyselinou fosforečnou za vhodných reakčních podmínek. Vlastnosti konečného produktu závisí na reakční teplotě a rychlosti srážek jednotlivých částic¹.

Kromě těchto anorganických vápenatých solí se setkáváme i s dalšími jako je např. síran vápenatý a křemičitan vápenatý, jejichž zastoupení není tak četné ve srovnání s fosforečnany.

HYDROGENFOSFOREČNAN VÁPENATÝ (FOSFOREČNAN DIVÁPENATÝ)

Využívá se jako pomocná látka ve farmaceutických produktech především díky dobrým tokovým a lisovacím vlastnostem, ale také se využívá v potravinových doplňcích jako zdroj vápníku a fosforu. Má abrazivní charakter a pro tabletování je nutná přítomnost mazadla, např. 1% stearanu hořečnatého nebo stearylfumarátu sodného. Ve farmaceutickém průmyslu se používají 2 stupně velikosti částic. Mletý materiál je využíván především pro vlhkou granulaci a hrubý materiál je určen pro přímé lisování tablet¹⁷.

Všechny fosforečnany divápenaté jsou bílé, bez chuti a bez zápachu a jsou stabilní při pokojové teplotě. Pokud jsou ale vystaveny teplotě mezi 40 - 60 °C dochází ke ztrátě vlhkosti. V kombinaci s hygrokopickými plnivy jako je např. mikrokrytalická celuloza může ztráta vlhkosti způsobovat měknutí vzniklé tablety v důsledku oslabení jednotlivých vazeb. Dále jsou nerozpustné ve vodě, ale rozpustné ve zředěných minerálních kyselinách, např. v kyselině chlorovodíkové, která je obsažena v prostředí žaludku. Pokud vložíme do vody tabletu obsahující fosforečnan divápenatý bez přítomnosti rozvolňovadla není možné pozorovat rozpad tablety. Po přidání rozvolňovadla např. Explotabu[®] (sodné soli karboxymethylškrobu) a při kontaktu s vodou se tableta rozpadá mnohem rychleji na jednotlivé částice. Pro vlastní účinek rozvolňovadla je důležitý jeho prostup mezi jednotlivé částice a také použitá koncentrace. V některých případech může být prostup rozvolňovadla do jádra tablety nedostatečný, k rozpadu dochází pouze z vnější části a celkově dochází k prodloužení doby rozpadu¹.

Za určitých podmínek (při teplotě kolem 100 °C) může docházet u dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého ke ztrátě vody, opačný mechanismus tedy hydratace anhydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého nebyla však prokázána¹⁷. Byly dělány studie, kdy bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý byl po několik dní ve vodném prostředí vystaven různým teplotám, ale i přesto k hydrataci nedošlo¹.

Fosforečnan divápenatý je mírně zásaditý, s hodnotou pH 7,0 až 7,4, což vylučuje jeho použití s látkami, které jsou citlivé na alkalické hodnoty pH³.

Porovnáním anhydrátu (Anhydrous Emcompress[®]) a dihydrátu (Emcompress[®]) hydrogenfosforečnanu vápenatého bylo zjištěno několik zajímavých informací. Oba

materiály mají průměrnou velikost částic v rozmezí od 130 do 150 μm , oba vykazují vynikající krystalický charakter částic a při jejich porovnání bylo také zjištěno, že Anhydrous Emcompress[®] vytváří pevnější tablety při stejné lisovací síle než Emcompress^{®18}.

V Německu, Japonsku, Španělsku, Velké Británii a také ve Spojených státech amerických je vyráběn dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, který je využit pro přímé lisování tablet. Na základě rentgenové difrakce, diferenční skenovací kalorimetrie, termogravimetrie, skenovací elektronové mikroskopie a dalších metod byly zkoumány materiály vyráběné v jednotlivých zemích a jejich vlastnosti ovlivňující samotný výrobní proces. Výsledky jednotlivých metod poukázaly na to, že nejstabilnější je materiál japonský, který se skládá z relativně velkých jednotlivých částic, zatímco ostatní materiály jsou tvořeny spíše z částic menších. V souladu s těmito výsledky jsou i hodnoty specifického povrchu částic, které byly u japonského materiálu nižší oproti ostatním zkoumaným materiálům. Charakteristickým rysem je také to, že japonský dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého se od ostatních materiálů lišil především velikostí a tvarem jednotlivých částic. Tyto rozdíly mohly být způsobeny odlišným výrobním postupem. S ohledem na použití mohou tyto rozdíly ovlivnit sytnost, ale i fyzikální a chemickou stabilitu lékových forem¹⁹.

FOSFOREČNAN TRIVÁPENATÝ

Fosforečnan trivápenatý obsahuje vyšší množství vápníku ve srovnání s fosforečnanem divápenatým. Je využíván např. pro výrobu vitamínových tablet, ale především pro přímé lisování a pro výrobu tablet vlhkou granulací. Na trhu se setkáváme s obchodními názvy jako je Tri-Cafos[®] a Tri-Tab[®]. Oba tyto produkty jsou tvořeny z velmi jemných částic průměrné velikosti 2,2 a 1,5 μm . Menší velikost částic může mít negativní dopad na lisovací proces, částice mohou tvořit shluky a vše může vést k jejich aglomeraci. Ve srovnání s fosforečnanem divápenatým je fosforečnan trivápenatý charakterizován vysokou lepivostí na trny. Příčinou může být vysoký obsah vody a také jemná struktura primárních částic³. Byly studovány lisovací vlastnosti fosforečnanů vápenatých, které se lišily molárním poměrem Ca/P. Vycházelo se z molárního poměru Ca/P od hodnoty 1,500 (fosforečnan vápenatý) do hodnoty 1,667 (hydroxyapatit). Výsledky byly srovnány s produktem Tri-Tab[®]. Nejlepší lisovatelnost byla zjištěna pro molární poměr Ca/P o

hodnotě 1,500. Nevápenatý hydroxyapatit měl podobné lisovací vlastnosti jako Tri-Tab[®], ale jeho použití je jednodušší z důvodu nelepení se na trny. Naopak kohezní vlastnosti vápenatého hydroxyapatitu jsou nedostatečné pro přímé lisování¹¹.

4.3 ROZVOLŇOVADLA

Rozvolňovadla jsou látky podporující rozpad tablety, který je určitým předpokladem pro rozpouštění, uvolňování a absorpci léčiva. Přidávají se k tabletovině buď před granulací, pak je označujeme jako intragranulárně podaná rozvolňovadla, nebo se přidávají až k suchému granulátu, poté hovoříme o extragranulárně podaných rozvolňovadlech, která působí rychleji díky rozpadu na jemnější částice²⁰.

Doba rozpadu je ovlivněna, nejen koncentrací a charakterem rozvolňovadla, ale i velikostí lisovací síly. Při nízkém lisovacím tlaku může být doba rozpadu tablety prodloužena a to z důvodu větší pórovitosti, kdy se zcela neuplatňuje efekt rozvolňovadla. Se zvyšujícím se lisovacím tlakem se snižuje pórovitost tablety a zlepšují se i podmínky pro účinek rozvolňovadla. Avšak extrémní zvýšení lisovacího tlaku může mít negativní dopad na dobu rozpadu tablety a to z důvodu tvorby velmi malých pórů, kdy prostup kapaliny do jádra tablety je nedostatečný a tableta se rozpadá pouze z povrchových vrstev²¹.

Rozvolňovadla mohou být rozdělena do tří základních skupin:²¹

- tradiční, která byla použita před zavedením superrozvolňovadel; řadíme sem např. nativní škroby a kyselinu alginovou
- superrozvolňovadla zavedená koncem 70. a začátkem 80.let, k popisu nové generace rozvolňovadel, která byla mnohem účinnější a byla použita v nižších koncentracích než tradiční rozvolňovadla; prvním zástupcem této skupiny byla sodná sůl karboxymethylškrobu, dále následovala sodná sůl kroskarmelosy a krospondon
- ostatní materiály, které jsou využívány jako rozvolňovadla zahrnují např. mikrokrystalickou celulosu a polysacharidy; tyto materiály byly zavedeny především z důvodu fyzikální a chemické inkompatibility, která může nastat při

použití tradičních rozvolňovadel a superrozvolňovadel s dalšími pomocnými látkami

4.3.1 MECHANISMY ROZPADU TABLET

Snad nejrozšířenějším mechanismem rozpadu tablet je bobtnání. Vychází z přímého kontaktu, nejčastěji hydrofilních koloidů, s vodným prostředím, kdy je překonána vzájemná přilnavost jednotlivých částic. Tableta bobtná, rozpadá se a dochází k postupnému uvolňování léčivých látek²². Charakter bobtnání závisí na použitém materiálu, struktuře jednotlivých částic a na stupni zesílení. Např. u částic polymeru s vysokým stupněm zesílení se neočekává stejný rozsah bobtnání jako u částic s nižším stupněm zesílení²¹.

Rozvolňovadla, která nejsou založena na efektu bobtnání, využívají pórovitosti, která zajišťuje průnik média do tablety. Voda proniká do jádra prostřednictvím vytvořené kapilární sítě, dochází k narušení jednotlivých vazebných interakcí mezi částicemi a to má za následek rozpad tablety. Množství absorbované vody je také ovlivněno charakterem léčivých látek, pomocných látek, ale i podmínkami samotného procesu tabletování²³.

Jedním z dalších mechanismů je deformace, která se vztahuje ke škrobovým zrnům. Obecně jsou škrobová zrna považována za elastická. Jsou deformována pod určitým tlakem a při jeho odstranění mají tendenci se vracet do svého původního tvaru. V průběhu lisování získávají škrobová zrna energii a jsou považována za "energeticky bohatá". Právě tato získaná energie způsobuje, že vylišované tablety měknou a při kontaktu s vodou dochází ke zkrácení doby rozpadu²⁴.

Vedle již zmíněných mechanismů rozpadu tablet se setkáváme i s využitím repulzních sil působících mezi částicemi. Tento mechanismus vysvětluje rozpad tablet tvořených z nebobtnajících částic, kdy při kontaktu s vodou dochází k rozrušení vazeb, které drží tabletu pohromadě. Využití repulzních sil je spíše doplňkové, nejedná se o primární mechanismus rozpadu tablet²¹.

Méně uplatňovaným mechanismem je rozpad tablet založený na enzymatické reakci, kdy enzymy přítomné v těle ničí vazebné interakce mezi pojivky a napomáhají rozpadu²².

4.3.2 PŘÍKLADY ROZVOLŇOVADEL

ŠKROB

Škrob je univerzální pomocná látka, která se využívá jako plnivo, pojivo, ale i jako rozvolňovadlo. V této funkci se využívá v koncentraci 3 – 15%, avšak jako optimální koncentrace se uvádí hodnota 15%. Škrob je tvořen z malých kulovitých nebo vejčitých granulí nebo zrn, jejichž velikost a tvar je charakteristický pro jednotlivé rostlinné odrůdy. Jedná se o bílý prášek, bez chuti a zápachu ²⁵.

Z přírodních zdrojů škrobů je možné syntetizovat např. sodnou sůl karboxymethylškrobu Explotab[®] pomocí zvoleného činidla. V praxi je využíván hlavně škrob bramborový pro své vhodné dezintegrační vlastnosti, naopak škrob rýžový je nežádoucí z důvodu nepříznivých vlastností. Po výběru zdroje je důležitým krokem jeho zesítnění, které se provádí pomocí specifického esterifikačního činidla. Zavedením velkých hydrofilních karboxymethylových skupin dochází k narušení vodíkových vazeb ve struktuře polymeru a k následnému průniku vody. Tableta bobtná a rozpadá se. Optimální koncentrace sodné soli karboxymethylškrobu je 4%, i když v mnoha případech je dostačující i koncentrace 2%. Je to látka hygroskopická tvořená z granulí nepravidelného vejčitého nebo hruškovitého tvaru ²².

SODNÁ SŮL KROSKARMELOSY

Je to zesítněný polymer sodné soli karboxymethylcelulosity, který využívá nejen mechanismu bobtnání, ale i mechanismu tvorby kapilární sítě ²². Ve srovnání se sodnou solí karboxymethylškrobu je účinný při nižších koncentracích.

Při pohledu pod mikroskopem mají částice vláknitý charakter, který umožňuje rozsáhlejší narušení matrice tablety než u částic nepravidelného tvaru. Charakter vláken sodné soli kroskarmelosy je ovlivněn zdrojem, ze kterého je získávána ²¹. Jako rozvolňovadlo může být použita v průběhu vlhké granulace v koncentraci 3 %, ale i v přímém lisování v koncentraci 2 % ²².

KYSELINA ALGINOVÁ

Tato látka je získávána z hnědých řas, jedná se o směs polyuronových kyselin (je tvořena ze zbytků kyseliny D - mannurové a kyseliny L - glukuronové). Je využívána

v různých perorálních a topických farmaceutických formách jednak jako pojivo, ale i jako rozvolňovadlo v koncentraci 1 – 5%. Je to žluto- bílý až bílý prášek, prakticky bez chuti a bez zápachu. Má hydrofilní charakter a velkou absorpční schopnost. Využívá účinku bobtnání ve vodném prostředí nebo tvorby kapilární sítě²⁶.

Kyselina alginová je schopna tvořit soli. Sodné soli jsou rozpustné ve vodě a zvyšují viskozitu kapalných přípravků. Soli s dvojmocnými kationty, např. vápníkem jsou naopak nerozpustné a uplatňují se jako rozvolňovadla. Přítomnost dvojmocných kationtů vede k tvorbě zesíteného gelu. Při vyšších hodnotách pH a v přítomnosti jednomocných iontů může viskózní gel způsobovat zpomalení rozpadu tablety a snížení rozpustnosti účinných látek²¹.

KROSPVIDON

Pro farmaceutické účely jsou používány různé druhy krosповidonů, které se liší velikostí jednotlivých částic. Menší částice jsou mlety a mikronizovány a využity při tvorbě suspenzních přípravků, naopak větší částice jsou využity jako rozvolňovadla²⁷.

Mechanismus účinku je založený na kombinaci bobtnání a tvorby kapilární sítě. Částice jsou porézní a usnadňují průnik kapaliny do tablety. Vzhledem k vysoké hustotě kapilární sítě krosповidon rychle poutá vodu bez tvorby gelu, který by mohl zpomalit rozpad tablety²⁴. Používá se v přímém lisování v koncentraci 2 – 5%, ale i v suché či vlhké granulaci²⁷.

GALAKTOMANNANY

Jedná se o polysacharidy tvořené z D - galaktosy a D - manosy v poměru 1:1,4 a 1:2 spojené glykosidickou vazbou. Získávají se mletím a následnou hydrolyzou vnitřní části semene rostliny druhu *Cyamopsis tetragonolobus*. Používají se jako pojiva v koncentraci do 10%, jako stabilizátory suspenzí a emulzí v koncentraci 1% a také jako rozvolňovadla, která ve vodném prostředí bobtnají²⁸.

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 POUŽITÉ SUROVINY

Emcompress[®] (JRS PHARMA GMBH & CO.KG, SRN); č.šarže 11215

dihdrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

velikost částic: > 425 μm- 0,1 %

< 75 μm- 11,1 %

průměrná velikost částic: 130 - 150 μm

Anhydrous Emcompress[®] (JRS PHARMA GMBH & CO.KG, SRN); č.šarže 1068

anhydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

velikost částic: > 149 μm- 59,9 %

< 44 μm- 2,8 %

průměrná velikost částic: 130 - 150 μm

Di-Cafos[®] A 60 (Chemische Fabrik Budenheim KG, SRN); č. šarže C92-12

anhydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

velikost částic: > 150 μm- 5 %

< 45 μm- 22 %

Vivapur[®] 102 (JRS PHARMA GMBH & CO.KG, SRN); č.šarže 5610223522

mikrokrytalická celuloza

velikost částic: > 250 μm < 1 %

> 75 μm- 58 %

> 32 μm- 80 %

Explotab[®] (JRS PHARMA GMBH & CO.KG, SRN); č.šarže 4111091011

sodná sůl karboxymethylškrobu

Pruv[®] (JRS PHARMA GMBH & CO.KG, SRN); č.šarže 31000303

stearyl fumarát sodný

Stearan hořčnatý (Acros organics, New Persey, USA); č.šarže A 011241701

Pozn. Velikost částic převzata z certifikátu analýzy výrobce

5.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Copany, Limited, Japan

Analytické váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,1 mg

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH

Digitální váhy s váživostí do 200 g a citlivostí 0,01

Mísící krychle KB 15S

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Krychle je vyrobena z nerez oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,5 l, rychlost otáček je nastavitelná.

Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zich GmbH & Co, SRN

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito zvláštního přípravku složeného z matrice s dvojitým pláštěm, zajišťovací součástí, s horním a dolním lisovacím trnem.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko

Motorem poháněný přístroj, určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci radiálně uložené tablety s konstantní rychlostí zatěžování.

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009

5.3 POSTUP PRÁCE

Prvním krokem experimentální části byla příprava tabletovin, ze kterých byly lisovány tablety za současného hodnocení energetického profilu lisování. Následně byla hodnocena pevnost a doba rozpadu tablet.

5.3.1 PŘÍPRAVA TABLETOVIN

Celkem bylo použito 12 tabletovin následujícího složení:

- Emcompress[®] + 2 % Explotab[®] + 1 % stearan hořečnatý
- Emcompress[®] + 2 % Explotab[®] + 1 % Pruv[®]
- Anhydrous Emcompress[®] + 2 % Explotab[®] + 1 % stearan hořečnatý
- Anhydrous Emcompress[®] + 2 % Explotab[®] + 1 % Pruv[®]
- Di-Cafos[®] A 60 + 2 % Explotab[®] + 1 % stearan hořečnatý
- Di-Cafos[®] A 60 + 2 % Explotab[®] + 1 % Pruv[®]
- Emcompress[®] + Vivapur[®] 102 v poměru 3:1 + 2 % Explotab[®]
+ 1 % stearan hořečnatý
- Emcompress[®] + Vivapur[®] 102 v poměru 3:1 + 2 % Explotab[®] + 1 % Pruv[®]
- Anhydrous Emcompress[®] + Vivapur[®] 102 v poměru 3:1 + 2 % Explotab[®]
+ 1 % stearan hořečnatý
- Anhydrous Emcompress[®] + Vivapur[®] 102 v poměru 3:1 + 2 % Explotab[®]
+ 1 % Pruv[®]
- Di-Cafos[®] A 60 + Vivapur[®] 102 v poměru 3:1 + 2 % Explotab[®]
+ 1 % stearan hořečnatý
- Di--Cafos[®] A 60 + Vivapur[®] 102 v poměru 3:1 + 2 % Explotab[®] + 1 % Pruv[®]

Směsi fosforečnanů vápenatých s Explotabem[®] byly připraveny mísením v mísící krychli KB 15S z nerez oceli po dobu 2,5 minut. Mazadlo (Pruv[®], stearan hořečnatý) bylo přidáno až nakonec za dalších 2,5 minut. Pokud byla ve směsi přítomna mikrokrystalická celulóza (Vivapur[®]102) smísila se s konkrétním fosforečnanem po dobu 5 minut, poté se přidalo rozvolňovadlo na 2,5 minuty a následně mazadlo na dalších 2,5 minut mísení. Rychlost otáček mísící krychle byla 17 otáček za minutu. Množství připravovaných tabletovin bylo 50g.

5.3.2 LISOVÁNÍ TABLET A ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU

Z připravených tabletovin byly lisovány tablety na materiálovém testovacím stroji T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell pomocí lisovací matrice s dolním a horním trnem. Připravovány byly tablety o hmotnosti $0,700 \pm 0,0010$, lisovací síly byly 12,16 a 20 kN. Další nastavené parametry byly: rychlost lisování 40 mm/min, předzatížení 2 N a rychlost předzatížení 2 mm/s. Tablety obsahující mikrokrystalickou celulosu (Vivapur[®]102) se lisovaly pouze silou 12 kN. Z každé tabletoviny bylo lisováno 16 tablet. Počítačový program zaznamenával u 10 tablet z každé tabletoviny lisovací proces prostřednictvím záznamu "síla-dráha" a číselně vyhodnotil jednotlivé typy energií. Jednalo se o energii E_1 , energii spotřebovanou na tření, dále E_2 , energii akumulovanou tabletou po vylisování a energii E_3 , energii uvolněnou během dekomprese²⁹. Další vypočítané parametry byly celková energie E_{max} , která je součtem všech energií, a plasticita (PI), která se určuje podle výše uvedených energií ze vzorce (1)³⁰:

$$PI \equiv 100 \times E_2 \div (E_2 + E_3) \quad (1)$$

Postup lisování: Do matrice byl zasunut spodní lisovací trn, který byl zajištěn pomocí spodní upevňovací součástky. Tabletovina byla kvantitativně převedena do matrice a následně mírně sklepana. Vložil se horní trn a takto naplněná a zajištěná matrice byla vložena mezi čelisti materiálového testovacího stroje a pomocí počítače byl spuštěn samotný lisovací proces. Po dosažení nastavené lisovací síly se zapnul zpětný chod, lisovací čelisti se od sebe oddálily a matrice s výliskem mohla být vyndána z přístroje.

Odjištěním spodního trnu a následným tlakem na horní trn došlo k uvolnění vzniklého výlisku. Před lisováním další tablety byla matrice s trny důkladně očištěna gázou.

5.3.3 MĚŘENÍ DESTRUKČNÍ SÍLY, VÝPOČET PEVNOSTI TABLET V TAHU

Destrukční síla byla měřena u 10 tablet po 24 hodinách od lisování. Měření bylo prováděno na Schleunigerově přístroji, který měří průměr a výšku tablety. Tableta se umístila nejprve svisle mezi čelisti přístroje, byla změřena její výška a poté se položila radiálně a změřila se destrukční síla v Newtonech [N]. Dle vzorce (2) se vypočítala pevnost tablet v tahu³¹:

$$P \equiv 2F \div \pi dh \quad (2)$$

P = pevnost tablet v tahu [MPa]

F = destrukční síla [N]

d = průměr tablet [mm]

h = výška tablet [mm]

5.3.4 ROZPAD TABLET

Doba rozpadu byla měřena vždy u 6 tablet po 24 hodinách od vylisování. Měření bylo prováděno na přístroji pro stanovení doby rozpadu Erweka ZT 301 dle metody Českého lékopisu 2009 Doplněk 2014³². Stanovení probíhalo v čištěné vodě vytemperované na 37 °C ± 1 °C. Do trubiček košíčku, které jsou zakončeny sítkou z nerezového drátu s otvory, byly vloženy tablety, následně se spustil svislý pohyb závěsného zařízení držícího košíčky. Současně přístroj zaznamenával čas. Za dobu rozpadu se považovala doba, kdy už na síťce košíčku nezůstal žádný zbytek tablety.

5.3.5 STATISTICKÉ ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

Jednotlivé naměřené hodnoty pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu byly statisticky zpracovány pomocí počítačových programů Excel a Qcexpert. Hodnoty energií a plasticity statisticky zpracoval počítačový program testXpert V 9.01. přímo v průběhu lisování. Z průměrných hodnot se směrodatnými odchylkami byly sestaveny grafické závislosti. V případě nejasnosti rozdílů v hodnotách byl použit nepárový t-test s hladinou významnosti 0,05.

6. TABULKY A GRAFY

6.1 VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM

h	výška tablet
F	destrukční síla
P	pevnost tablet v tahu
\bar{O}_p	průměrná hodnota pevnosti tablet v tahu
\bar{O}_R	průměrná hodnota doby rozpadu tablet
E_1	energie spotřebovaná na tření
E_2	energie akumulovaná tabletou po vylisování
E_3	energie uvolněná během dekomprese
E_{max}	celková energie lisování
E_{lis}	energie lisování
Pl	plasticita
s_{E1}	směrodatná odchylka pro průměr energie spotřebované na tření
s_{E2}	směrodatná odchylka pro průměr energie akumulované tabletou po lisování
s_{E3}	směrodatná odchylka pro průměr energie dekomprese
$s_{E_{max}}$	směrodatná odchylka pro průměr celkové energie lisování
$s_{E_{lis}}$	směrodatná odchylka pro průměr energie lisování
s_{Pl}	směrodatná odchylka pro průměr plasticity
s_p	směrodatná odchylka pro průměr pevnosti tablet
s_R	směrodatná odchylka pro průměr doby rozpadu tablet
IS_p	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti tablet

IS _R	interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu tablet
EMC	Emcompress [®]
EMC AN	Anhydrous Emcompress [®]
D A 60	Di-Cafos [®] A 60
V 102	Vivapur [®] 102
EX	Explotab [®]
st	stearan hořečnatý
LS	lisovací síla

6.2 TABULKY

6.2.1 ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU

Tabulka č. 1a Energetické hodnocení lisovacího procesu- hodnoty E1, E2, E3

Název	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
		Ø	S _{E1}	Ø	S _{E2}	Ø	S _{E3}
EMC + 2 % EX + 1 % st	12	13,884	0,634	4,970	0,065	2,599	0,021
	16	19,984	0,516	6,095	0,046	4,354	0,024
	20	24,760	0,470	7,322	0,034	6,531	0,017
EMC + 2 % EX + 1 % PRUV	12	12,250	0,442	4,951	0,048	2,588	0,010
	16	17,459	0,675	6,146	0,077	4,348	0,029
	20	23,419	0,331	7,159	0,106	6,531	0,038
EMC AN + 2 % EX + 1 % st	12	14,474	0,254	6,379	0,032	2,626	0,006
	16	21,249	0,329	8,229	0,044	4,385	0,015
	20	27,653	0,523	10,019	0,042	6,550	0,015
EMC AN + 2 % EX + 1 % PRUV	12	13,282	0,264	6,415	0,037	2,618	0,007
	16	18,840	0,412	8,228	0,036	4,377	0,014
	20	25,578	0,418	10,050	0,046	6,517	0,016
D A 60 + 2 % EX + 1 % st	12	3,413	1,066	4,091	0,037	2,490	0,011
	16	4,128	0,705	5,724	0,089	4,204	0,012
	20	5,645	0,498	7,301	0,212	6,359	0,035
D A 60 + 2 % EX + 1 % PRUV	12	1,997	0,066	3,986	0,079	2,494	0,010
	16	3,167	0,087	5,588	0,085	4,200	0,027
	20	4,781	0,125	7,104	0,054	6,354	0,021
EMC + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % st	12	16,516	0,454	7,528	0,077	2,606	0,024
EMC + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % PRUV	12	15,717	0,149	7,400	0,072	2,587	0,010
EMC AN + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % st	12	17,343	0,478	8,674	0,084	2,639	0,010
EMC AN + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % PRUV	12	17,160	0,509	8,669	0,098	2,647	0,015
D A 60 + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % st	12	8,374	0,145	6,991	0,046	2,506	0,011
D A 60 + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % PRUV	12	9,268	0,414	7,113	0,139	2,509	0,010

Tabulka č. 1b Energetické hodnocení lisovacího procesu- hodnoty Emax, Elis, PI

Název	LS [kN]	Emax [J]		Elis[J]		PI[%]	
		Ø	S _{Emax}	Ø	S _{Elis}	Ø	S _{PI}
EMC + 2 % EX + 1 % st	12	21,45	0,64	7,57	0,07	65,67	0,36
	16	30,43	0,52	10,45	0,06	58,33	0,21
	20	38,61	0,47	13,85	0,04	52,86	0,13
EMC + 2 % EX + 1 % PRUV	12	19,79	0,47	7,54	0,05	65,67	0,22
	16	27,95	0,68	10,49	0,09	58,56	0,30
	20	37,11	0,41	13,69	0,12	52,29	0,38
EMC AN + 2 % EX + 1 % st	12	23,48	0,25	9,01	0,03	70,84	0,10
	16	33,86	0,33	12,61	0,04	65,23	0,17
	20	44,22	0,53	16,57	0,04	60,47	0,12
EMC AN + 2 % EX + 1 % PRUV	12	22,31	0,29	9,03	0,04	71,02	0,11
	16	31,44	0,43	12,60	0,04	65,27	0,12
	20	42,14	0,40	16,57	0,06	60,66	0,10
D A 60 + 2 % EX + 1 % st	12	9,99	1,05	6,58	0,04	62,16	0,22
	16	14,06	0,67	9,93	0,09	57,65	0,38
	20	19,30	0,62	13,66	0,23	53,44	0,65
D A 60 + 2 % EX + 1 % PRUV	12	8,48	0,13	6,48	0,07	61,51	0,52
	16	12,96	0,15	9,79	0,09	57,09	0,40
	20	18,24	0,13	13,46	0,05	52,79	0,22
EMC + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % st	12	26,65	0,51	10,13	0,08	74,28	0,25
EMC + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % PRUV	12	25,70	0,18	9,99	0,07	74,10	0,23
EMC AN + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % st	12	28,66	0,49	11,31	0,09	76,67	0,18
EMC AN + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % PRUV	12	28,48	0,52	11,32	0,10	76,60	0,21
D A 60 + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % st	12	17,87	0,17	9,50	0,05	73,61	0,14
D A 60 + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % PRUV	12	18,89	0,54	9,62	0,14	73,92	0,38

6.2.2 PEVNOST TABLET V TAHU

Tabulka č.2 Pevnost tablet v tahu: EMC + 2 % EX + 1 % st, LS 12 kN

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,90	49	0,8274
2,91	49	0,8246
2,92	50	0,8385
2,91	49	0,8246
2,95	50	0,8300
2,92	50	0,8385
2,95	50	0,8300
2,94	50	0,8328
2,93	49	0,8190
2,92	51	0,8553

$\bar{\sigma}_p = 0,8321$
 $s_p = 0,0102$
 $IS_p = 0,0730$

Tabulka č.3 Pevnost tablet v tahu: EMC + 2 % EX + 1 % st, LS 16 kN

Lisovací síla 16 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,87	65	1,1091
2,91	69	1,1612
2,86	70	1,1986
2,87	72	1,2285
2,85	70	1,2028
2,87	68	1,1603
2,84	73	1,2588
2,88	70	1,1903
2,83	71	1,2286
2,91	72	1,2116

$\bar{\sigma}_p = 1,1950$
 $s_p = 0,0427$
 $IS_p = 0,0305$

Tabulka č.4 Pevnost tablet v tahu: EMC + 2 % EX + 1 % st, LS 20 kN

Lisovací síla 20 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,81	83	1,4465
2,78	75	1,3212
2,84	80	1,3795
2,82	82	1,4240
2,81	82	1,4290
2,81	85	1,4813
2,81	82	1,4290
2,81	82	1,4290
2,82	87	1,5108
2,81	83	1,4465

$\bar{\sigma}_p = 1,4297$
 $s_p = 0,0518$
 $IS_p = 0,0370$

Tabulka č.5 Pevnost tablet v tahu: EMC + 2 % EX + 1 % PRUV, LS 12 kN

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,95	46	0,7636
2,93	46	0,7688
2,94	47	0,7829
2,96	49	0,8107
2,94	47	0,7829
2,96	49	0,8107
2,95	49	0,8134
2,96	46	0,7610
2,99	50	0,8189
2,95	50	0,8300

$\bar{\sigma}_p = 0,7943$
 $s_p = 0,0253$
 $IS_p = 0,0181$

Tabulka č.6 Pevnost tablet v tahu: EMC + 2 % EX + 1% PRUV, LS 16 kN

Lisovací síla 16 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,91	64	1,0770
2,88	65	1,1052
2,86	68	1,1643
2,89	62	1,0506
2,87	63	1,0750
2,85	65	1,1169
2,89	67	1,1353
2,86	67	1,1472
2,90	65	1,0976
2,88	65	1,1052

$\bar{\sigma}_p = 1,1074$
 $s_p = 0,0350$
 $IS_p = 0,0250$

Tabulka č.7 Pevnost tablet v tahu: EMC + 2 % EX + 1 % PRUV, LS 20 kN

Lisovací síla 20 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,81	79	1,3768
2,81	79	1,3768
2,82	69	1,1982
2,79	79	1,3866
2,77	77	1,3613
2,79	74	1,2989
2,80	77	1,3467
2,82	76	1,3198
2,79	78	1,3691
2,82	76	1,3198

$\bar{\sigma}_p = 1,3354$
 $s_p = 0,0564$
 $IS_p = 0,0403$

Tabulka č.8 Pevnost tablet v tahu: EMC AN + 2 % EX + 1 % st, LS 12 kN

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,36	36	0,5247
3,32	37	0,5458
3,35	38	0,5555
3,33	38	0,5588
3,33	38	0,5588
3,34	38	0,5572
3,35	39	0,5701
3,34	37	0,5425
3,36	38	0,5538
3,35	39	0,5701

$\bar{\sigma}_p = 0,5537$
 $s_p = 0,0135$
 $IS_p = 0,0097$

Tabulka č.9 Pevnost tablet v tahu: EMC AN + 2 % EX + 1 % st, LS 16 kN

Lisovací síla 16 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,20	58	0,8876
3,23	56	0,8490
3,23	57	0,8642
3,25	56	0,8438
3,23	57	0,8642
3,24	56	0,8464
3,23	57	0,8642
3,20	53	0,8111
3,21	54	0,8238
3,24	57	0,8615

$\bar{\sigma}_p = 0,8516$
 $s_p = 0,0221$
 $IS_p = 0,0158$

Tabulka č.10 Pevnost tablet v tahu: EMC AN + 2 % EX + 1 % st, LS 20 kN

Lisovací síla 20 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,15	76	1,1815
3,10	75	1,1848
3,13	77	1,2047
3,11	75	1,1810
3,12	80	1,2557
3,12	81	1,2714
3,12	77	1,2086
3,14	76	1,1853
3,14	78	1,2165
3,12	79	1,2400

$\bar{\sigma}_p = 1,2130$
 $s_p = 0,0327$
 $IS_p = 0,0234$

Tabulka č.11 Pevnost tablet v tahu: EMC AN + 2 % EX + 1 % PRUV, LS 12 kN

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,34	39	0,5718
3,32	39	0,5753
3,35	39	0,5701
3,35	41	0,5993
3,35	40	0,5847
3,36	40	0,5830
3,36	40	0,5830
3,37	41	0,5958
3,35	42	0,6140
3,35	42	0,6140

$\bar{\sigma}_p = 0,5891$
 $s_p = 0,0161$
 $IS_p = 0,0115$

Tabulka č.12 Pevnost tablet v tahu: EMC AN + 2 % EX + 1 % PRUV, LS 16 kN

Lisovací síla 16 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,21	60	0,9153
3,23	59	0,8945
3,24	59	0,8918
3,23	60	0,9097
3,20	56	0,8570
3,20	59	0,9029
3,23	59	0,8945
3,22	60	0,9125
3,22	57	0,8669
3,22	57	0,8669

$\bar{\sigma}_p = 0,8912$
 $s_p = 0,0208$
 $IS_p = 0,0149$

Tabulka č.13 Pevnost tablet v tahu: EMC AN + 2 % EX + 1 % PRUV, LS 20 kN

Lisovací síla 20 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,11	78	1,2282
3,12	79	1,2400
3,13	80	1,2516
3,14	83	1,2944
3,12	76	1,1929
3,11	79	1,2440
3,11	84	1,3227
3,12	78	1,2243
3,13	78	1,2204
3,12	84	1,3184

$\bar{\sigma}_p = 1,2537$
 $s_p = 0,0437$
 $IS_p = 0,0313$

Tabulka č.14 Pevnost tablet v tahu: D A 60 + 2 % EX + 1 % st, LS 12 kN

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,76	11	0,1952
2,77	10	0,1768
2,79	11	0,1931
2,76	11	0,1952
2,75	11	0,1959
2,75	11	0,1959
2,76	11	0,1952
2,77	11	0,1945
2,76	11	0,1952
2,77	12	0,2121

$\bar{\sigma}_p = 0,1949$
 $s_p = 0,0084$
 $IS_p = 0,0060$

Tabulka č.15 Pevnost tablet v tahu: D A 60 + 2 % EX + 1 % st, LS 16 kN

Lisovací síla 16 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,67	21	0,3852
2,65	16	0,2957
2,67	19	0,3485
2,67	19	0,3485
2,67	19	0,3485
2,66	19	0,3498
2,64	18	0,3339
2,66	18	0,3314
2,66	17	0,3130
2,66	17	0,3130

$\bar{\sigma}_p = 0,3368$
 $s_p = 0,0253$
 $IS_p = 0,0181$

Tabulka č.16 Pevnost tablet v tahu: D A 60 + 2 % EX + 1 % st, LS 20 kN

Lisovací síla 20 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,56	36	0,6887
2,59	34	0,6429
2,57	36	0,6860
2,57	37	0,7050
2,55	38	0,7298
2,55	35	0,6721
2,55	36	0,6914
2,61	35	0,6567
2,55	32	0,6145
2,56	33	0,6313

$\bar{\sigma}_p = 0,6718$
 $s_p = 0,0355$
 $IS_p = 0,0254$

Tabulka č.17 Pevnost tablet v tahu: D A 60 + 2 % EX + 1 % PRUV, LS 12 kN

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,81	7	0,1220
2,79	9	0,1580
2,80	7	0,1224
2,75	8	0,1425
2,79	8	0,1404
2,79	9	0,1580
2,76	8	0,1419
2,78	9	0,1585
2,72	9	0,1620
2,74	9	0,1609

$\bar{\sigma}_p = 0,1467$
 $s_p = 0,0153$
 $IS_p = 0,0109$

Tabulka č.18 Pevnost tablet v tahu: D A 60 + 2 % EX + 1 % PRUV, LS 16 kN

Lisovací síla 16 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,73	15	0,2691
2,68	17	0,3106
2,67	14	0,2568
2,68	15	0,2741
2,64	15	0,2782
2,64	16	0,2968
2,65	13	0,2402
2,65	14	0,2587
2,63	15	0,2793
2,70	14	0,2539

$\bar{\sigma}_p = 0,2718$
 $s_p = 0,0210$
 $IS_p = 0,0150$

Tabulka č.19 Pevnost tablet v tahu: D A 60 + 2 % EX + 1 % PRUV, LS 20 kN

Lisovací síla 20 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
2,58	24	0,4555
2,59	23	0,4349
2,58	24	0,4555
2,58	22	0,4176
2,59	24	0,4538
2,58	26	0,4935
2,59	24	0,4538
2,58	26	0,4935
2,57	25	0,4764
2,57	28	0,5335

$\bar{\sigma}_p = 0,4668$
 $s_p = 0,0333$
 $IS_p = 0,0238$

Tabulka č.20 Pevnost tablet v tahu: EMC + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % st

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,42	79	1,1312
3,42	76	1,0882
3,40	81	1,1667
3,44	82	1,1673
3,41	83	1,1920
3,41	83	1,1920
3,44	81	1,1531
3,44	83	1,1816
3,41	81	1,1632
3,41	82	1,1776

$\bar{\sigma}_p = 1,1613$
 $s_p = 0,0315$
 $IS_p = 0,0225$

Tabulka č.21 Pevnost tablet v tahu: EMC + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % PRUV

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,38	72	1,0432
3,37	80	1,1625
3,44	79	1,1246
3,41	78	1,1202
3,37	76	1,1044
3,35	77	1,1256
3,45	79	1,1214
3,41	77	1,1058
3,40	76	1,0946
3,41	77	1,1058

$\bar{\sigma}_p = 1,1108$
 $s_p = 0,0302$
 $IS_p = 0,0216$

Tabulka č.22 Pevnost tablet v tahu: EMC AN + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % st

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,71	81	1,0692
3,66	69	0,9232
3,69	78	1,0352
3,68	76	1,0114
3,67	73	0,9741
3,63	74	0,9983
3,66	71	0,9500
3,64	71	0,9552
3,62	66	0,8928
3,68	77	1,0247

$\bar{\sigma}_p = 0,9834$
 $s_p = 0,0544$
 $IS_p = 0,0389$

Tabulka č.23 Pevnost tablet v tahu: EMC AN + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % PRUV

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,65	75	1,0062
3,68	84	1,1178
3,61	74	1,0038
3,62	78	1,0552
3,66	71	0,9500
3,64	74	0,9956
3,67	68	0,9074
3,67	77	1,0275
3,66	74	0,9901
3,73	76	0,9978

$\bar{\sigma}_p = 1,0051$
 $s_p = 0,0564$
 $IS_p = 0,0404$

Tabulka č.24 Pevnost tablet v tahu: D A 60 + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % st

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,20	70	1,0712
3,25	68	1,0246
3,20	70	1,0712
3,21	66	1,0069
3,21	64	0,9764
3,23	67	1,0158
3,20	72	1,1018
3,23	67	1,0158
3,24	70	1,0580
3,22	71	1,0798

$\bar{\sigma}_p = 1,0422$
 $s_p = 0,0397$
 $IS_p = 0,0283$

Tabulka č.25 Pevnost tablet v tahu: D A 60 + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % PRUV

Lisovací síla 12 kN		
h [mm]	F [N]	P [MPa]
3,24	71	1,0731
3,21	68	1,0374
3,21	65	0,9916
3,26	74	1,1116
3,24	82	1,2394
3,28	74	1,1048
3,21	74	1,1289
3,26	87	1,3069
3,28	77	1,1496
3,23	77	1,1674

$\bar{\sigma}_p = 1,1311$
 $s_p = 0,0925$
 $IS_p = 0,0661$

6.2.3 DOBA ROZPADU TABLET

Tabulka č.26 Doba rozpadu tablet: EMC + 2 % EX + 1 % st

Lisovací síla [kN]	Doba rozpad [s]						Ø _R	S _R	IS _R
12	9	10	10	8	9	9	9,17	0,75	0,79
16	7	8	9	7	7	8	7,67	0,82	0,86
20	6	7	7	6	6	7	6,50	0,55	0,57

Tabulka č.27 Doba rozpadu tablet: EMC + 2 % EX + 1 % PRUV

Lisovací síla [kN]	Doba rozpadu [s]						Ø _R	S _R	IS _R
12	6	7	7	7	6	7	6,67	0,52	0,54
16	6	7	7	7	7	6	6,67	0,52	0,54
20	7	8	8	8	7	7	7,50	0,55	0,57

Tabulka č.28 Doba rozpadu tablet: EMC AN + 2 % EX + 1% st

Lisovací síla [kN]	Doba rozpadu [s]						Ø _R	S _R	IS _R
12	10	10	11	10	11	11	10,50	0,55	0,57
16	10	10	11	10	11	11	10,50	0,55	0,57
20	10	11	12	10	11	11	10,83	0,75	0,79

Tabulka č.29 Doba rozpadu tablet: EMC AN + 2 % EX + 1 % PRUV

Lisovací síla [kN]	Doba rozpadu [s]						Ø _R	S _R	IS _R
12	10	11	11	11	11	11	10,83	0,41	0,43
16	11	11	12	12	11	11	11,33	0,52	0,54
20	13	12	12	13	13	12	12,50	0,55	0,57

Tabulka č.30 Doba rozpadu tablet: D A 60 + 2 % EX + 1 % st

Lisovací síla [kN]	Doba rozpadu [s]						\varnothing_R	S_R	IS_R
12	3	4	5	4	4	5	4,17	0,75	0,79
16	4	5	4	4	4	5	4,33	0,52	0,54
20	5	6	5	4	6	5	5,17	0,75	0,79

Tabulka č.31 Doba rozpadu tablet: D A 60 + 2 % EX + 1 % PRUV

Lisovací síla [kN]	Doba rozpadu [s]						\varnothing_R	S_R	IS_R
12	5	6	6	5	6	5	5,50	0,55	0,57
16	5	5	6	5	6	6	5,50	0,55	0,57
20	5	6	5	6	6	5	5,50	0,55	0,57

Tabulka č.32 Doba rozpadu tablet: EMC + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % mazadlo

Mazadla	LS [kN]	Doba rozpadu [s]						$R\varnothing$	S_R	IS_R
+ 1 % st	12	7	8	8	7	7	8	7,50	0,55	0,57
+ 1 % PRUV	12	7	8	8	7	8	8	7,67	0,52	0,54

Tabulka č.33 Doba rozpadu tablet: EMC AN + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % mazadlo

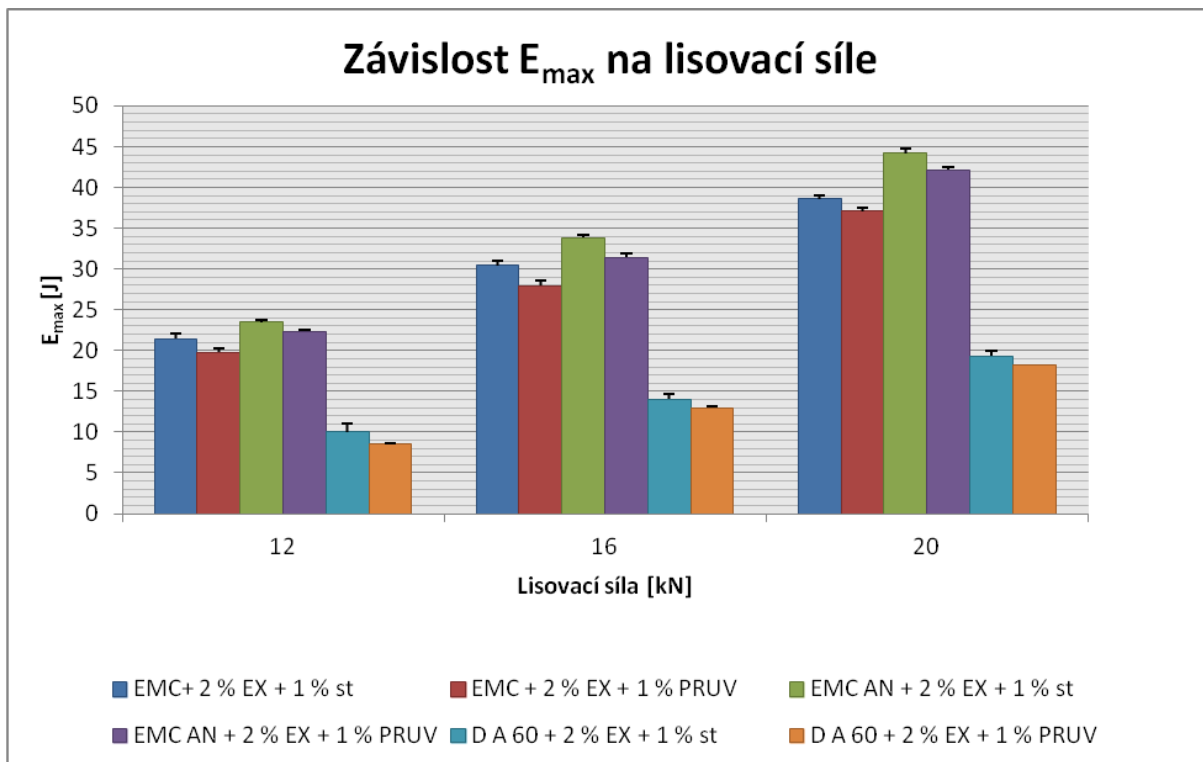
Mazadla	LS [kN]	Doba rozpadu [s]						\varnothing_R	S_R	IS_R
+ 1 % st	12	7	7	8	6	7	7	7,00	0,63	0,66
+ 1 % PRUV	12	7	8	8	7	7	8	7,50	0,55	0,57

Tabulka č.34 Doba rozpadu tablet: D A 60 + V 102 (3:1) + 2 % EX + 1 % mazadlo

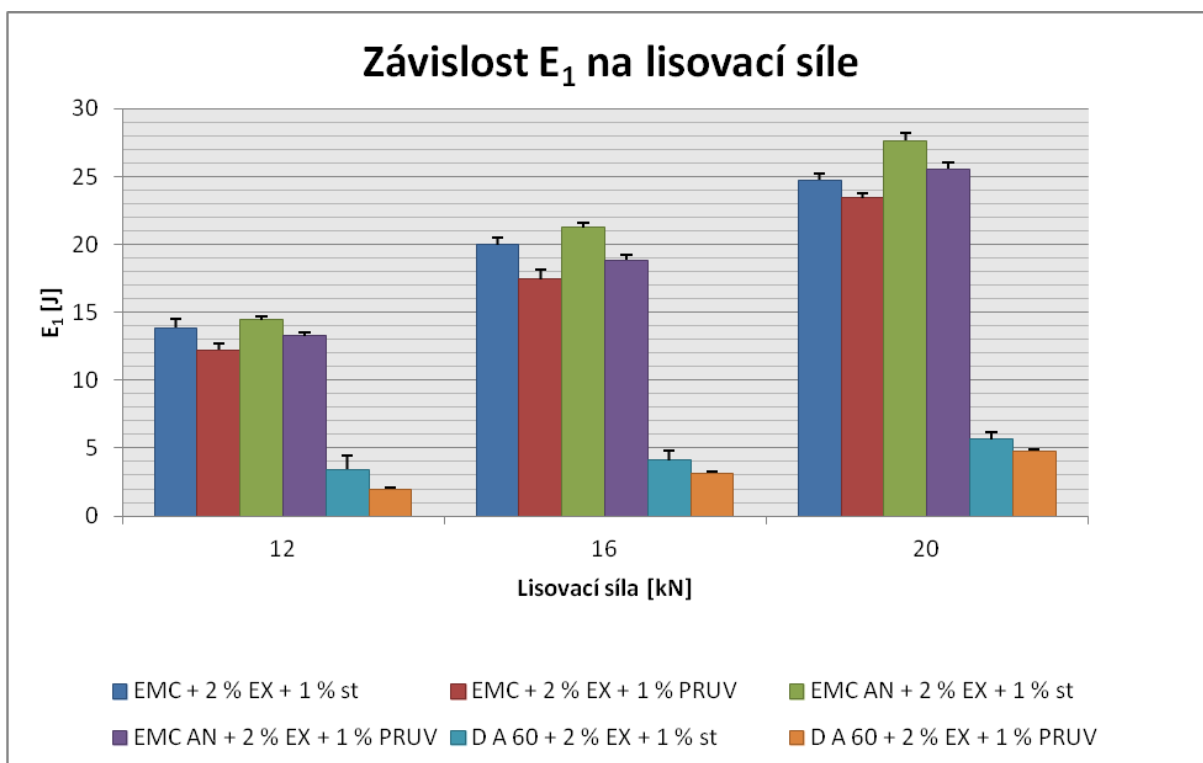
Mazadla	LS [kN]	Doba rozpadu [s]						Ø _R	S _R	IS _R
+ 1 % st	12	5	5	6	4	5	5	5,00	0,63	0,66
+1 % PRUV	12	6	7	7	6	7	7	6,67	0,52	0,54

6.3 GRAFY

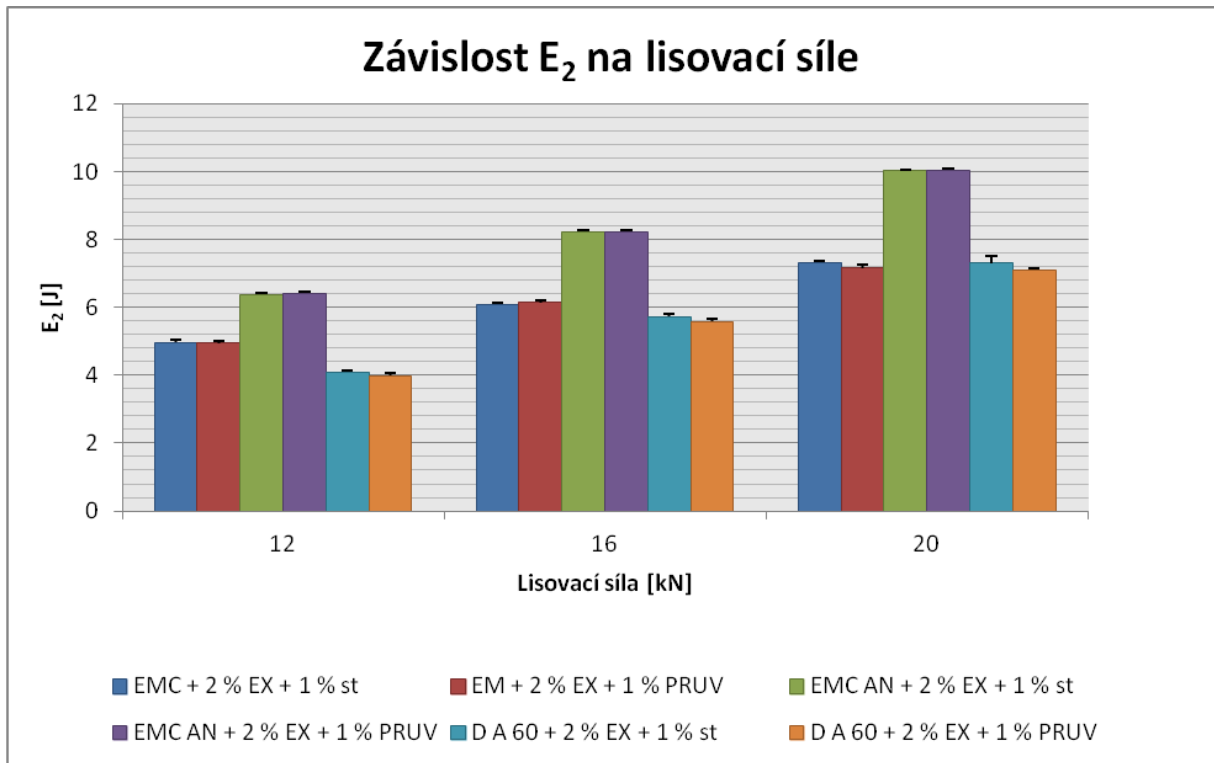
Graf č.1



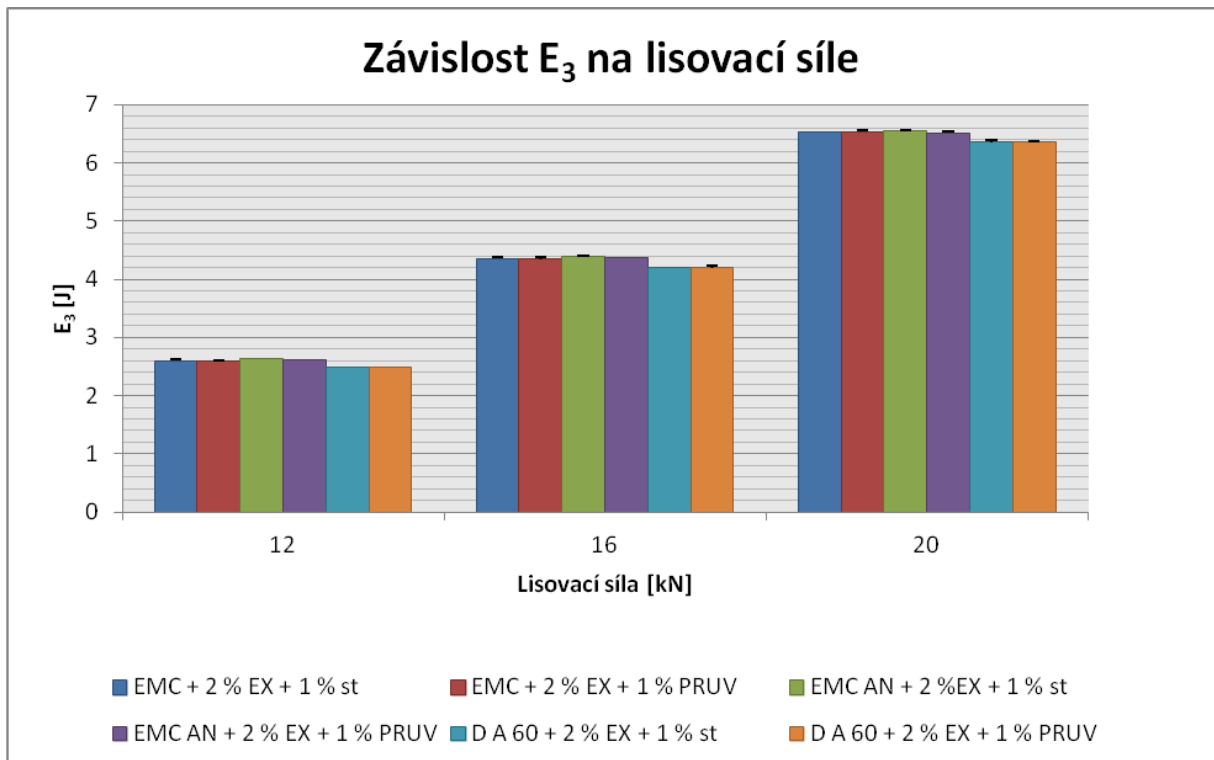
Graf č.2



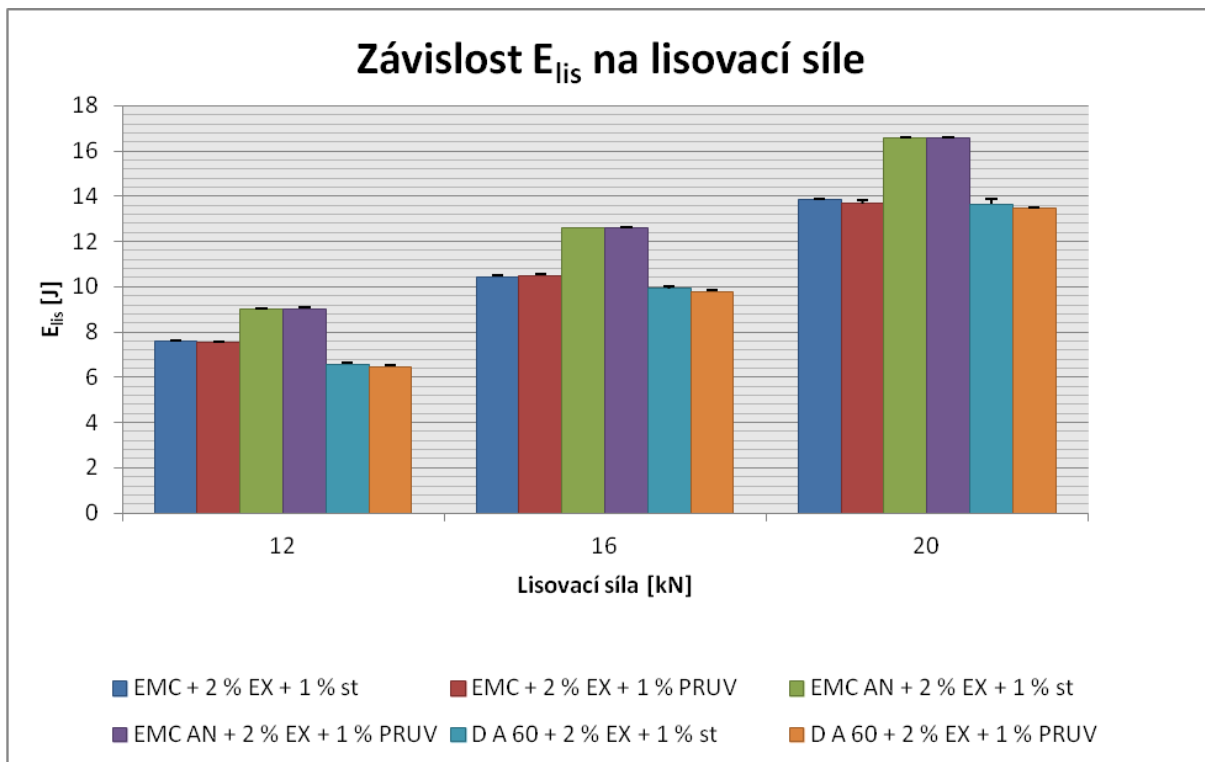
Graf č.3



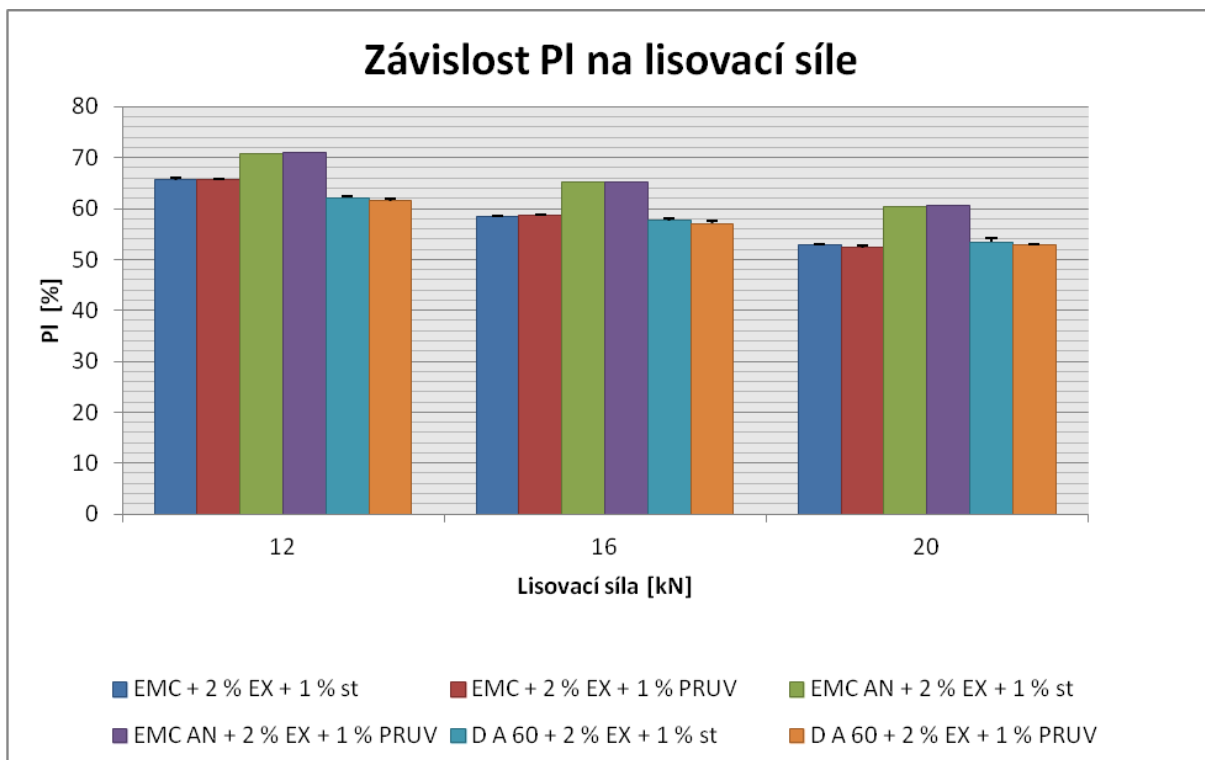
Graf č.4



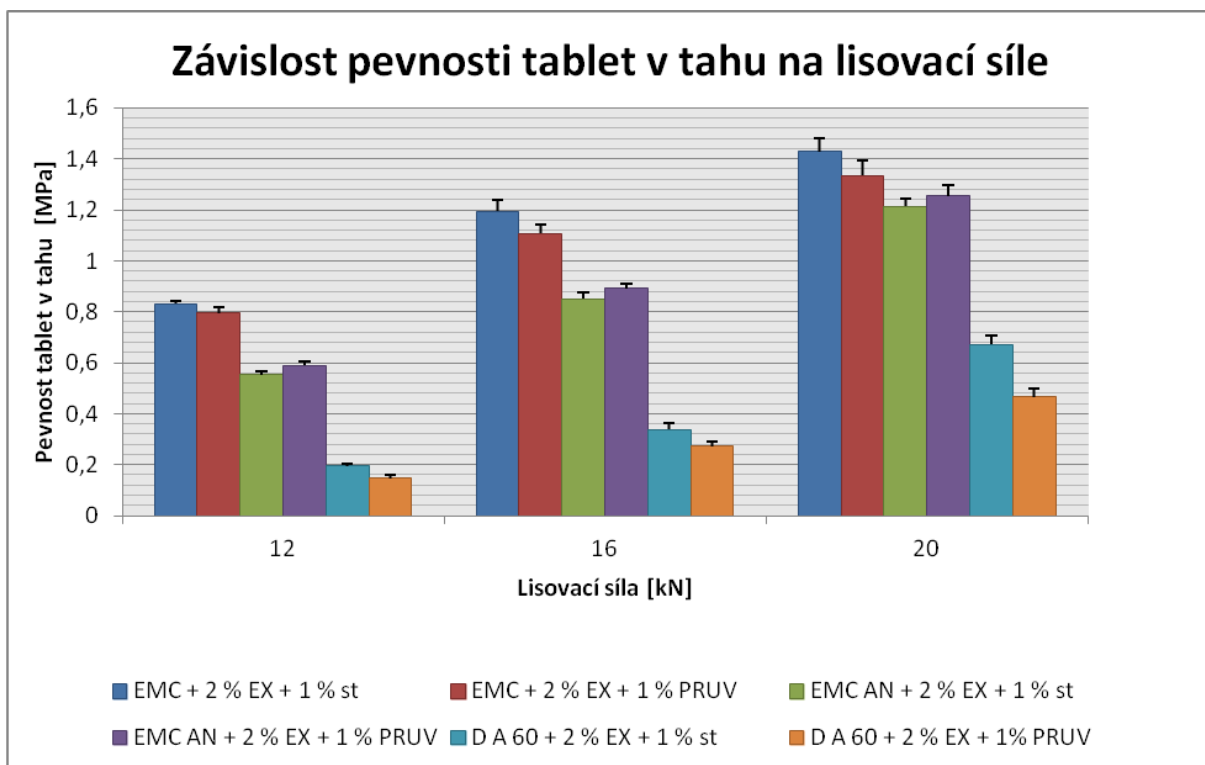
Graf č.5



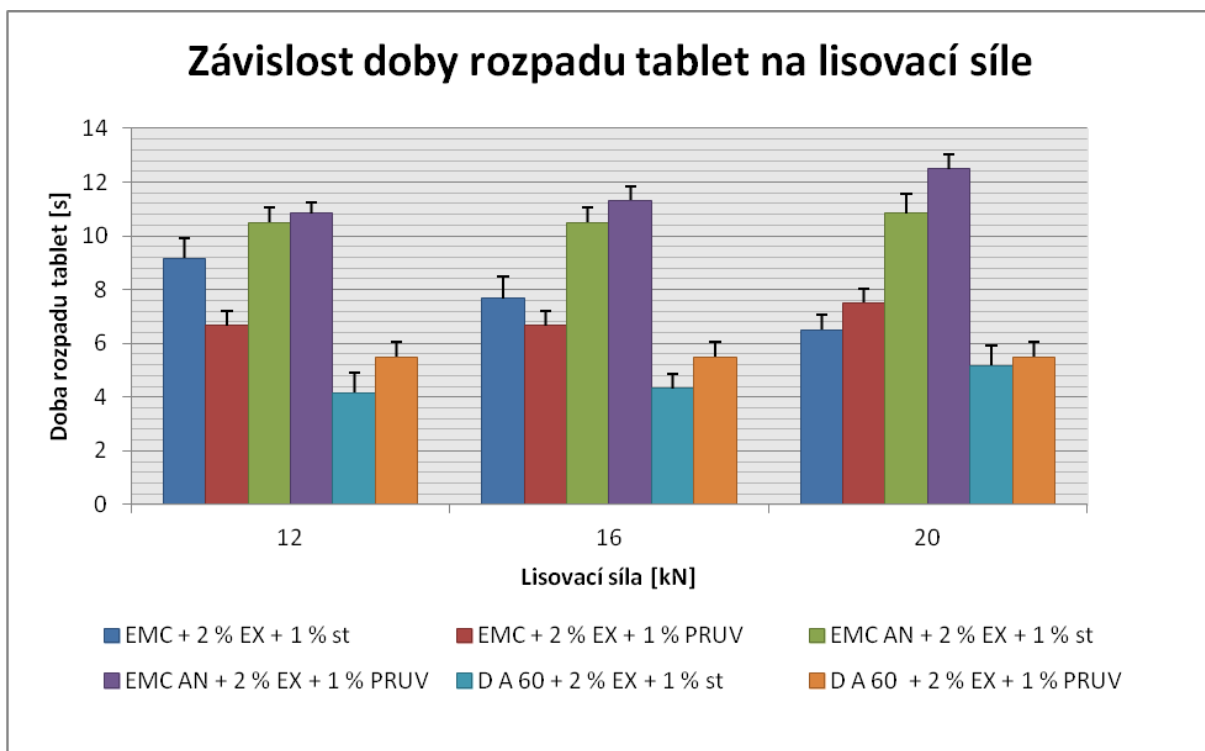
Graf č.6



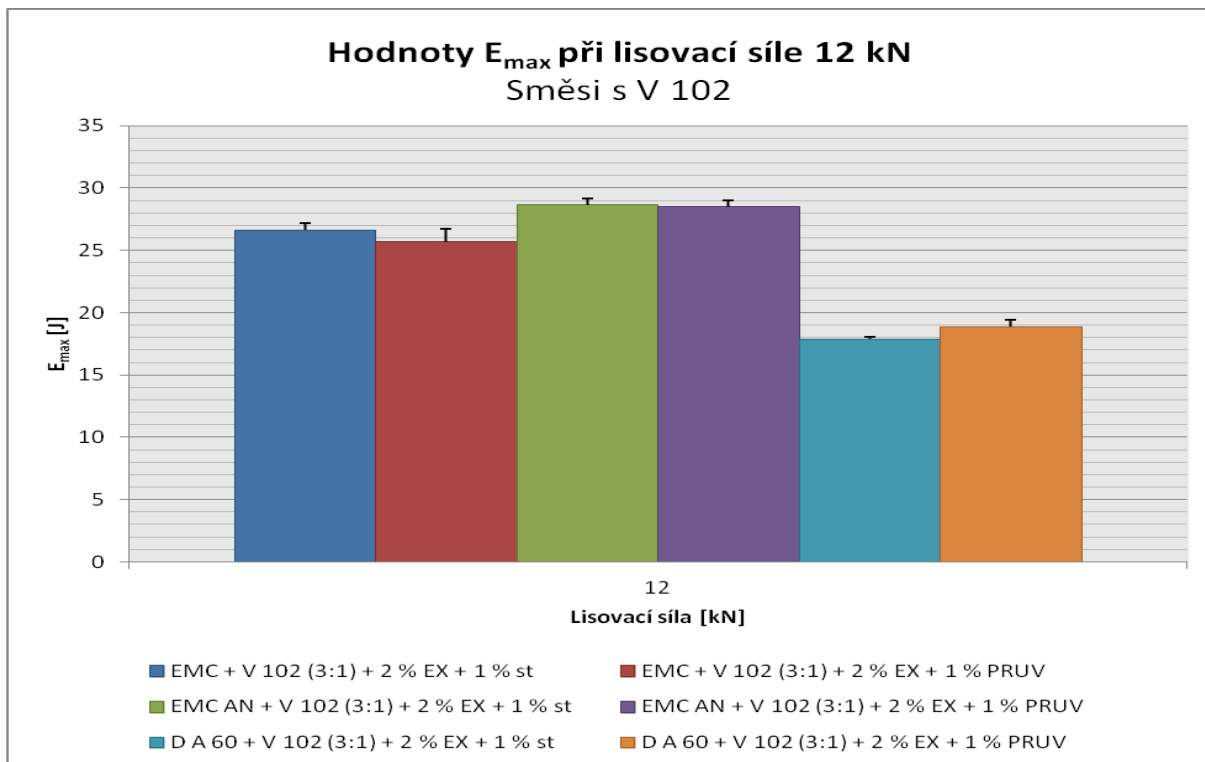
Graf č.7



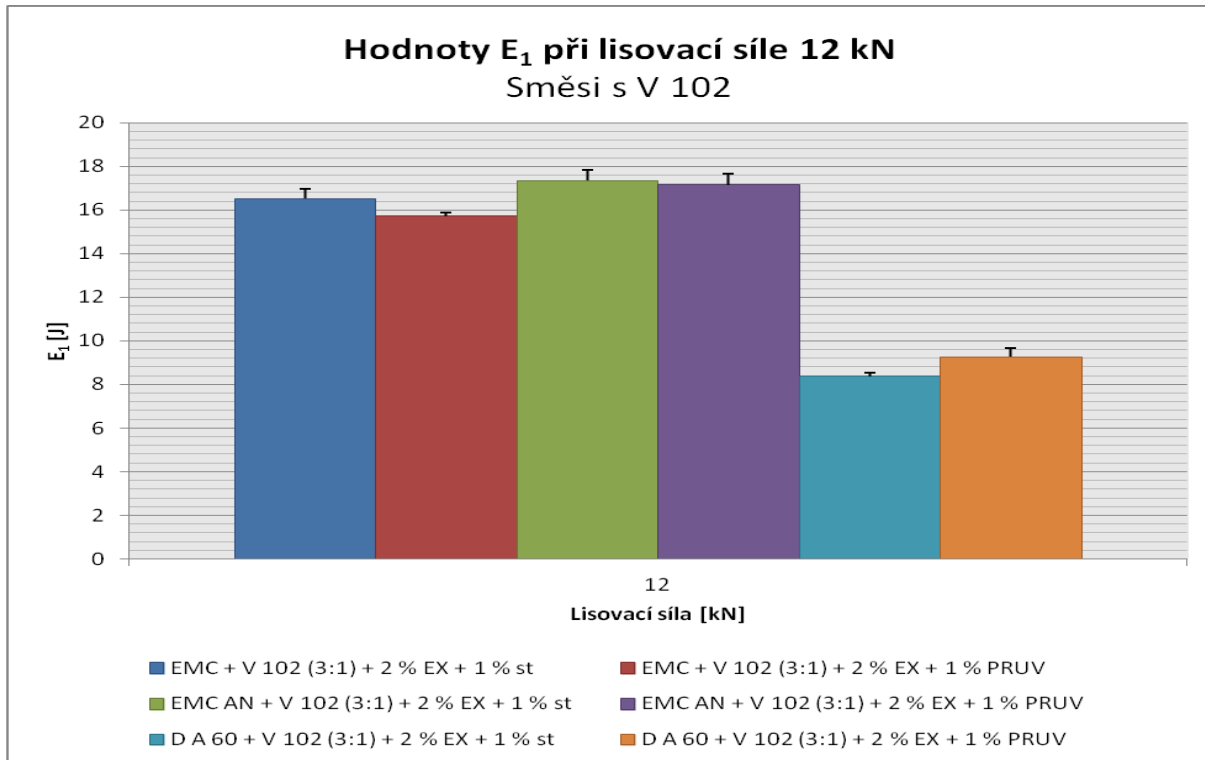
Graf č.8



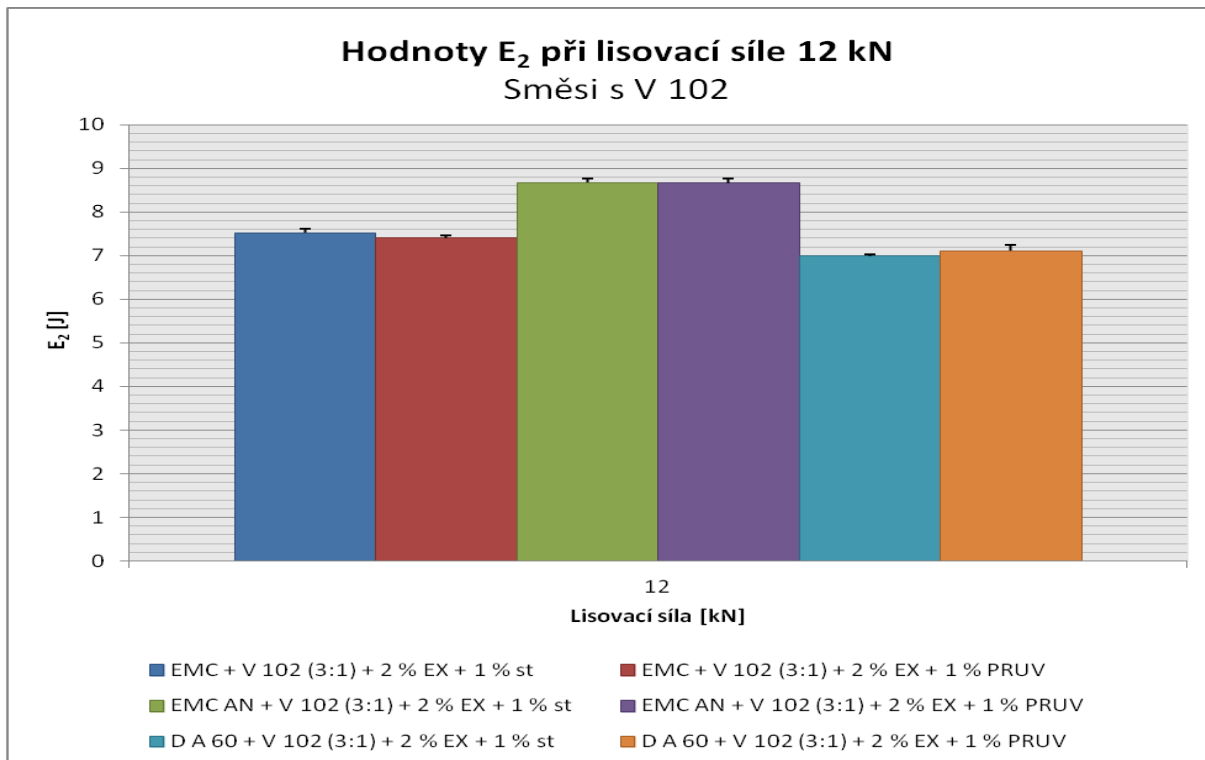
Graf č.9



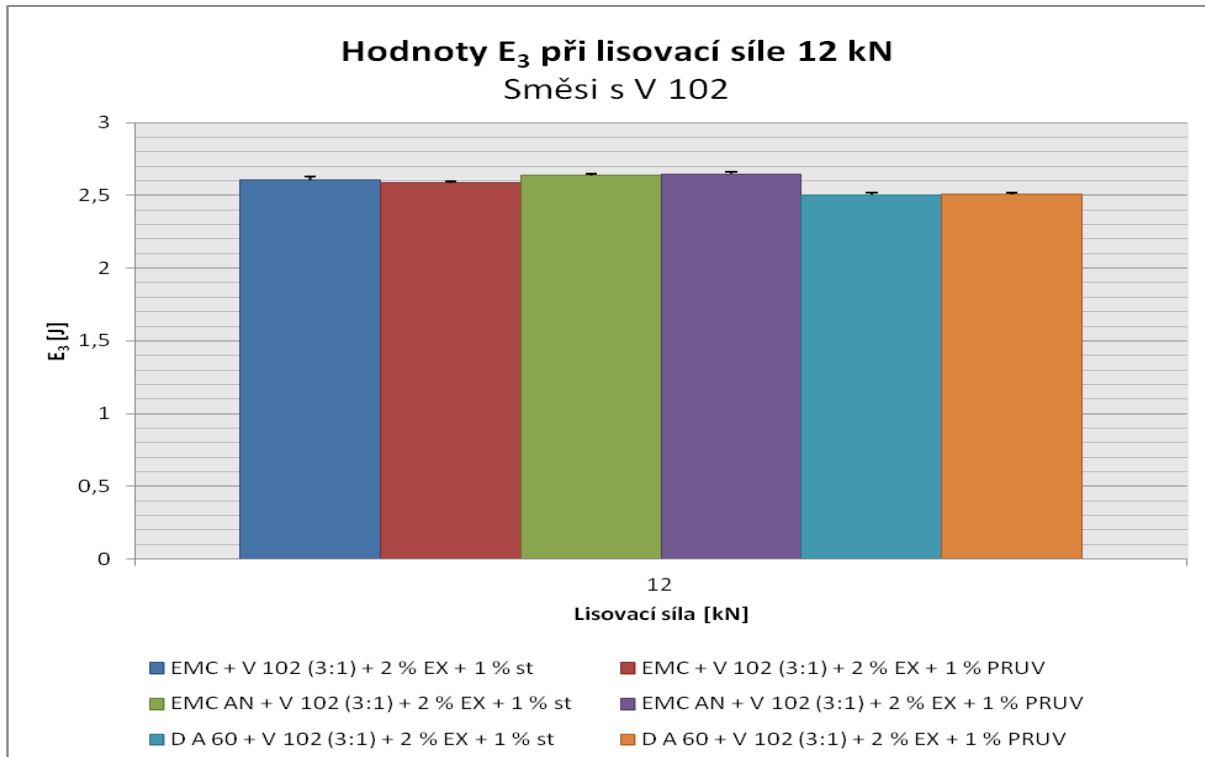
Graf č.10



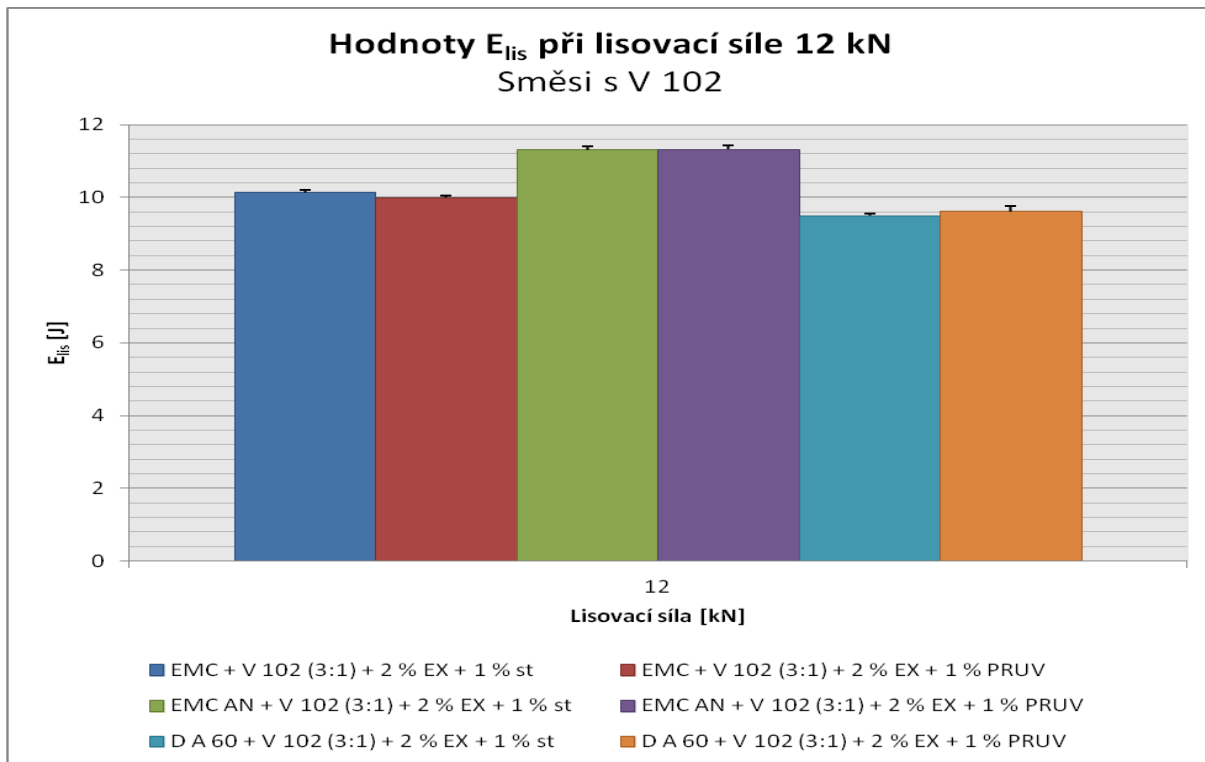
Graf č.11



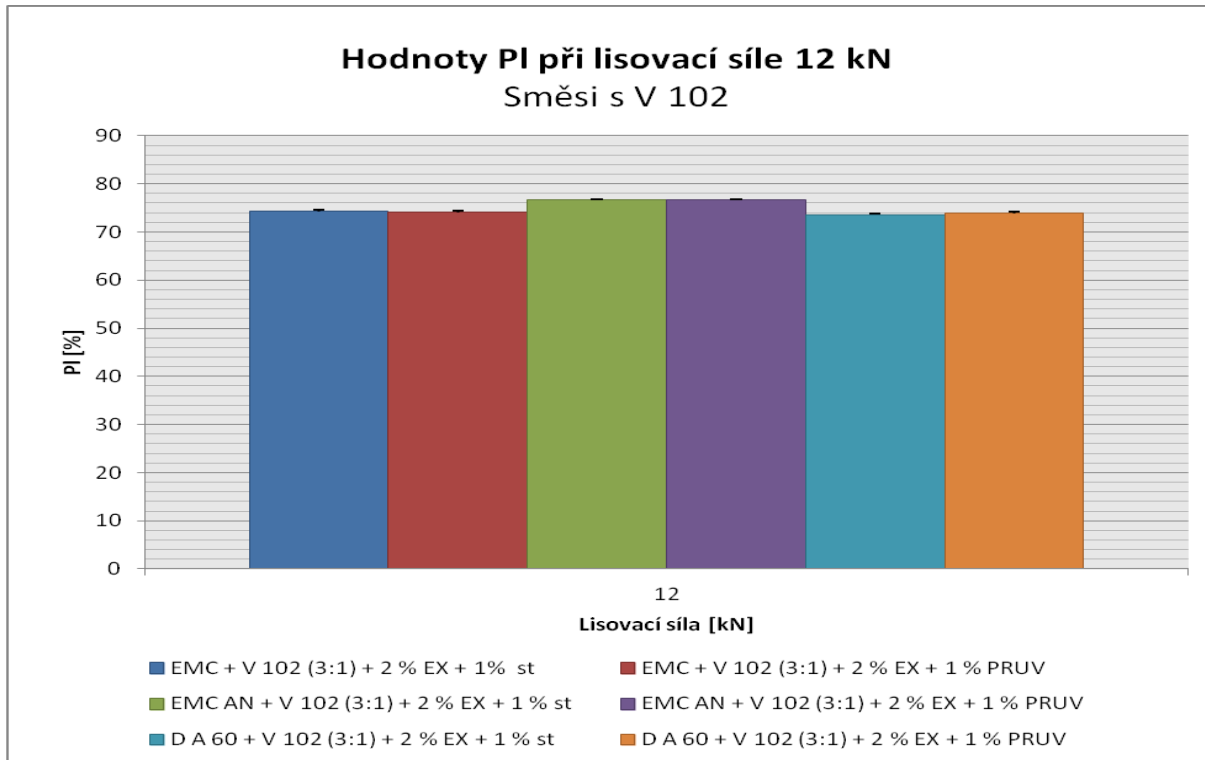
Graf č.12



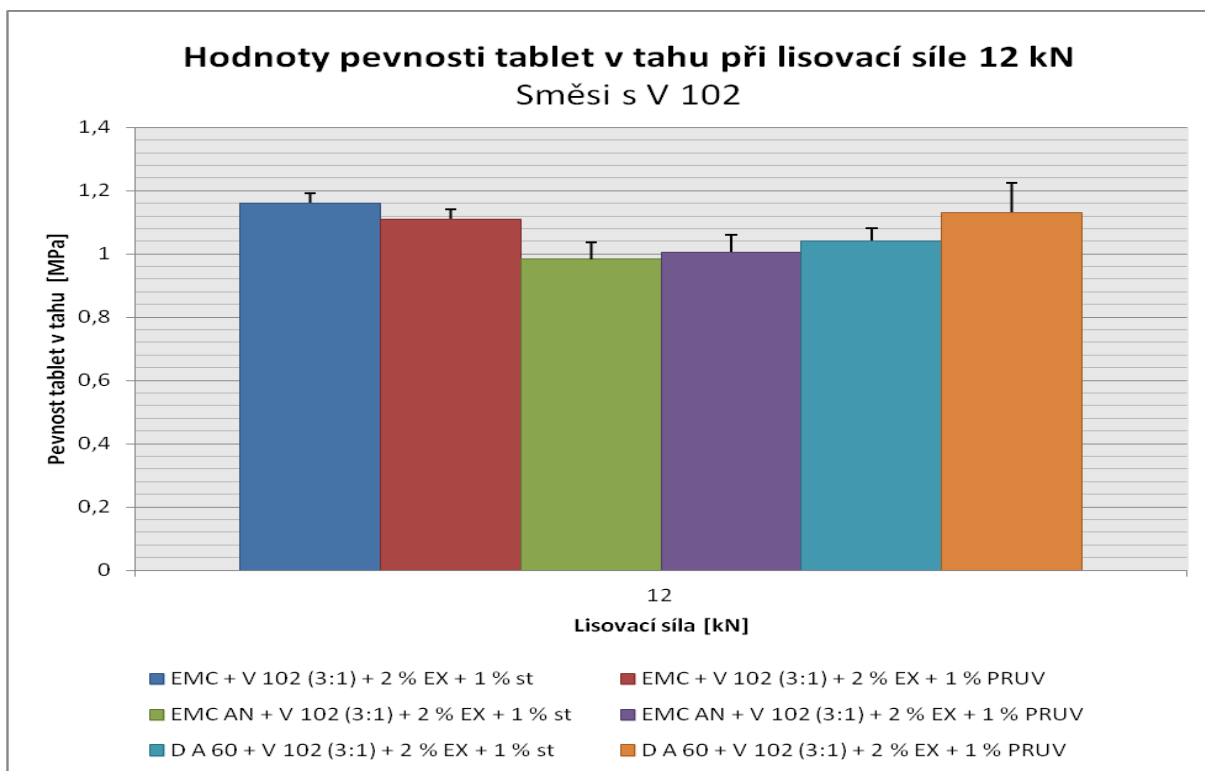
Graf č.13



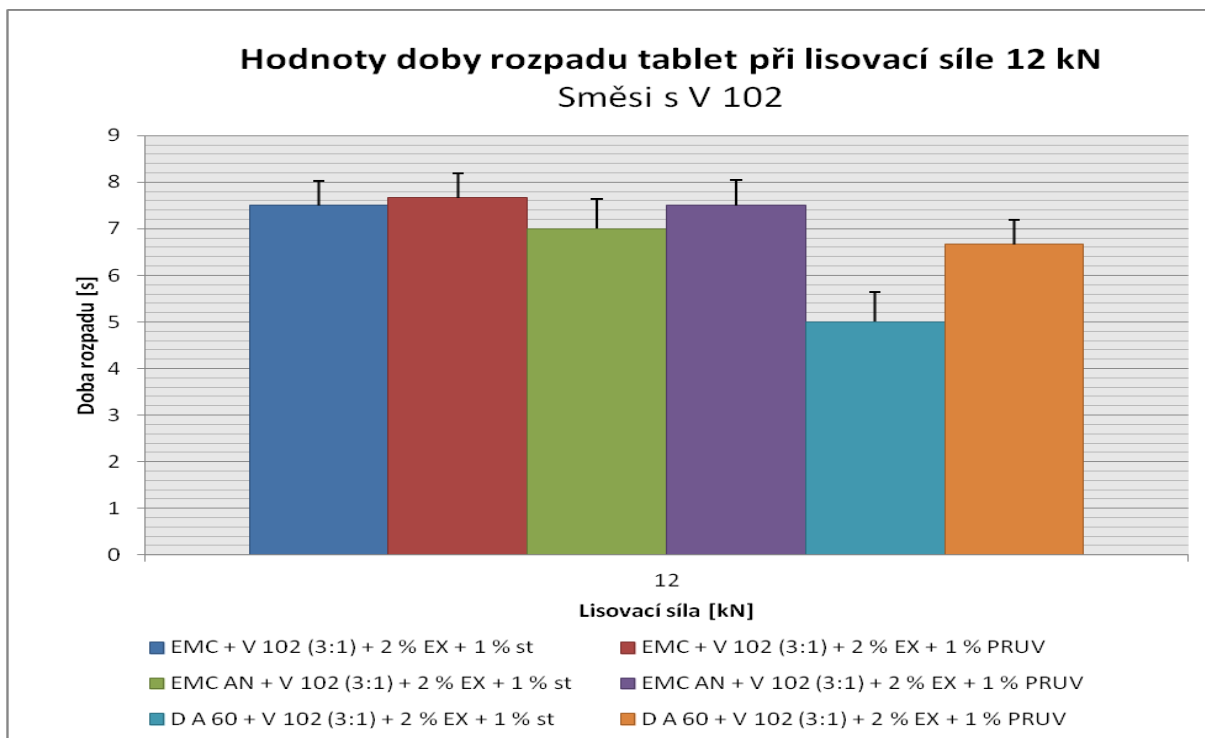
Graf č.14



Graf č.15



Graf č.16



7. DISKUZE

Cílem práce bylo porovnat lisovatelnost a vlastnosti tablet z dihydrátu a bezvodého hydrogenfosforečnanu vápenatého. Jako dihydrát byl použit Emcompress[®] a jako anhydrát dva firemní produkty Anhydrous Emcompress[®] a Di-Cafos[®] A 60. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisování a testovanými vlastnostmi tablet byly pevnost v tahu a rozpad. Vlivovými faktory byly lisovací síla, přídavek dvou typů mazadel (stearan hořečnatý, stearylfumarát sodný) v koncentraci 1 % a přídavek mikrokrystalické celulósy v koncentraci 25%. Jako mikrokrystalická celulósa byl použit Vivapur[®]102. V tabletovinách byl také v koncentraci 2 % Explotab[®], což je sodná sůl glykolátu škrobu a funguje jako rozvolňovadlo. Použité lisovací síly byly 12, 16 a 20 kN a byly nastaveny tak, aby se pevnost většiny tablet pohybovala v optimálním rozmezí 0,56 – 1,12 MPa³³. Pro lisování tablet s Vivapurem[®]102 byla použita lisovací síla 12 kN.

7.1 HODNOCENÍ TABLETOVIN BEZ VIVAPURU 102

ENERGETICKÝ PROFIL LISOVACÍHO PROCESU

Výsledky hodnocení energetického profilu lisování u tabletovin bez Vivapuru 102 uvádí tabulky č. 1a, 1b a grafy č. 1 – 6. Na grafu č. 1 je uvedena celková energie lisování v závislosti na lisovací síle. Její hodnoty rostou s lisovací silou, nejvyšší jsou u látky Anhydrous Emcompress, naopak výrazně nižší u látky Di-Cafos A 60. U všech typů hydrogenfosforečnanu jsou nižší hodnoty této energie v přítomnosti mazadla stearylfumarátu sodného. Průběh této závislosti celkové energie lisovacího procesu určují v podstatě hodnoty energie na tření E_1 , která je jednou ze složek celkové energie lisování a její hodnoty mají pro jednotlivé tabletoviny stejné srovnání (graf č. 2). Na grafu č. 3 jsou uvedeny hodnoty energie akumulované tabletou po vylisování E_2 v závislosti na lisovací síle. Nejvyšších hodnot dosahuje opět látka Anhydrous Emcompress, ale hodnoty této energie jsou tentokrát vyrovnané u tabletovin s látkou Di-Cafos A 60 a Emcompessem. Typ mazadla hodnoty neovlivňuje a hodnoty opět rostou s lisovací silou. Hodnoty energie dekomprese rostou s lisovací silou, ale není mezi nimi výrazný rozdíl v rámci jednotlivých tabletovin, pouze tabletoviny s Di-Cafosem A 60 vykazují lehce nižší hodnoty (graf č. 4). Energie lisování E_{lis} je součet energie akumulované tabletou E_2 a energie dekomprese E_3 , tudíž závislost jejich hodnot (graf č. 5) je stejná jako u E_2 (graf č. 3), neboť jak již bylo uvedeno, mezi hodnotami E_3 (graf č. 4) nejsou větší rozdíly. Hodnoty plasticity v závislosti

na lisovací síle jsou uvedeny na grafu č. 6. Plasticita klesá s lisovací silou v důsledku snižujícího se počtu pórů ve výlisku. Nejvyšší plasticitu vykazuje Anhydrous Emcompress, hodnoty pro Emcompress a Di-Cafos A 60 se významně neliší.

PEVNOST V TAHU A DOBA ROZPADU TABLET

Hodnoty pevností tablet v tahu uvádí tabulky č. 2 – 19. Závislost pevnosti tablet na lisovací síle zobrazuje graf č. 7. Pevnost roste s lisovací silou u všech tabletovin. Nejpevnější tablety poskytuje Emcompress, dále Anhydrous Emcompress a nejméně pevné Di-Cafos A 60. Vyšší obsah vlhkosti tedy zlepšuje vazebnost. Typ mazadla lehce ovlivňuje pevnost, ale ne jednotně. Tablety se stearanem hořečnatým jsou pevnější v případě Emcompressu a látky Di-Cafosu A 60, v případě Anhydrous Emcompressu jsou méně pevné než se stearyl fumarátem sodným.

Hodnoty doby rozpadu tablet uvádí tabulky č. 26 -31 a závislost doby rozpadu na lisovací síle graf č. 8. Doby rozpadu tablet jsou velmi krátké díky přidanému rozvolňovačce, bez něhož by se tablety nerozpadly vůbec díky nerozpustnosti suchých pojiv ve vodě. Doba rozpadu tablet je tak krátká, že není ani zaznamenán jednoznačný vliv lisovací síly. U tablet s Emcompressem a stearanem hořečnatým doba rozpadu dokonce klesá s lisovací silou, u Anhydrous Emcompressu se stearanem stagnuje, u tablet s Anhydrous Emcompressem a stearyl fumarátem sodným lehce roste. Nejrychleji se rozpadají tablety s látkou Di-Cafos A 60, které jsou také nejméně pevné. Pro všechny tabletovinu neplatí skutečnost, že by se pomaleji rozpadaly tablety s hydrofobnějším stearanem hořečnatým. Díky velmi krátké době rozpadu se známé vlivové faktory prakticky neprojevují.

7.2 HODNOCENÍ TABLETOVIN S VIVAPUREM 102

ENERGETICKÝ PROFIL LISOVACÍHO PROCESU

Hodnoty energetického profilu lisovacího procesu získané při lisovací síle 12 kN uvádí tabulka č. 1a, 1b a grafy č. 9 – 14. Hodnoty celkové energie lisování u směsí s Vivapurem 102 při lisovací síle 12 kN (graf č. 9) jsou vyšší než u tabletovin bez

Vivapuru 102 (graf č.1). Nejvyšších hodnot dosahují tabletoviny s Anhydrous Emcompressem a nejmenších tabletoviny s Di-cafosem A 60. Vliv mazadla na rozdíl od tabletovin bez Vivapuru 102 není významný. Průběh závislosti je určen opět především rozdíly v hodnotách energie na tření E1 (graf č. 10). Energie akumulovaná tabletou po vylišování je nejvyšší v případě Anhydrous Emcompressu, mezi tabletovinami z dalších suchých pojiv nejsou výraznější rozdíly (graf č. 11). Výrazné rozdíly nejsou ani mezi hodnotami energie dekomprese pro jednotlivé tabletoviny, pouze tabletoviny s Di-Cafosem A 60 vykazují lehce nižší hodnoty (graf č. 12). Závislost hodnot energie lisování pro jednotlivé tabletoviny (graf č. 13) odpovídá závislosti energie akumulované tabletou (graf. č.11). Plasticita u tabletovin s přidavkem mikrokrystalické celulosy je vyšší, neboť mikrokrystalická celuloza je plasticky deformovatelné suché pojivo. Lehce vyšší hodnoty vykazují tabletoviny s Anhydrous Emcompressem, jinak jsou ale hodnoty vyrovnanější než u tabletovin bez Vivapuru 102. Typ mazadla hodnoty také neovlivňuje (graf č. 14).

PEVNOST V TAHU A DOBA ROZPADU TABLET

Hodnoty pevnosti tablet v tahu pro tabletoviny s Vivapurem 102 při lisovací síle 12 kN uvádí tabulky č. 20 – 25 a graf č. 15. Z grafu je patrné, že přidavek Vivapuru 102 navyšuje a vyrovnává pevnosti tablet z tabletovin se všemi hydrogenfosforečnany. Vliv mazadla je různý pro jednotlivé typy suchých pojiv, v případě Emcompressu jsou pevnější tablety se stearanem hořečnatým, v případě Anhydrous Emcompressu není v hodnotách statisticky významný rozdíl v rámci typu mazadla, v případě Di-Cafosu A 60 jsou pevnější tablety se stearylfumarátem sodným.

Hodnoty doby rozpadu tablet uvádí tabulky č. 32 – 34 a graf č.16. Doby rozpadu tablet jsou velmi krátké a vyrovnanější než u tabletovin bez Vivapuru 102. Nejkratší dobu rozpadu vykazují tablety s Di-Cafosem A 60, i když vzhledem k velmi rychlému rozpadu je rozdíl v hodnotách velmi malý.

8. ZÁVĚR

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Hodnoty celkové energie lisování rostou s lisovací silou, nejvyšší jsou v případě látky Anhydrous Emcompressu, výrazně nižší u látky Di-Cafosu A 60. Hodnoty jsou nižší u tabletovin se stearyl fumarátem sodným. Stejný průběh závislosti vykazují hodnoty energie na tření E_1 . Přídavek Vivapuru 102 hodnoty celkové energie lisování zvyšuje, vliv mazadla zde není významný.
2. Hodnoty energie akumulované tabletou E_2 rostou také s lisovací silou, nejvyšší jsou v případě látky Anhydrous Emcompress, u Emcompressu a látky Di-Cafos A 60 jsou hodnoty vyrovnané. Typ mazadla hodnoty neovlivňuje. Přídavek Vivapuru 102 hodnoty této energie zvyšuje, nejvyšší jsou opět u Anhydrous Emcompressu, mezi dvěma zbývajících suchými pojivy nejsou významnější rozdíly.
3. Hodnoty energie lisování E_{lis} rostou s lisovací silou. Průběh závislosti je prakticky stejný jako u E_2 , neboť mezi hodnotami energie dekomprese E_3 nejsou výraznější rozdíly. Vivapur 102 energii navyšuje.
4. Hodnoty plasticity klesají s lisovací silou, nejvyšší jsou u látky Anhydrous Emcompress, mezi Emcompressem a Di-Cafosem A 60 se významně neliší. Přídavek Vivapuru 102 plasticitu zvyšuje.
5. Pevnost tablet roste s lisovací silou. Nejpevnější tablety poskytuje Emcompress, pak Anhydrous Emcompress a nejméně pevné Di-Cafos A 60. Typ mazadla ovlivňuje pevnost různým způsobem, v případě Emcompressu a látky Di-Cafosu A 60 jsou pevnější tablety se stearanem hořečnatým, v případě Anhydrous Emcompressu se stearyl fumarátem sodným. Přídavek Vivapuru 102 hodnoty pevnosti tablet navyšuje a vyrovnává.
6. Doba rozpadu tablet ze všech suchých pojiv je díky přidanému rozvolňovačce velmi krátká, není u ní zaznamenán jednoznačný vliv lisovací síly. Nejkratší je u tablet z Di-Cafosu A 60. Přídavek Vivapuru 102 hodnoty doby rozpadu opět vyrovnává.

9. LITERATURA

1) Fischer, E. Calcium Phosphate Excipients in the Pharmaceutical Industry. Speech held at the CPhI- Exhibition on Milan. Sept. 1991.

2) CARLIN, B.A.C. Direct compression and the role of filler-binders. In Augsburger, L.L., Hoag, S. W. eds. *Pharmaceutical dosage forms- Tablets*. 3rd ed. Vol 2. Informa Healthcare, 2008, 5, s. 173-216. ISBN-13: 978-0- 8493-9014-2

3) BOLHUIS, G.K. a WAARD de H. Compaction properties of directly compressible materials. In Çelik, M. ed. *Pharmaceutical powder compaction technology*. 2nd ed. London: Informa Healthcare, 2011, 8, s. 143- 204 ISBN 978-1-4200-8917-2

4) JIVRAJ, M., MARTINI L. G., THOMSON, C. M., An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, 3 (2), s. 58-63. ISSN 1461-5347

5) IQUBAL, M. K., SINGH, P. K., SHUAIB, M., IQUBAL, A., SINGH, M. Recent advances in direct compression technique for pharmaceutical tablet formulation. *IJPRD.*, 2014, 6 (1), s. 49- 57, ISSN 0974- 9446

6) GOHEL, M., JOGANI, P. D., A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm Sci*, 2005, 8 (1), s. 76-93, ISSN 1482- 1826

7) CHALABALA, M. et al. *Technologie léků*. 2. přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén, 2001, s. 239, ISBN 80-7262-128-9

- 8) RUBINSTEIN, M.H. Tablets. In Aulton, M.E. ed. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. New York: Churchill Livingstone, 1988, s. 304- 321. ISBN 978- 0443-03643- 9
- 9) BOLHUIS, G.K., REICHMAN, G., LERK, C.F., et al. Evaluation of anhydrous α -lactose, a new excipient in direct compression. *Drug Dev Ind Pharm*, 1985, 11 (8), s. 1657- 1681
- 10) MUŽÍKOVÁ, J., HOLUBOVÁ, K., Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. *Chem. listy* [online], 2013, 107, s. 66-70 [cit. 26.4.2015]. Dostupné na http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2013_01_66-70.pdf
- 11) BOLHUIS, G.K., ARMSTRONG, N.A. Excipients for direct compaction -an update. *Pharm. Dev. Technol.*, 2006, 11 (1), s. 111-124. ISSN:1083-7450
- 12) JAIN MANU S., LOHARE GANESH B., BARI MANOJ M., CHAVAN RADHIR B., BARHATE SHASHIKANT D., SHAH CHIRAG B. Spray drying in pharmaceutical industry: A review. *RJP DFT.*, 2011, 4 (2), s. 74- 79, ISSN: 0975- 234X
- 13) DOKALA, G.K., PALLAVI, CH. Direct compression - An overview. *IJRPBS.*, 2013, 4 (1), s. 155- 158, ISSN: 2229- 3701
- 14) ALI, S., LANGLEY, N. Dry granulation simplifies tableting process: fast and cost effective compared to wet granulation. 2010, 12 (2), [online] [cit. 31. 3. 2015]. Dostupné na: <http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/Articles/EN/PFQ%20Reprint.pdf>

15) Laktóza. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online], San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001,[cit. 31. 3. 2015]. Dostupné na: <https://cs.wikipedia.org/wiki/Lakt%C3%B3za>

16) ARMSTRONG, N. A. Tablet manufacture by direct compression. In Swarbrick, J. ed. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 3rd ed. Vol. 6 New York: Informa Healthcare, 2006, s. 3673- 3683. ISBN 9780849393990

17) MORETON, R.C., Calcium Phosphate, Dibasic Anhydrous. In Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E. eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, ISBN 978 1 58212 135 2

18) JRS PHARMA GMBH & CO.KG. Emcompress[®]: Technical Newsletter. September 2005. s. 1- 4. Firemní literatura

19) LANDÍN, M., MARTÍNEZ-PACHECO, R., GÓMEZ-AMOZA, J.L., SOUTO, C., CONCHEIRO, A., and ROWE, R.C. The effect of country of origin on the properties of dicalcium phosphate dihydrate powder. *Int. J. Pharm.* 1994, 103, s. 9-18, ISSN 0378-5173

20) CHALABALA, M. et al. *Technologie léků*. 2. přepracované a doplněné vydání. Praha: Galén 2001, s. 147- 148, ISBN 80-7262-128-9

21) MORETON, R.CH. Disintegrants in tableting. In Augsburger, L. L., and Hoag, S.W. eds. *Pharmaceutical dosage forms- Tablets*. 3rd ed. Vol. 2. New York: Informa Healthcare. 2008, 6, s. 217- 243, ISBN-13: 978-0- 8493-9016-6

22) MANGAL, M., THAKRAL, S., GOSWANI, M., GHAI, P., Superdisintegrants: An Updated Review. *IJPSR*, 2012, 2 (2), s. 26-35, ISSN: 2249- 0337

23) LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J. L., The theory and practice of industrial pharmacy. 3rd ed. *Philadelphia: Lea & Febiger*, 1986, s. 293- 294. ISBN 08-121-0977-5

24) MOHANACHANDRAN, P.S., SINDHUMOL, P.G., KIRAN, T.S., Superdisintegrants: An overview. *IJPSRR*, 2011, 6 (1), s. 105- 109, ISSN: 0976- 044X

25) HAUSLER, O. Starch. In Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 685- 691. ISBN 978 1 58212 135 2

26) REPKA, M.A., SINGH, A., Alginic Acid. In Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, s.20- 22. ISBN 978 1 58212 135 2

27) KIBBE, AH., Crospovidone. In Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 208- 210. ISBN 978 1 58212 135 2

28) KIBBE, AH., Guar Gum. In Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Quinn, M.E., eds. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 298- 300. ISBN 978 1 58212 135 2

29) RAGNARSON, G. Force-Displacement and Network measurements., In Alderborn, G., Nyström, CH. eds. *Pharmaceutical Powder Compaction technology*. First ed. New York, Basel and Hongkong: 1996 s. 77-97, ISBN: 0-8247-9376-5

30) STAMM, A., MATHIS, C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung, *Acta Pharm. Technol.*, 22, 1976, 7-16

31) FELL, J.T. a NEWTON, J.M. Determination of tablet strength by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59 (5), 688- 691. ISSN 1520- 6017

32) MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Český lékopis 2009 - Doplněk 2014. 1.vydání. Praha: Grada Publishing a.s., 2014. ISBN 978-80-247-5193-1.

33) BELOUSOV, V.A.: K voprosu o vyrobe optimalnich davlenij pressovaniya při tablettirovani lekarstvennykh poroškov, *Chim. Farm. Ž.*, 1976, 10 (3), 105- 111