

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

Stanovení lisovatelnosti kyseliny acetylsalicylové

Evaluation of compressibility of acetylsalicylic acid

Diplomová práce

Hradec Králové 2014

Petra Pavelková

Tímto bych chtěla poděkovat Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za ochotu při vedení mé diplomové práce, za cenné připomínky a všestrannou pomoc. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Pavlovi Ondrejčekomu za pomoc při realizaci mé práce a paní Lence Svobodové za pomoc při experimentální části diplomové práce. V neposlední řadě děkuji své rodině za podporu při studiu.

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.

Datum:

Podpis:

Zadání práce

Při formulaci tablet se zpravidla vychází z vlastností lisovaných látek a dále z vlastností vylisovaných tablet. V posledních letech se do praxe zavádí rovněž i hodnocení vlastního lisovacího procesu a za tímto účelem byla vypracována metodika rovnice lisování, stresové relaxace tablet a hodnocení záznamu síla – dráha. Parametry těchto hodnocení jsou neocenitelné při formulaci léčivých přípravků. V této práci se pozornost soustřeďuje na hodnocení samotné léčivé látky – kyseliny acetylsalicylové. Hodnotí se dva důležité aspekty – stabilita léčivé látky během lisovacího procesu a celková lisovatelnost samotné léčivé látky.

Kyselina acetylsalicylová byla hodnocena pomocí výše uvedených metod a záznamy těchto měření a důsledky z toho plynoucí jsou uvedeny v závěru této práce.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Student: Petra Pavelková

Školitel: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Stanovení lisovatelnosti kyseliny acetylsalicylové

Cílem práce bylo zhodnotit z krystalografického hlediska stabilitu kyseliny acetylsalicylové během lisovacího procesu a zároveň zjistit lisovatelnost této léčivé látky. Za tímto účelem bylo provedeno měření metodou DSC v rozmezí od - 30 °C do 220 °C, rychlostí ohřevu 10 °C za minutu a rychlostí chlazení - 20 °C / minutu, dále stanovením rovnice lisování, hodnocením metody síla – dráha při lisovacích silách v rozmezí od 5 do 40 kN a stresovou relaxací při lisovacích silách 5, 10 a 15 kN.

Měření probíhala za specifických, níže uvedených podmínek.

Z výsledků měření byla zjištěna tato kritéria:

- Vztah mezi parametrem E_3 a lisovací silou je nelineární, daný vztahem:

$$E_{SD3} = 0,086 LS + 0,013 LS^2 - 0,211$$

při korelačním koeficientu $R^2 = 0,9999$

- Vztah mezi plasticitou a lisovací silou je taktéž nelineární, daný vztahem:

$$Pl = - 3,603 LS + 0,049 LS^2 + 85,506$$

při korelačním koeficientu $R^2 = 9,9903$

S ohledem na hodnoty parametru Pl bylo zjištěno, že kyselina acetylsalicylová má nevyhovující lisovatelnost, při lisovací síle 15 kN je lisovatelnost pouze 40,28 %.

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Student: Petra Pavelková

Consultant: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Evaluation of compressibility of acetylsalicylic acid

The aim of this thesis was evaluation of stability of acetylsalicylic acid from crystallographic aspect during compression process and to determine compressibility of this medical substance in the same time.

For this purpose it was performed measurement of differential scanning calorimetry in range from - 30 °C to 220 °C by a speed of heating 10 °C/min. and cooling – 20 °C/min..

Further, the compaction equation, force-displacement record at compression forces ranging from 5 to 40 kN, and the stress relaxation at compression forces of 5, 10 and 15 kN were used.

Measurement took place in specific conditions, which are described below.

The experimental results showed following conclusions:

- The relation between the parameter E_{SD3} and compression force (LS) is non-linear and described by the equation:

$$E_{SD3} = 0,086 LS + 0,013 LS^2 - 0,211$$

$$R^2 = 0,9999$$

- The relation between plasticity and compression force (LS) is also non-linear and described by the equation:

$$PI = - 3,603 LS + 0,049 LS^2 + 85,506$$

$$R^2 = 0,9903$$

Values of the parameter PL show that ASA has a poor compressibility. At a compression force of 15 kN, the plasticity was only 40.28%.

Obsah

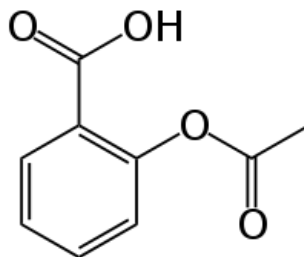
Úvod.....	1
1. Teoretická část.....	2
1.1 Kyselina acetylsalicylová.....	2
1.1.1 Syntéza kyseliny acetylsalicylové.....	2
1.1.2 Stabilita a rozklad kyseliny acetylsalicylové.....	5
1.1.3 Lékové formy s kyselinou acetylsalicylovou.....	6
1.1.4 Farmakologické účinky kyseliny acetylsalicylové.....	8
1.1.4.1 Farmakokinetika.....	8
1.1.4.2 Farmakodynamika.....	9
1.1.4.3 Nežádoucí účinky.....	9
1.1.4.4 Kontraindikace.....	10
1.2 Diferenciální skenování kalorimetrie.....	10
1.2.1 Charakterizace metody DSC.....	10
1.2.2 Využití DCS ve farmacii.....	12
1.2.3 Hodnocení kyseliny acetylsalicylové metodou DSC.....	13
2. Experimentální část.....	16
2.1 Použité suroviny.....	16
2.2 Použité přístroje a zařízení.....	16
2.3 Postup práce.....	17
2.3.1 Stanovení parametrů rovnice lisování.....	17
2.3.1.1 Příprava tablet pro stanovení parametrů rovnice lisování.....	17
2.3.1.2 Hodnocení parametrů rovnice lisování.....	18
2.3.2 Stanovení parametrů testu stresové relaxace.....	25
2.3.2.1 Příprava tablet pro stanovení parametrů testu stresové relaxace.....	25
2.3.2.2 Hodnocení parametrů testu stresové relaxace.....	26
2.3.3 Stanovení energetických parametrů ze záznamu síla-dráha.....	27
2.3.3.1 Příprava tablet pro hodnocení záznamu síla – dráha.....	27
2.3.3.2 Hodnocení parametrů ze záznamu síla - dráha.....	28
2.3.4 Stanovení metodou DSC.....	29
2.3.5 Použitá statistická metoda.....	31
3. Tabulky, grafy a protokoly.....	32
2.4 Zkratky.....	33
2.5 Tabulky.....	35
2.7 Grafy.....	45
2.8 Protokoly.....	51
4. Diskuze.....	57
5. Závěr.....	60
6. Literatura.....	61

Úvod

Tablety jsou pevné, tvarově určité pórovité výlisky z práškových nebo granulovaných směsí léčivých a pomocných látek. Jsou v současné době nejpoužívanější lékovou formou. Je tomu tak pro jejich jednoduchou výrobu, nízkou cenu, možnosti přesného dávkování, vynikající stabilitě, relativně dobré biologické dostupnosti a pohodlnému podávání pacientovi. Ve farmacii je preferována výroba tablet jejich lisováním. Tabletovina volně vsypaná do matrice působením tlaku zhutní za vzniku výlisku požadovaného tvaru. Vývoj nového léčivého přípravku ve formě tablet může být značně neekonomický kvůli velkému počtu zdlouhavých pokusů a hodnocení mnoha formulací. Aby byla tato nevýhoda odstraněna, jsou navrhovány nové metody, které vycházejí z matematických modelů lisovacího procesu. V průběhu lisování za různých specifických podmínek může docházet k rozkladu léčivé látky v tabletách, či k ovlivnění dalších parametrů nezbytných pro zajištění obsahu a kvality účinné látky, čemuž je blíže věnována tato práce.

1. Teoretická část

1.1 Kyselina acetylsalicylová

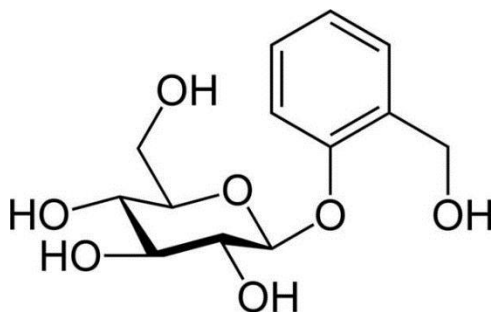


Obr. 1 Kyselina acetylsalicylová¹

Kyselina acetylsalicylová je aromatická karboxylová kyselina. Jedná se o derivát kyseliny salicylové. Kyselina acetylsalicylová (ASA, acidum acetylsalicylicum) je chemická sloučenina se sumárním vzorcem $C_9H_8O_4$. Sestává z 60 % uhlíku, 35,5 % kyslíku a 4,5 % vodíku. Za pokojové teploty se jeví jako bílý krystalický prášek. Bod tání, definovaný jako teplota, při níž pevná krystalická látka přechází ze skupenství pevného do skupenství kapalného, je 136 °C a bod varu, tedy teplota, při níž kapalina vře při vyrovnání tlaku par kapaliny s tlakem okolního plynu, je 140 °C. Je těžce rozpustná ve vodě a snadno rozpustná v ethanolu 96%. Kyselina acetylsalicylová patří mezi 10 světově nejrozšířenějších léků navzdory některým níže uvedeným nežádoucím účinkům. Vyrábí se v 70 zemích světa a její roční spotřeba představuje 45 tisíc tun.²

1.1.1 Syntéza kyseliny acetylsalicylové

Kyselina acetylsalicylová je derivátem kyseliny salicylové. Ta je obsažena ve formě glykosidu salicinu v kůře vrby bílé (salicis cortex).



Obr. 2 Salicin³

Identifikace salicylátů vyústila v následnou chemickou syntézu kyseliny salicylové a její následné bohaté využívání. Dostupnost syntetického salicylátu vedla k dalšímu poznání a modifikaci struktury za účelem zvýšení efektivity a snížení nežádoucích účinků.

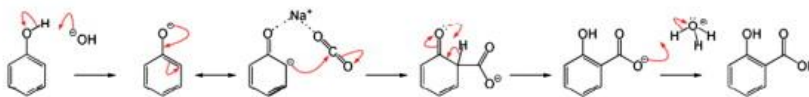
V roce 1874 Hermann Kolbe objevil v zásadě levný způsob přípravy kyseliny salicylové z fenolu. Tím bylo nastartováno užívání kyseliny salicylové a jejích derivátů, tedy i kyseliny acetylsalicylové v praxi.

V prvním stupni Kolbe-Schmittovy syntézy se připraví disodná sůl kyseliny salicylové reakcí fenolu a oxidu uhličitého. Reakce vyžaduje průběh za vysokého tlaku v nadbytku hydroxidu sodného. Volná kyselina salicylová se potom uvolní působením kyseliny sírové v následujícím kroku.

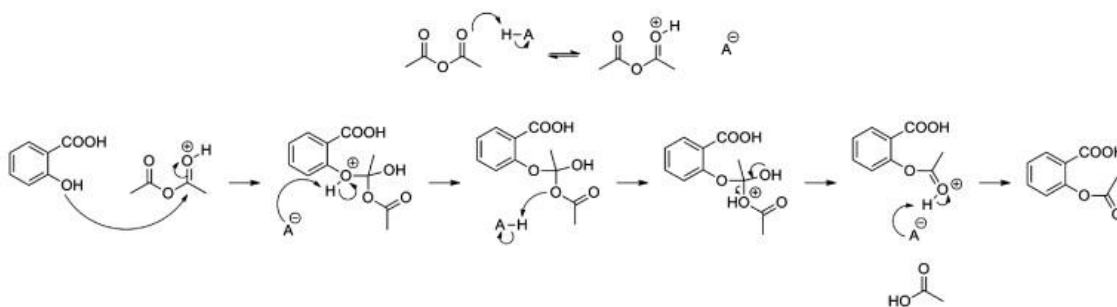
Kyselina salicylová se zahřívá s acetanhydridem v přítomnosti H_3PO_4 jakožto kyselého katalyzátoru za vzniku kyseliny acetylsalicylové, jak znázorňuje následující schéma obr. 3.

Synthesis of aspirin

1. Synthesis of salicylic acid from phenol*



2. Synthesis of aspirin from salicylic acid*



Obr. 3: Syntéza kyseliny acetylsalicylové⁵

V roce 1897 Felix Hofmann nasyntetizoval kyselinu acetylsalicylovou jakožto čistou a stabilní látku, jenž byla v roce 1899 uvedena na trh pod názvem

„Aspirin“. Od téhož roku je celosvětově rozšířena pro své protizánětlivé, analgetické a antipyretické účinky. ⁴

Nasyntetizovaná kyselina salicylová je čištěna krystalizací a filtrací. Dle platného českého lékopisu může kyselina acetylsalicylová obsahovat kyselinu 4-hydroxybenzoovou, kyselinu 4-hydroxy – 1,3-benzendikarboxylovou, kyselinu 2-hydroxybenzoovou (= kyselinu salicylovou), kyselinu acetylsalicylsalicylovou, kyselinu salicylsalicylovou a anhydrid kyseliny acetylsalicylové jakožto rozkladné produkty.⁶

Pro zkoušení čistoty kyseliny acetylsalicylové se dle Českého lékopisu využívá kapalinové chromatografie. Roztoky se připraví těsně před použitím.

Zkoušený roztok: 0,1 g se rozpustí v *acetonitrilu pro chromatografii R* a zředí se jím na 10 ml.

Porovnávací roztok (a): 50,0 mg *kyseliny salicylové R* se rozpustí v mobilní fázi a zředí se jí na 50,0 ml. 1,0 ml tohoto roztoku se zředí mobilní fází na 100,0 ml.

Porovnávací roztok (b): 10,0 mg *kyseliny salicylové R* se rozpustí v mobilní fázi a zředí se jí na 10,0 ml. K 1,0 ml tohoto roztoku se přidá 0,2 ml zkoušeného roztoku a zředí se mobilní fází na 100,0 ml.

Kolona má rozměry 0,25 m a vnitřní průměr 4,6 mm.

Stacionární fáze je *silikagel pro chromatografii oktadecylsilylovaný R* (5 µm).

Mobilní fáze je směs objemových dílů *kyseliny fosforečné R*, *acetonitrilu pro chromatografii R* a *vody R* (2 + 400 + 600).

Průtoková rychlost je 1ml/min. Detekce probíhá na spektrofotometrickém detektoru při 237 nm. Nástřik je 10 µl.

Doba záznamu je sedminásobkem retenčního času kyseliny acetylsalicylové.

Při testu způsobilosti porovnávacího roztoku (b) musí být rozlišení nejméně 6,0 mezi dvěma hlavními píky.

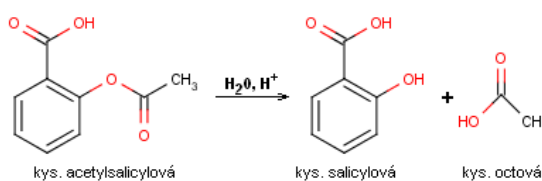
Limity:

- Pro každou nečistotu je limitem nejvýše plocha hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a). (0,25 %)

- Pro celkový obsah nečistot je limitem nejvýše 2,5 násobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a), (0,25 %)
- Limit zanedbatelnosti je 0,25 násobek plochy hlavního píku na chromatogramu porovnávacího roztoku (a), (0,025 %)⁶

1.1.2 Stabilita a rozklad kyseliny acetylsalicylové

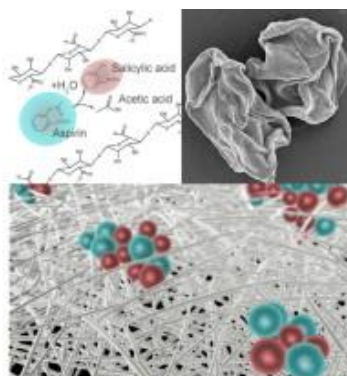
Kyselina acetylsalicylová jakožto středně silná organická kyselina odštěpuje v přítomnosti vody, či působením vzdušné vlhkosti acetylovou skupinu za vzniku kyseliny octové a kyseliny salicylové.



Obr. 4: Rozklad kyseliny acetylsalicylové ve vodném prostředí⁷

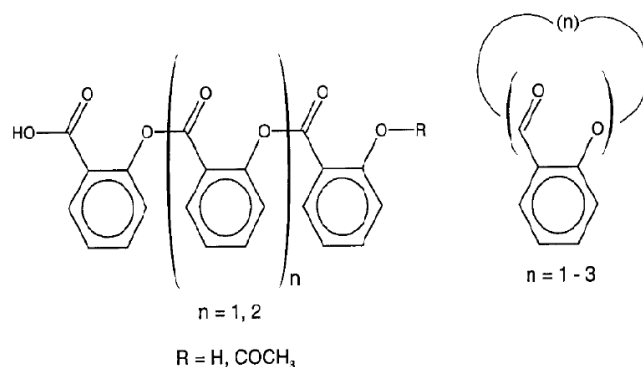
Tato reakce probíhá pouze v kyselém prostředí, vzhledem ke kyselé povaze látky se jedná o tzv. autokatalýzu. Vznik kyseliny octové v průběhu hydrolyzy vysvětluje typický zápach u exspirovaných léčivých přípravků s obsahem kyseliny acetylsalicylové.

Vzhledem k této hydrolytické reakci dochází u pacientů dlouhodobě užívajících kyselinu acetylsalicylovou k překyselení žaludku, což je řešeno současnou přítomností pufrující látky (např. glycinem) v jednom léčivém přípravku.



Obr. 5: Rozklad kyseliny acetylsalicylové ve vodném prostředí⁸

V bezvodém prostředí dochází k rozkladu kyseliny acetylsalicylové na lineární a posléze cyklické oligomery, jak blíže ukazuje níže zmíněná studie s využitím DSC.



Obr.6: Lineární a cyklický oligomer vznikající při rozkladu kyseliny acetylsalicylové.⁹

1.1.3 Lékové formy s kyselinou acetylsalicylovou

Kyselinu acetylsalicylovou nacházíme v těchto lékových formách:¹⁰

- Tablety (tabuletae non obductae) – např. LP ACYLPYRIN

Jsou to tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčiv a pomocných látek, často opatřené půlící rýhou pro snadnější dávkování. Jedná se o nejpoužívanější lékovou formu. Mají dokonale zvládnutou technologii, prakticky všechna tuhá léčiva lze transformovat do tablet. Obsahují minimum vlhkosti a jsou tak dlouhodobě stálé. Dobře se skladují a pro svůj vysoký aplikační komfort též přijímají pacientem. Biologická dostupnost léčiv z tablet je velmi dobrá, ač s přihlédnutím na mnohé další aspekty u mnohých pacientů rozdílná. Jejich výroba je poměrně levná.

Nevýhodou tablet je zpomalený nástup účinku oproti perorálním roztokům, suspenzím nebo emulzím. Nedají se použít u nespolupracujících pacientů, u malých dětí, či u pacientů s poruchami trávicího traktu.¹¹

- Obalené tablety (tabuletae obductae) – např. LP ASPIRIN 500

Potahování tablet má smysl zejména pro zlepšení organoleptických a estetických vlastností tablety, pro usnadnění polykání a dále z důvodu zvýšené

mechanické stability. Výroba obalené tablety může vyřešit interakci mezi dvěma léčivými látkami, je-li jedna přítomna v jádru a druhá v obalu. Obalení tablet je též vhodným řešením, pokud léčivá látka dráždí žaludek, vyvolává nevolnost, či je-li v kyselém prostředí žaludku rozkládána. Lisovaná tableta tvoří jádro, na nějž se nanáší obal. Obalené tablety se vyrábí dražováním, filmovým obalováním a nalisováním obalu. Od dražování se dnes již ustupuje pro jeho malou efektivitu a pracnost. Filmové obalování vedoucí k tzv. potahovaným tabletám je naopak nejčastější způsob obalování tablet v současnosti. Metoda obalování nalisováním obalu se uplatňuje v případě potřeby modifikovaného uvolňování léčivých látek.¹¹ Příkladem potahované tablety s kyselinou acetylsalicylovou je např. DUOCOVER 75/75 (obsahující ještě léčivou látku clopidogrel)

- Šumivé tablety (tabuletae effervescentes) – např. ACYLPYRIN + C

Jedná se o neobalené tablety, které se před použitím dispergují nebo rozpustí ve vodě. Obsahují kyseliny a uhličitany nebo hydrogenuhličitany. V přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Výhodou je rychlejší nástup účinku dané léčivé látky a snížená dráždivost žaludeční sliznice. Nevýhodou může být chuť rozpuštěné šumivé tablety.

- Enterosolventní tablety (tabuletae enterosolventes) – např. ASPIRIN PROTECT

Jsou to tablety u kterých je technologickými zákroky posunuta liberace léčivé látky z tablety do dvanácterníku a tenkého střeva. Připravují se pokrytím tablet či zrněných prášků acidoresistentním obalem.

- Tvrdé tobolky s řízeným uvolňováním (capsulae cum liberatione modificata) – př. AGGRENOX

Jde o tvrdé tobolky tvořené tělem a víčkem, jenž lze do sebe zasunout. Léčiva v podobě prášků nebo mikroforem jsou naplněná do těla tobolky. Stěna, jádro, nebo stěna i jádro obsahují takové pomocné látky, které modifikují rychlost uvolňování léčiva a určují místo, kde uvolňování proběhne. Želatinová tobolka je vyrobena ze směsi želatiny, vody, glycerolu a barviv. Tato léková forma umožňuje

potisk (s odpovídajícím požadavkem fyziologické nezávadnosti) a zapečetění či páskování, bránící neúmyslnému či úmyslnému otevření tobolek. Použití barviva je pak přínosné zejména pro psychologický dojem na pacienta.¹²

- Měkké tobolky (capsullae mollae) – př. CARDIORAL

Na rozdíl od tvrdých tobolek se měkké tobolky formují i plní v jedné výrobní operaci. Léčivé látky, které se plní do měkkých tobolek, musí být kapalné, u tuhých látek je potřeba nejprve nachystat roztok v nevodných rozpouštědlech či stabilizovanou emulzi či suspenzi. Obsah měkkých tobolek je kolem 0,06 – 20 ml.

- Zrněné prášky pro přípravu perorální suspenze (granula) – př. ASPIRIN KOMPLEX

Jedná se o suché a pevné shluky částic prášků, které jsou dostatečně odolné při mechanickém namáhání. Před použitím se granulát rozpustí ve sklenici s vodou.¹¹

1.1.4 Farmakologické účinky kyseliny acetylsalicylové

1.1.4.1 Farmakokinetika

ASA je jednoduchá organická kyselina s pKa 3,5. Je přibližně o 50% účinnější než salicylát sodný, který však vyvolává menší žaludeční dráždění. Rychle se vstřebává ze žaludku a proximální části tenkého střeva, vrcholové koncentrace v plazmě dosahuje během jedné až dvou hodin. Kyselé prostředí v žaludku udržuje většinu kyseliny acetylsalicylové v neionizované formě, což umožňuje lepší absorpci. Vyšší koncentrace však porušují slizniční bariéru a vedou k dráždění. ASA se absorbuje nezměněna a je hydrolyzována na kyselinu octovou a salicylát esterázami, které jsou přítomny v krvi a ve tkáních. Požitý salicylát i salicylát vzniklou hydrolýzou kyseliny acetylsalicylové je ve vysoké míře vázán na plazmatické bílkoviny a může být v nezměněné formě vyloučen, převážně je však konjugován na metabolické produkty, které jsou rozpustné ve vodě a rychle vylučovány ledvinami. Mezi tyto konjugáty patří kyselina salicylmočová, kyselina gentisová a estery a étery glukuronidů.

Je-li ASA užívána v nízkých dávkách do 600 mg, její eliminace probíhá kinetikou prvního řádu a biologický poločas připadá na tři až pět hodin. Při vyšším dávkování nezbytném pro dosažení antiflogistického účinku (více jak 4 g denně) se poločas prodlužuje na cca 15 hodin s rizikem kumulace. Exkrece salicylátů závidí na pH moči, je-li moč alkalická, exkrece je rychlejší, neboť disociace slabé kyseliny je vyšší.^{4,13}

1.1.4.2 Farmakodynamika

Mechanismus účinku objasnil roku 1982 anglický lékař John Vane. Mechanismus účinku kyseliny acetylsalicylové je dán ireverzibilní bloádou cyklooxygenázy, která katalyzuje přeměnu kyseliny arachidonové na endoperoxidy. Její účinky jsou antiflogistické, analgetické, antipyretické a protidestičkové, v závislosti na velikosti použité dávky.¹⁵

Nejnižších dávek (100 – 325 mg denně) se využívá k protidestičkovým účinkům. Dávka 0,5 mg 4x denně vede k účinkům analgetickým a antipyretickým. Nejvyšší dávky – až 4g denně pak vedou k protizánětlivému účinku.¹⁴

1.1.4.3 Nežádoucí účinky

Při obvyklém dávkování je hlavním nežádoucím účinkem žaludeční nesnášenlivost. Je vyvolána inhibicí prostaglandinů, jež působí projektivně, ale i drážděním žaludeční sliznice nerozpuštěnou tabletu. Tento účinek lze do určité míry minimalizovat užíváním kyseliny acetylsalicylové po jídle a řádným zapitím, či současným užitím antacid.

Inhibice syntézy prostaglandinů může též dramaticky snížit prokrvení ledvin a v důsledku toho vést ke zhoršené renální funkci.

Při užití vyšších dávek kyseliny acetylsalicylové může vzniknout tzv. salicylismus projevující se hučením v uších, závratěmi a zhoršeným sluchovým funkcím. Tyto projevy jsou plně reverzibilní po snížení podávaných dávek.

Po podání kyseliny acetylsalicylové se může projevit tzv. „astma z analgetik“ zejména u predisponovaných jedinců. Mechanismus tohoto

nežádoucího účinku zatím není zcela objasněn, nejspíše se však jedná o důsledek zvýšené tvorby leukotrienů.

Může vyvolat lehkou, zpravidla symptomatickou hepatitidu, zejména u pacientů s lupus erythematoses či s revmatoidní artritidou, ať již u dětí, či u dospělých.^{4,14}

1.1.4.4 Kontraindikace

Léčivé přípravky obsahující kyselinu acetylsalicylovou jsou absolutně kontraindikovány u pacientů s přecitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou či na salicyláty.

Dále je užívání kontraindikováno u pacientů s hemofilií, při gastritidě, při akutní vředové chorobě žaludku, či při podezření na žaludeční či duodenální vřed, při bronchiálním astmatu a v posledním trimestru gravidity.

Zvýšené opatrnosti je potřeba dbát u těhotných v prvním a druhém trimestru při užívání vyšších dávek, při kojení, u pacientů se sklonem k alergickým onemocněním (např. senná rýma) a u pacientů se sníženou renální funkcí. Při podávání kyseliny acetylsalicylové dětem a dospívajícím do 16 let se zvyšuje riziko výskytu Reyova syndromu charakterizovaného neinfekční encefalopatií a jaterním selháváním. Existují důkazy o tom, že užívání léčiv inhibujících cyklooxygenázu může mít vliv na ovulaci a reversibilně tak poškozovat reprodukční systém, poškození však samovolně odezní po přerušení terapie.^{4,13,15}

1.2 Diferenciální skenování kalorimetrie

1.2.1 Charakterizace metody DSC

Diferenciální skenování kalorimetrie je jedna z metod termické analýzy. Český lékopis definuje termickou analýzu jako skupinu metod, při kterých se měří změna fyzikálních vlastností látky v závislosti na teplotě. Nejběžněji se užívají metody, při nichž se měří změny hmotnosti nebo změny energie vzorku látky. DSC je nejvýznamnější a nejčastěji používaná metoda ve farmaceutickém vývoji.

Diferenciální skenování kalorimetrie je metoda, která se může použít k demonstraci energetických jevů, které provázejí zahřívání (nebo chlazení) látky (nebo směsi látek) a ke stanovení změn entalpie a specifického tepla a teplot, při kterých tyto změny nastávají.⁶

Höhne definuje diferenciální skenování kalorimetrii jako měření změn rozdílu toku tepla mezi vzorkem a referenčním vzorkem v průběhu vystavení řízenému teplotnímu programu.¹⁶

DSC lineárně ohřívá nebo ochlazuje vzorek a měří v závislosti na typu použitého zařízení rozdíl teplot nebo energii, kterou je potřeba dodat, aby vzorek a referenční látka měly stejnou teplotu. V průběhu měření sledujeme chemické změny (endogenní či exogenní reakce), fázové přeměny (tání, tuhnutí) a případně i další energetické změny. Získaný signál slouží k hodnocení tepelných efektů a jejich intenzity, teplotě a čase, jemuž byly vzorek i referenční látka vystaveny.

V současné době jsou výrobci nabízeny dva typy přístrojů, DSC s tepelným tokem a DSC s kompenzací přítoku. DSC s tepelným tokem měří rozdíl teplot mezi vzorkem a referenční látkou. Principem je měření rozdílu termoelektrických napětí jednotlivých termočlánků.¹⁷ Výsledkem měření je závislost tepelného toku na teplotě.

DSC s kompenzací přítoku měří energii, která je nutná pro kompenzaci teplot mezi vzorkem a referenční látkou, jinými slovy, měří elektrický příkon nezbytný k udržení stejné teploty. Vzorek i referenční látka jsou soustavně ohřívány nebo ochlazovány podle programu, jenž je předem nastaven.

Výhodou DSC metody je potřeba jen velmi malého množství vzorku, obvykle mezi 3-10 mg. Podle typu sledovaného materiálu a metody máme na výběr několik druhů pánviček, jež se liší zejména tvarem a typem uzavírání. Jako reference slouží téměř vždy prázdná pánvička.

Další výhodou této metody je její široké uplatnění, slouží mimo jiné k identifikaci neznámé látky, ke stanovení čistoty, stability či kvality látky, nebo ke stanovení kinetických parametrů. V posledním desetiletí je použití metody DSC stále rozšířenější a oblíbenější.^{16,18}

1.2.2 Využití DCS ve farmacii

DSC lze využít k charakterizaci substancí, k určení polymorfismu či v neposlední řadě k určení čistoty látek. Jednotlivé látky při termických dějích podléhají procesům tání, krystalizace, sublimace, či skelným a polymorfním přechodům. Tyto procesy mohou být endotermní a exotermní. Když dochází k tání krystalické látky, teplo se spotřebovává a na záznamu DSC se toto projeví jako endoterma se svými specifickými vlastnostmi. Šíře píku napoví o čistotě a velikosti částic, plocha píku pak o entalpii tání. Dále je vyhodnocována teplota počátku tání, teplota extrapolovaného píku a teplota tání píku.¹⁷

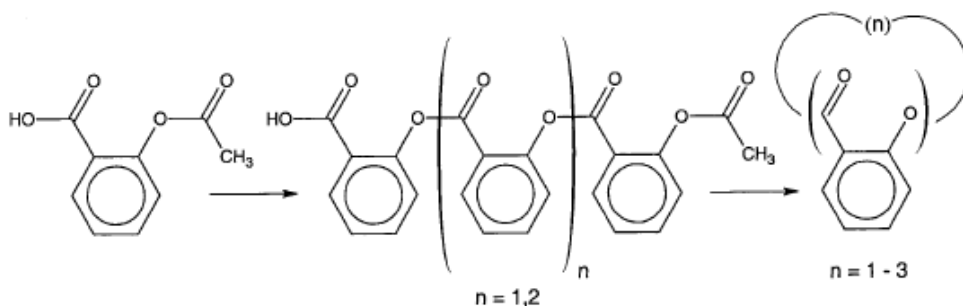
Pomocí DSC lze identifikovat polymorfy, látky lišící se uspořádáním molekul v krystalu, jenž jsou chemicky identické, ale liší se teplotou tání, hustotou, rozpustností a dalšími fyzikálními i chemickými vlastnostmi. Toto zjištění je nesmírným přínosem v identifikaci stabilní lékové formy a dále pak při registraci a patentové ochraně.¹⁸

DSC lze využít i pro bližší poznání amorfních látek, jejichž struktura je uspořádána jen na krátkou vzdálenost. Látky amorfní povahy mají zpravidla lepší rozpustnost a tedy i biodostupnost než látky krystalické, ale jejich stabilita je o poznání menší.¹⁹ Amorfní látky jsou hygroskopické, absorbovaná voda působí jako plastifikátor a zlepšuje krystalizaci amorfních látek. Vliv teploty u amorfních látek se projevím skelným přechodem, definovaným jako fázový přechod druhého řádu spojený se změnou tepelné kapacity. Po skelném přechodu často dochází k exotermní rekrystalizaci a následnému tání krystalické formy. Kvůli značné hygroskopicitě amorfních látek je doporučováno několikanásobné opakování pokusu, aby bylo zabráněno vlivům vody na teplotu skelného přechodu. Při 3% sorpci vody amorfní látkou totiž může dojít ke snížení teploty skelného přechodu o 20°C.²⁰ Termická analýza je často využívána k určení čistoty léčivých látek a

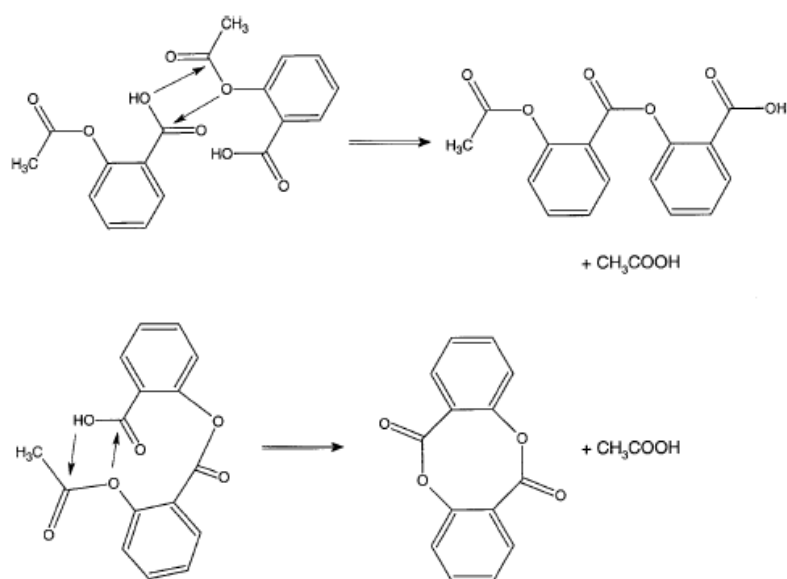
léčivých přípravků. Pomocí DSC jsou odhaleny nežádoucí fyzikálně-chemické změny zapříčiněné například špatným skladováním či inkompatibilitou účinné látky s jinou účinnou či pomocnou látkou¹⁴. Čistotu lze hodnotit podle změny teploty tání, jež je pro danou látku v čistém stavu charakteristická, či podle změny tvaru endotermy tání. Při přítomném znečištění teplota tání klesá a endoterma se rozšiřuje a snižuje.^{16,18}

1.2.3 Hodnocení kyseliny acetylsalicylové metodou DSC

G. T. Long, S. Vyazovkin, Ch. A. Wight a N. Gamble⁹ na Universitě v Utahu se v roce 2001 ve své studii zabýval kinetikou a mechanismem tepelného rozkladu kyseliny acetylsalicylové ve vodném i bezvodém prostředí metodou hmotnostní spektrometrie a termální analýzy. Využití diferenciální skenovací kalorimetrie prokázalo, že v přítomnosti vody vede hydrolýza kyseliny acetylsalicylové ke vzniku kyseliny salicylové a kyseliny octové. V bezvodém prostředí při 125° C kyselina acetylsalicylová podlehne rozkladu, který sestává se dvou fází. V prvním kroku rozkladu kyseliny acetylsalicylové došlo ke vzniku lineárních oligomerů, které dále ve druhé fázi přechází do cyklů. K identifikaci velmi malých rozkladných produktů byla využita hmotnostní spektrometrie.



Obr. 7: Rozklad kyseliny acetylsalicylové za stanovených podmínek na lineární a následně cyklické oligomery⁹



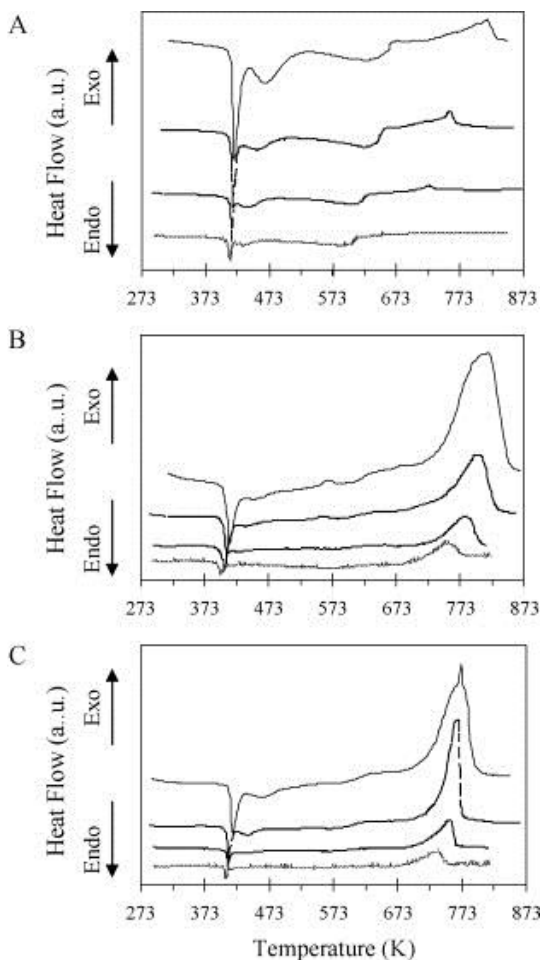
Obr.8: Mechanismus vzniku cyklického dimeru z lineárního dimeru kyseliny acetylsalicylové

V jiné studii, kterou provedli L. Campanella, V. Micieli, M. Tomassetti a S. Vecchio roku 2011 na Sapienza University v Itálii²¹, byla porovnávána termální stabilita kyseliny acetylsalicylové a dvou volně dostupný přípravku obsahující kyselinu acetylsalicylovou ve vysokých koncentracích. Pomocí metody DSC bylo zjišťováno, jaký vliv na rozklad a stabilitu mají pomocné látky a byl hodnocen degradační čas.

První přípravek obsahoval kyselinu acetylsalicylovou v koncentraci 93,6% a jako pomocné látky škrob a celulózu, druhý přípravek obsahoval 84,3% kyseliny acetylsalicylové a dále škrob, celulózu a sodnou sůl sacharinu. Pro každé měření bylo využito 7 mg vzorku a podmínky měření byly ve všech případech identické. Teplotní program byl nastaven do 873K (= 600°C) rychlostmi 2,5, 5, 10 a 20 K.min⁻¹.

První endotermický pík je v rozmezí 131°-146 ° C (= 405 – 420 K) a je připisován teplotě tání kyseliny acetylsalicylové (146 ° C). Nižší teploty jsou přičítány přítomnosti pomocných látek, ačkoli jejich koncentrace v léčivých přípravcích byla malá. U čisté kyseliny acetylsalicylové jsou dále viditelné dva

široké píky v rozmezí mezi 440-540 K a 540–680 K (viz obr. 9), což je přičítáno teplotnímu rozkladu kyseliny acetylsalicylové na kyselinu salicylovou a kyselinu octovou, což bylo doprovázeno i charakteristickým zápachem a dále na polymerační a kondenzační sekundární produkty.



Obr.9: DSC křivky pro čistou ASA (A), léčivý přípravek 1 (B) a léčivý přípravek 2 (C) v proudu vzduchu na 2.5, 5, 10 a 20 K/min.

2. Experimentální část

2.1 Použité suroviny

Kyselina acetylsalicylová

Výrobce: Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Česká Republika

Šarže: 201041126

Atest: 0178/0411/538

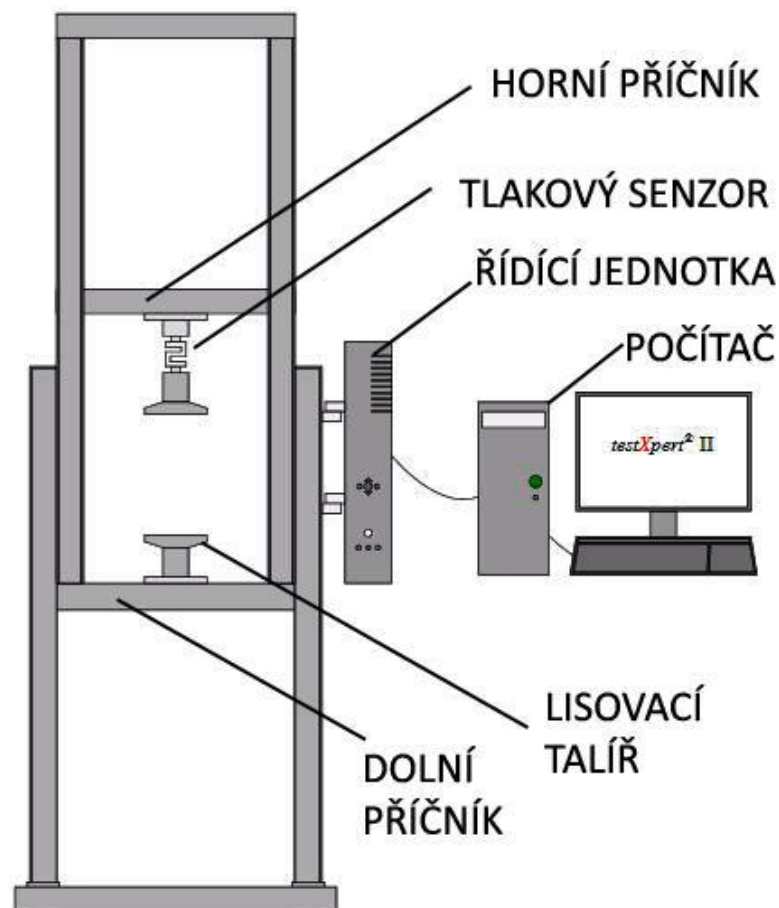
2.2 Použité přístroje a zařízení

- Trhací lis – přístroj pro zkoušení v tahu a tlaku

Výrobce: Zwick/Roell T1-FRO 50; Zwick GmbH, Německo

Popis: Přístroj je schopen vyvíjet sílu v tahu a tlaku v rozmezí od 0 kN do 50kN.

Byl použit pro lisování tablet a ovládán pomocí počítače s programem *testXpert*².



Obr 10: Schéma přístroje T1-FRO 50²²

- Lisovací přípravek

Výrobce: Adamus HT; Machine factory group, Polsko

Popis: Skládá se z matrice, spodního trnu a zajišťovacího čepu a horního trnu.

Vzniklé tablety měly průměr 13mm.

- Navažovací váhy

Výrobce: Kern 440-45N; KERN & SOHN GmbH, Německo

- Analytické váhy Cahn

Výrobce: HR-120; A&D Company, Japonsko

- DSC zařízení 200 F3 Maia

NETZSCH-Gerätebau GmbH, Wittelsbacherstrasse 42, D-95100 Selb, BRD

- TestXpert v9.01; Zwick/Roell

Ovládací program trhacího lisu, který poskytuje základní data popisující průběh lisovacího procesu.

- Origin v7.5; Originlab Corporation

Program, který umožňuje výpočet a hodnocení zkoušených metod

2.3 Postup práce

2.3.1 Stanovení parametrů rovnice lisování

2.3.1.1 Příprava tablet pro stanovení parametrů rovnice lisování

Tablety pro hodnocení parametrů rovnice lisování byly lisovány z kyseliny acetylsalicylové výše uvedené šarže v lisovacím přípravku Adamus HT v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick/Roell T1-FRO 50. Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg. Tablety byly lisovány při nastavení přístroje (výpis z řídicího programu):

Metoda měření	Absolutní dráha
Okamžik vynulování dráhy	Bez předzatížení
Zatížení zkušebního cyklu	Standardní síla 42 000 N
Odlehčení zkušebního cyklu	Standardní 2 N
Rychlost cyklu	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Definování síly pro zatížení	50 = 2, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000, 2 500, 3 000, 3 500, 4 000, 4 500, 5 000, 5 500, 6 000, 6 500, 7 000, 7 500, 8 000, 8 500, 9 000, 10 000, 11 000, 12 000, 13 000, 14 000, 15 000, 16 000, 17 000, 18 000, 19 000, 20 000, 22 000, 24 000, 26 000, 28 000, 30 000, 32 000, 34 000, 36 000, 38 000, 40 000 N
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Kruhová tyč
Průměr	13 mm
Zkoušená délka vzorku	13 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min

Tímto způsobem bylo připraveno 20 tablet.

2.3.1.2 Hodnocení parametrů rovnice lisování

Lisovací rovnice jsou matematické funkce, které se snaží svými parametry popsat průběh lisovacího procesu. Lisovací rovnice obvykle sledují závislost výšky, objemu, nebo hustoty na lisovací síle nebo tlaku. Byla vyvinuta celá řada lisovacích rovnic určených pro hodnocení keramických materiálů, stavebních materiálů, potravin, atd. Žádná z nich však nebyla vytvořena pro hodnocení farmaceutických materiálů a jejich použití je více či méně problematické.

Lisovací rovnice, kterou využíváme při hodnocení látek, byla vyvinuta na katedře farmaceutické technologie a slouží primárně k hodnocení látek

používaných ve farmacii. Tato metoda hodnocení lisovacího procesu hodnotí pouze tu fázi lisovacího procesu, ve které dochází ke kompresi, tzn. stlačování lisovaného materiálu.

Jedná se o trojexponenciální rovnici, která popisuje závislost objemové redukce lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. Je schopná rozdělit lisovací proces do tří současně probíhajících fází. První fáze popisuje objemovou redukci způsobenou přeskupováním částic, druhá fáze popisuje objemovou redukci způsobenou elastickými deformacemi částic a třetí fáze popisuje objemovou redukci způsobenou plastickými deformacemi částic. Rovnice vypadá následovně:

$$\frac{V}{V_0} = a_1 e^{-\frac{1}{t_1} p} + a_2 e^{-\frac{1}{t_2} p} + a_3 e^{-\frac{1}{t_3} p} + y_0$$

V	objem tabletoviny při daném lisovacím tlaku [mm ³]
V_0	objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm ³]
a_1	objemová redukce způsobená přeskupováním částic [bezr.]
a_2	objemová redukce způsobená elastickými deformacemi částic [bezr.]
a_3	objemová redukce způsobená plastickými deformacemi částic [bezr.]
t_1, t_2, t_3	rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa] rychlost, jakou příslušný děj probíhá [MPa ⁻¹]
p	lisovací tlak [MPa]
y_0	objem tabletoviny, který se během lisování nemění [mm ³]

Parametr y_0 je možné počítat takto:

$$y_0 = \frac{V_\infty}{V}$$

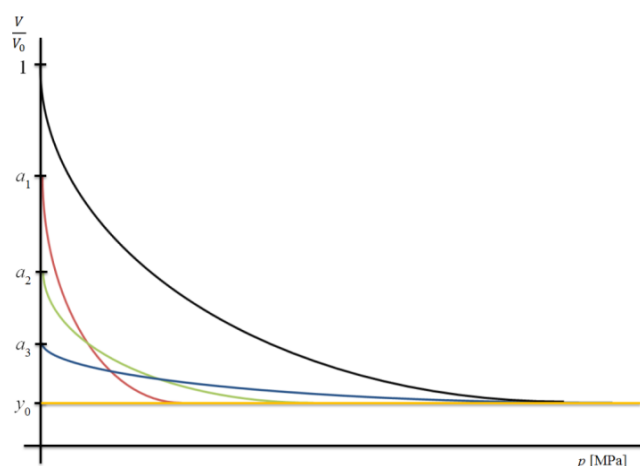
y_0	objem tabletoviny, který se během lisování nemění [mm ³]
V_∞	objem lisovaného materiálu při nekonečně vysokém tlaku [mm ³]
V	objem tabletoviny při daném lisovacím tlaku [mm ³]

Dvě výše uvedené rovnice je možné spojit do následujícího tvaru:

$$\frac{V}{V_0} = a_1 e^{-\frac{1}{t_1} p} + a_2 e^{-\frac{1}{t_2} p} + a_3 e^{-\frac{1}{t_3} p} + \frac{V_\infty}{V_0}$$

Kde mají všechny parametry stejný význam jako u výše uvedených rovnic. Tyto základní parametry pak slouží pro výpočet dalších parametrů, jako jsou „půtlaky“, celková energie, energie jednotlivých dějů a procentuální poměr energií jednotlivých dějů. Před dalšími výpočty je potřeba objemové redukce přepočítat tak aby byl jejich součet roven jedné.

Na následujícím obrázku je příklad záznamu závislosti objemové redukce na lisovacím tlaku:



Obr. č. 11 Příklad záznamu rovnice lisování

Na vodorovné ose je lisovací tlak a na svislé ose je objemová redukce. Černá křivka ukazuje původní průběh závislosti. Barevné křivky ukazují rozdělení původní závislosti do tří současně probíhajících dějů za pomoci výše popsané trojexponenciální rovnice. Červená křivka vycházející z bodu a_1 popisuje průběh objemové redukce způsobené přeskupováním částic. Zelená křivka vycházející z bodu a_2 popisuje průběh objemové redukce způsobené elastickými deformacemi částic. Modrá křivka vycházející z bodu a_3 popisuje průběh objemové redukce způsobené plastickými deformacemi částic. Žlutá přímka vycházející z bodu y_0 popisuje část objemu tabletoviny, který se během lisování nemění.

„Půltlaky“ jsou parametry, které udávají lisovací tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci lisovaného materiálu způsobené příslušným dějem.

Odvození vztahu je následující:

Pro jednotlivé děje platí:

$$\frac{V_i}{V_0} = a_i \cdot e^{-\frac{1}{t_i} \cdot p}$$

V_i	objemový úbytek tabletoviny způsobený příslušným dějem [mm ³]
V_0	objem volně nasycené tabletoviny bez působení tlaku [mm ³]
a_i	objemová redukce způsobená příslušným dějem [bezr.]
t_i	rychlostní konstanta příslušného děje [MPa]
p	lisovací tlak [MPa]

Podmínkou pro určení půltlaku je:

$$a_i \cdot e^{-\frac{1}{t_i} \cdot p} = \frac{1}{2} a_i \cdot e^{-\frac{1}{t_i} \cdot (p+p_{Hi})}$$

a_i	objemová redukce způsobená příslušným dějem [bezr.]
t_i	rychlostní konstanta příslušného děje [MPa]
p	lisovací tlak [MPa]
p_{Hi}	tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci [MPa]

Řešením je vztah analogický poločasů radioaktivního rozpadu:

$$p_{Hi} = t_i \cdot \ln 2$$

p_{Hi} tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci [MPa]

t_i rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa]

Odvození vztahu pro energetickou náročnost lisovacího procesu je následující:

Vychází se z následujícího vztahu:

$$dE = F \cdot dx = \frac{F}{S} \cdot S \cdot dx = p \cdot dV$$

E energie lisovacího procesu [mJ]

F lisovací síla [kN]

x dráha lisovacího trnu [mm]

S plocha trnu/tablety [mm²]

p lisovací tlak [MPa]

V objem lisovaného materiálu [mm³]

Po derivaci této podle tlaku p se získá rovnice:

$$dE = p \cdot dV \quad \rightarrow \quad \frac{dE}{dV} = p$$

E energie lisovacího procesu [mJ]

p lisovací tlak [MPa]

V objem lisovaného materiálu [mm³]

Podle vztahu $\frac{V}{V_0}$ platí:

$$\frac{dV}{dp} = -V_0 \sum_{i=1}^3 \left(\frac{a_i}{t_i} \cdot e^{-\frac{1}{t_i} p} \right)$$

V	objem lisovaného materiálu [mm ³]
p	lisovací tlak [MPa]
V_0	objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm ³]
a_i	objemová redukce způsobená příslušným dějem [bezr.]
t_i	rychlostní konstanta příslušného děje [MPa]

Podle dvou výše uvedených rovnic je tedy energie potřebná pro stlačení od nulového tlaku do maximálního následující:

$$E(p_{max}) = - \int_0^{p_{max}} p \cdot V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 \left(\frac{a_i}{t_i} \cdot e^{-\frac{1}{t_i} p} \right) dp$$

E	energie lisovacího procesu [mJ]
p_{max}	maximální lisovací tlak [MPa]
p	lisovací tlak [MPa]
V_0	objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm ³]
a_i	objemová redukce způsobená příslušným dějem [bezr.]
t_i	rychlostní konstanta příslušného děje [MPa]

Integrací tohoto vztahu je možné se dostat k rovnici počítající limitní hodnotu pro neomezeně rostoucí tlak:

$$E_{\infty} \equiv \lim_{p_{max} \rightarrow \infty} E \cdot (p_{max}) = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i)$$

E_{∞} energetická náročnost celého lisovacího procesu [mJ]

E energie lisovacího procesu [mJ]

p_{max} maximální lisovací tlak [MPa]

V_0 objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm³]

a_i objemová redukce příslušného děje [bezr.]

t_i rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa]

Dílčí složky této rovnice charakterizují energetickou náročnost příslušných dějů:

$$E_i = V_0 \cdot (a_i \cdot t_i)$$

E_i energetická náročnost příslušného děje [mJ]

V_0 objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku [mm³]

a_i objemová redukce příslušného děje [bezr.]

t_i rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa]

Dále je možné počítat procentuální poměr energií spotřebovaných v jednotlivých dějích:

$$R_i = \frac{a_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i)} \cdot 100$$

R_i procentuální poměr energie příslušného děje [%]

a_i objemová redukce příslušného děje [bezr.]

t_i rychlostní konstanty příslušných redukcí [MPa]

2.3.2 Stanovení parametrů testu stresové relaxace

2.3.2.1 Příprava tablet pro stanovení parametrů testu stresové relaxace

Tablety pro hodnocení testu stresové relaxace byly lisovány z kyseliny acetylsalicylové výše uvedené šarže v lisovacím přípravku Adamus HT v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick/Roell T1-FRO 50. Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg. Tablety byly lisovány při následujícím nastavení:

Metoda měření	Diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	Na předzatižení
Zatížení – zkušební cyklus	Standardní síla 1 kN
Odlehčení zkušební cyklus	Standardní síla 2 N
Rychlost cyklů	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Definované síly pro zatížení	5000, 10000 nebo 15000 N
Prodleva na ref. hod. síly při zatížení	180 s
Předzatižení	2 N
Rychlost předzatižení	0,5 mm/s
Prodleva na předzatižení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatižení	60 s
Vynulovat sílu na předzatižení	Ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkušební délka vzorku	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE:	100 mm/min

V každé skupině bylo hodnoceno 20 tablet.

2.3.2.2 Hodnocení parametrů testu stresové relaxace

Pro výpočet parametrů stresové relaxace byla použita rovnice:

$$LT = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{T_1}t} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{T_2}t} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{T_3}t} + A_0$$

LT lisovací tlak [MPa]

t čas [s]

A_{1-3} vzájemné působení částic v různém stádiu deformace [MPa]

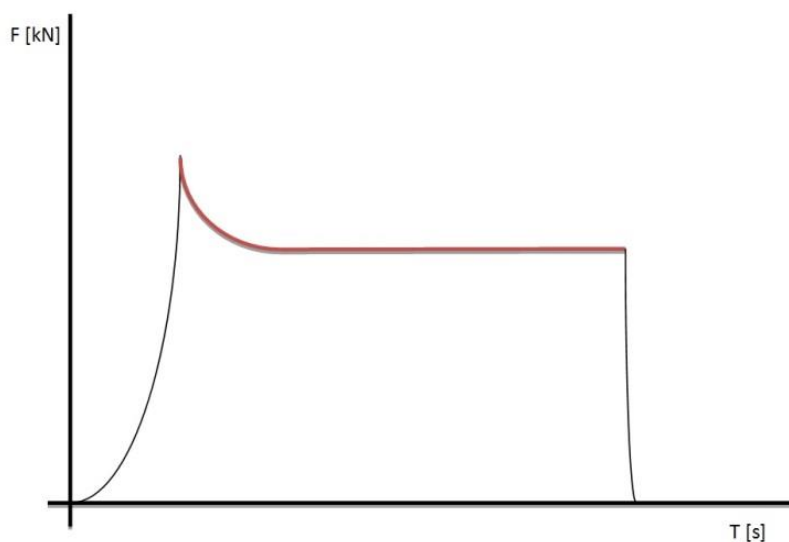
A_0 tlak, který zůstane v materiálu po prodlevě [MPa]

T_{1-3} relaxační konstanta udávající rychlost a strmost děje [s]

Rovnice pro výpočet plasticity:

$$PT_i = A_i \cdot T_i$$

PT_i plasticita [MPa · s]



Obr. č. 12 Příklad záznamu stresové relaxace

2.3.3 Stanovení energetických parametrů ze záznamu síla-dráha

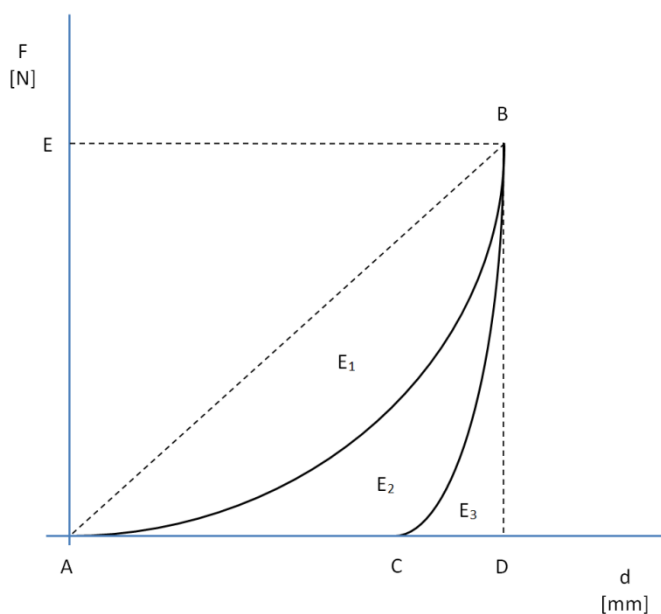
2.3.3.1 Příprava tablet pro hodnocení záznamu síla – dráha

Tablety pro hodnocení záznamu síla - dráha byly lisovány z kyseliny acetylsalicyloví výše uvedené šarže v lisovacím přípravku Adamus HT, v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick/Roell T1-FRO 50. Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg. Tablety byly lisovány při následujícím nastavení:

Metoda měření	Diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	Na předzatížení
Zatížení – zkušební cyklus	Standardní síla 5, 10 nebo 15 kN
Odlehčení zkušební cyklus	Standardní síla 2 N
Rychlost cyklů	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Předzatížení	2 N
Rychlost předzatížení	0,5 mm/s
Prodleva na předzatížení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	Ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkušební délka vzorku	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min

V každé skupině bylo hodnoceno 20 tablet.

2.3.3.2 Hodnocení parametrů ze záznamu síla - dráha



Obr.č. 13: Příklad záznamu síla - dráha

Měřením byly zjištěny tyto parametry:

- E_1 energie předlisování (energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice [J])
- E_2 energie akumulovaná v tabletě = plastická energie [J]
- E_3 energie uvolněná z tablety po relaxaci tablety = elastická energie [J]

Dále se počítá celková energie spotřebovaná během lisovacího procesu:

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

- E_{max} celková energie spotřebovaná během lisovacího procesu [J]
- E_1 energie předlisování (energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice [J])
- E_2 energie akumulovaná v tabletě [J]
- E_3 energie uvolněná z tablety během relaxace [J]

Energie spotřebovaná na tvorbu tablety se vypočte podle vztahu:

$$E_{lis} = E_2 + E_3$$

E_{lis} energie spotřebovaná na tvorbu tablety [J]

E_2 energie akumulovaná v tabletě [J]

E_3 energie uvolněná z tablety během relaxace [J]

Dále se počítá plasticita:

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3}$$

Pl plasticita [%]

E_2 energie akumulovaná v tabletě [J]

E_3 energie uvolněná z tablety během relaxace [J]

2.3.4 Stanovení metodou DSC

Stanovení bylo provedeno na zařízení DSC 200 F3 Maia (NETZSCH-Gerätebau GmbH, Wittelsbacherstrasse 42, D-95100 Selb, SRN). Malé množství vzorku (2-10 mg) jsme umístili na dno hliníkového kelímku zváženého na analytických vahách a zavíčkovali pomocí ručního lisu. Před měřením jsme kelímky i víčka třikrát opláchli v acetonu a vysušili v sušárně při 110°C. Víčko je tvarované tak, že může být umístěno na kelímek konvexní stranou nahoru nebo dolů podle množství vzorku a může tak redukovat mrtvý objem. Kelímek jsme znovu zvážili, protože pro měření potřebujeme znát jak hmotnost vzorku tak i prázdného kelímku. Pro správnost měření je nutný dobrý kontakt senzoru s kelímkem, proto dno kelímku musí zůstat rovné. Po odstranění krytu komory a dvou krytů vnitřních jsme vzorek pinzetou umístili vpravo přesně na střed vymezené plochy senzoru tepelného toku a referenční vzorek vlevo na vymezené místo tepelného senzoru. Po uzavření komory vnitřními a vnějším krytem byl vzorek připraven k měření.

Před zahájením měření byla pro odstranění případných nečistot měřící komora zahřáta na 500°C v dusíkové atmosféře. Měření se provádí v dusíkové

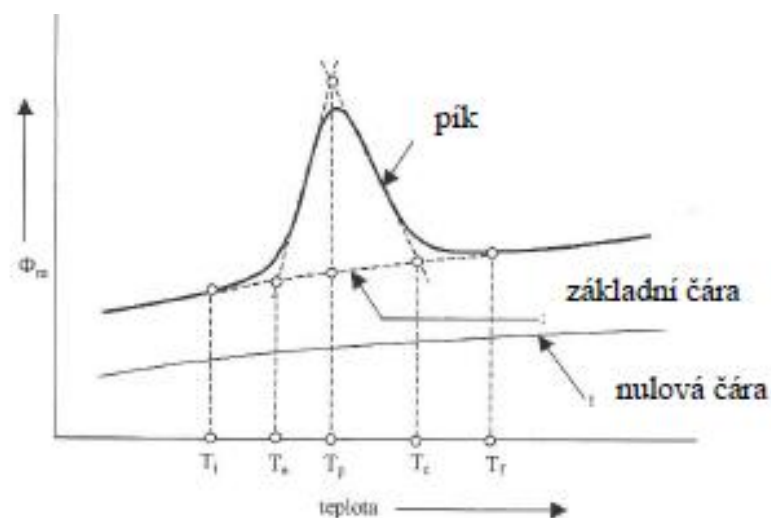
atmosféře, průtok čistícího plynného dusíku byl 40 ml/min a ochranného plynného dusíku 60 ml/min.

Ve speciálním programu na zaznamenávání měření NETZSCH Proteus Software (NETZSCH-Gerätebau GmbH, Wittelsbacherstrasse 42, D-95100 Selb, SRN) jsme pro zahájení měření zadali tyto potřebné údaje:

- měření s korekcí/bez korekce
- hmotnost vzorku a prázdného kelímku
- hmotnost referenčního vzorku
- název
- teplotní program

Teplotní program se skládá z teploty počátečního stavu, cílové teploty pro zahřívání nebo chlazení, zahřívací/chladicí rychlosti a teploty konečného stavu. Na začátku a konci měření je nutné ručně spustit a ukončit přívod kapalného dusíku.

Přístroj podle teplotního programu mění podmínky v komoře a změny, ke kterým dochází ve vzorku, zaznamenává do křivky (x = čas v min, y =teplota v °C, tok energie ve W). Sledované tepelné změny se promítnou na křivce nejčastěji ve formě píku, který charakterizujeme teplotami a plochou. Skelný přechod je zaznamenán výškovým skokem křivky. Po ukončení měření byla uložená data (křivky i teplotní program) hodnocena ve speciálním programu Netzsch Proteus Analysis.



Obr. 14: Příklad záznamu DSC¹⁶

V práci byl použit tento teplotní program:

Start	20°C	
Izoterma	20°C	5 min
Chlazení	-30°C	rychlostí -20°C/min
Izoterma	-30°C	5 min
Ohřev	220°C	rychlostí 10°C/min
Stop	20°C	

2.3.5 Použitá statistická metoda

Základní data byla získána s využitím ovládacího softwaru zařízení pro testování pevnosti v tlaku a tahu T1 – FRO 50 TestXpert v9.01. Data byla dále zpracována v programu OriginPro 7.5, který byl rovněž využit k tvorbě grafů. DSC termogramy byly vyhodnoceny v programu Netzsch Proteus Analysis

3. Tabulky, grafy a protokoly

2.4 Zkratky

a_1	redukce objemu tabletoviny ve fázi předlisování [bezr.]
a_2	redukce objemu tabletoviny ve fázi elastické deformace [bezr.]
a_3	redukce objemu tabletoviny ve fázi plastické deformace [bezr.]
A_1	podíl redukce objemu tabletoviny ve fázi předlisování [MPa]
A_2	podíl redukce objemu tabletoviny ve fázi elastické deformace [MPa]
A_3	podíl redukce objemu tabletoviny ve fázi plastické deformace [MPa]
ASA	kyselina acetylsalicylová
E_1	energie potřebná pro redukci objemu [J]
E_2	energie potřebná pro redukci objemu [J]
E_3	energie potřebná pro redukci objemu [J]
E	celková energie lisovacího procesu [J]
E_{SD1}	energie předlisování [J]
E_{SD2}	energie akumulovaná v tabletě [J]
E_{SD3}	energie uvolněná po relaxaci tablety [J]
H	plocha píku [J/g]
$P_{1,2,3}$	modul plasticity [MPa.s]
pH_1	tzv. lisovací půtlak předlisování [MPa]
pH_2	tzv. lisovací půtlak elastické deformace [MPa]
pH_3	tzv. lisovací půtlak plastické deformace [MPa]
Pl	plasticita [%]
R_1	procentuální podíl E_1 [%]
R_2	procentuální podíl E_2 [%]
R_3	procentuální podíl E_3 [%]
S	směrodatná odchylka určitého parametru [bezr.]

- t₁ rychlostní konstanta [MPa]
t₂ rychlostní konstanta [MPa]
t₃ rychlostní konstanta [MPa]
x..... průměrná hodnota určitého parametru vypočtená z
počtu n tablet [bezr.]
y₀..... objem lisované látky při maximálním lisovacím
tlaku [bezr.]

2.5 Tabulky

Tabulka 1: DSC – hodnoty píku

Lisovací síla	H [J/g]	Tmax [°C]	začátek píku [°C]	konec píku [°C]
0 kN	182,0	146,7	140,6	148,8
5 kN	180,1	147,0	141,3	149,1
10 kN	176,7	147,4	141,1	149,6
15 kN	189,2	146,0	140,0	148,0
20 kN	180,0	146,4	142,1	148,5
25 kN	186,3	146,7	140,4	148,5
30 kN	153,9	145,8	141,3	147,8
35kN	168,8	149,4	143,6	152,5
40 kN	181,8	148,2	143,4	151,2

Tabulka 2: Parametry lisovací rovnice

Parametr	Lisovací rovnice	
	Průměr	S
a ₁ [bezr.]	0,250	0,008
a ₂ [bezr.]	0,211	0,021
a ₃ [bezr.]	0,539	0,027
t ₁ [MPa]	0,861	0,175
t ₂ [MPa]	7,576	0,875
t ₃ [MPa]	476,190	0,037
1/t ₁ [MPa ⁻¹]	1,161	0,260
1/t ₂ [MPa ⁻¹]	0,132	0,017
1/t ₃ [MPa ⁻¹]	0,002	0,000
pH ₁ [MPa]	0,597	0,121
pH ₂ [MPa]	5,251	0,607
pH ₃ [MPa]	330,070	22,111
E [J]	115,858	18,116
E ₁ [J]	0,157	0,029
E ₂ [J]	1,127	0,028
E ₃ [J]	154,574	18,089
R1 [%]	0,100	0,008
R2 [%]	0,732	0,083
R3 [%]	99,168	0,078

Tabulka 3: Parametry testu stresové relaxace při 5 kN

5 kN	Průměr	S
y0 [bezr.]	35,253	0,142
A1 [MPa]	1,192	0,027
t1 [MPa]	0,766	0,020
P1 [MPa.s]	0,914	0,001
A2 [MPa]	1,642	0,041
t2 [MPa]	8,915	0,161
P2 [MPa.s]	1,259	0,001
A3 [MPa]	3,273	0,114
t3 [MPa]	102,945	2,142
P3 [MPa.s]	14,640	0,006

Tabulka 4: Parametry testu stresové relaxace při 10 kN

10 kN	průměr	S
y0 [bezr.]	74,082	0,511
A1 [MPa]	1,481	0,144
t1 [MPa]	0,759	0,048
P1 [MPa.s]	1,125	0,007
A2 [MPa]	1,857	0,104
t2 [MPa]	8,379	0,299
P2 [MPa.s]	1,411	0,005
A3 [MPa]	3,461	0,087
t3	103,310	2,272
P3 [MPa.s]	15,564	0,031

Tabulka 5: Parametry testu stresové relaxace při 15 kN

15kN	průměr	S
y0	113,612	0,442
A1	1,441	0,0856
t1	0,731	0,031
P1	1,054	0,002
A2	1,825	0,081
t2	7,758	0,309
P2	1,335	0,002
A3	2,857	0,120
t3	94,502	1,767
P3	14,162	0,025

Tabulka 6: Hodnoty energií lisování u kyseliny acetylsalicylové pro lisovací tlak 5 kN

5 kN	E1	E2	E3	E _{max}	E _{lis}	PI
Tableta č.	J	J	J	J	J	%
1	5,181	1,398	0,575	7,150	1,970	70,860
2	4,506	1,377	0,552	6,440	1,930	71,410
3	4,218	1,375	0,556	6,152	1,930	71,190
4	4,901	1,391	0,552	6,840	1,940	71,580
5	4,513	1,458	0,609	6,580	2,070	70,540
6	4,881	1,366	0,562	6,810	1,930	70,860
7	4,721	1,447	0,587	6,760	2,030	71,130
8	5,029	1,392	0,578	7,000	1,970	70,660
9	4,637	1,428	0,605	6,670	2,030	70,240
10	5,130	1,407	0,562	7,110	1,970	71,460

Tabulka 7: Hodnoty energií lisování u kyseliny acetylsalicylové pro lisovací tlak 10 kN

10 kN	E1	E2	E3	E _{max}	Elis	PI
Tableta č.	J	J	J	J	J	%
1	11,663	2,173	1,894	15,730	4,070	53,430
2	11,550	2,229	2,077	15,860	4,310	51,770
3	11,244	2,191	1,981	15,420	4,170	52,520
4	10,055	2,304	2,046	14,410	4,350	52,970
5	11,279	2,070	1,910	15,250	3,970	52,150
6	11,023	2,130	1,919	15,070	4,050	52,620
7	10,399	2,088	1,936	14,420	4,020	51,890
8	11,316	2,073	1,938	15,330	4,011	51,680
9	12,388	2,226	1,977	16,590	4,200	52,960
10	11,787	2,159	1,939	15,880	4,100	52,680

Tabulka 8: Hodnoty energií lisování u kyseliny acetylsalicylové pro lisovací tlak 15 kN

15 kN	E1	E2	E3	E _{max}	Elis	PI
Tableta č.	J	J	J	J	J	%
1	17,364	2,626	3,945	23,930	6,570	39,970
2	17,626	2,761	4,044	24,430	6,810	40,580
3	16,337	2,610	3,924	22,860	6,520	39,850
4	18,715	2,656	4,086	25,460	6,740	39,410
5	19,132	2,705	4,002	25,840	6,710	40,330
6	19,287	2,863	4,046	26,210	6,910	41,440
7	16,915	2,653	3,953	23,520	6,610	40,150
8	18,750	2,753	3,985	25,490	6,740	40,860
9	18,339	2,844	4,038	25,220	6,880	41,330
10	15,937	2,606	4,086	22,630	6,690	38,940

Tabulka 9: Hodnoty energií lisování u kyseliny acetylsalicylové pro lisovací tlak 20 kN

20 kN	E1	E2	E3	E _{max}	Elis	PI
Tableta č.	J	J	J	J	J	%
1	23,628	3,302	6,756	33,690	10,060	32,830
2	25,679	3,267	6,816	35,760	10,080	32,400
3	24,595	3,261	6,810	34,670	10,070	32,380
4	24,156	3,286	6,781	34,220	10,070	32,640
5	25,754	3,127	6,663	35,540	9,790	31,940
6	24,393	3,241	6,889	34,520	10,130	31,990
7	25,428	3,348	6,891	35,670	10,240	32,700
8	26,714	3,406	6,725	36,840	10,130	33,620
9	24,525	3,201	6,636	34,360	9,840	32,540
10	23,865	3,289	6,691	33,840	9,980	32,960

Tabulka 10: Hodnoty energií lisování u kyseliny acetylsalicylové pro lisovací tlak 25 kN

25 kN	E1	E2	E3	E _{max}	Elis	PI
Tableta č.	J	J	J	J	J	%
1	30,733	4,019	10,401	45,150	14,420	27,870
2	33,239	4,064	10,389	47,690	14,450	28,120
3	33,176	3,969	10,296	47,440	14,260	27,820
4	31,490	3,814	10,174	45,480	13,990	27,270
5	32,417	3,895	10,330	46,640	14,230	27,380
6	31,396	3,775	10,082	45,250	13,860	27,240
7	30,391	3,847	10,468	44,710	14,310	26,870
8	31,788	3,851	10,501	46,140	14,350	26,830
9	28,687	3,730	10,216	42,630	13,950	26,750
10	31,357	3,920	10,183	45,460	14,110	27,810

Tabulka 11: Hodnoty energií lisování u kyseliny acetylsalicylové pro lisovací tlak 30 kN

30 kN	E1	E2	E3	E _{max}	Elis	PI
Tableta č.	J	J	J	J	J	%
1	37,832	4,313	14,324	56,470	18,640	23,140
2	40,189	4,349	14,193	58,730	18,540	23,450
3	40,444	4,304	14,347	59,100	18,650	23,080
4	39,919	4,302	14,184	58,400	18,490	23,270
5	41,337	4,541	14,237	60,110	18,780	24,180
6	38,972	4,405	14,402	57,780	18,810	23,420
7	38,906	4,223	14,071	57,210	18,290	23,080
8	38,376	4,255	14,256	56,890	18,510	22,980
9	39,205	4,199	14,348	57,750	18,550	22,640
10	37,776	4,121	14,179	56,080	18,300	22,520

Tabulka 12: Hodnoty energií lisování u kyseliny acetylsalicylové pro lisovací tlak 35 kN

35 kN	E1	E2	E3	E _{max}	Elis	PI
Tableta č.	J	J	J	J	J	%
1	45,579	4,840	18,903	69,320	23,740	20,390
2	48,506	5,117	19,248	72,870	24,370	21,100
3	41,849	4,601	18,783	65,230	23,380	19,680
4	46,166	4,975	18,905	70,050	23,880	20,830
5	46,665	4,729	18,777	70,170	23,880	20,120
6	48,124	5,184	19,253	72,560	23,510	21,210
7	46,590	4,845	19,793	70,230	24,440	20,500
8	48,429	5,098	19,162	72,690	23,640	21,010
9	45,898	4,697	18,849	69,440	24,260	19,950
10	44,256	5,082	19,560	68,900	23,550	20,620

Tabulka 13: Hodnoty energií lisování u kyseliny acetylsalicylové pro lisovací tlak 40 kN

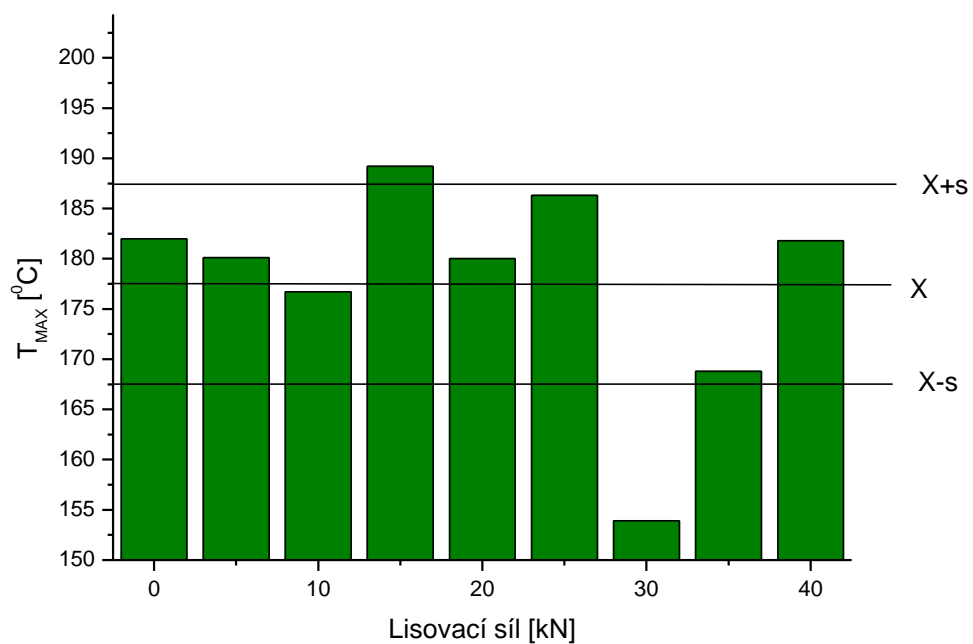
40 kN	E1	E2	E3	E _{max}	Elis	PI
Tableta č.	J	J	J	J	J	%
1	50,695	5,143	24,103	79,940	29,250	17,590
2	54,440	5,562	24,229	84,230	29,790	18,670
3	54,674	5,308	24,372	84,350	29,680	17,880
4	51,534	5,149	24,241	80,920	29,390	17,520
5	52,895	5,684	24,952	83,530	30,640	18,550
6	50,735	5,470	24,329	80,530	29,800	18,360
7	51,886	5,391	24,603	81,880	29,990	17,970
8	51,157	5,490	24,555	81,200	30,040	18,270
9	50,846	5,207	24,265	80,320	29,470	17,670
10	52,476	5,337	24,325	82,140	29,660	17,900

Tabulka 14: Souhrnné parametry za záznamu síla – dráha

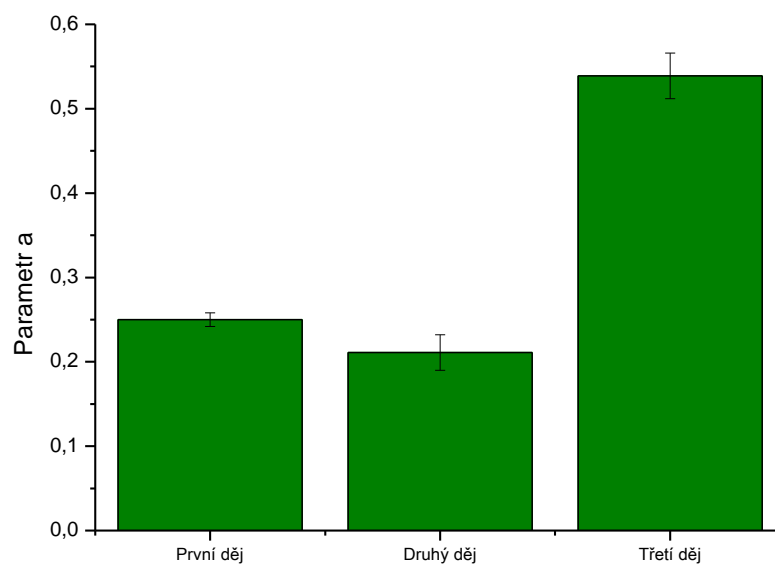
LS	E _{SD1} [J]		E _{SD2} [J]		E _{SD3} [J]		E _{iis} [J]		EP [%]		PI [%]	
	Průměr	S	Průměr	S	Průměr	S	Průměr	S	Průměr	S	Průměr	S
5 kN	4,772	0,308	1,404	0,031	0,574	0,021	1,980	0,050	70,640	1,490	70,990	0,440
10 kN	11,270	0,671	2,164	0,076	1,961	0,060	4,120	0,130	73,160	1,410	52,470	0,580
15 kN	17,840	1,184	2,707	0,095	4,011	0,058	6,720	0,130	72,600	1,140	40,280	0,800
20 kN	28,874	0,979	3,273	0,076	6,766	0,088	10,040	0,140	71,230	0,820	32,600	0,490
25 kN	31,468	1,354	3,889	0,106	10,304	0,138	14,190	0,210	68,900	0,850	27,400	0,490
30 kN	39,296	1,166	4,301	0,116	14,254	0,101	18,560	0,170	67,920	0,580	23,180	0,460
35 kN	46,206	2,042	4,917	0,203	19,023	0,267	23,940	0,450	65,850	0,920	20,530	0,500
40 kN	52,134	1,473	5,374	0,180	24,397	0,245	29,770	0,390	63,640	0,630	18,050	0,400

2.7 Grafy

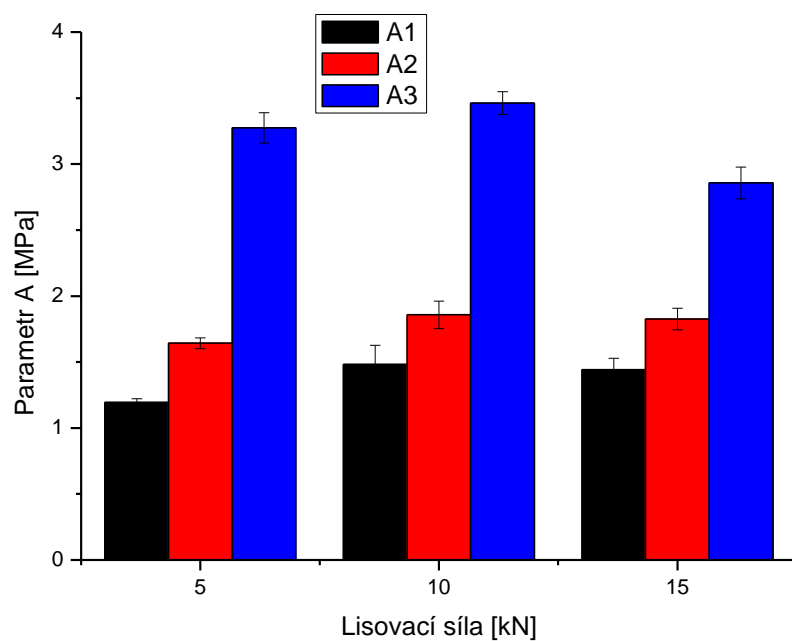
Graf 1: Závislost píku bodu tání na lisovací síle



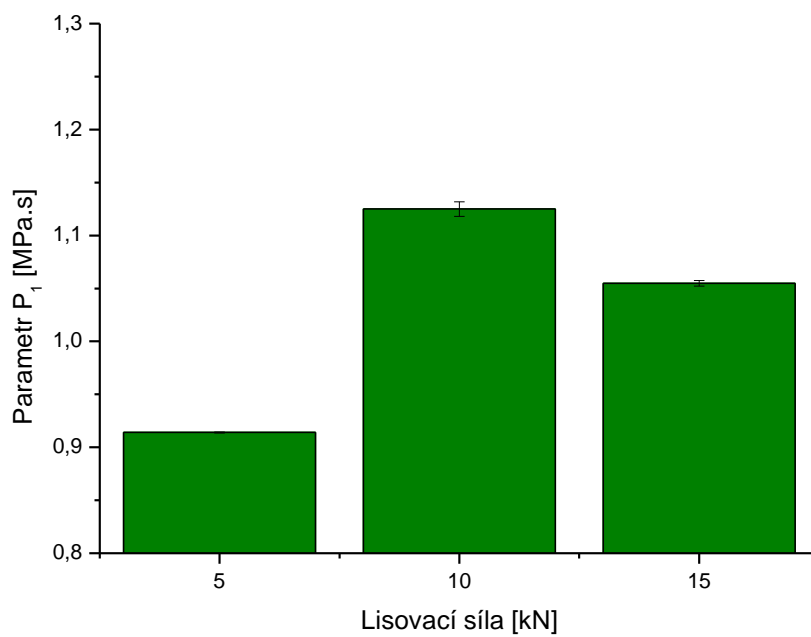
Graf 2: Hodnoty parametrů a_1 , a_2 a a_3 lisovací rovnice



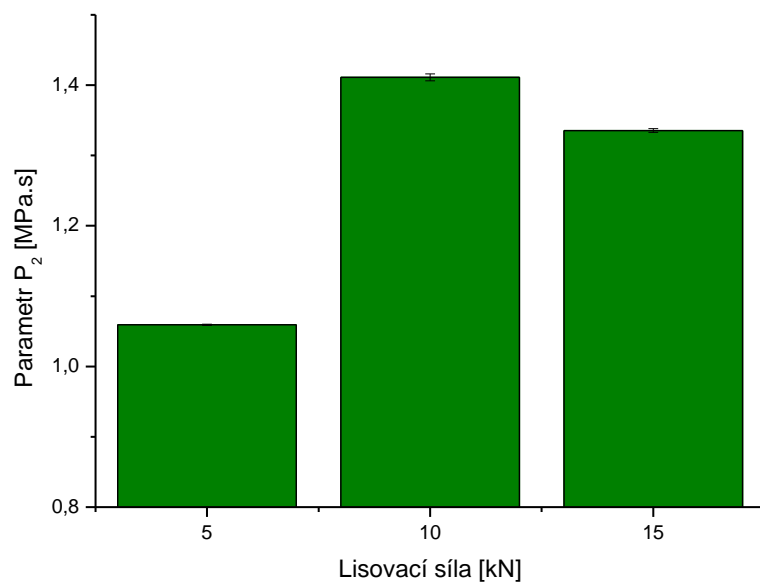
Graf 3: Závislost parametru A na lisovací síle



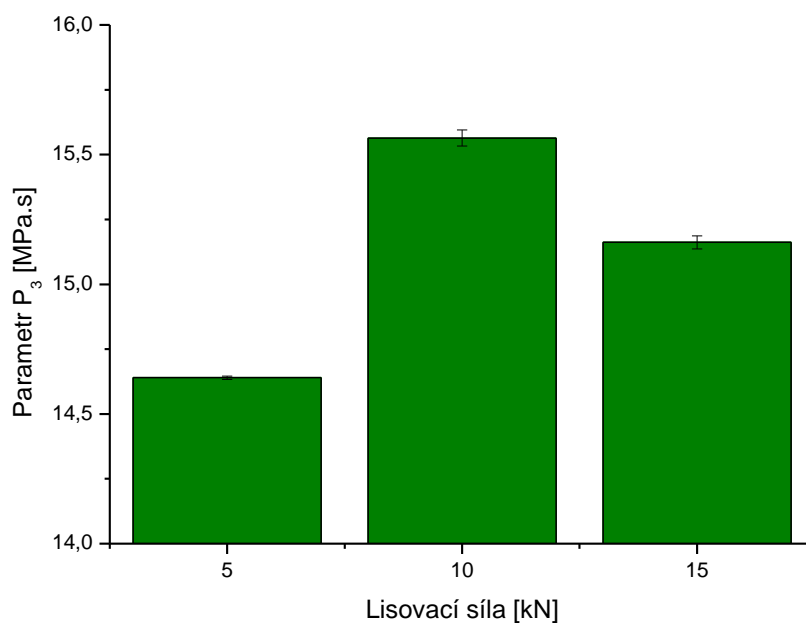
Graf 4: Závislost parametru P1 na lisovací síle



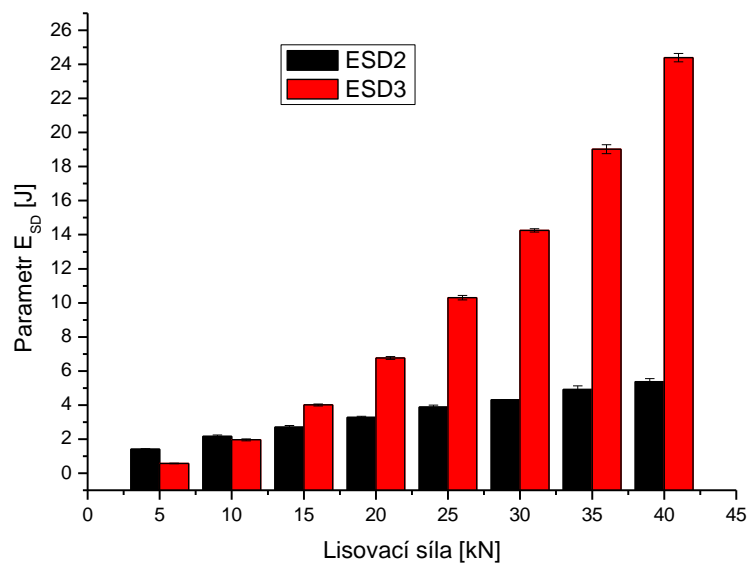
Graf 5: Závislost parametru P2 na lisovací síle



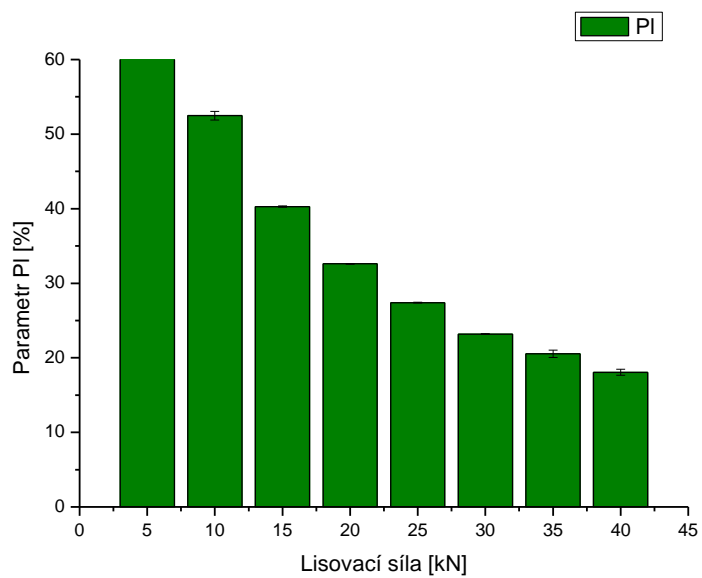
Graf 6: Závislost parametru P3 na lisovací síle



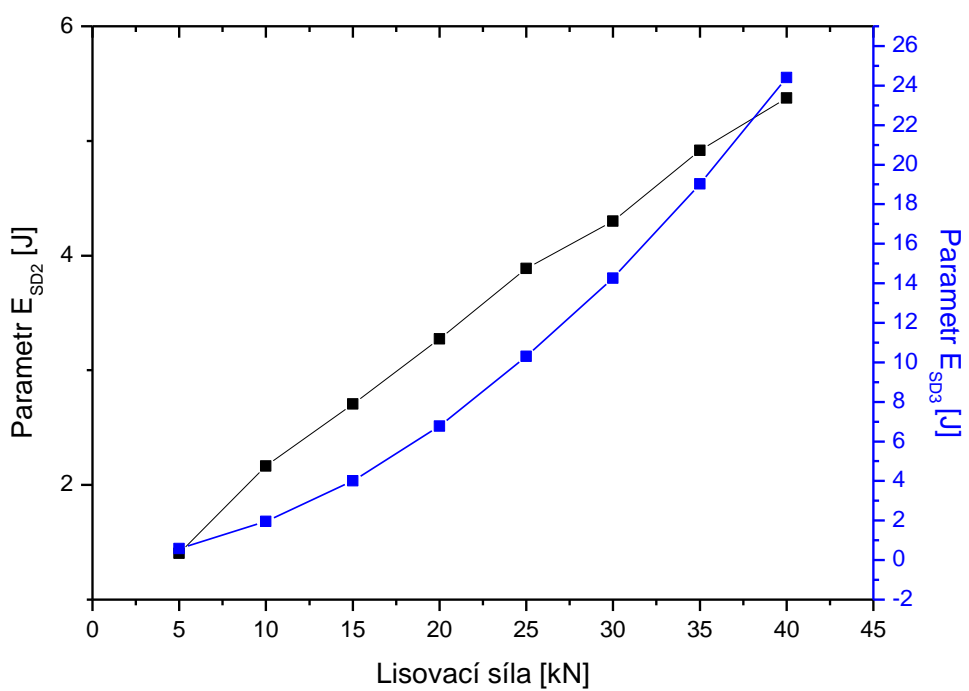
Graf 7: Závislost parametrů E2 a E3 na lisovací síle



Graf 8: Závislost parametru PI na lisovací síle

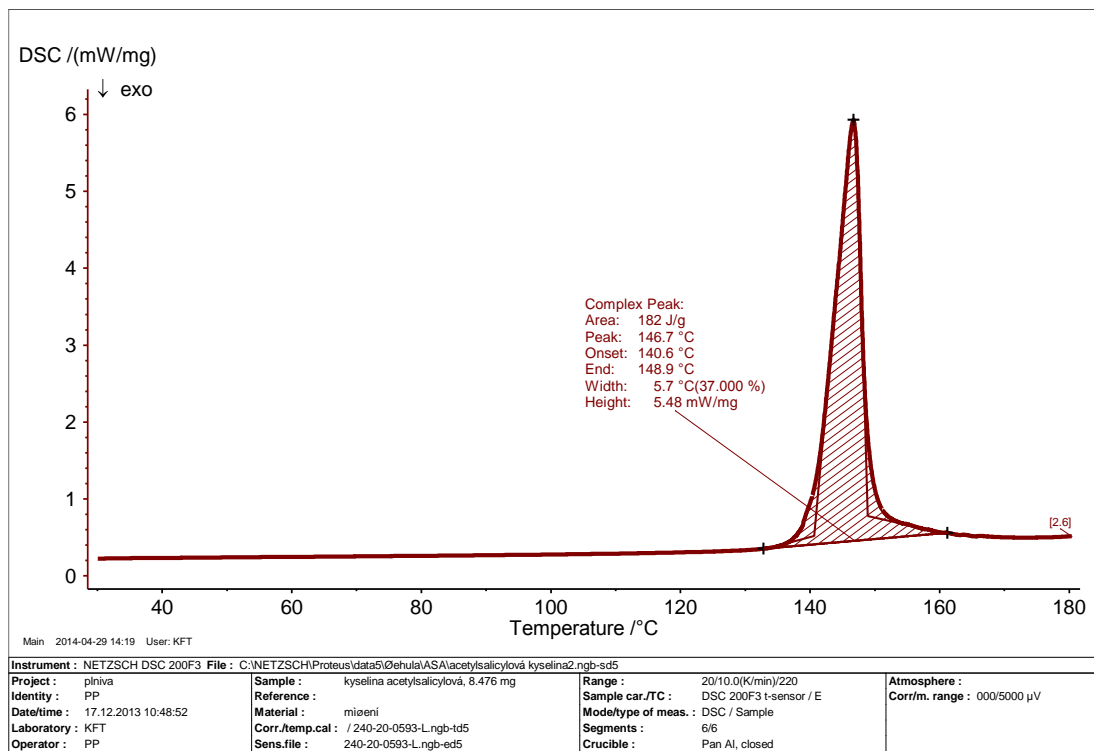


Graf 9: Závislost parametrů E2 a E3 na lisovací síle

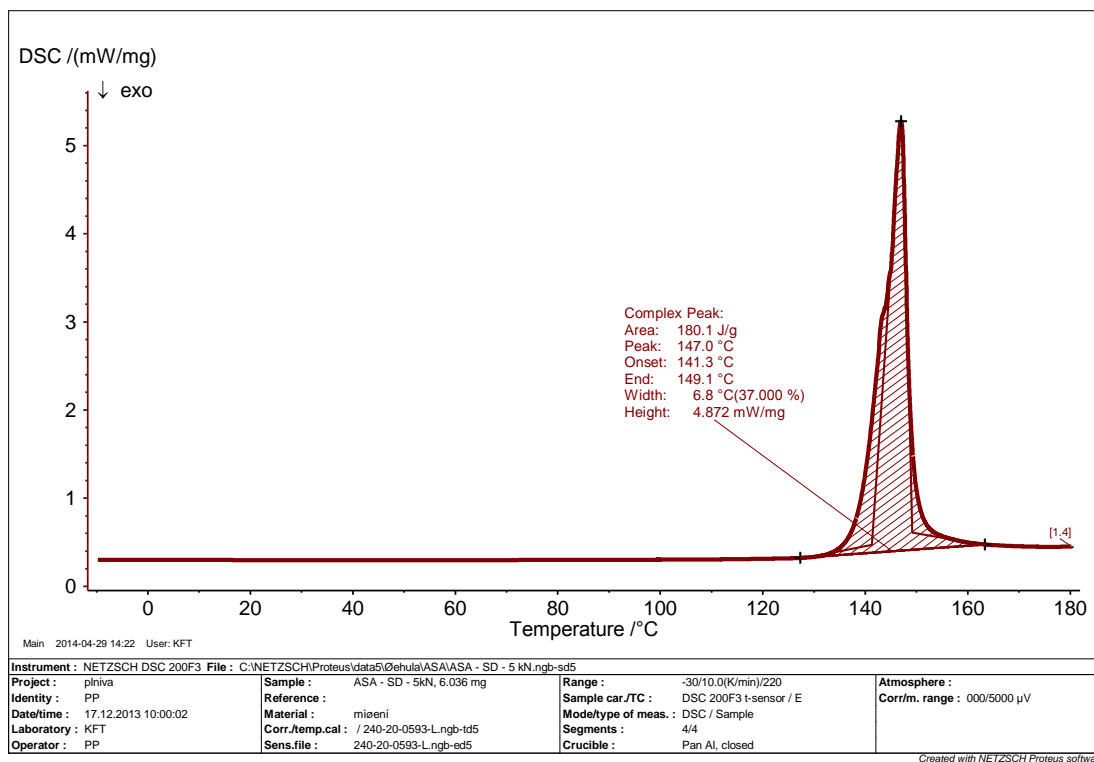


2.8 Protokoly

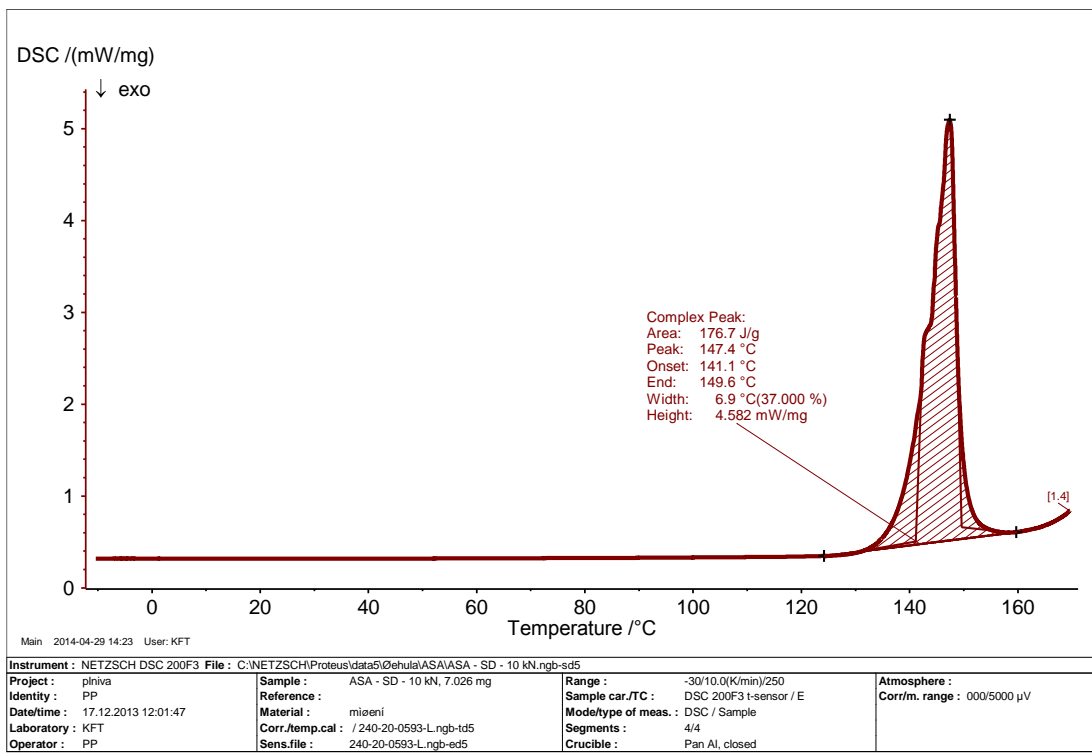
Protokol 1: Záznam DSC kyseliny acetylsalicylové při 0 kN



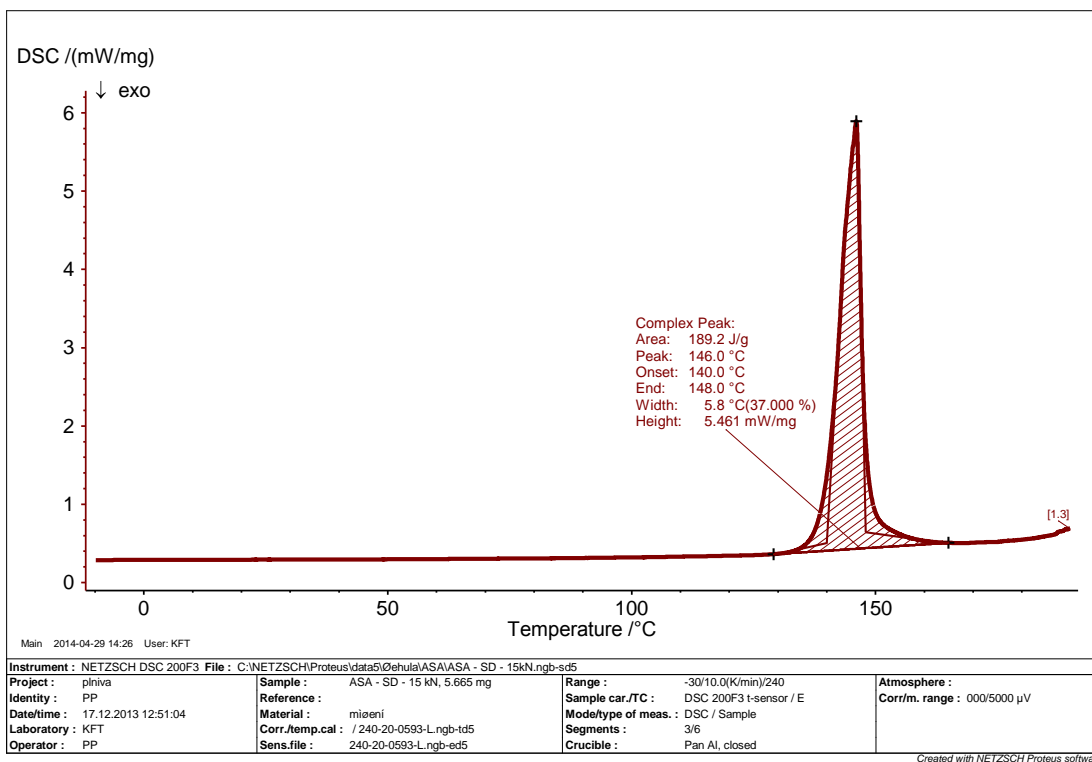
Protokol 2: Záznam DSC kyseliny acetylsalicylové při 5 kN



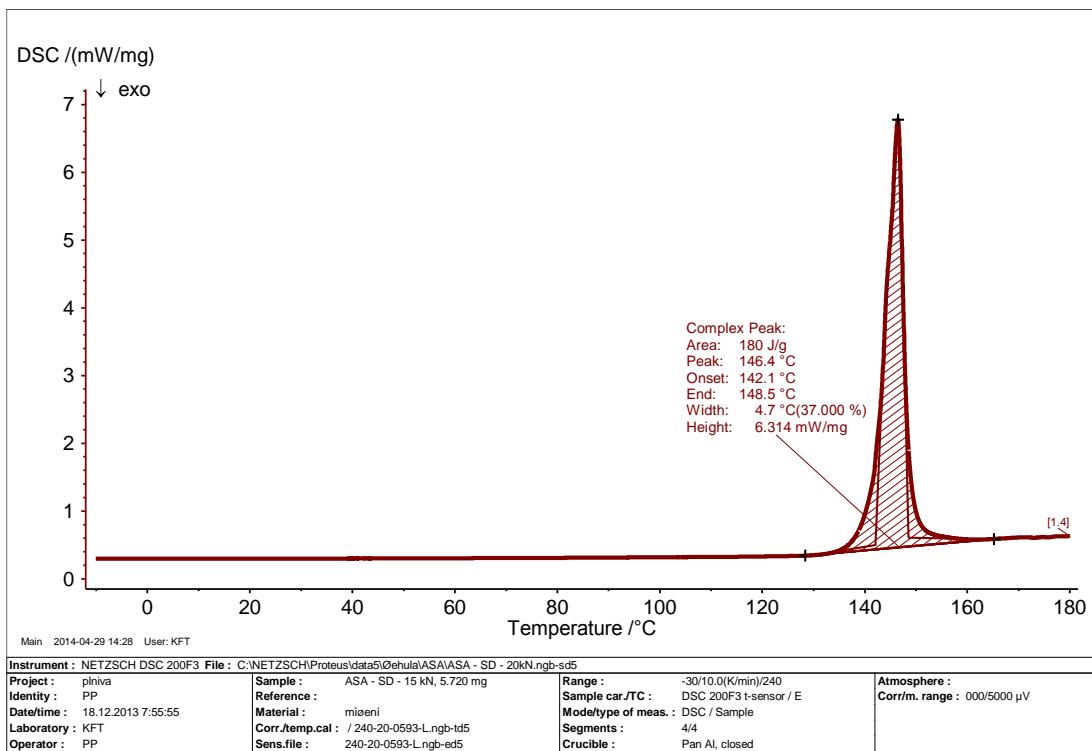
Protokol 3: Záznam DSC kyseliny acetylsalicylové při 10 kN



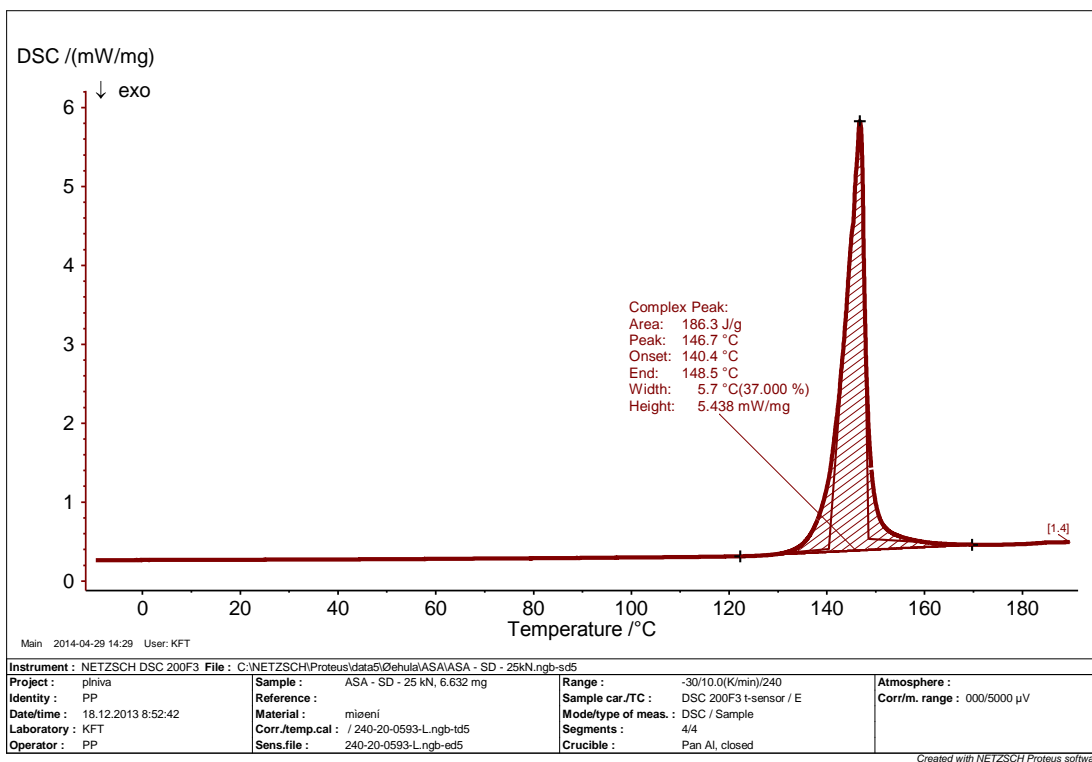
Protokol 4: Záznam DSC kyseliny acetylsalicylové při 15 kN



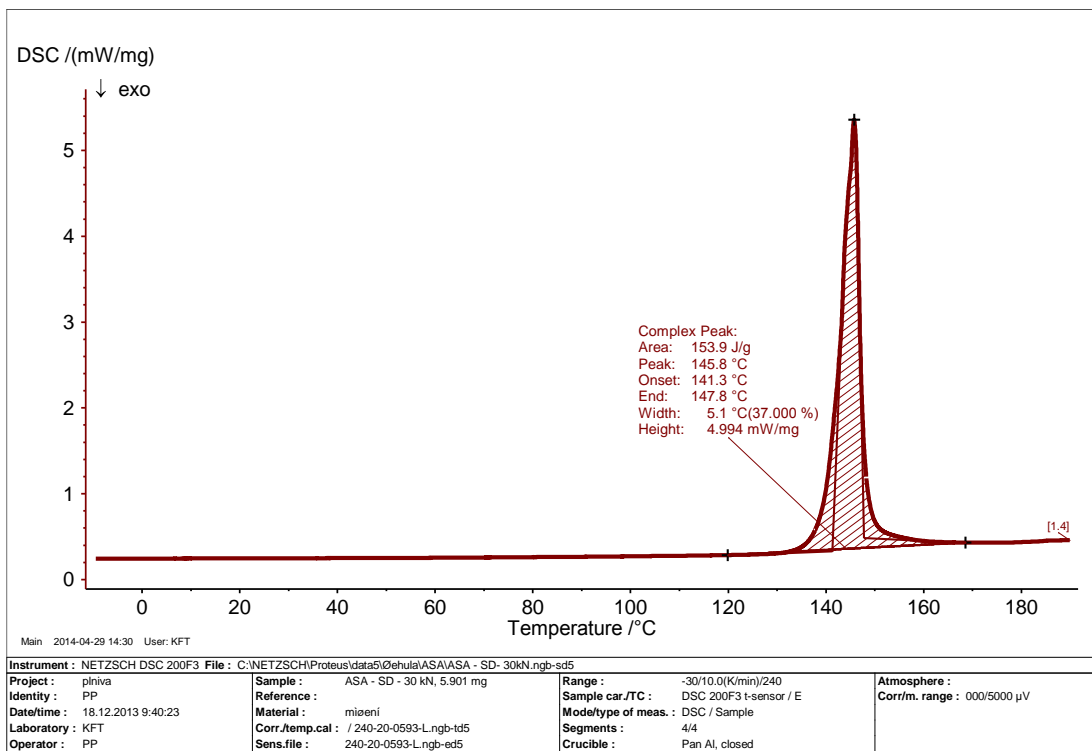
Protokol 5: Záznam DSC kyseliny acetylsalicylové při 20 kN



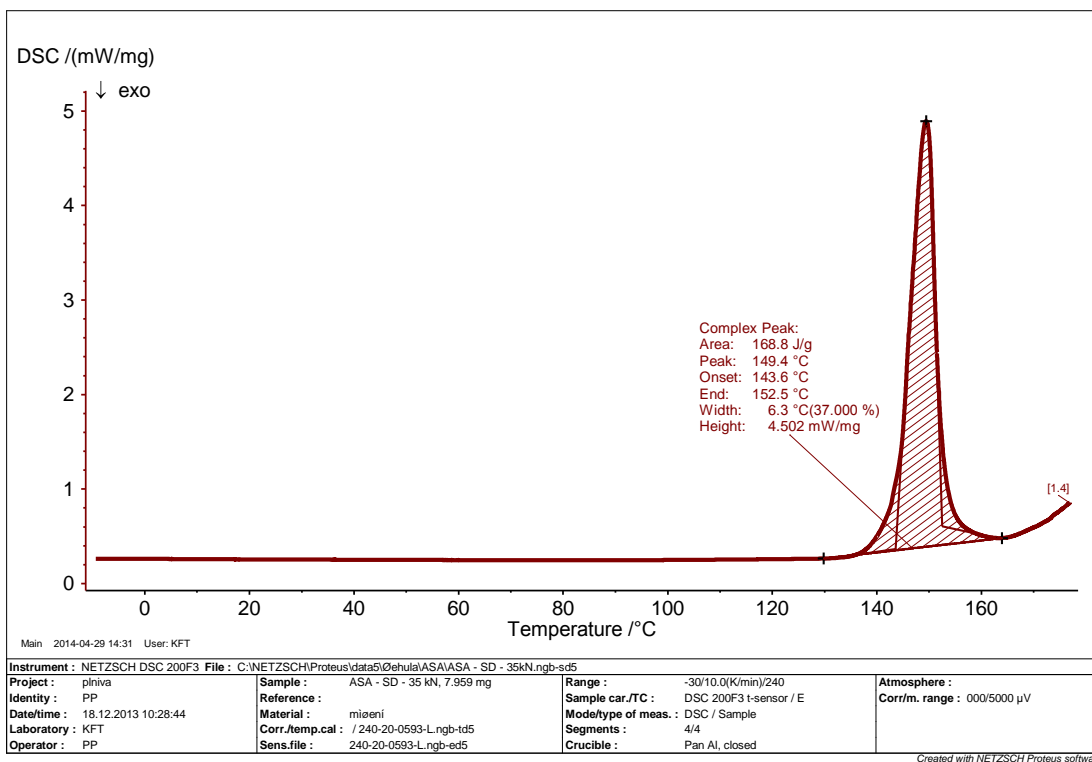
Protokol 6: Záznam DSC kyseliny acetylsalicylové při 25 kN



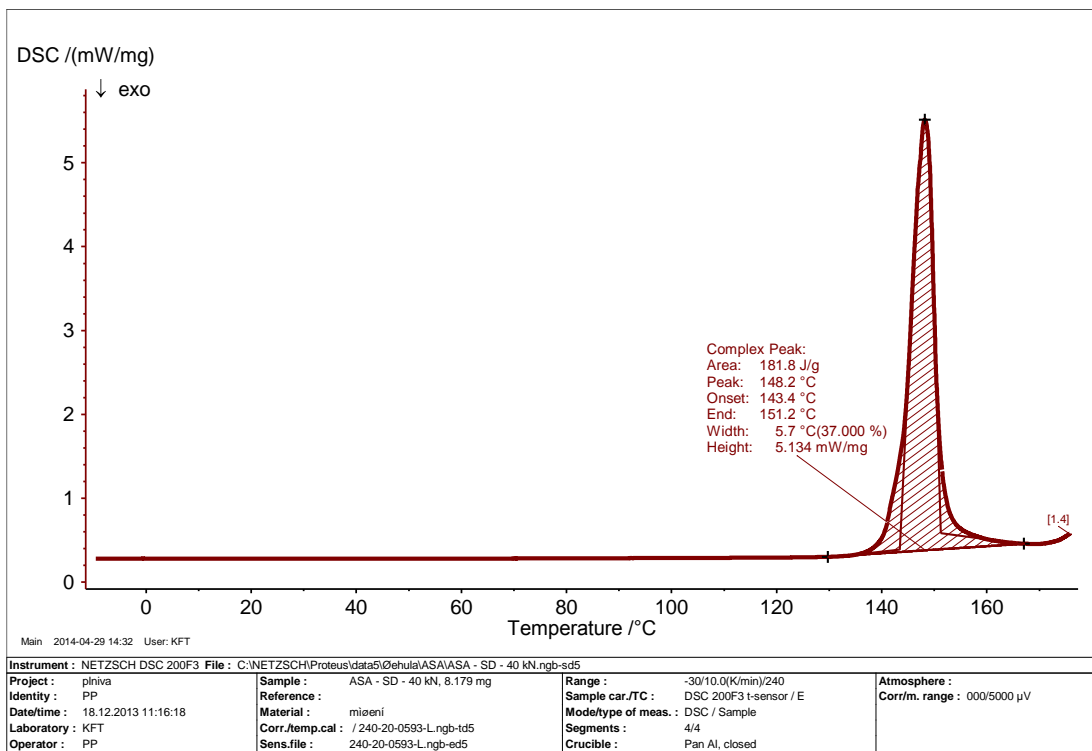
Protokol 7: Záznam DSC kyseliny acetylsalicylové při 30 kN



Protokol 8: Záznam DSC kyseliny acetylsalicylové při 35 kN



Protokol 9: Záznam DSC kyseliny acetylsalicylové při 40 kN



4. Diskuze

4.1 Hodnocení kyseliny acetylsalicylové metodou DSC

Cílem tohoto úkolu bylo zjistit možný rozklad kyseliny acetylsalicylové, ke kterému mohlo dojít během lisovacího procesu. Kyselina acetylsalicylová je během lisovacího procesu podrobena velkému lisovacímu tlaku, který způsobí zvýšení teploty lisované látky až na teplotu 70°C. Existuje tedy předpoklad, že kyselina acetylsalicylová se může během lisovacího procesu rozkládat na kyselinu salicylovou a kyselinu octovou. DSC metodou byla hodnocena kyselina acetylsalicylová samotná a dále tablety vylisované lisovací silou v rozmezí od 5 do 40 kN. Získané hodnoty ze stanovení kyseliny acetylsalicylové metodou DSC jsou uvedeny v tabulce 1, v grafu 1 a v protokolech 1-9. Ze získaných výsledků vyplývá, že na termogramech je jen jeden pík, což nasvědčuje tomu, že nedochází za daných lisovacích podmínek k rozkladu kyseliny acetylsalicylové. Anomální výsledek je pozorován pouze u tablet vylisovaných lisovacím tlakem 30 kN.

4.2 Hodnocení kyseliny acetylsalicylové pomocí rovnice lisování

Parametry rovnice lisování nám charakterizují fázi komprese lisovaného materiálu. Tato fáze je členěna do tří dějů:

- Fáze předlisování
- Fáze elastické deformace
- Fáze plastické deformace

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 2 a grafu 2. Z výsledků vyplývá, že při hodnocení parametrů a má druhý děj pouze o něco menší hodnotu objemové redukce, naproti tomu třetí děj má redukci objemu dvojnásobnou. Současně se směrem od prvního ke třetímu ději podstatně snižuje rychlost redukce. Naopak se zvyšuje parametr pH, tj. poločas lisovacího tlaku, parametr R a hodnoty energie E definované jako energie potřebné pro redukci objemu.

4.3 Hodnocení parametrů stresové relaxace u kyseliny acetylsalicylové

Během lisovacího procesu nedeformované částice přecházejí na částice elasticky i plasticky deformované. U metody stresové relaxace jsou částice lisované dle určitého lisovacího tlaku a poté určitou dobu drženy ve stejném objemu. Během uvedené doby sledujeme interakce mezi jednotlivými dílčími stádii částic.

V soustavě existují tři základní interakce a to:

- Interakce mezi částicemi elasticky deformovanými a nedeformovanými
- Interakce mezi elasticky a plasticky deformovanými
- Interakce mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 3, 4 a 5 a v grafech 3, 4, 5 a 6. Při porovnávání parametrů a při jednotlivých lisovacích tlacích rostou hodnoty od parametru a_1 k parametru a_3 . Zajímavé bylo zjištění mezi silou 10 kN a 15 kN, kdy u 15 kN byly zjištěny stejné nebo nižší hodnoty parametru a .

K podobným závěrům se dospělo i při hodnocení parametru P , kdy se při vzrůstu lisovací síly od 5 kN do 10 kN parametry zvyšovaly a naopak při dalším vzrůstu lisovacího tlaku k 15 kN se parametry P snižovaly.

4.4 Hodnocení parametrů metody síla – dráha u kyseliny acetylsalicylové

Uvedenou metodou se hodnotí fáze komprese i relaxace vylisované tablety současně. Základním parametrem je parametr energie lisování E_{lis} , který vyjadřuje energii spotřebovanou při lisovacím procesu. Tento parametr se rozčleňuje na parametr E_2 charakterizovaný jako energie, která zůstává v tabletě po dokončení lisovacího procesu a E_3 , charakterizovaný jako energie, která se uvolní ve fázi relaxace tablety. Mezi nejvýznamnější parametr patří parametr P_1 , který vyjadřuje plasticitu lisovaného materiálu. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 a 14, grafech 7, 8 a 9 a v protokolu X.

Z výsledku vyplývá, že s růstem lisovací síly se zvyšuje parametr E_{SD2} a E_{SD3} .

Dále byla popsána závislost mezi plasticitou a lisovací silou, jenž je dána vztahem:

$$P1 = -3,603 LS + 0,049 LS^2 + 85,506$$

při korelačním koeficientu $R^2 = 9,9903$

Závislost mezi E_{SD2} a lisovací silou je popsána vztahem:

$$E_{SD2} = 0,112 LS + 0,998$$

při korelačním koeficientu $R = 0,9982$

Závislost mezi E_{SD3} a lisovací silou je nelineární a je popsána vztahem:

$$E_{SD3} = 0,086 LS + 0,013 LS^2 - 0,211$$

při korelačním koeficientu $R^2 = 0,9999$

5. Závěr

5.1 Stanovení kyseliny acetylsalicylové metodou DSC:

- Za daných pokusných podmínek při lisování nedochází k rozkladu kyseliny acetylsalicylové.

5.2 Parametry rovnice lisování u kyseliny acetylsalicylové

- Objemová redukce při druhém ději je o málo nižší než při prvním ději. Při třetím ději je objemová redukce oproti prvním dvěma dějům dvojnásobná.
- Směrem od prvního ke třetímu ději se podstatně snižuje rychlost redukce.
- Zvyšuje se parametr pH, tj. poločas lisovacího tlaku, parametr R a hodnoty energie E definované jako energie potřebné pro redukcí objemu.

5.3 Hodnocení parametrů stresové relaxace kyseliny acetylsalicylové

- Při porovnávání parametrů a_1 až a_3 se hodnoty daného parametru od a_1 k a_3 zvyšovaly, se stoupajícím lisovacím tlakem se parametry a i P zvyšovaly od lisovací síly 5 kN až k 10 kN, při dalším vzrůstu k 15 kN se naopak snižovaly.

5.4 Hodnocení parametrů ze záznamu síla- dráha

- S rostoucím lisovacím tlakem se zvyšuje parametr E_1 a E_2 a snižuje parametr Pl . Souvislost parametru E_2 na lisovací síle je lineární, E_3 a Pl je nelineární.

5.5 Hodnocení lisovatelnosti

- Měření prokázalo, že kyselina acetylsalicylová má nízkou lisovatelnost. Při lisovací síle 15 kN je plasticita pouze 40,2%.

5.6 Celkové zhodnocení

- Během lisování za daných podmínek nedochází k rozkladu léčivé látky. Kyselina acetylsalicylová má velmi nízkou lisovatelnost.

6. Literatura

- [1] <http://www.chemspider.com/ImageView.aspx?id=331>, staženo 29.4.2014.
- [2] MYERS L. R.: The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide. Greenwood Press, 2007, první vydání, s. 10-12. ISBN: 978-0-313-33758-1,
- [3] <http://0.tqn.com/d/chemistry/1/0/K/P/1/Salicin.jpg>, staženo 29.4.2014.
- [4] SCHROR K.: Acetylsalicylic Acid. Wiley-VCH Verlag GmBh, 2009, ISBN: 978-3-527-32109-4.
- [5] CHANG CH.: Umet needs in the treatment of autoimmunity: From aspirin to stem cells. *Autoimmun. Rev.* 2014, 13, s. 331-346.
- [6] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. Český lékopis 2009. Grada Publishing a.s., 2009, první vydání, s. 115. ISBN: 978-80-247-2994-7
- [7] http://cs.wikipedia.org/wiki/Kyselina_acetylsalicylov%C3%A1, staženo 1.5.2014.
- [8] CARLSSON D. O., HUA K., FORSGREN J., MIHRANYAN A.: Aspirin degradation in surface-charged TEMPO-oxidized mesoporous crystalline nanocellulose. *Int. J. Pharm.* 2014, 461, 01, s. 74 – 81.
- [9] LONG G. T., VYAZOVKIN S., WIGHT CH. A a GAMBLE N.: Hard to Swallow Dry: Kinetics and Mechanism of the Anhydrous Thermal Decomposition of Acetylsalicylic Acid. *J. Pharm. Sci.* 2002, 91, s. 800-809.

- [10] databáze AISLP, verze 2013.2.
- [11] CHALABALA M. et al., Technologie léků, Galén, 1997, první vydání, s. 414-452. ISBN: 80-85824-68-X.
- [12] RABIŠKOVÁ M., FRICHOVÁ V.: Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Prakt. Lékař. 2008*, s. 186-189.
- [13] KATZUNG B. B.: Základní & klinická farmakologie. H&H, 1992, páté vydání, s. 512-516. ISBN: 80-85787-35-0.
- [14] MARTÍNKOVÁ J. a kol.: Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů. Grada Publishing a.s., 2007, první vydání s. 169-172. ISBN: 978-80-247-1356-4.
- [15] RAINSFORD K. D.: Aspirin and Related Drugs, CRC Press, 2004. ISBN: 0-7484-0885-1.
- [16] HÖHNE G.W.H., HEMMINGER W.F., FLAMMERSHEIM H.-J.: Differential Scanning Calorimetry. Springer, 2003, s. 1-10. ISBN 3-540-00-467-X
- [17] CLAS S.-D., DALTON Ch.R., HANCOCK B.C.: Differential scanning calorimetry: applications in drug development, *Pharm. Sci. Technol. To.* 1999, s. 311-320.
- [18] SEILEROVÁ L., BRUSOVÁ H., KRATOCHVÍL B., KREJČÍK L.: Využití metod termické analýzy ve výzkumu a vývoji léčiv. *Chem. Listy* 2012, 106, s. 890-895.

- [19] KRATOCHVÍL B., KOUPILOVÁ I.: Farmaceutické amorfní hydráty. *Chem. Listy* 2011, 105, s. 3-7.
- [20] SHALAEV E. Y., ZOGRAFI G. :How does Residual Water Affect the Solid-State Degradation of Drugs in the Amorphous State?. *J. Pharm. Sci. Tech.*, 1996, 85, s. 1137-1141.
- [21] CAMPANELLA L., MICIELI V., TOMASSETI M., VECCHIO S.: Kinetic investigation and predictive model for the isothermal degradation time in two commercial acetylsalicylic acid-based pharmaceutical tablet formulations. *Thermochim. Acta*, 2011, 526, s. 151-156.
- [22] ONDREJČEK P., ŘEHULA M., SVAČINOVÁ P.: Pracovní postupy pro hodnocení tuhých lékových forem, Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové. Vydání první. 5.5.2014