

**Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

Katedra farmaceutické technologie

**Lisovatelnost tabletoviny s hydrogenfosforečnanem
vápenatým dihydrátem**

**Compressibility of the powder mixture with calcium
hydrogen phosphate dihydrate**

Diplomová práce

Hradec Králové, 2012

Veronika Brejchová

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:

V úvodu této práce chci poděkovat Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, za jeho rady a podporu při zpracování diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Pavlu Ondrejčekomu, Mgr. Petře Svačinové za rady při vyhodnocování výsledků. Děkuji paní Lence Svobodové za pomoc s přístrojem T1 – FRO 50 a také Petře Hrdinové za spolupráci při měření. Rovněž děkuji své rodině za podporu při studiu.

Zadání diplomové práce

Na katedře farmaceutické technologie se výzkum zaměřuje na studium teorie lisování tablet. Toto studium se zabývá řešením otázky energií lisování ze záznamu síla-dráha, viskoelasticitou lisovaných materiálů hodnocených na základě testu stresové relaxace a hodnocením parametrů rovnice lisování.

Nejčastěji používanou rovnicí lisování je rovnice podle Heckela. Na katedře farmaceutické technologie byla vypracována trojexponenciální rovnice lisování, která charakterizuje fáze procesu lisování. Těmito fázemi jsou fáze předlisování, elastická deformace a plastická deformace. Na rozdíl od nejčastěji používané Heckelovy rovnice vychází ze situace, kdy jsou tyto fáze tři současně probíhající procesy.

V této práci se sleduje vliv množství plniva modelového granulátu na parametry lisovací rovnice.

Abstrakt

Lisovací proces můžeme hodnotit pomocí viskoelastických parametrů anebo parametrů rovnic lisování. Viskoelastické parametry získáváme z testů stresové relaxace a ze záznamu síla-dráha. Rovnice lisování vyjadřují závislost objemu, hustoty nebo výšky sloupce daného materiálu na tlaku lisování. Ze získaných parametrů lisovací rovnice můžeme definovat jednotlivé fáze lisovacího procesu, jeho celkový mechanismus nebo charakterizovat lisovaný materiál. Tato práce se zabývá hodnocením modelového granulátu, který byl vyroben z monohydrátu laktosy a kukuřičného škrobu s přidavkem plniva hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu v poměru od 10 % do 40 %. Vzorby byly hodnoceny parametry trojexponenciální rovnice vytvořené na katedře farmaceutické technologie farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Tato rovnice vychází z rovnice podle Coopera a Eatona. Inovace této rovnice spočívá v tom, že nevyhází z hodnot právě hustoty a uvádí význam jednotlivých parametrů.

V práci bylo zjištěno, že během fáze předlisování a fáze elastické deformace klesají parametry A_1/A_2 a E_1/E_2 . Parametr t_1/t_2 roste. Ve fázi plastické deformace tyto parametry A a E naopak rostou. Z uvedeného vyplývá, že s klesající redukcí objemu, klesá spotřebovaná energie a průběh se zrychluje. Určité vlastnosti lisovaných materiálů jako intrapartikulární prostory v částicích, rozdílné hodnoty plasticit nebo mechanismus tvorby vazeb mohou způsobit odchýlné výsledky od tohoto zobecnění.

Abstract

Compaction process can be evaluated with the viscoelastic parameters and with compaction equations too. Viscoelastic parameters are obtained from test of stress relaxation and force-displacement compression profile. The equation of compaction expresses the dependence of volume, density or height of pressed material on the pressure. With this parameters we are able to define various phases of compaction process, mechanism of this process and to characterize pressed material. This diploma thesis deals with the evaluation model granulate, which was made from lactose monohydrate and corn starch with in the addition with calcium hydrogen phosphate dihydrate in the ratio from 10 % to 40 %. The samples were evaluated three-exponential equation was created in the Department of pharmaceutical technology Faculty of Pharmacy in Hradec Králové. This equation is based on the equation of Cooper and Eaton, but it isn't based on real density and characterizes individual parameters.

In this thesis, it was found that during the pre-compaction and elastic deformation phases, the parameters A_1/A_2 and E_1/E_2 are in decrease, while t_1/t_2 is in increase. In the phase of plastic deformation parameters A_3 and E_3 grow. It means that with decreasing reduction of volume, the energy is in decrease and the process is accelerating. Certain properties of molded materials such as intraparticulates spaces in the particles, different values of plasticity or mechanism of creation of bonds could cause aberrant results from this generalization.

Obsah

| | |
|--|-----------|
| 1. Úvod | 8 |
| 2. Teoretická část | 9 |
| 2.1 Charakterizace hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu | 9 |
| 2.2 Lisování tablet | 11 |
| 2.2.1 Lisovatelnost | 11 |
| 2.2.2 Lisovací proces | 12 |
| 2.2.3 Rovnice lisování..... | 13 |
| 2.4 Úkol práce | 20 |
| 3. Experimentální část | 21 |
| 3.1 Použité suroviny..... | 21 |
| 3.2 Použité přístroje a zařízení..... | 22 |
| 3.3 Postup práce | 24 |
| 3.3.1 Příprava tablet..... | 24 |
| 3.3.2 Určení parametrů rovnice lisování..... | 24 |
| 3.3.3 Statistické zpracování dat..... | 26 |
| 4. Tabulky a grafy | 27 |
| 4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům | 27 |
| 4.2 Tabulky | 28 |
| 4.3 Grafy..... | 41 |
| 5. Diskuze | 57 |
| 5.1 Zhodnocení fáze předlisování | 57 |
| 5.2 Zhodnocení fáze elastické deformace..... | 58 |
| 5.3 Zhodnocení fáze plastické deformace | 58 |
| 6. Závěr | 59 |
| 6.1 Fáze předlisování..... | 59 |
| 6.2 Fáze elastické deformace | 59 |
| 6.3 Fáze plastické deformace..... | 59 |
| 7. Literatura | 60 |

1. Úvod

V současnosti jsou tablety nejčastěji používanou lékovou formou ve farmaceutické praxi. Jsou to mechanicky pevné, tvarově určité pórovité výlisky z práškových nebo granulovaných směsí léčivých a pomocných látek. Za svou rozšířenost vděčí svým výhodným vlastnostem jako např. přesnost dávkování, snadná aplikace, relativně dobrá biologická dostupnost, mechanizace a automatizace výroby, která se provádí především lisováním. Lisování tablet je umožněno díky schopnosti volně nasypných práškových částic zhušťovat se působením lisovacího tlaku do pevného výlisku.

Vývoj nového léčivého přípravku ve formě tablet může být značně neekonomický kvůli velkému počtu zdoluhavých pokusů a hodnocení mnoha formulací. Aby byla tato nevýhoda odstraněna, jsou navrhovány nové metody, které vycházejí z matematických modelů lisovacího procesu. K těmto metodám se řadí hodnocení tabletovin pomocí viskoelastických parametrů nebo pomocí parametrů lisovací rovnice.

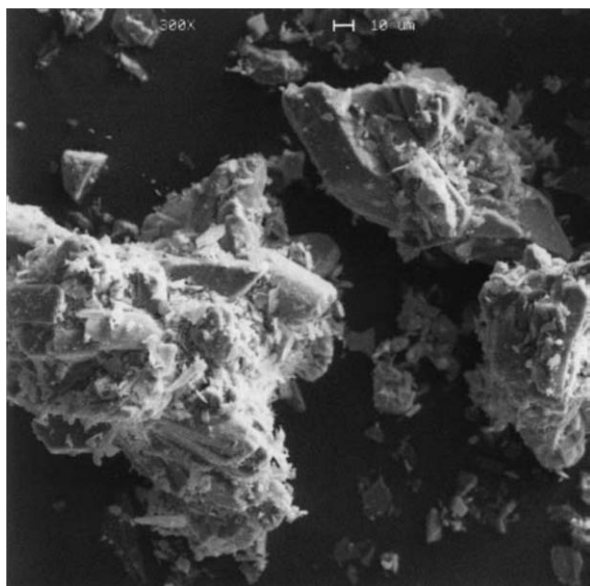
Cílem této práce bylo zhodnotit lisovací proces modelového granulátu s přísávkem hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu od 10 % do 40 % obsahu v tabletovině za pomoci parametrů lisovací rovnice.

2. Teoretická část

2.1 Charakterizace hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (dále hydrogenfosforečnan vápenatý) je anorganická látka s molekulovou hmotností $M_r = 172,09$. Prakticky nerozpustný ve vodě a ethanolu. Chemický vzorec je $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1).

Obr. 1 : Hydrogenfosforečnan vápenatý při 300násobném zvětšení (2)



Synonyma: Di-Cafos, Emcompress, Di-TAB.

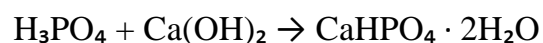
Hydrogenfosforečnan vápenatý je bílý krystalický prášek bez chuti a bez zápachu, není hygroskopický a při pokojové teplotě relativně stálý. Při teplotách od 40°C a za určité vlhkosti může vznikat bezvodý hydrogenfosforečnan, proto by se měl hydrogenfosforečnan vápenatý uchovávat v dobře uzavřených nádobách v chladu a suchu.

Ve farmacii je hydrogenfosforečnan vápenatý používán jako plnivo při výrobě tablet a tobolek, jako zdroj vápníku a fosforu v doplňcích stravy a pro své abrazivní vlastnosti je přidáván do zubních past. Farmaceutický průmysl využívá

dvou hlavních forem. Ty se liší velikostí částic. První s průměrnou velikostí částic 9 µm je vhodná k vlhké granulaci. Druhá, hrubší, s velikostí částic 180 µm je určena pro přímé lisování. Z hrubého materiálu získáváme jemný materiál mletím. Hydrogenfosforečnan vápenatý má dobré tokové vlastnosti a lisovatelnost. Díky tomu je tak široce využíván jako pomocná látka v tabletách. Mechanismem deformace při lisování je fragmentace na menší částice, tím se zvětšuje styčný povrch, vznikají nové vazby a vytváří se tak pevnější tableta. Při výrobě tablet se však objevuje nevýhoda a to abrazivní působení na trny a matrice tabletovaček. Je proto nutné používat vhodná mazadla např. stearan hořečnatý nebo vápenatý. Další nevýhodou může být mírná nestálost hydrogenfosforečnanu vápenatého a vznik bezvodé formy. Tomu se dá zabránit potažením tablet a vhodným obalem.

Hydrogenfosforečnan vápenatý je kvůli svému alkalickému charakteru inkompatibilní s léčivými látkami citlivými na pH vyšší než 7. Např. indometacin, ampicilin, tetracyklinová antibiotika, kyselina acetylsalicylová a další.

Výroba hydrogenfosforečnanu vápenatého probíhá neutralizací čisté kyseliny fosforečné s hydroxidem vápenatým.



Tato reakce a následné sušení by nemělo probíhat při teplotě vyšší než 40°C, jinak bude vznikat bezvodá sůl. (2)

2.2 Lisování tablet

Při lisování tablet, což je základní výrobní proces, se využívá schopnosti volně nasypných práškových částic zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku. Tento výlisek musí splňovat určitá kritéria jakosti. Mezi tyto kritéria patří např. mechanická odolnost, pórovitost, rozpadavost, odolnost vůči vnějším vlivům a další. Aby tableta splňovala všechny tyto vlastnosti, je třeba pečlivě volit složení tablety a technologický postup. To je samozřejmě velice složitý technologický úkol, který se v dnešní době řeší zdlouhavými pokusy a jejich náročným hodnocením. Tento postup bývá často neefektivní a hlavně velmi finančně náročný. Je tedy nutné zavést nové metody hodnocení, které vychází z matematických modelů lisovacího procesu.

2.2.1 Lisovatelnost

Při působení tlaku na sypký materiál dochází k plastické a elastické deformaci, zvýšené adhezi styčných ploch a vklínění částic. V materiálu mohou též vznikat nové vazby. Lisovatelnost je tedy složitý soubor vlastností, který může být ovlivněn mnoha faktory. Těmito faktory jsou:

- **Krystalický tvar** – pro lisování jsou vhodné látky s pravidelným tvarem krystalů. Vhodné jsou látky patřící do kubické soustavy.
- **Velikost částic a zrn** – čím je menší velikost zrn nebo částic, tím více pevné jsou vylisované tablety, které se však pomaleji rozpadají.
- **Pórovitost** – při velkém množství pórů je lisování obtížnější, kvůli obsahu vzduchu v pórech.
- **Teplota tání** – u látek s nízkou teplotou tání dochází už při nižších tlacích k plastické deformaci, což může způsobit lepení na matrice a trny. Přidáním plniv, které teplotu tání tabletoviny zvýší, tomuto jevu můžeme zabránit.
- **Vlhkost** – aby byla tabletovina lisovatelná, je určitá vlhkost nutná. (3)

2.2.2 Lisovací proces

Chalabala et al. (3) rozděluje lisování na čtyři stadia:

1. Počáteční stadium – volné nasypání tabletoviny do lisovací matrice

2. Stadium zhutnění – v tomto stadiu dochází ke změnám uspořádání částic v prostoru za působení lisovací síly. Snižuje se vzdálenost mezi částicemi a vyplňují se interpartikulární prostory. Již v této fázi je možný vznik výlisků, ale pouze u velmi dobře lisovatelných látek a jejich pevnost není dostatečně velká. Pouhé vyplnění interpartikulárních pórů totiž nestačí.

3. Stadium elastické deformace – když jsou interpartikulární prostory vyplněny a nadále působí lisovací síla, částice již nemohou více ustupovat této síle a začínají se zmenšovat intrapartikulární prostory. Dochází k dalšímu zhušťování výlisku a vzniku napětí, které je úměrné lisovatelnosti použité látky. Porušuje se rovnováha mezi přitažlivými a odpudivými silami mezi atomy, ionty a molekulami a ty získávají potencionální energii až po tzv. hranici elasticity. Ta se dá vyjádřit jako určitá hodnota napětí. Jestliže tohoto napětí částice dosáhnou a dojde k přerušení působení síly, vrátí se částice do původní polohy. Mezi zatěžováním a odlehčováním můžeme najít lineární závislost. Tato závislost je u homogenních izotropních tuhých látek vyjádřena Hookovým zákonem. Deformace je úměrná napětí materiálu.

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

σ napětí

ε relativní délka prodloužení

E konstanta úměrnosti, tzv. Youngův modul pružnosti

4. Stadium plastické deformace – po překročení hranice elasticity opouštějí atomy, ionty a molekuly svoje původní uspořádání. To způsobí trvalé změny a upevňuje tvar výlisku. Může docházet i k drcení částic, čímž vznikají nové mezipovrchy, ke změnám krystalové mřížky a k růstu teploty. Spotřebovává se tak dodaná práce.

Všechna tato stadia lisovacího procesu jsou však pouze teoretická. Lisované materiály nejsou jednotné, velmi často se jedná o směsi léčiv a pomocných látek v různých poměrech. Částice těchto materiálů se chovají velice různorodě. U některých vůbec nedochází k deformaci, u jiných pouze k deformaci elastické a u dalších nakonec i k deformaci plastické. Ani síla není přenášena pouze trny a zapojuje se tření o stěny matrice a interpartikulární tření mezi částicemi.

2.2.3 Rovnice lisování

Rovnice lisování jsou vyjádřením závislosti výšky, hustoty nebo objemu sloupce lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. Díky získaným parametrům z lisovacích rovnic můžeme definovat a charakterizovat fáze lisovacího procesu nebo jeho mechanismus. Můžeme také charakterizovat lisovaný materiál.

- K nejstarším lisovacím rovnicím se řadí rovnice podle Walkera (4) jenž tuto rovnici navrhl již v roce 1923 pro lisování v oblasti práškové metalurgie.

$$V = a - K \cdot \ln P \quad 1)$$

V je objem prášku, P je lisovací tlak. K, a jsou parametry lisovací rovnice. Tato rovnice je v současné době velice málo využívaná.

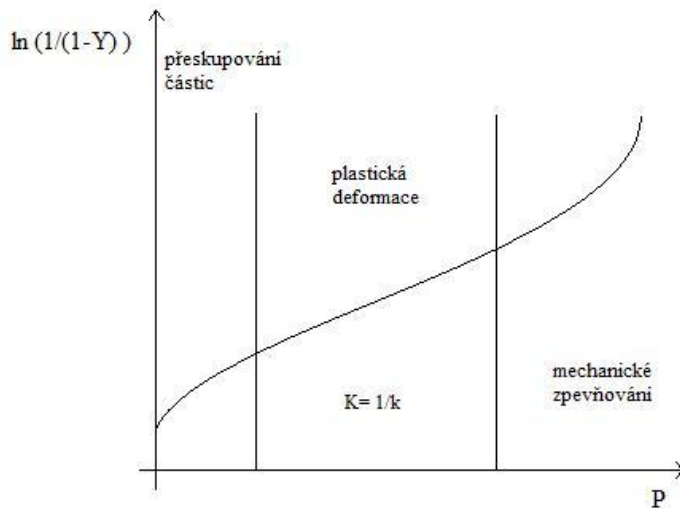
- Heckelova rovnice (5) je jedna z nejčastěji používaných ve farmaceutickém průmyslu. Byla navržena v roce 1961 a původně vyvinuta pro keramické a kovové materiály.

$$\ln\left(\frac{1}{1-Y}\right) = kp + q \quad 2)$$

Vyjadřuje závislost změny objemu tabletoviny na lisovacím tlaku. Y je relativní hustota tablety a (1-Y) pórovitost. Člen p představuje lisovací tlak, q a k jsou parametry charakterizující lisovací proces. Parametr q určuje fázi předlisování, parametr k je rychlostní konstanta ve fázi plastické deformace a zároveň

materiálová konstanta lisovaného materiálu. Převrácená hodnota k se dá použít jako charakteristika lisovaných materiálů.

Obr. 2 : Diagram Heckelova vztahu (5)



Obrázek 2 představuje typický Heckelův profil. Ve fázi plastické deformace je vztah často lineární. Nelinearita v první fázi lisování je podle Heckela způsobena procesem uspořádávání částic v tabletovině. Denny (6) tuto teorii obohacuje o další vysvětlení. Počáteční fáze by mohla být nelineární kvůli fragmentaci částic nebo kvůli přítomnosti aglomerátů, které jsou typické pro jemné částice.

- Další rovnice, která vzbudila pozornost v oblasti lisování, byla navržena Kawakitem a Lüddem (7).

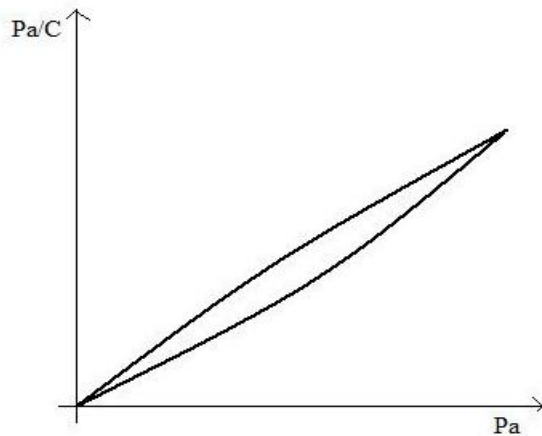
$$P_a/C = 1/ab + P_a/a \quad 3)$$

kde C je relativní redukce objemu a můžeme ji vyjádřit jako

$$C = (V_0 - V) / V_0 \quad 4)$$

P je tlak, a, b jsou konstanty. Na obrázku 3 můžeme vidět klasický příklad Kawakitova profilu během lisovacího procesu.

Obr. 3 : Diagram Kawakitova vztahu (7)



Z grafu na obrázku 3 můžeme odvodit konstanty a a b . Parametr a se rovná hodnotě počáteční porozity. V praxi však bylo zjištěno, že tato teoretická hodnota nekorresponduje s naměřenými výsledky, zřejmě z důvodu nelineárního průběhu.

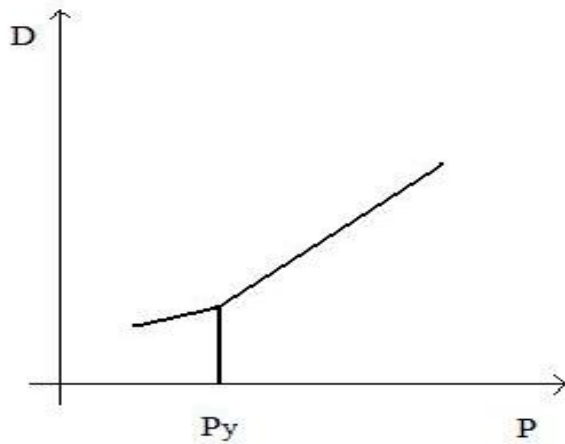
- Rovnice podle Coopera a Eatona (8) vychází z předpokladu, že lisování tabletoviny je dvoufázový proces, kde první fáze představuje vyplnění dutin a ve druhé fázi dochází k fragmentaci a deformaci částic.

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_{max}} = B_1 e^{-\frac{k_1}{p}} + B_2 e^{-\frac{k_2}{p}} + y_0 \quad 5)$$

V_0 zde představuje počáteční objem tabletoviny při nulovém tlaku. B_1 , B_2 , k_1 , k_2 a y_0 jsou parametry této lisovací rovnice. Parametr B_1 je teoretickým maximem zhuštění, při kterém jsou vyplněny póry stejně velké nebo větší než samotné částice. Tedy interpartikulární prostory. Parametr B_2 je také teoretické maximum zhuštění, při kterém jsou již však vyplňovány intrapartikulární prostory a dochází k plastické deformaci. Parametry k_1 , k_2 jsou rychlostními konstantami uvedených dějů. Parametr y_0 můžeme vyjádřit jako objem tabletoviny při nejvyšším lisovacím tlaku.

Na obrázku 4 můžeme vidět příklad závislosti podle Coopera a Eatona. Při tlaku P_y přechází fáze vyplnění dutin do fáze plastické deformace.

Obr. 4 : Diagram Cooper – Eatonova vztahu (8)



Nevýhodou této rovnice je, že byla navržena pro keramické materiály, které se od farmaceutických materiálů v mnohých faktorech odlišují. Těmito faktory jsou tvar částic, obsah pórů u polymerních látek, deformovatelnost částic nebo vznik různých typů vazeb. U této rovnice je také nutné znát hodnoty pravé hustoty tabletoviny. Ta je však obtížně zjistitelná, protože při použití různých metod stanovení pravé hustoty se naměřené hodnoty často rozcházejí (9).

- Jedna z novějších metod hodnocení lisovacího procesu byla navržena Sonnergaardem (10) a vychází z rovnice podle Walkera

$$V = V_1 - w \log (P) + V_e e^{-P/P_m} \quad 6)$$

V je objem, V_1 objem tabletoviny při tlaku 1MPa a V_e objem při nulovém tlaku. P představuje lisovací tlak, P_m je střední lisovací tlak a w je parametrem dané rovnice. Tato rovnice je také nazývána jako log-exp rovnice. Popisuje dva souběžné procesy. Logaritmická část rovnice popisuje snižování objemu fragmentací a exponenciální část vyjadřuje plastickou deformaci.

- Další metodou hodnocení lisovacího procesu je rovnice podle Leuenbergera (11). Popisuje dva důležité indexy při lisování a to zhutnění, což je schopnost výlisku vytvářet vazby a stávat se pevným a lisovatelnost, nebo-li schopnost objemové redukce za působení tlaku. Vztah je vyjádřen takto:

$$P = P_{\max} (1 - e^{-\gamma \sigma P}) \quad 7)$$

P je pevnost, P_{\max} je teoretická maximální dosažitelná pevnost tablety s nulovou porozitou, ze které můžeme odvodit pevnost vzniklých vazeb ve výlisku, parametr γ určuje stupeň snížení pórovitosti za působení lisovacího tlaku, σ se rovná určitému lisovacímu tlaku a ρ je relativní hustota tabletoviny.

- Pro odstranění nevýhod rovnice podle Coopera – Eatona byla navržena trojexponenciální rovnice (12). Tato rovnice byla využita pro hodnocení lisovacího procesu v této práci.

$$\frac{V}{V_0} = a_1 e^{-\frac{1}{t_1 p}} + a_2 e^{-\frac{1}{t_2 p}} + a_3 e^{-\frac{1}{t_3 p}} + \frac{V_\infty}{V} \quad 8)$$

kde V představuje objem tabletoviny při určitém tlaku lisování, V_0 je objem tabletoviny bez působení tlaku, V_∞ je naopak objem při nekonečném lisovacím tlaku. Parametry $a_1 - a_3$ představují redukci objemů v jednotlivých fázích. Parametr a_1 vyjadřuje redukci interpartikulárních pórů, a_2 redukci intrapartikulárních, a_3 redukci tuhé látky již bez pórů. Parametry $t_1 - t_3$ jsou rychlostními konstantami těchto redukcí. Z těchto parametrů t_i je možno vyjádřit tzv. poločasy lisování, což jsou lisovací tlaky, při nichž proběhne právě polovina redukce interpartikulárních, intrapartikulárních pórů nebo redukce tuhé látky. Poločas lisování redukce objemu tuhé látky nám napoví i o lisovatelnosti daného materiálu, čím vyšší je jeho hodnota, tím je lisovatelnost horší. Další novinkou je možnost výpočtu energií potřebných pro jednotlivé fáze (9).

- Většina těchto rovnic je založena na závislosti redukce objemu tabletoviny na lisovacím tlaku. Problémem může být, že žádná není univerzálně použitelná u jakéhokoli lisovaného materiálu. Ideální rovnice lisování by měla odpovídat těmto požadavkům:

- Rovnice by měla popisovat všechny fáze lisovacího procesu s dostatečnou přesností.
- Parametry rovnice by měly souviset s důležitými fyzikálními vlastnostmi lisovaného materiálu.
- Parametry by měly být citlivé na změny ve složení a experimentálních proměnných a naopak necitlivé např. na hustotu nebo počáteční objem.

- Hodnocení parametrů lisovací rovnice by mělo být snadno zpracovatelné v dostupných počítačových programech.
- Pomocí rovnice by mělo být možné charakterizovat nejen lisovací proces, ale i lisovaný materiál. (13)

- Nakonec několik příkladů využití rovnic lisování při hodnocení lisovacího procesu nebo charakterizace materiálů:

Kuentz (14) hodnotil dvanáct polymerů využívaných ve farmaceutické praxi pomocí parametrů rovnice lisování vycházející ze vztahu 7) dle Leuenbergera. Mezi hodnocenými polymery bylo pět typů celulos – tři mikrokystalické, hydroxypropylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa, dále byla hodnocena karmelosa, tři typy polyvinylpyrrolidonů a tři typy polyethylenglykolů. Se třemi typy mikrokystalických celulos bylo možné vyrobit tablety s porézností až 66 %. Oproti tomu nejhustší tablety byly získány s polyethylenglykoly. Nejkřehčí tablety vykazovaly pevnost 1 – 10 MPa, zatímco nejpevnější tablety s dobře lisovatelných materiálů měly pevnost až stovky MPa.

V další práci se hodnotilo lisování práškového hliníku a jeho směsi s nanočásticemi oxidu hlinitého (15). Byl také sledován vliv mletí uvedených materiálů na lisovací proces. V počáteční fázi procesu lisování přispívá rozpad aglomerátů nanočástic oxidu hlinitého k rychlejšímu zhuťování lisovaného materiálu oproti samotnému hliníku. S rostoucím lisovacím tlakem již ve směsi nejsou přítomné aglomeráty a hustota je nižší než u samotného práškového hliníku. Také bylo prokázáno, že mechanické mletí má určitý vliv na lisování. Tento vliv je způsoben morfologickými změnami částic. Zmenšení částic má pozitivní účinek na počáteční fázi zhuťování, částice se totiž snadněji překupují, zatímco fáze plastické deformace se zpomaluje. Díky mletí jsou nanočástice oxidu hlinitého lépe ve směsi distribuovány, což také zlepšuje lisovatelnost.

Ching-Wei Lin (16) hodnotil lisovatelnost a pevnost v tahu u pěti polyethylenglykolových (PEG) prášků s molekulovou hmotností od 4000 do 20000. Materiály hodnotil v souladu s metodami podle Heckela, Kawakity a Cooper-Eatona. Zjistil, že největšímu zhuštění podlehl PEG 4000, že s rostoucím

lisovacím tlakem se snižuje specifický povrch výlisků. PEG 10000 vykazoval vynikající pevnost v tahu oproti ostatním materiálům při tlaku vyšším než $26,53 \text{ MN/m}^2$.

Další studie se zase zabývala fyzikálními vlastnostmi a hodnocením lisovacího procesu u plniv používaných pro přímé lisování (17). Bylo hodnoceno pět tříd plniv, a to mikrokrytalická celuloza (MCC), škrob, laktosa, fosforečnan vápenatý (DCP) a cukr. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí parametrů rovnic podle Heckela a Cooper-Eatona. MCC je velmi dobře lisovatelná a je možné z ní lisovat dostatečně pevné výlisky. Škrob, cukr a laktosa jsou v průměru a DCP má sice vynikající tokové vlastnosti, ale lisovatelnost a pevnost výlisků je špatná. Tato studie potvrdila již dříve zjištěné mechanismy tvorby vazeb při lisování. MCC jako polymerní látka podléhá plastické deformaci a vytváří vazby typu mechanického zahákování, DCP a laktosa podléhají fragmentaci a škrob s cukrem oběma mechanismům.

2.4 Úkol práce

V této diplomové práci byly v souvislosti s problematikou hodnocení lisovacího procesu pomocí parametrů lisovací rovnice řešeny následující úkoly u modelového granulátu s rostoucím množstvím přidaného plniva:

- Zhodnocení fáze předlisování
- Zhodnocení fáze elastické deformace
- Zhodnocení fáze plastické deformace

3. Experimentální část

3.1 Použité suroviny

Granulát Huttlin

Složení: 10 % kukuřičný škrob, 90 % laktosa, 3% vodný roztok polyvinylpyrrolidonu 25 (PVP 25)

Výrobce: neuveden

Dodavatel: FAVEA, spol. s r.o., Kopřivnice, ČR

Šarže: HU2T001

Vzhled: světle modrý jemně zrněný prášek

Granulát byl připraven v laboratorní jednotce Huttlin UNILAB-005-TJ. Granulovalo se 3% vodným roztokem PVP 25 obarveným na modro potravinářským barvivem, tak aby byla homogenita patrná i vizuálně

Směs granulátu Huttlin + 10 %; 20 %; 30 %; 40 % hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (Emcompress)

Výrobce: neuveden

Dodavatel: FAVEA, spol. s r.o., Kopřivnice, ČR

Šarže Emcompressu: 1062

Vzhled: světle modré zrněné prášky

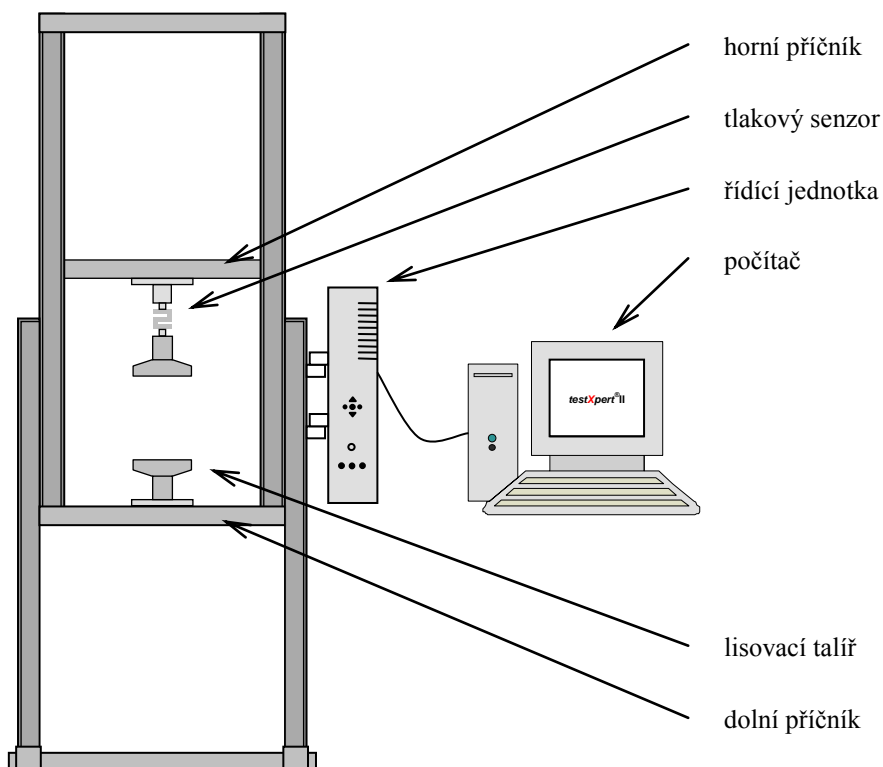
3.2 Použité přístroje a zařízení

Přístroj pro zkoušení v tlaku a tahu T1 – FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH, Ulm, SRN

Popis: Tento přístroj vyvíjí sílu v tlaku a tahu od 0 do 50kN při postupně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Používá se k lisování tablet a k měření jejich pevnosti. K tomuto zařízení byl napojen počítač s programem TestXpert.

Obr. 5: Schéma přístroje T1 – FRO 50 s počítačem



Lisovací přípravek Adamus HT

Výrobce: Machine Factory Group, Szczecin, Polsko

Popis: Přípravek je složen z matrice, dolního a horního lisovacího trnu.

Analytické váhy HR-120 A&D Company

Výrobce: A&D Company, Japonsko

Popis: Na vahách je možné navážít vzorek v rozmezí 10 mg až 120 g s přesností 0,0001 g.

3.3 Postup práce

3.3.1 Příprava tablet

Od každého vzorku bylo vylisováno 20 tablet o průměru 13mm a hmotnosti 500mg v lisovacím přípravku Adamus HT. Do matrice byl vložen dolní lisovací trn, zajištěn pojistkou a kvantitativně do ní byl převeden vzorek. Dále byl vložen horní trn a vzorek byl v matrici mírně sklepán. Naplněná matrice byla umístěna mezi čelisti přístroje pro zkoušení materiálů v tlaku a tahu T1-FRO 50, který měl následující nastavení: vzdálenost čelistí 115 mm, standardní síla 42 000 N, odlehčení cyklu 10 mm, rychlost cyklu 2 mm s⁻¹, předzatížení 2 N a rychlost předzatížení 2 mm s⁻¹. Tablety byly lisovány při těchto tlacích: 0,377; 0,753; 1,130; 1,507; 1,883; 2,260; 2,637; 3,014; 3,390; 3,767; 5,650; 7,534; 11,301; 15,068; 18,835; 22,602; 26,369; 30,136; 33,903; 37,670; 41,437; 45,204; 48,971; 52,738; 56,505; 60,272; 64,039; 67,806; 75,340; 82,874; 90,408; 97,942; 105,475; 113,009; 120,543; 128,077; 135,611; 143,145; 150,679; 165,747; 180,815; 195,883; 210,951; 226,019; 241,087; 256,155; 271,223; 286,291; 301,358 MPa.

3.3.2 Určení parametrů rovnice lisování

Parametry byly vypočítány podle trojexponenciální rovnice vytvořené na Katedře farmaceutické technologie v Hradci Králové (9) :

$$\frac{V}{V_0} = a_1 e^{-\frac{1}{t_1} p} + a_2 e^{-\frac{1}{t_2} p} + a_3 e^{-\frac{1}{t_3} p} + y_0 \quad 9)$$

Parametr y_0 je vyjádřením V_∞ / V_0 a představuje objem tuhé látky při nekonečně velkém lisovacím tlaku. Součtem parametrů a_1 , a_2 , a_3 , y_0 získáme celkový objem lisovaného materiálu při nulovém tlaku. Součet redukce objemů a_1 , a_2 , a_3 byl kvůli lepšímu srovnání přepočten na hodnotu 1,0. Získali jsme tak hodnoty A_1 , A_2 , A_3 . Změny lisovacího tlaku ukazují hodnoty t_1 , t_2 , t_3 a jsou použity pro zjištění tzv. poločasu lisování P_{Hi} a výpočet energií E_i .

Pro jednotlivé exponenciální složky platí:

$$\frac{V_i}{V_0} = A_i e^{-\frac{1}{t_i} p} \quad 10,$$

a podmínka pro určení i-tého „poločasu lisování“ P_{Hi} je

$$A_i e^{-\frac{1}{t_i} p} = \frac{1}{2} A_i e^{-\frac{1}{t_i} (p + P_{Hi})} \quad 11,$$

Řešením je vztah (analogický je výpočet poločasu radioaktivního rozpadu):

$$P_{Hi} = t_i \ln(2) \quad 12,$$

Pro výpočet energií jednotlivých dějů byl použit vztah

$$dE = f \cdot dx = \frac{F}{S} \cdot S \cdot dx = p \cdot dV \quad 13,$$

kde E je energie lisování, F lisovací síla a S je plocha průřezu tablety.

Derivováním podle tlaku p získáme diferenciální rovnici:

$$\frac{dE}{dp} = p \cdot \frac{dV}{dp} \quad 14,$$

Podle vztahu (V/V_0) je:

$$\frac{dV}{dp} = -V_0 \sum_{i=1}^3 \left(\frac{A_i}{t_i} \cdot e^{-\frac{p}{t_i}} \right) \quad 15,$$

Energie potřebná ke stlačení od tlaku $p = 0$ do $p = p_{max}$ je podle 14) a 15):

$$E(p_{max}) = - \int_0^{p_{max}} p \cdot V_0 \sum_{i=1}^3 \left(\frac{A_i}{t_i} \cdot e^{-\frac{p}{t_i}} \right) dp \quad 16,$$

Obecný vztah pro tuto energii získaný integrací per partes je poměrně složitý, ale jeho limitní hodnota pro neomezeně rostoucí tlak je velmi jednoduchá:

$$E_{\infty} \equiv \lim_{p_{max} \rightarrow \infty} E(p_{max}) = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (A_i \cdot t_i) \quad 17,$$

Výraz $\frac{E_{\infty}}{V_0} = \sum_{i=1}^3 (A_i \cdot p_i)$ tedy vyjadřuje mezní energii potřebnou k úplnému stlačení jednotkového objemu. Jeho složky $E_i = A_i \cdot t_i$ reprezentují podíly tří dílčích procesů na této energii. Relativní energetické podíly těchto tří procesů lze tedy v procentech vyjádřit:

$$R_i = \frac{A_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 (A_i \cdot t_i)} \cdot 100 (\%) \quad 18,$$

3.3.3 Statistické zpracování dat

Výsledky byly zpracovány v programu Origin verze 7.5. Statistická významnost vlivu množství plniva v modelovém granulátu na parametry rovnice lisování byla hodnocena pomocí metody analýz průměrů podle Otta (18):

$$s = \frac{S_m}{\sqrt{n}} \quad 19,$$

s směrodatná odchylka podle Otta

S_m směrodatná odchylka určitého parametru

n počet tablet

Regulační meze byly určeny podle vztahu 20):

$$RM = \bar{x} \pm \bar{s} \cdot 2,35 \quad 20,$$

RM regulační mez

\bar{x} průměr z průměru určitého parametru jednotlivých vzorků

\bar{s} průměr směrodatných odchylek vypočtených podle vztahu 19)

Z hodnocení byly vyloučeny tablety s nesmyslnými zápornými výsledky. Ty mohly být způsobeny chybou při měření nebo chybou v programu.

4. Tabulky a grafy

4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

| | |
|----------|--|
| a_1 | redukce objemu tabletoviny ve fázi předlisování |
| a_2 | redukce objemu tabletoviny ve fázi elastické deformace |
| a_3 | redukce objemu tabletoviny ve fázi plastické deformace |
| A_1 | podíl redukce objemu tabletoviny ve fázi předlisování |
| A_2 | podíl redukce objemu tabletoviny ve fázi elastické deformace |
| A_3 | podíl redukce objemu tabletoviny ve fázi plastické deformace |
| E_1 | energie potřebná pro redukci objemu a_1 [MJ/m ³] |
| E_2 | energie potřebná pro redukci objemu a_2 [MJ/m ³] |
| E_3 | energie potřebná pro redukci objemu a_3 [MJ/m ³] |
| E | celková energie lisovacího procesu [MJ/m ³] |
| P_{H1} | tzv. lisovací poločas předlisování [MPa] |
| P_{H2} | tzv. lisovací poločas elastické deformace [MPa] |
| P_{H3} | tzv. lisovací poločas plastické deformace [MPa] |
| R_1 | procentuální podíl E_1 [%] |
| R_2 | procentuální podíl E_2 [%] |
| R_3 | procentuální podíl E_3 [%] |
| s | směrodatná odchylka určitého parametru |
| t_1 | rychlostní konstanta a_1 [MPa] |
| t_2 | rychlostní konstanta a_2 [MPa] |
| t_3 | rychlostní konstanta a_3 [MPa] |
| x | průměrná hodnota určitého parametru vypočtená z počtu n tablet (původní počet tablet byl 20, ale kvůli nesmyslným záporným hodnotám u některých tablet, byly tyto tablety z hodnocení vyloučeny) |
| y_0 | objem lisované látky při maximálním lisovacím tlaku |

4.2 Tabulky

Tabulka 1: Vliv obsahu hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (dále emcompressu) na parametry A₁-A₃

| | A1 | | A2 | | A3 | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | x | s | x | s | x | s |
| H | 0,321 | 0,008 | 0,320 | 0,007 | 0,359 | 0,006 |
| H+10% | 0,290 | 0,013 | 0,314 | 0,008 | 0,396 | 0,014 |
| H+20% | 0,272 | 0,019 | 0,309 | 0,006 | 0,419 | 0,018 |
| H+30% | 0,243 | 0,023 | 0,304 | 0,009 | 0,458 | 0,023 |
| H+40% | 0,222 | 0,016 | 0,300 | 0,010 | 0,473 | 0,021 |

Tabulka 2: Vliv obsahu emcompressu na parametry E, E₁-E₃

| | E1 [MJ/m ³] | | E2 [MJ/m ³] | | E3 [MJ/m ³] | | E [MJ/m ³] | |
|-------|-------------------------|--------|-------------------------|---------|-------------------------|----------|------------------------|----------|
| | x | s | x | s | x | s | x | s |
| H | 300,833 | 36,435 | 3373,508 | 153,544 | 62786,018 | 3060,904 | 73110,597 | 3160,828 |
| H+10% | 294,673 | 35,012 | 3268,283 | 167,859 | 70780,729 | 6464,172 | 80048,763 | 6109,505 |
| H+20% | 291,873 | 34,582 | 3271,094 | 195,384 | 74719,368 | 6291,482 | 83194,456 | 5453,370 |
| H+30% | 246,842 | 39,121 | 3036,966 | 263,562 | 82105,925 | 6579,333 | 88362,566 | 6007,307 |
| H+40% | 213,003 | 36,390 | 2976,080 | 219,683 | 83077,997 | 8098,818 | 88971,824 | 6812,143 |

Tabulka 3: Vliv obsahu emcompressu na parametry P_{H1} - P_{H3}

| | PH1 [MPa] | | PH2[MPa] | | PH3[MPa] | |
|-------|-----------|-------|----------|-------|----------|--------|
| | x | s | x | s | x | s |
| H | 0,595 | 0,082 | 6,691 | 0,454 | 110,750 | 5,525 |
| H+10% | 0,712 | 0,094 | 7,275 | 0,576 | 124,824 | 9,808 |
| H+20% | 0,797 | 0,044 | 7,894 | 0,392 | 133,036 | 8,736 |
| H+30% | 0,831 | 0,086 | 8,294 | 0,702 | 146,771 | 9,571 |
| H+40% | 0,809 | 0,142 | 8,252 | 0,751 | 147,620 | 11,645 |

Tabulka 4: Vliv obsahu emcompressu na parametry R_1 - R_3

| | R1[%] | | R2[%] | | R3[%] | |
|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | x | s | x | s | x | s |
| H | 0,452 | 0,041 | 5,078 | 0,102 | 94,470 | 0,120 |
| H+10% | 0,397 | 0,037 | 4,416 | 0,266 | 95,187 | 0,285 |
| H+20% | 0,375 | 0,052 | 4,200 | 0,354 | 95,424 | 0,403 |
| H+30% | 0,289 | 0,039 | 3,563 | 0,240 | 96,148 | 0,271 |
| H+40% | 0,248 | 0,047 | 3,470 | 0,336 | 96,281 | 0,372 |

Tabulka 5: Vliv emcompressu na parametry t_1 - t_3 , y_0

| | t1[MPa] | | t2[MPa] | | t3[MPa] | | y0 | |
|-------|---------|-------|---------|-------|---------|--------|-------|-------|
| | x | s | x | s | x | s | x | s |
| H | 0,858 | 0,119 | 9,654 | 0,655 | 159,779 | 7,970 | 0,090 | 0,005 |
| H+10% | 1,028 | 0,136 | 10,496 | 0,831 | 180,083 | 14,150 | 0,070 | 0,012 |
| H+20% | 1,151 | 0,064 | 11,389 | 0,565 | 191,930 | 12,604 | 0,058 | 0,016 |
| H+30% | 1,198 | 0,124 | 11,966 | 1,012 | 211,746 | 13,809 | 0,032 | 0,015 |
| H+40% | 1,167 | 0,204 | 11,905 | 1,084 | 212,970 | 16,800 | 0,027 | 0,019 |

Tabulka 6 A: Parametry rovnice lisování tablet bez obsahu emcompressu

| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|----------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| a_1 | 0,302 | 0,280 | 0,291 | 0,291 | 0,285 | 0,304 | 0,299 | 0,291 | 0,302 | 0,293 |
| a_2 | 0,750 | 0,931 | 0,849 | 0,778 | 0,697 | 0,793 | 0,812 | 0,778 | 0,739 | 0,738 |
| a_3 | 0,283 | 0,286 | 0,289 | 0,295 | 0,296 | 0,280 | 0,292 | 0,295 | 0,285 | 0,298 |
| A_1 | 0,334 | 0,313 | 0,320 | 0,320 | 0,317 | 0,337 | 0,327 | 0,320 | 0,334 | 0,322 |
| A_2 | 0,314 | 0,319 | 0,318 | 0,324 | 0,329 | 0,311 | 0,319 | 0,324 | 0,315 | 0,327 |
| A_3 | 0,352 | 0,369 | 0,362 | 0,356 | 0,354 | 0,352 | 0,354 | 0,356 | 0,351 | 0,352 |
| E_1 [MJ/m ³] | 282,094 | 310,805 | 294,930 | 276,638 | 245,150 | 297,513 | 295,079 | 275,718 | 274,962 | 265,700 |
| E_2 [MJ/m ³] | 3203,244 | 3300,213 | 3353,041 | 3265,132 | 3075,182 | 3219,511 | 3311,463 | 3254,276 | 3255,487 | 3330,867 |
| E_3 [MJ/m ³] | 58946,466 | 60382,826 | 62044,170 | 63325,333 | 56053,115 | 59145,513 | 64267,843 | 63114,796 | 59099,258 | 63076,311 |
| E [MJ/m ³] | 69154,292 | 71386,645 | 72363,315 | 73469,030 | 65983,694 | 69456,031 | 74255,940 | 73224,768 | 69205,626 | 73190,491 |
| P_{H1} [MPa] | 0,520 | 0,646 | 0,588 | 0,539 | 0,483 | 0,550 | 0,563 | 0,539 | 0,512 | 0,512 |
| P_{H2} [MPa] | 6,292 | 6,730 | 6,728 | 6,277 | 5,838 | 6,456 | 6,462 | 6,277 | 6,425 | 6,319 |
| P_{H3} [MPa] | 103,077 | 106,466 | 109,531 | 111,086 | 99,080 | 104,554 | 113,026 | 111,086 | 104,657 | 111,141 |
| R_1 [%] | 0,452 | 0,486 | 0,449 | 0,414 | 0,413 | 0,475 | 0,435 | 0,414 | 0,439 | 0,399 |
| R_2 [%] | 5,131 | 5,157 | 5,104 | 4,883 | 5,179 | 5,138 | 4,879 | 4,883 | 5,198 | 4,996 |
| R_3 [%] | 94,417 | 94,357 | 94,447 | 94,703 | 94,408 | 94,387 | 94,686 | 94,703 | 94,363 | 94,606 |
| t_1 [MPa] | 9,078 | 9,709 | 9,707 | 9,055 | 8,423 | 9,314 | 9,323 | 9,055 | 9,270 | 9,116 |
| t_2 [MPa] | 0,318 | 0,330 | 0,328 | 0,324 | 0,318 | 0,318 | 0,324 | 0,324 | 0,318 | 0,320 |
| t_3 [MPa] | 148,709 | 153,597 | 158,020 | 160,263 | 142,942 | 150,839 | 163,062 | 160,263 | 150,988 | 160,343 |
| y_0 | 0,095 | 0,100 | 0,090 | 0,089 | 0,099 | 0,094 | 0,087 | 0,089 | 0,094 | 0,089 |

Tabulka 6 B: Parametry rovnice lisování tablet bez obsahu emcompressu

| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|----------------------------|------------|-----------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| a_1 | 0,301 | 0,293 | - | 0,296 | 0,294 | 0,282 | 0,283 | 0,287 | 0,295 | 0,278 |
| a_2 | 0,283 | 0,282 | - | 0,284 | 0,288 | 0,296 | 0,298 | 0,297 | 0,299 | 0,296 |
| a_3 | 0,329 | 0,335 | - | 0,337 | 0,328 | 0,334 | 0,329 | 0,334 | 0,320 | 0,332 |
| A_1 | 0,329 | 0,322 | - | 0,323 | 0,323 | 0,309 | 0,311 | 0,312 | 0,323 | 0,307 |
| A_2 | 0,310 | 0,310 | - | 0,309 | 0,317 | 0,325 | 0,327 | 0,324 | 0,327 | 0,327 |
| A_3 | 0,360 | 0,368 | - | 0,368 | 0,361 | 0,366 | 0,362 | 0,364 | 0,350 | 0,366 |
| E_1 [MJ/m ³] | 343,053 | 352,676 | - | 415,059 | 311,777 | 296,213 | 294,862 | 315,420 | 285,719 | 282,460 |
| E_2 [MJ/m ³] | 3480,931 | 3479,449 | - | 3736,084 | 3368,452 | 3435,977 | 3540,515 | 3605,886 | 3494,661 | 3386,286 |
| E_3 [MJ/m ³] | 64358,585 | 64681,127 | - | 69356,124 | 62243,517 | 64371,549 | 63772,960 | 67257,373 | 65634,890 | 61802,592 |
| E [MJ/m ³] | 74740,281 | 75370,457 | - | 80128,265 | 72446,065 | 74676,790 | 74325,912 | 77513,889 | 75980,768 | 72229,092 |
| P_{H1} [MPa] | 0,660 | 0,710 | - | 0,844 | 0,617 | 0,616 | 0,612 | 0,645 | 0,548 | 0,596 |
| P_{H2} [MPa] | 7,109 | 7,270 | - | 7,946 | 6,791 | 6,786 | 6,976 | 7,114 | 6,621 | 6,718 |
| P_{H3} [MPa] | 113,258 | 113,668 | - | 123,986 | 110,104 | 112,755 | 113,611 | 117,923 | 115,999 | 109,247 |
| R_1 [%] | 0,503 | 0,515 | - | 0,565 | 0,473 | 0,435 | 0,436 | 0,443 | 0,412 | 0,431 |
| R_2 [%] | 5,105 | 5,079 | - | 5,083 | 5,110 | 5,045 | 5,237 | 5,066 | 5,034 | 5,172 |
| R_3 [%] | 94,392 | 94,407 | - | 94,353 | 94,417 | 94,520 | 94,327 | 94,491 | 94,554 | 94,396 |
| t_1 [MPa] | 0,952 | 1,024 | - | 1,218 | 0,890 | 0,888 | 0,882 | 0,930 | 0,791 | 0,860 |
| t_2 [MPa] | 10,256 | 10,488 | - | 11,464 | 9,798 | 9,790 | 10,064 | 10,264 | 9,552 | 9,693 |
| t_3 [MPa] | 163,397 | 163,988 | - | 178,875 | 158,846 | 162,671 | 163,906 | 170,127 | 167,351 | 157,610 |
| y_0 | 0,087 | 0,089 | - | 0,083 | 0,090 | 0,087 | 0,090 | 0,083 | 0,085 | 0,093 |

Tabulka 7 A: Parametry rovnice lisování tablet s obsahem 10 % emcompressu

| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| a1 | 0,264 | 0,265 | 0,263 | 0,259 | 0,281 | 0,269 | 0,250 | 0,282 | 0,282 | - |
| a2 | 0,289 | 0,290 | 0,288 | 0,302 | 0,288 | 0,284 | 0,296 | 0,291 | 0,290 | - |
| a3 | 0,373 | 0,404 | 0,387 | 0,354 | 0,370 | 0,383 | 0,393 | 0,356 | 0,349 | - |
| A1 | 0,285 | 0,277 | 0,281 | 0,283 | 0,299 | 0,287 | 0,267 | 0,303 | 0,306 | - |
| A2 | 0,312 | 0,302 | 0,307 | 0,330 | 0,306 | 0,303 | 0,315 | 0,313 | 0,314 | - |
| A3 | 0,403 | 0,421 | 0,413 | 0,387 | 0,394 | 0,410 | 0,418 | 0,383 | 0,379 | - |
| E1 [MJ/m3] | 311,839 | 313,664 | 347,673 | 227,182 | 335,103 | 347,780 | 241,248 | 318,828 | 306,102 | - |
| E2 [MJ/m3] | 3263,354 | 3432,486 | 3482,571 | 3140,244 | 3585,397 | 3307,532 | 3079,157 | 3531,516 | 3374,212 | - |
| E3 [MJ/m3] | 72114,917 | 85641,760 | 78839,207 | 64524,723 | 78019,060 | 73949,830 | 75829,647 | 73683,461 | 67251,974 | - |
| E [MJ/m3] | 81757,320 | 93197,837 | 88164,761 | 74156,117 | 87270,013 | 82990,389 | 84230,857 | 83428,891 | 77004,058 | - |
| PH1[MPa] | 0,771 | 0,813 | 0,900 | 0,562 | 0,769 | 0,869 | 0,657 | 0,719 | 0,677 | - |
| PH2[MPa] | 7,389 | 8,149 | 8,258 | 6,653 | 8,034 | 7,832 | 7,090 | 7,707 | 7,270 | - |
| PH3[MPa] | 126,350 | 145,767 | 138,970 | 116,620 | 135,777 | 129,683 | 131,680 | 131,427 | 120,058 | - |
| R1 [%] | 0,412 | 0,351 | 0,421 | 0,335 | 0,409 | 0,448 | 0,305 | 0,411 | 0,432 | - |
| R2 [%] | 4,311 | 3,840 | 4,213 | 4,625 | 4,376 | 4,262 | 3,890 | 4,555 | 4,757 | - |
| R3 [%] | 95,277 | 95,809 | 95,367 | 95,040 | 95,215 | 95,290 | 95,805 | 95,034 | 94,812 | - |
| t1 [MPa] | 1,113 | 1,173 | 1,299 | 0,811 | 1,109 | 1,254 | 0,948 | 1,038 | 0,977 | - |
| t2 [MPa] | 10,660 | 11,757 | 11,914 | 9,599 | 11,590 | 11,300 | 10,229 | 11,119 | 10,489 | - |
| t3 [MPa] | 182,285 | 210,297 | 200,492 | 168,247 | 195,885 | 187,093 | 189,975 | 189,609 | 173,207 | - |
| y0 | 0,074 | 0,039 | 0,057 | 0,080 | 0,058 | 0,065 | 0,056 | 0,066 | 0,078 | - |

Tabulka 7 B: Parametry rovnice lisování tablet s obsahem 10 % emcompressu

| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|------------|------------|-----------|-----------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| a1 | 0,294 | 0,266 | 0,269 | - | 0,263 | 0,270 | 0,277 | 0,252 | 0,265 | 0,264 |
| a2 | 0,284 | 0,297 | 0,290 | - | 0,297 | 0,284 | 0,293 | 0,297 | 0,296 | 0,298 |
| a3 | 0,335 | 0,366 | 0,378 | - | 0,357 | 0,377 | 0,352 | 0,377 | 0,349 | 0,353 |
| A1 | 0,322 | 0,287 | 0,287 | - | 0,287 | 0,290 | 0,300 | 0,272 | 0,291 | 0,289 |
| A2 | 0,311 | 0,319 | 0,309 | - | 0,324 | 0,305 | 0,318 | 0,321 | 0,325 | 0,325 |
| A3 | 0,367 | 0,394 | 0,403 | - | 0,389 | 0,405 | 0,382 | 0,408 | 0,384 | 0,386 |
| E1 [MJ/m3] | 292,899 | 299,136 | 306,739 | - | 260,770 | 320,557 | 290,481 | 280,064 | 261,142 | 242,910 |
| E2 [MJ/m3] | 3142,337 | 3226,121 | 3318,135 | - | 3112,771 | 3231,815 | 3369,688 | 3224,969 | 3029,501 | 2977,280 |
| E3 [MJ/m3] | 62359,214 | 72428,738 | 73415,807 | - | 64226,051 | 70299,908 | 68948,654 | 70312,454 | 60106,289 | 62101,429 |
| E [MJ/m3] | 72004,870 | 81776,480 | 82248,667 | - | 73753,592 | 79335,983 | 78703,632 | 79757,851 | 69713,689 | 71382,727 |
| PH1[MPa] | 0,596 | 0,708 | 0,751 | - | 0,638 | 0,790 | 0,663 | 0,740 | 0,616 | 0,580 |
| PH2[MPa] | 6,627 | 6,855 | 7,554 | - | 6,753 | 7,584 | 7,264 | 7,224 | 6,392 | 6,318 |
| PH3[MPa] | 111,346 | 124,818 | 128,106 | - | 115,955 | 124,046 | 123,858 | 123,900 | 107,387 | 111,088 |
| R1 [%] | 0,445 | 0,394 | 0,398 | - | 0,386 | 0,434 | 0,400 | 0,379 | 0,412 | 0,372 |
| R2 [%] | 4,776 | 4,247 | 4,307 | - | 4,605 | 4,376 | 4,641 | 4,369 | 4,779 | 4,558 |
| R3 [%] | 94,779 | 95,359 | 95,295 | - | 95,010 | 95,190 | 94,959 | 95,252 | 94,809 | 95,070 |
| t1 [MPa] | 0,860 | 1,021 | 1,083 | - | 0,921 | 1,140 | 0,957 | 1,067 | 0,888 | 0,837 |
| t2 [MPa] | 9,560 | 9,890 | 10,898 | - | 9,742 | 10,941 | 10,480 | 10,422 | 9,221 | 9,116 |
| t3 [MPa] | 160,639 | 180,075 | 184,818 | - | 167,287 | 178,960 | 178,690 | 178,750 | 154,927 | 160,266 |
| y0 | 0,084 | 0,071 | 0,064 | - | 0,082 | 0,068 | 0,073 | 0,071 | 0,088 | 0,084 |

Tabulka 8 A: Parametry rovnice lisování tablet s obsahem 20 % emcompressu

| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|-----------|---|-----------|---|-----------|---|-----------|-----------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| a1 | 0,217 | 0,231 | - | 0,250 | - | 0,263 | - | 0,269 | 0,246 | - |
| a2 | 0,301 | 0,296 | - | 0,290 | - | 0,290 | - | 0,292 | 0,287 | - |
| a3 | 0,453 | 0,393 | - | 0,388 | - | 0,386 | - | 0,375 | 0,394 | - |
| A1 | 0,223 | 0,251 | - | 0,269 | - | 0,280 | - | 0,287 | 0,265 | - |
| A2 | 0,310 | 0,322 | - | 0,313 | - | 0,309 | - | 0,312 | 0,309 | - |
| A3 | 0,466 | 0,427 | - | 0,418 | - | 0,411 | - | 0,401 | 0,425 | - |
| E1 [MJ/m ³] | 200,617 | 255,515 | - | 285,306 | - | 310,104 | - | 289,099 | 285,108 | - |
| E2 [MJ/m ³] | 2941,271 | 2928,351 | - | 3091,356 | - | 3426,126 | - | 3319,545 | 3239,575 | - |
| E3 [MJ/m ³] | 85057,925 | 64962,081 | - | 68110,386 | - | 75280,840 | - | 72897,469 | 67799,152 | - |
| E [MJ/m ³] | 90768,563 | 74073,293 | - | 76982,853 | - | 84116,193 | - | 81744,287 | 77018,591 | - |
| PH1 [MPa] | 0,730 | 0,802 | - | 0,800 | - | 0,800 | - | 0,727 | 0,848 | - |
| PH2 [MPa] | 7,705 | 7,174 | - | 7,461 | - | 8,006 | - | 7,678 | 8,257 | - |
| PH3 [MPa] | 148,227 | 119,979 | - | 122,948 | - | 132,386 | - | 131,288 | 125,735 | - |
| R1 [%] | 0,227 | 0,375 | - | 0,399 | - | 0,392 | - | 0,378 | 0,400 | - |
| R2 [%] | 3,335 | 4,297 | - | 4,324 | - | 4,336 | - | 4,339 | 4,542 | - |
| R3 [%] | 96,438 | 95,328 | - | 95,277 | - | 95,272 | - | 95,283 | 95,058 | - |
| t1 [MPa] | 1,053 | 1,156 | - | 1,154 | - | 1,155 | - | 1,049 | 1,223 | - |
| t2 [MPa] | 11,116 | 10,349 | - | 10,764 | - | 11,551 | - | 11,076 | 11,912 | - |
| t3 [MPa] | 213,847 | 173,092 | - | 177,377 | - | 190,993 | - | 189,409 | 181,397 | - |
| y0 | 0,024 | 0,079 | - | 0,072 | - | 0,059 | - | 0,062 | 0,072 | - |

Tabulka 8 B: Parametry rovnice lisování tablet s obsahem 20 % emcompressu

| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|------------|------------|-----------|----|-----------|----|-----------|-----------|----|----|-----------|
| | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| a1 | 0,270 | 0,261 | - | 0,253 | - | 0,261 | 0,274 | - | - | 0,274 |
| a2 | 0,285 | 0,293 | - | 0,290 | - | 0,289 | 0,283 | - | - | 0,289 |
| a3 | 0,384 | 0,373 | - | 0,407 | - | 0,412 | 0,392 | - | - | 0,369 |
| A1 | 0,287 | 0,282 | - | 0,266 | - | 0,271 | 0,288 | - | - | 0,294 |
| A2 | 0,304 | 0,316 | - | 0,306 | - | 0,300 | 0,298 | - | - | 0,310 |
| A3 | 0,409 | 0,403 | - | 0,428 | - | 0,429 | 0,413 | - | - | 0,396 |
| E1 [MJ/m3] | 296,798 | 332,258 | - | 286,066 | - | 311,631 | 324,996 | - | - | 324,981 |
| E2 [MJ/m3] | 3323,201 | 3558,276 | - | 3194,844 | - | 3517,563 | 3302,564 | - | - | 3410,454 |
| E3 [MJ/m3] | 74660,472 | 71603,743 | - | 78842,044 | - | 85795,710 | 79411,494 | - | - | 72211,097 |
| E [MJ/m3] | 83316,983 | 81413,003 | - | 86652,093 | - | 93190,368 | 87529,308 | - | - | 81527,934 |
| PH1 [MPa] | 0,750 | 0,864 | - | 0,804 | - | 0,857 | 0,814 | - | - | 0,773 |
| PH2 [MPa] | 7,935 | 8,270 | - | 7,819 | - | 8,736 | 7,992 | - | - | 7,696 |
| PH3 [MPa] | 132,371 | 130,435 | - | 137,791 | - | 149,228 | 138,679 | - | - | 127,359 |
| R1 [%] | 0,379 | 0,440 | - | 0,347 | - | 0,348 | 0,391 | - | - | 0,428 |
| R2 [%] | 4,245 | 4,713 | - | 3,881 | - | 3,925 | 3,977 | - | - | 4,491 |
| R3 [%] | 95,376 | 94,847 | - | 95,772 | - | 95,728 | 95,632 | - | - | 95,081 |
| t1 [MPa] | 1,083 | 1,247 | - | 1,160 | - | 1,237 | 1,174 | - | - | 1,115 |
| t2 [MPa] | 11,448 | 11,932 | - | 11,280 | - | 12,603 | 11,530 | - | - | 11,103 |
| t3 [MPa] | 190,972 | 188,178 | - | 198,790 | - | 215,291 | 200,072 | - | - | 183,741 |
| y0 | 0,058 | 0,073 | - | 0,047 | - | 0,034 | 0,050 | - | - | 0,069 |

Tabulka 9 A: Parametry rovnice lisování tablet s obsahem 30 % emcompressu

| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|---|-----------|-----------|---|-----------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| a1 | - | 0,217 | 0,220 | 0,203 | - | 0,199 | 0,258 | - | 0,245 | - |
| a2 | - | 0,305 | 0,291 | 0,289 | - | 0,291 | 0,270 | - | 0,293 | - |
| a3 | - | 0,421 | 0,429 | 0,484 | - | 0,484 | 0,424 | - | 0,426 | - |
| A1 | - | 0,230 | 0,234 | 0,208 | - | 0,205 | 0,271 | - | 0,254 | - |
| A2 | - | 0,323 | 0,309 | 0,296 | - | 0,299 | 0,283 | - | 0,304 | - |
| A3 | - | 0,446 | 0,456 | 0,496 | - | 0,497 | 0,446 | - | 0,442 | - |
| E1 [MJ/m ³] | - | 188,678 | 230,486 | 227,044 | - | 190,871 | 296,312 | - | 221,103 | - |
| E2 [MJ/m ³] | - | 2677,241 | 2767,723 | 2957,928 | - | 2846,770 | 3224,918 | - | 2929,816 | - |
| E3 [MJ/m ³] | - | 70512,306 | 69595,937 | 84647,169 | - | 80316,022 | 78409,897 | - | 81994,484 | - |
| E [MJ/m ³] | - | 77816,075 | 77201,533 | 89956,003 | - | 85551,481 | 86031,383 | - | 88323,275 | - |
| PH1 [MPa] | - | 0,660 | 0,839 | 0,976 | - | 0,847 | 0,873 | - | 0,684 | - |
| PH2 [MPa] | - | 6,676 | 7,627 | 8,955 | - | 8,651 | 9,096 | - | 7,579 | - |
| PH3 [MPa] | - | 127,323 | 130,050 | 152,759 | - | 146,861 | 140,597 | - | 145,650 | - |
| R1 [%] | - | 0,257 | 0,317 | 0,258 | - | 0,229 | 0,362 | - | 0,260 | - |
| R2 [%] | - | 3,649 | 3,813 | 3,368 | - | 3,415 | 3,936 | - | 3,441 | - |
| R3 [%] | - | 96,094 | 95,870 | 96,374 | - | 96,356 | 95,702 | - | 96,299 | - |
| t1 [MPa] | - | 0,953 | 1,210 | 1,408 | - | 1,222 | 1,259 | - | 0,987 | - |
| t2 [MPa] | - | 9,631 | 11,003 | 12,919 | - | 12,481 | 13,123 | - | 10,935 | - |
| t3 [MPa] | - | 183,688 | 187,623 | 220,385 | - | 211,876 | 202,838 | - | 210,129 | - |
| y0 | - | 0,056 | 0,059 | 0,018 | - | 0,027 | 0,048 | - | 0,033 | - |

Tabulka 9 B: Parametry rovnice lisování tablet s obsahem 30 % emcompressu

| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|------------|------------|-----------|----|----|-----------|-----------|----|-----------|-----------|----|
| | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| a1 | 0,247 | 0,269 | - | - | 0,212 | 0,256 | - | 0,243 | 0,238 | - |
| a2 | 0,294 | 0,288 | - | - | 0,289 | 0,288 | - | 0,280 | 0,295 | - |
| a3 | 0,441 | 0,410 | - | - | 0,482 | 0,423 | - | 0,454 | 0,426 | - |
| A1 | 0,251 | 0,278 | - | - | 0,216 | 0,265 | - | 0,249 | 0,248 | - |
| A2 | 0,299 | 0,298 | - | - | 0,294 | 0,298 | - | 0,286 | 0,308 | - |
| A3 | 0,449 | 0,424 | - | - | 0,491 | 0,437 | - | 0,465 | 0,444 | - |
| E1 [MJ/m3] | 293,412 | 306,999 | - | - | 215,551 | 267,301 | - | 247,598 | 276,749 | - |
| E2 [MJ/m3] | 3438,574 | 3489,681 | - | - | 2950,964 | 3105,870 | - | 2740,804 | 3313,300 | - |
| E3 [MJ/m3] | 94039,747 | 87433,223 | - | - | 87049,130 | 84444,446 | - | 84149,475 | 82679,270 | - |
| E [MJ/m3] | 99593,295 | 94278,882 | - | - | 91745,035 | 90775,068 | - | 89211,144 | 89867,619 | - |
| PH1 [MPa] | 0,903 | 0,814 | - | - | 0,880 | 0,775 | - | 0,822 | 0,893 | - |
| PH2 [MPa] | 8,887 | 8,644 | - | - | 8,852 | 8,007 | - | 7,918 | 8,634 | - |
| PH3 [MPa] | 161,801 | 152,355 | - | - | 156,325 | 148,621 | - | 149,634 | 149,280 | - |
| R1 [%] | 0,300 | 0,337 | - | - | 0,239 | 0,304 | - | 0,284 | 0,321 | - |
| R2 [%] | 3,517 | 3,825 | - | - | 3,271 | 3,537 | - | 3,145 | 3,841 | - |
| R3 [%] | 96,183 | 95,838 | - | - | 96,490 | 96,159 | - | 96,570 | 95,839 | - |
| t1 [MPa] | 1,302 | 1,174 | - | - | 1,270 | 1,119 | - | 1,186 | 1,289 | - |
| t2 [MPa] | 12,822 | 12,471 | - | - | 12,771 | 11,552 | - | 11,424 | 12,456 | - |
| t3 [MPa] | 233,430 | 219,801 | - | - | 225,529 | 214,415 | - | 215,876 | 215,365 | - |
| y0 | 0,014 | 0,031 | - | - | 0,011 | 0,031 | - | 0,023 | 0,037 | - |

Tabulka 10 A: Parametry rovnice lisování tablet s obsahem 40 % emcompressu

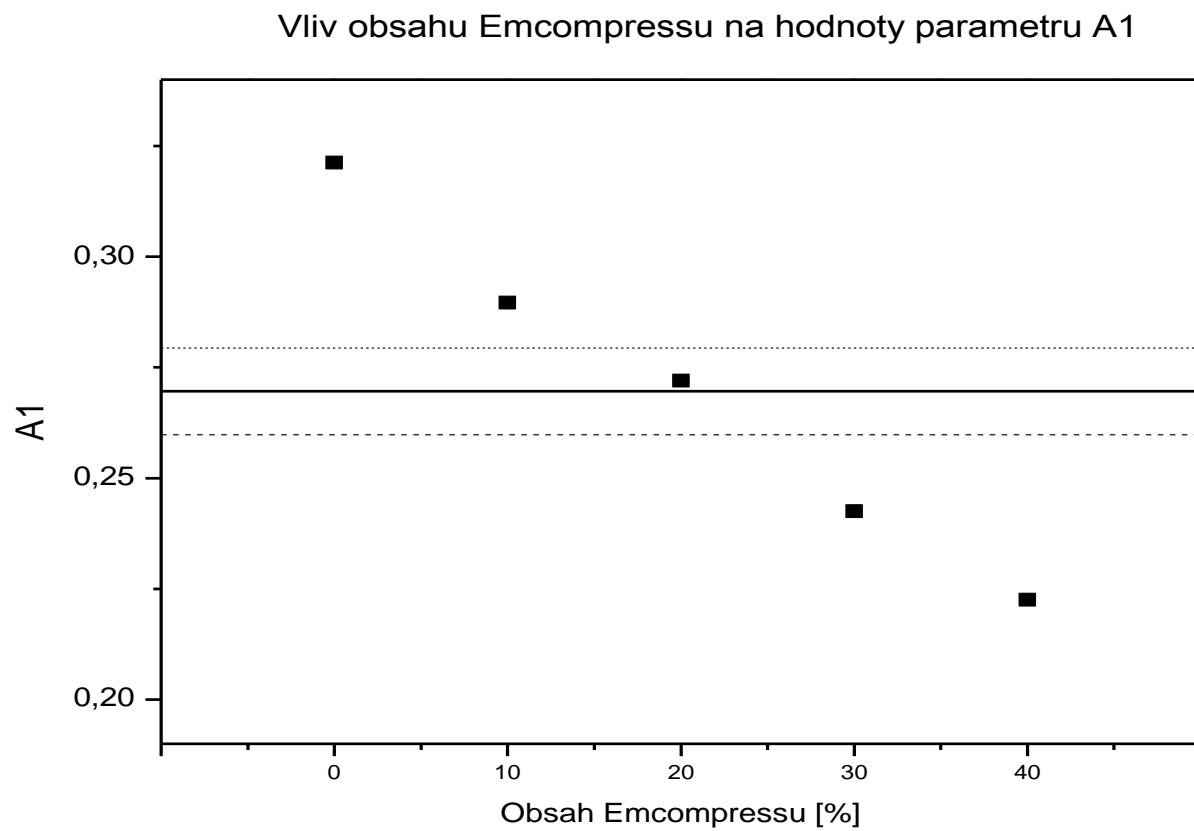
| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|-----------|-----------|---|-----------|---|---|-----------|-----------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| a1 | 0,200 | 0,208 | 0,207 | - | 0,219 | - | - | 0,224 | 0,229 | 0,216 |
| a2 | 0,296 | 0,292 | 0,290 | - | 0,298 | - | - | 0,301 | 0,292 | 0,303 |
| a3 | 0,483 | 0,485 | 0,473 | - | 0,421 | - | - | 0,430 | 0,462 | 0,456 |
| A1 | 0,204 | 0,211 | 0,213 | - | 0,234 | - | - | 0,235 | 0,232 | 0,222 |
| A2 | 0,302 | 0,297 | 0,299 | - | 0,317 | - | - | 0,315 | 0,297 | 0,311 |
| A3 | 0,493 | 0,492 | 0,488 | - | 0,449 | - | - | 0,451 | 0,470 | 0,467 |
| E1 [MJ/m ³] | 208,570 | 234,679 | 212,705 | - | 163,928 | - | - | 202,050 | 226,899 | 204,088 |
| E2 [MJ/m ³] | 2866,900 | 2980,958 | 2837,029 | - | 2504,088 | - | - | 3015,635 | 3033,009 | 3107,610 |
| E3 [MJ/m ³] | 85654,944 | 88174,369 | 81639,114 | - | 67420,614 | - | - | 79046,429 | 91274,461 | 87266,741 |
| E [MJ/m ³] | 90568,964 | 92802,460 | 87352,218 | - | 74706,221 | - | - | 86164,794 | 96126,219 | 92957,214 |
| PH1 [MPa] | 0,903 | 0,978 | 0,875 | - | 0,584 | - | - | 0,688 | 0,793 | 0,751 |
| PH2 [MPa] | 8,400 | 8,823 | 8,319 | - | 6,560 | - | - | 7,648 | 8,283 | 8,172 |
| PH3 [MPa] | 153,655 | 157,386 | 146,493 | - | 124,808 | - | - | 140,059 | 157,628 | 152,446 |
| R1 [%] | 0,235 | 0,257 | 0,251 | - | 0,234 | - | - | 0,246 | 0,240 | 0,225 |
| R2 [%] | 3,231 | 3,262 | 3,350 | - | 3,573 | - | - | 3,666 | 3,208 | 3,431 |
| R3 [%] | 96,534 | 96,481 | 96,399 | - | 96,193 | - | - | 96,089 | 96,552 | 96,344 |
| t1 [MPa] | 1,303 | 1,411 | 1,262 | - | 0,842 | - | - | 0,992 | 1,143 | 1,083 |
| t2 [MPa] | 12,118 | 12,729 | 12,001 | - | 9,464 | - | - | 11,034 | 11,949 | 11,789 |
| t3 [MPa] | 221,678 | 227,060 | 211,344 | - | 180,060 | - | - | 202,062 | 227,409 | 219,933 |
| y0 | 0,016 | 0,014 | 0,028 | - | 0,058 | - | - | 0,040 | 0,011 | 0,020 |

Tabulka 10 B: Parametry rovnice lisování tablet s obsahem 40 % emcompressu

| | Tableta č. | | | | | | | | | |
|----------------|------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----|
| | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| a1 | 0,190 | - | 0,216 | 0,204 | 0,236 | 0,218 | 0,237 | 0,207 | 0,217 | - |
| a2 | 0,295 | - | 0,303 | 0,286 | 0,286 | 0,292 | 0,292 | 0,304 | 0,287 | - |
| a3 | 0,529 | - | 0,451 | 0,477 | 0,454 | 0,455 | 0,406 | 0,448 | 0,449 | - |
| A1 | 0,188 | - | 0,222 | 0,211 | 0,242 | 0,226 | 0,254 | 0,216 | 0,228 | - |
| A2 | 0,291 | - | 0,312 | 0,295 | 0,293 | 0,303 | 0,312 | 0,317 | 0,301 | - |
| A3 | 0,522 | - | 0,465 | 0,494 | 0,465 | 0,471 | 0,434 | 0,467 | 0,471 | - |
| E1 [MJ/m3] | 218,526 | - | 163,710 | 195,074 | 259,023 | 222,729 | 289,564 | 145,814 | 247,689 | - |
| E2 [MJ/m3] | 3198,395 | - | 2926,258 | 2783,586 | 3169,891 | 3149,437 | 3455,578 | 2763,514 | 2849,315 | - |
| E3 [MJ/m3] | 101108,419 | - | 82802,739 | 81081,089 | 91588,045 | 83409,784 | 71903,146 | 77166,077 | 76633,988 | - |
| E [MJ/m3] | 103137,116 | - | 88587,539 | 86888,851 | 97272,713 | 89941,598 | 80977,412 | 83444,042 | 83649,995 | - |
| PH1 [MPa] | 1,047 | - | 0,601 | 0,820 | 0,858 | 0,828 | 0,920 | 0,563 | 0,928 | - |
| PH2 [MPa] | 9,891 | - | 7,643 | 8,359 | 8,681 | 8,715 | 8,918 | 7,282 | 8,085 | - |
| PH3 [MPa] | 174,155 | - | 145,276 | 145,758 | 158,089 | 148,518 | 133,330 | 137,924 | 138,774 | - |
| R1 [%] | 0,209 | - | 0,191 | 0,232 | 0,273 | 0,257 | 0,383 | 0,182 | 0,311 | - |
| R2 [%] | 3,060 | - | 3,407 | 3,311 | 3,336 | 3,629 | 4,568 | 3,451 | 3,574 | - |
| R3 [%] | 96,731 | - | 96,403 | 96,456 | 96,391 | 96,114 | 95,049 | 96,367 | 96,116 | - |
| t1 [MPa] | 1,511 | - | 0,867 | 1,183 | 1,239 | 1,194 | 1,327 | 0,813 | 1,339 | - |
| t2 [MPa] | 14,269 | - | 11,026 | 12,059 | 12,524 | 12,573 | 12,866 | 10,506 | 11,664 | - |
| t3 [MPa] | 251,252 | - | 209,589 | 210,284 | 228,074 | 214,266 | 192,354 | 198,982 | 200,209 | - |
| y ⁰ | 0,018 | - | 0,028 | 0,023 | 0,016 | 0,026 | 0,061 | 0,036 | 0,044 | - |

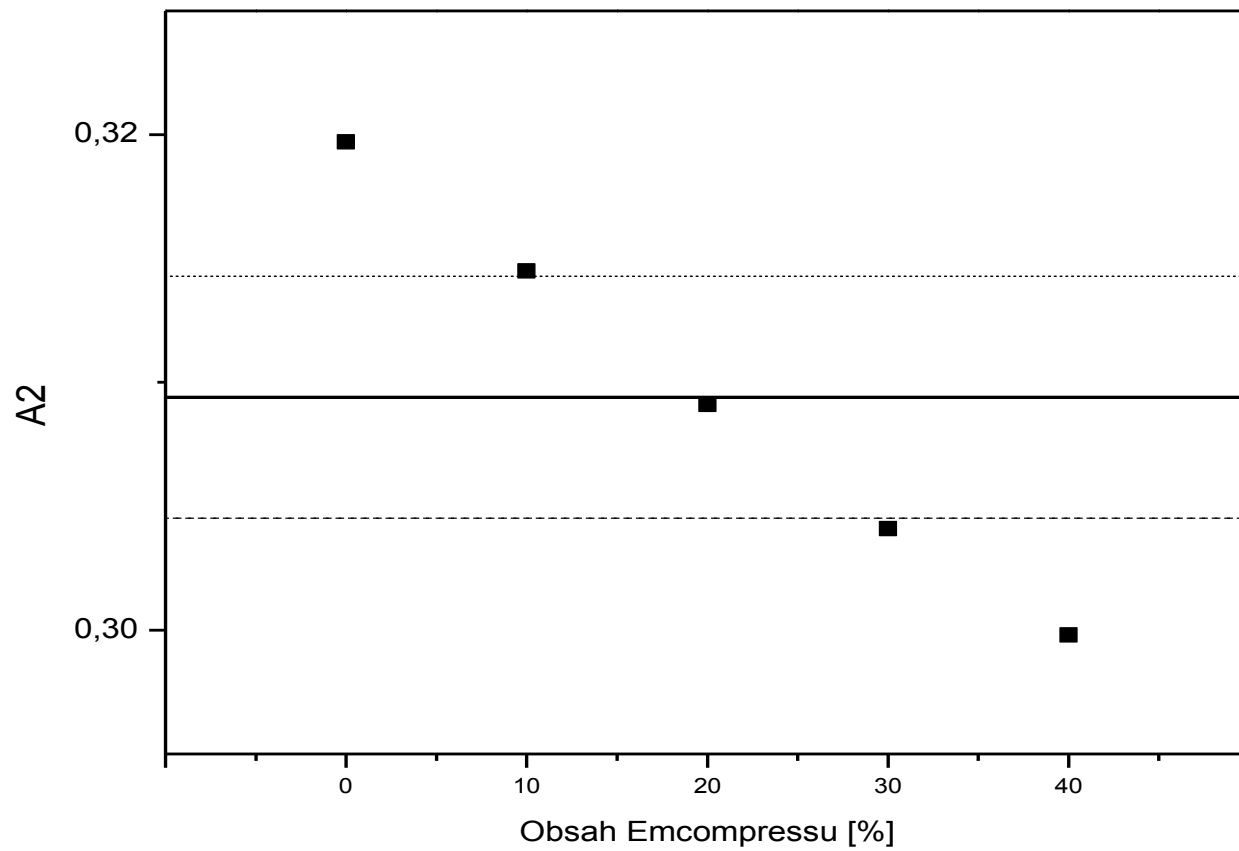
4.3 Grafy

Graf 1:

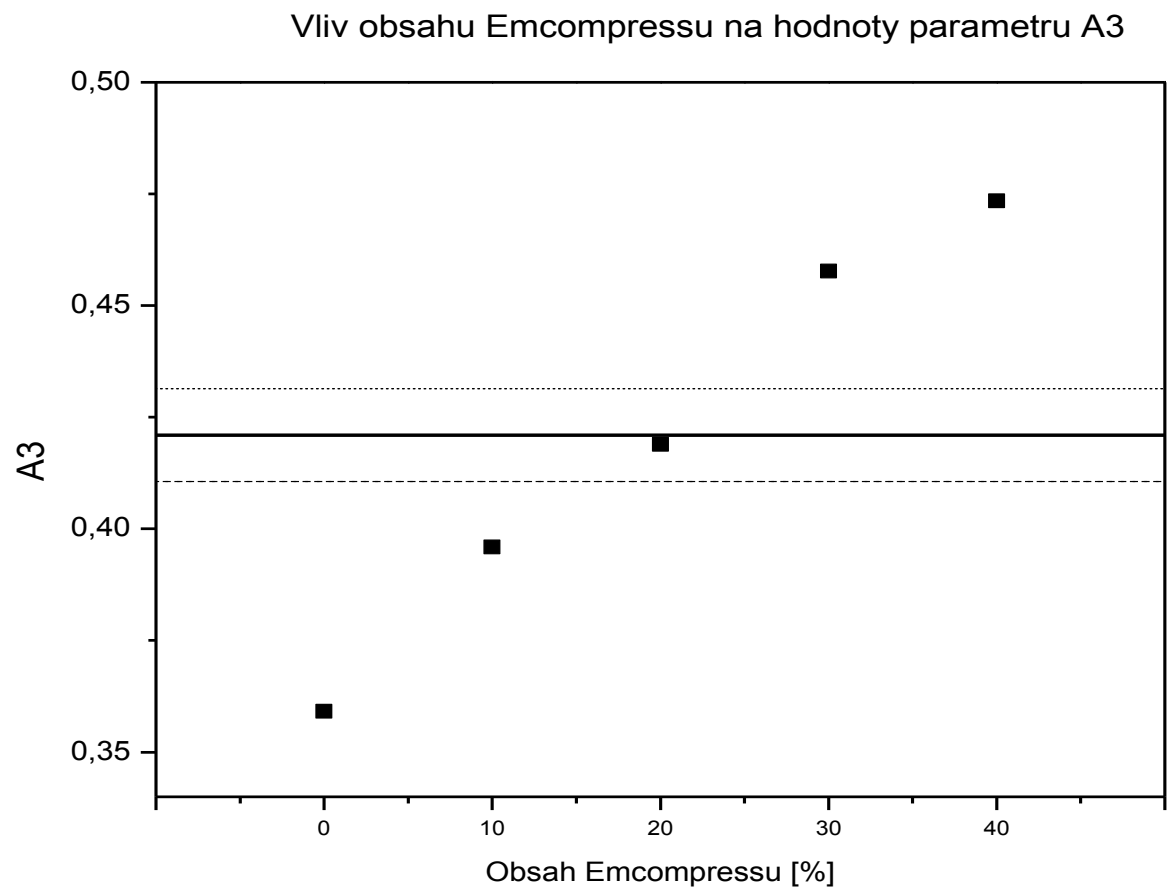


Graf 2:

Vliv obsahu Emcompressu na hodnoty parametru A2

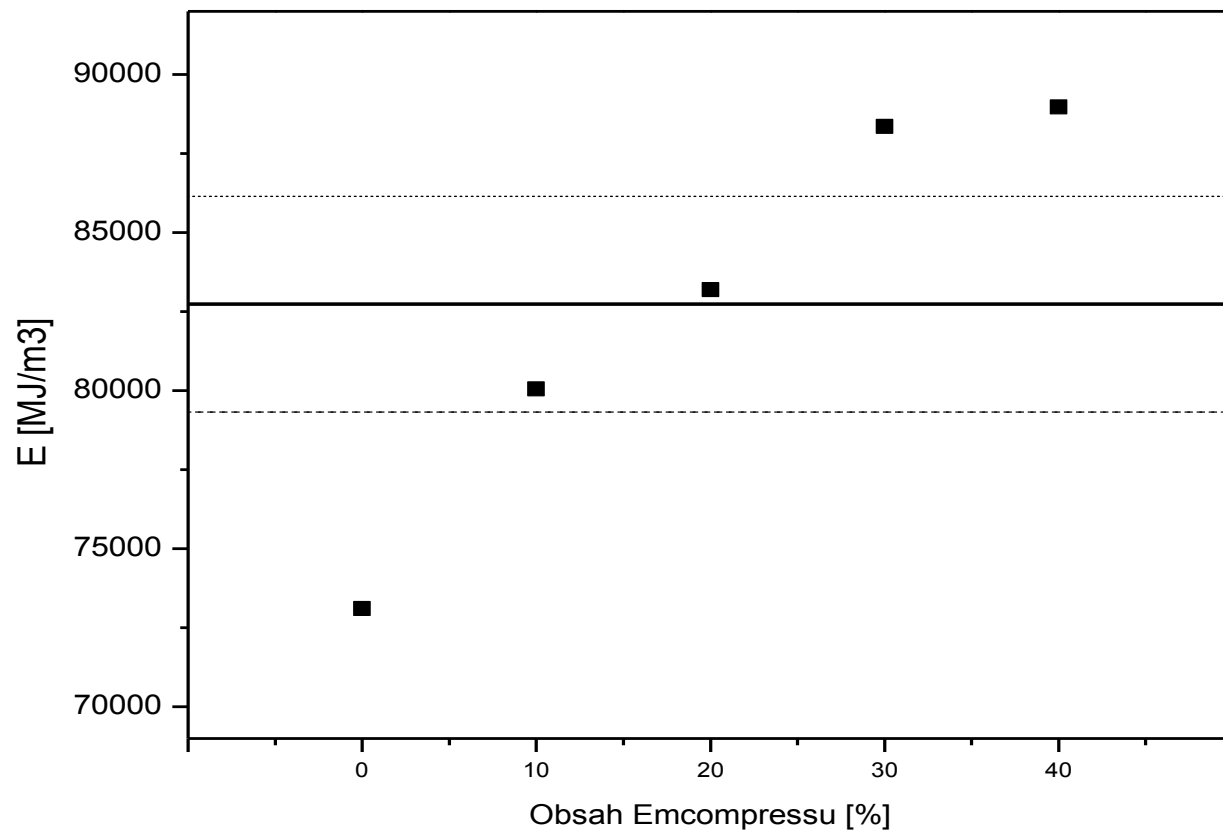


Graf 3:

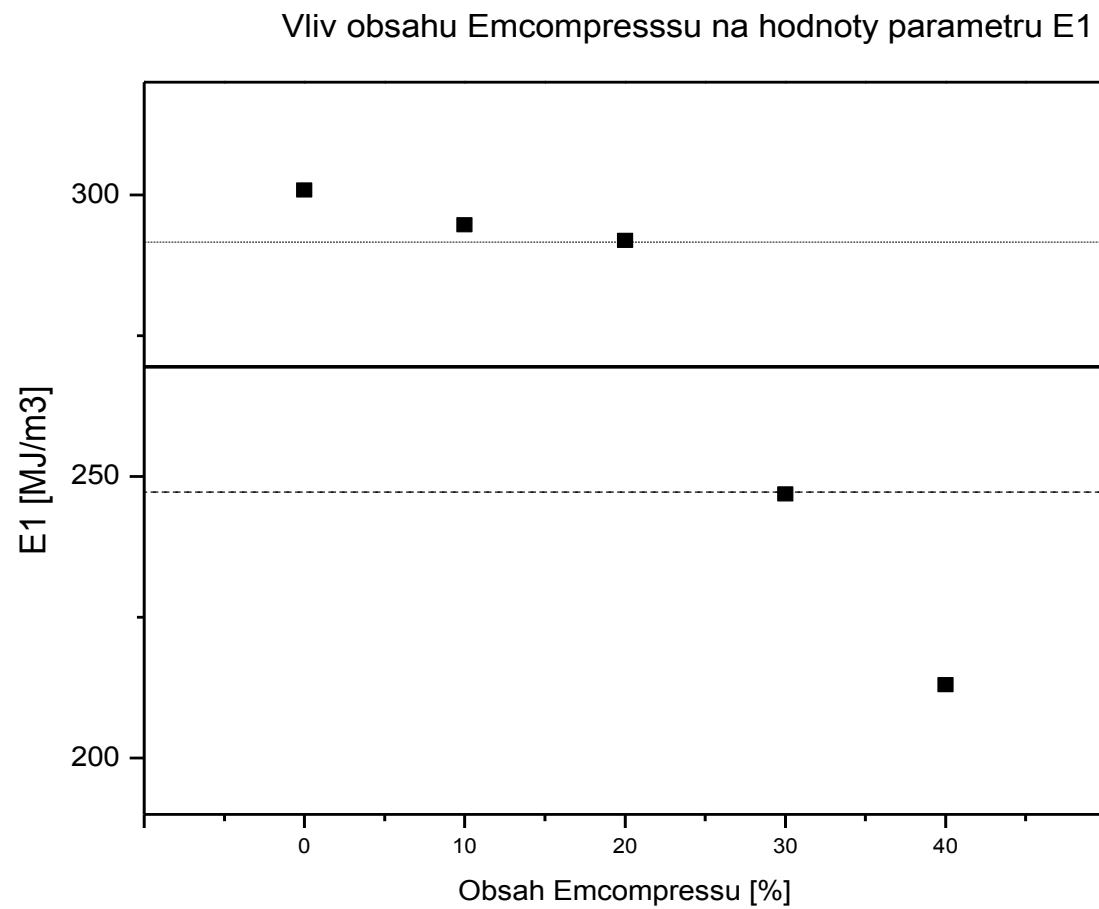


Graf 4:

Vliv obsahu Emcompressu na hodnoty parametru E

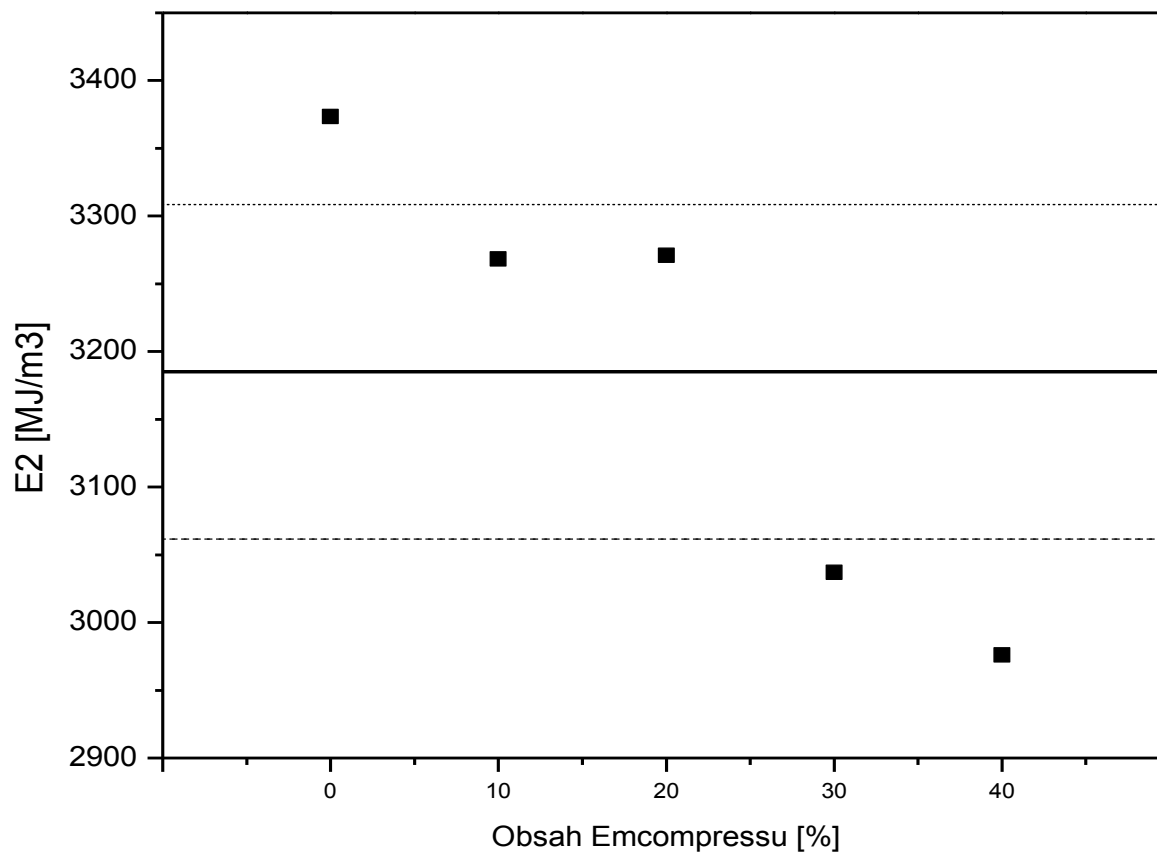


Graf 5:

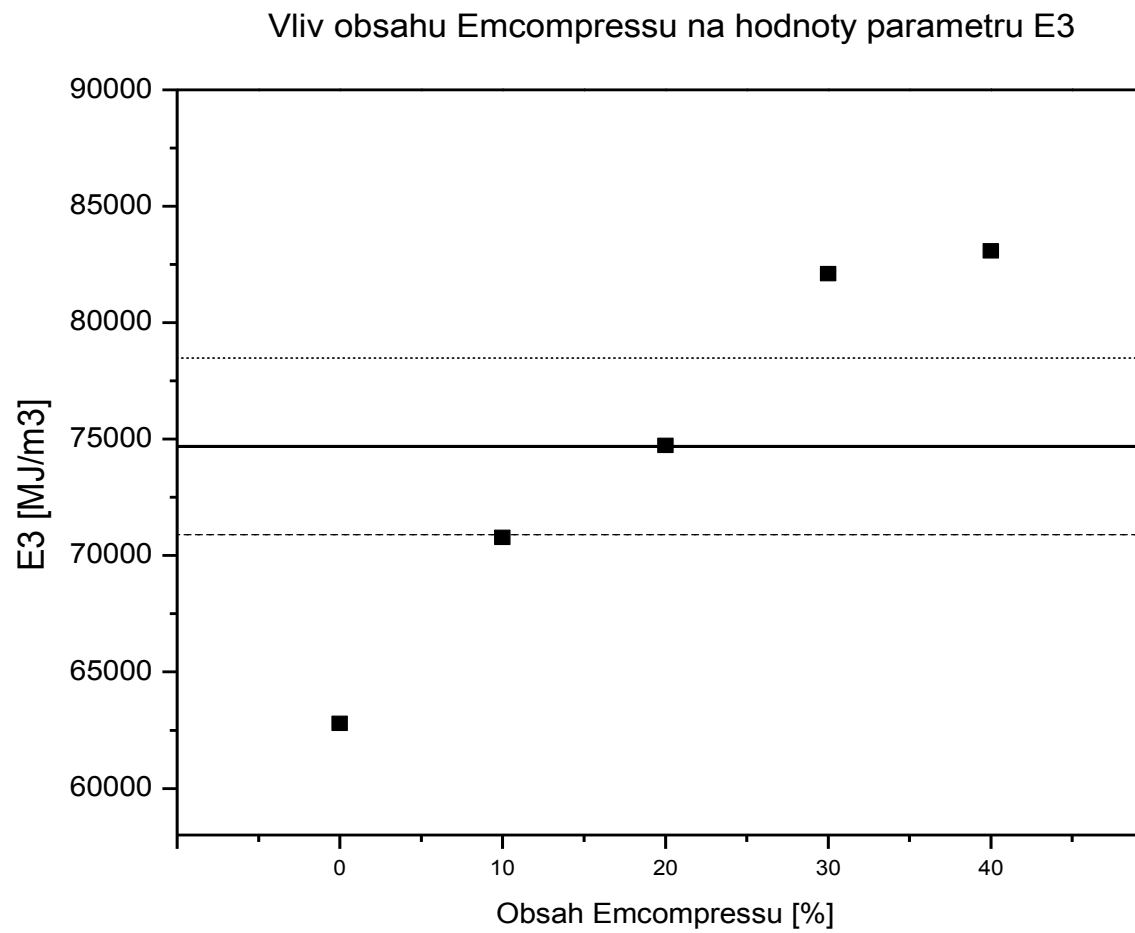


Graf 6:

Vliv obsahu Emcompressu na hodnoty parametru E2

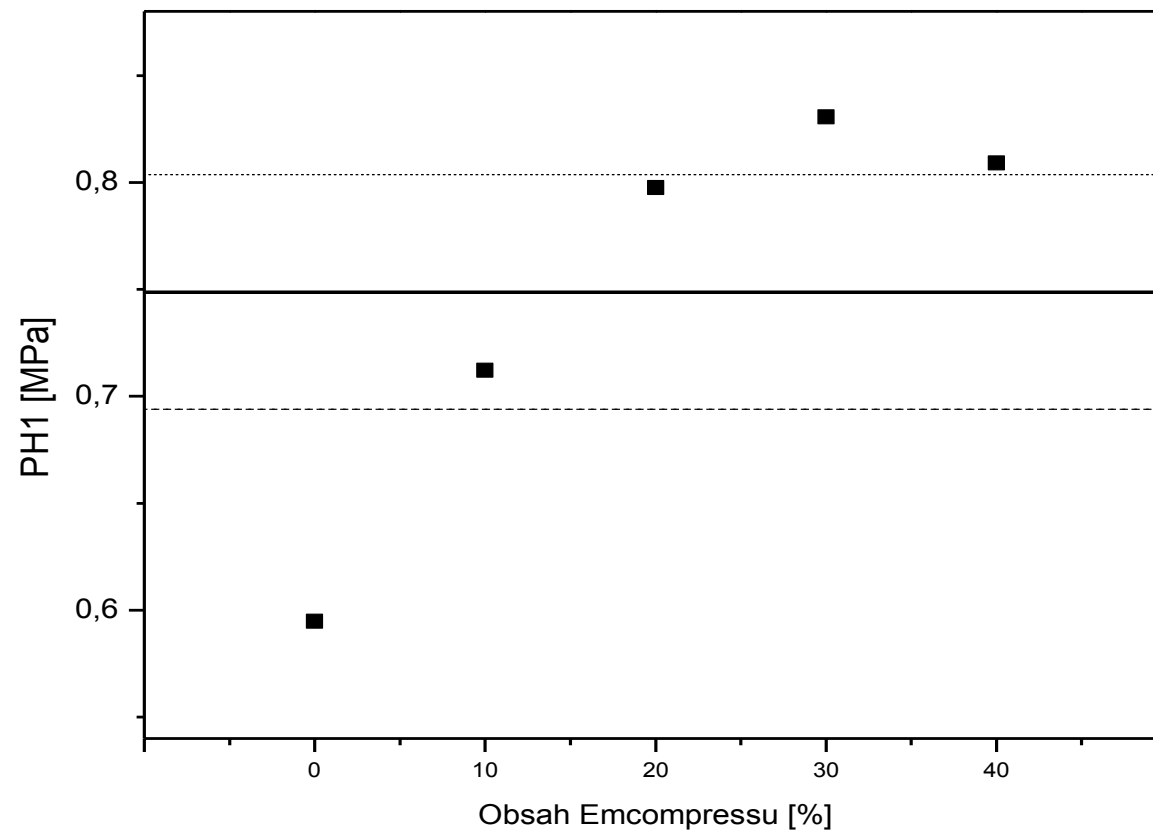


Graf 7:



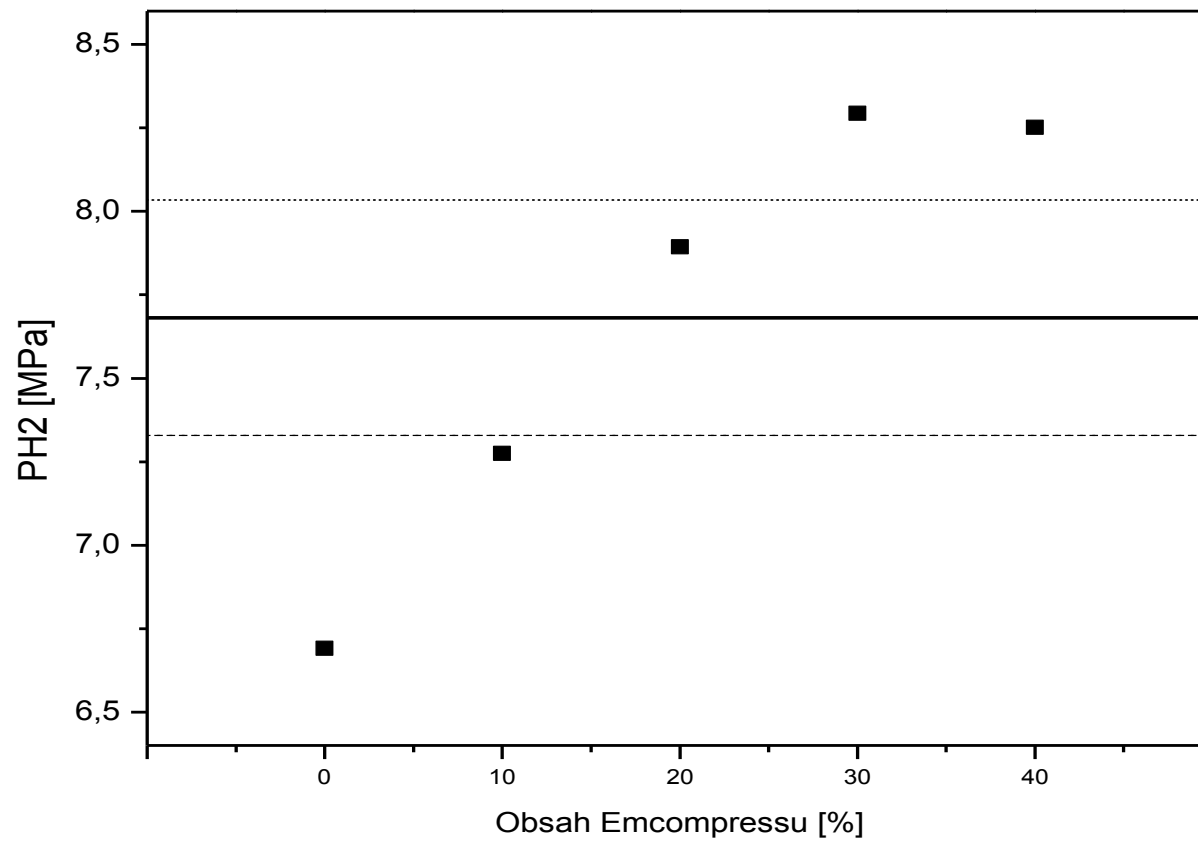
Graf 8:

Vliv obsahu Emcompressu na hodnoty parametru PH1

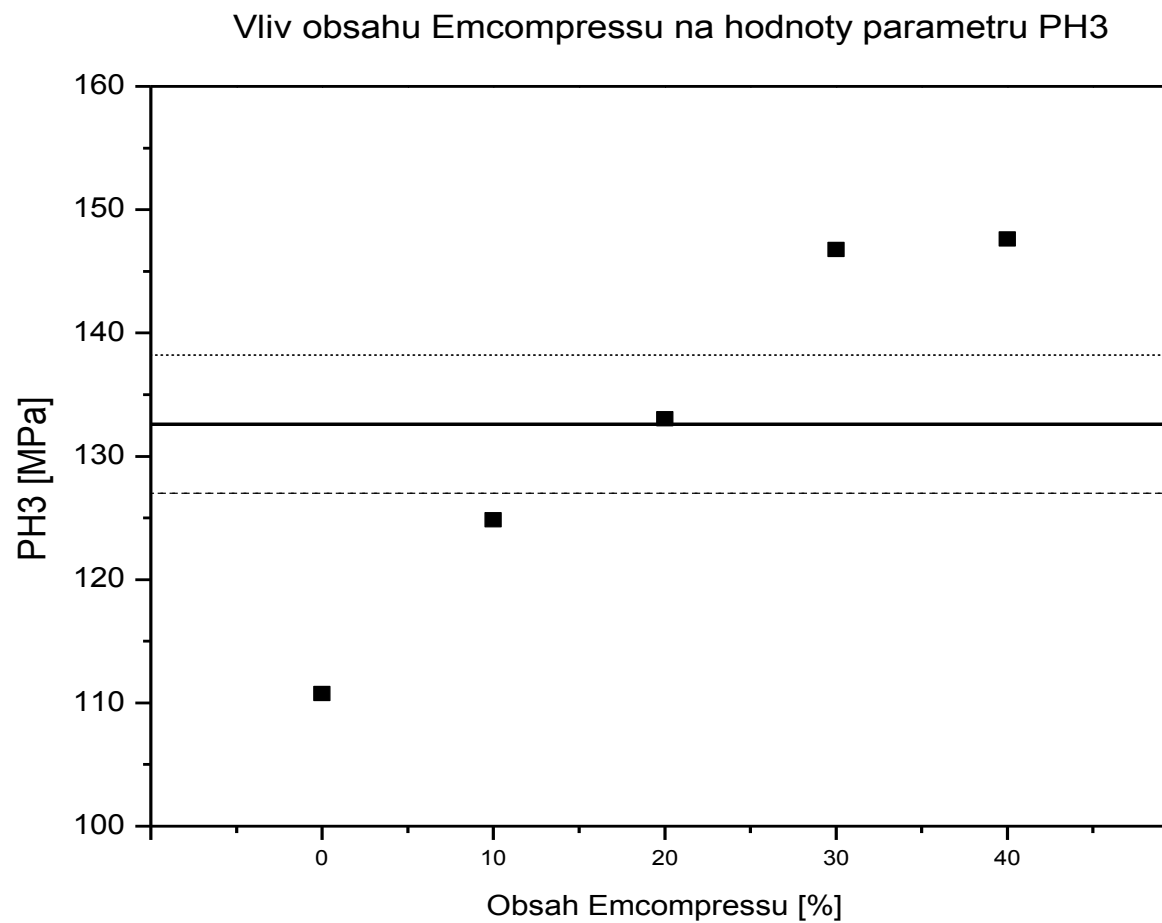


Graf 9:

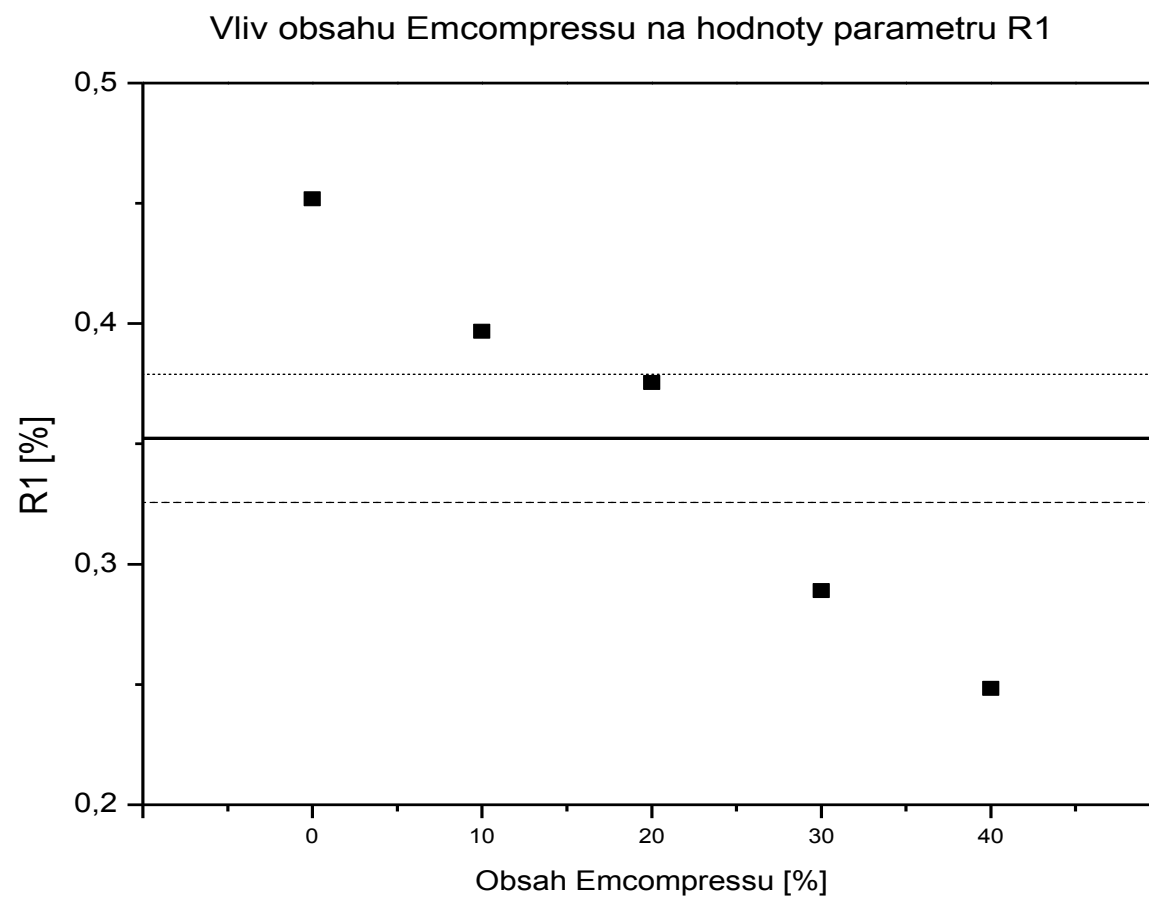
Vliv obsahu Emcompressu na hodnoty parametru PH2



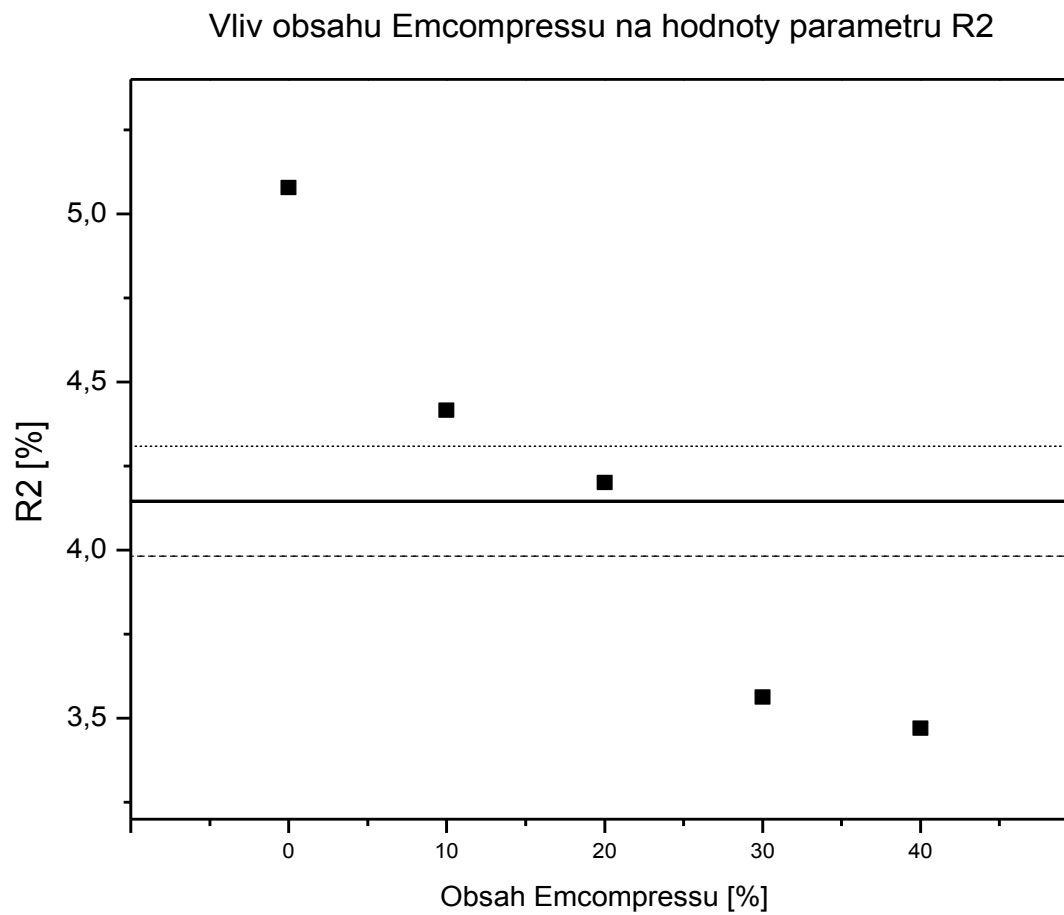
Graf 10:



Graf 11:

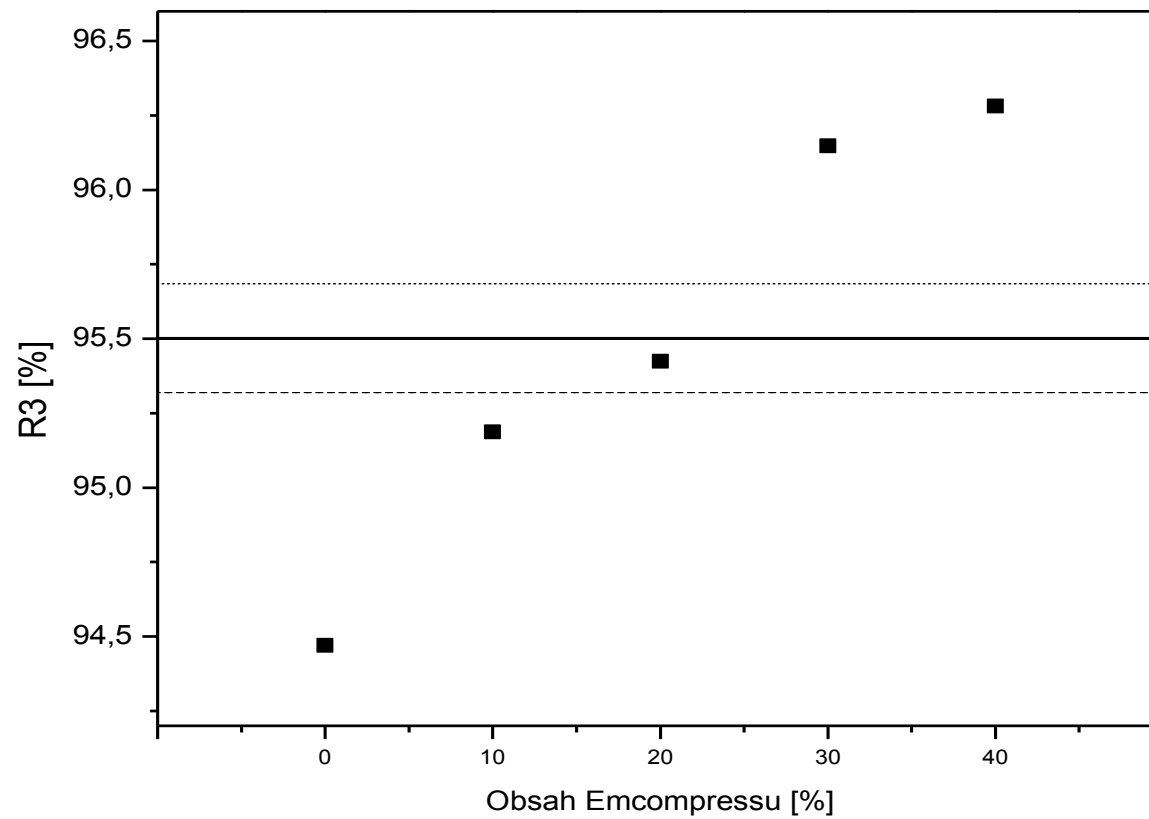


Graf 12:



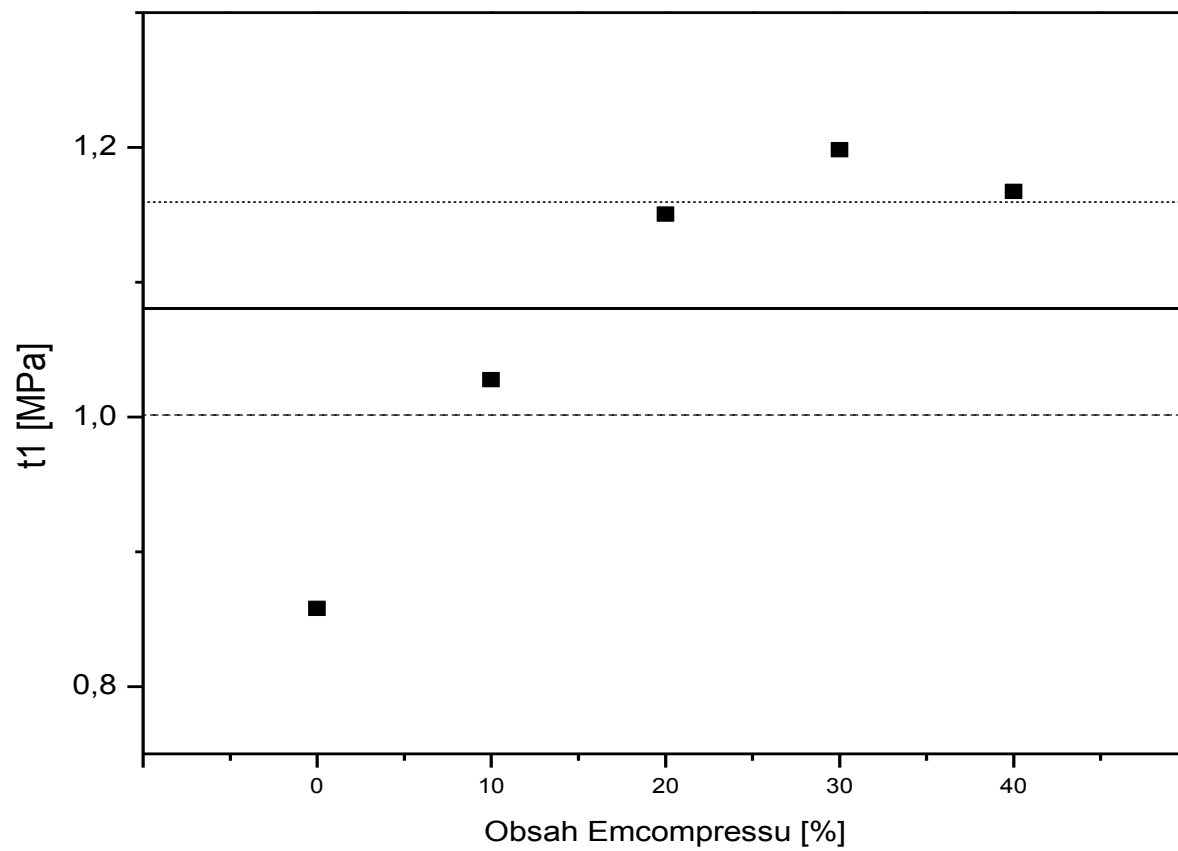
Graf 13:

Vliv obsahu Emcompressu na hodnoty parametru R3



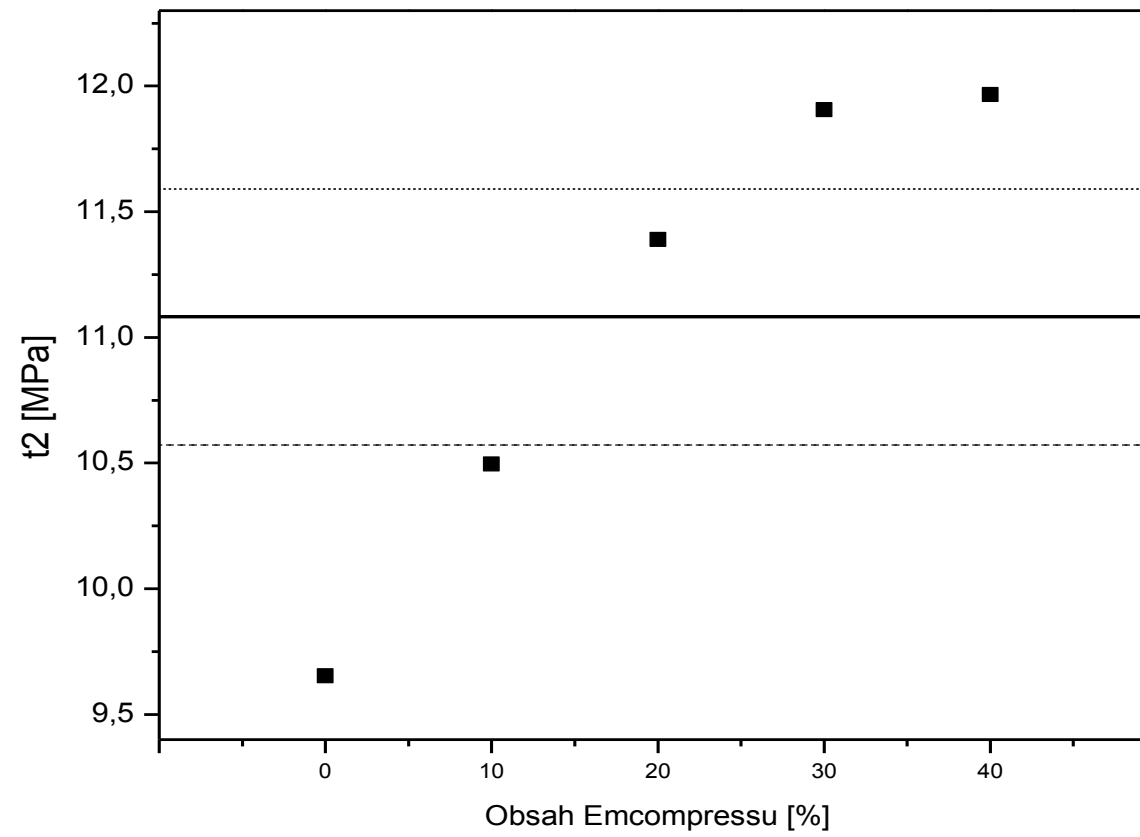
Graf 14:

Vliv obsahu Emcompressu na hodnoty parametru t1

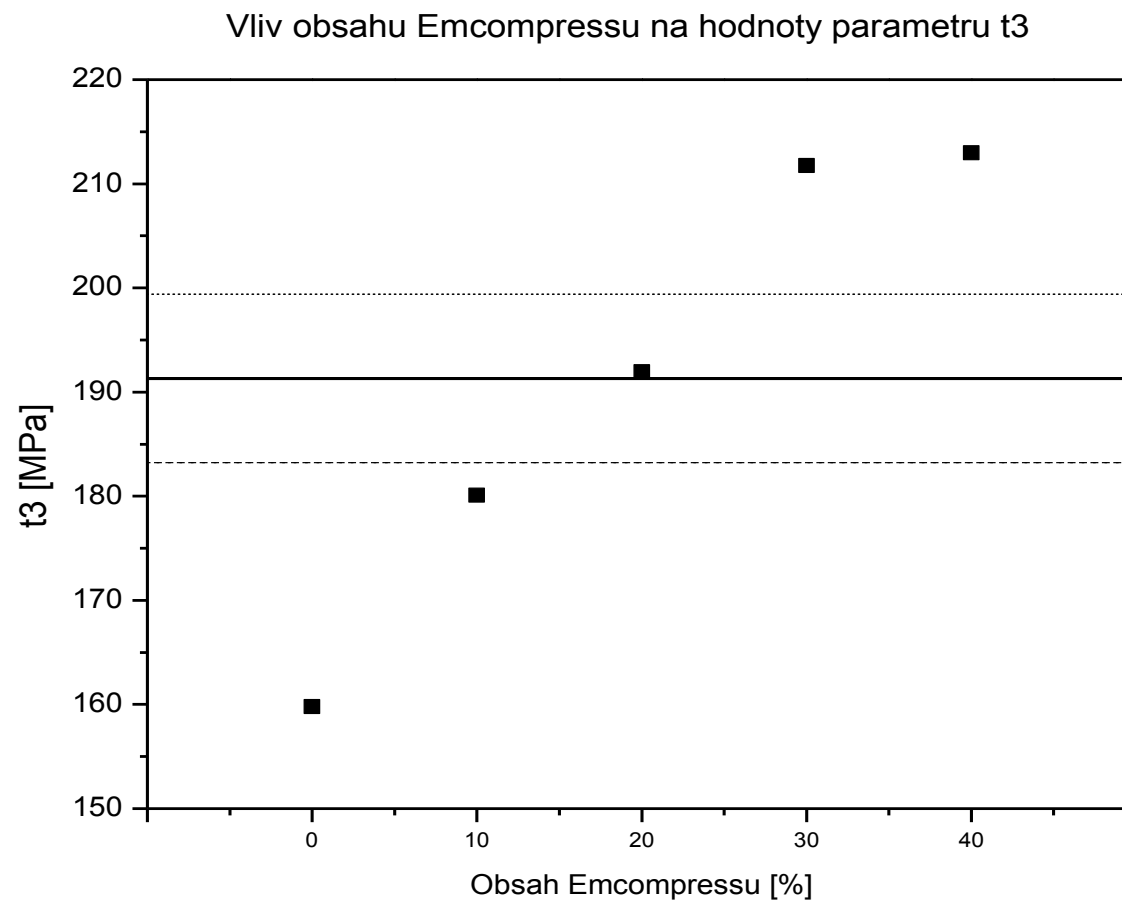


Graf 15:

Vliv obsahu Emcompressu na hodnoty parametru t2



Graf 16:



5. Diskuze

Tématem diskuze je zhodnocení jednotlivých fází lisovacího procesu na základě redukce objemu lisovaného materiálu, spotřebě energie na tuto redukci a její rychlosti.

5.1 Zhodnocení fáze předlisování

Fáze předlisování je počáteční fází procesu lisování. Na počátku této fáze se plní matrice lisu tabletovinou a na konci je z tabletoviny vytlačen veškerý vzduch, což vede k přímému kontaktu částic lisovaného materiálu. Průběh této fáze tedy závisí na velikosti a povrchu těchto částic.

Prvním parametrem, který byl hodnocen je parametr A_1 . Je vyjádřením redukce objemu tabletoviny ve fázi předlisování. Se stoupajícím objemem hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (dále hydrogenfosforečnan vápenatý) dochází ke statisticky významnému poklesu tohoto parametru. Z toho vyplývá, že mezi částicemi modelového granulátu je větší objem vzduchu a tento objem postupně klesá s množstvím přidaného plniva. Současně se snižováním parametru A_1 klesá i energie potřebná pro tuto fázi. Tuto energii vyjadřuje parametr E_1 a poměrná část energie spotřebovaná při fázi předlisování je vyjádřena parametrem R_1 . Pokles redukce objemu můžeme vysvětlit tím, že s přibývajícím množstvím plniva je v tabletovině méně vzduchu. Částice tedy vykonávají kratší dráhu, což spotřebuje i méně energie. Dále hodnotíme parametr t_1 , který vyjadřuje směrnici redukce objemu tabletoviny a parametr P_{H1} vyjadřující poločas této fáze lisovacího procesu. Oba parametry do množství 30% přidaného plniva rostou a dále se nemění. Směrnice t_1 hodnotí rychlost redukce objemu tabletoviny. Protože tato směrnice stoupá, znamená to zvyšující se rychlost průběhu této redukce. Klesající redukce objemu tabletoviny a zrychlení jejího průběhu by mělo způsobit i zkrácení poločasu P_{H1} , v našem případě se však tento parametr nepatrně zvyšuje. Jelikož jsou však hodnoty

v rozmezí od 0,6-0,8 MPa nemá toto navýšení téměř žádný efekt a prakticky nemá vliv na lisování tablet.

5.2 Zhodnocení fáze elastické deformace

V této fázi procesu lisování se částice lisovaného materiálu dále sblíží díky působení lisovací síly. Pokud však touto silou přestaneme působit, částice se vrátí do původního stavu. Tento děj je tedy reverzibilní.

I v této fázi se s rostoucím množstvím hydrogenfosforečnanu vápenatého snižuje velikost redukce objemu tabletoviny, tedy parametr A_2 , čímž se snižuje potřebné množství energie pro danou fázi a zrychluje se průběh této redukce. Ani v této fázi nemá parametr P_{H_2} praktický význam.

5.3 Zhodnocení fáze plastické deformace

Tato fáze je rozhodující pro konečné vlastnosti tablet. Dalším působením lisovací síly jsou částice již tak přiblížené, že se mezi nimi začínají tvořit vazby na bázi elektrostatických nábojů u částic a van der Waalsovy či vodíkové vazby na úrovni molekul. U polymerních látek dochází k jevu mechanického zahákování molekul. Fragmentace s následnou tvorbou vazeb je zase typická pro krystalické látky.

Ve fázi plastické deformace se s rostoucím množstvím hydrogenfosforečnanu vápenatého v tabletovině zvyšuje redukce objemu této tabletoviny. V závislosti na tomto zvýšení parametru A_3 se spotřebovává i více energie. Paradoxně však dochází ke zvýšení rychlosti této redukce. To můžeme vysvětlit tím, že hydrogenfosforečnan má dvojnásobně vyšší hodnotu plasticity než monohydrát laktosy (19). Také poločas lisování se zvyšuje.

6. Závěr

6.1 Fáze předlisování

S rostoucím množstvím hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se redukce objemu v této fázi snižuje a současně s tím i energie potřebná pro danou redukci. Rychlost tohoto procesu se zvyšuje. Poločas lisování nemá v této fázi praktický význam.

6.2 Fáze elastické deformace

Stejně jako v první fázi dochází se zvyšováním množství hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu ke snižování redukce objemu a energie a průběh se zrychluje. Parametr P_{H_2} také nemá v této fázi význam.

6.3 Fáze plastické deformace

V této fázi se s nárůstem množstvím plniva v tabletovině zvyšuje hodnota redukovaného objemu, což spotřebuje i více energie. Zvyšuje se však i rychlost redukce. Toto zvýšení rychlosti je dáno parametry plasticit hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu a monohydrátu laktosy. Významný je i poločas lisování, který stoupá. To vede ke zvýšené tvorbě vazeb v tabletovině.

Z výsledků vyplývá, že v případě poklesu velikosti redukce objemu lisovaného materiálu se snižuje energie potřebná na tento proces a zároveň se tento proces zrychluje. Jestliže dospějeme k jiným závěrům, může to být způsobeno intrapartikulárními prostory v částicích, rozdílnými parametry plasticit plniva a granulátu nebo mechanismem tvorby vazeb.

7. Literatura

1. **Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR;** *Český Lékopis 2009*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2009. str. 1544.
2. **Rowe, R.C., Sheskey, P. J. a Owen, S. C.** *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5.vydání. London, Washington : Pharmaceutical Press, American Pharmaceutical Association, 2006. str. 97.
3. **Chalabala, M.** *Technologie léků*. 2.vydání. Praha : Galén, 2001.
4. **Walker, E.E.** The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. *Trans.Faraday Soc.* 1923, 19, stránky 73-82.
5. **Heckel, R.W.** Density-pressure relationship in powder compaction. *Trans. Metal. Soc.* 1961, 221, stránky 671-675.
6. **Denny, P.J.** Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology*. 2002, 127, stránky 162-172.
7. **Kawakita, K. a Lüdde, K.H.** Some considerations on powder compression equations. *Powder Technology*. 1970/1971, 4, str. 61.
8. **Cooper, A.R. a Eaton, L.R.** Compaction behavior of some ceramic powders. *J.Am.Ceram.Soc.* 1962, 45, str. 97.
9. **Rysl, T., a další.** Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chemické listy*. 2011, 105, stránky 634-639.
10. **Sonnergaard, J.M.** Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceuticals powders. *Eur.J.Pharm. Sci.* 2001, 14, stránky 149-157.
11. **Leuenberger, H.** *Int.J.Pharm.* 1982, 12, stránky 41-55.
12. **Řehula M., Rysl T.** Charakterizace mikrokrystalických celulos parametry trojexponenciální rovnice lisování. *Čes. slov. Farm.* 2008, 57, stránky 165-169.
13. **Comoglu, T.** An overwiev of compaction equations. *J.Fac.Pharm.* 2007, 36(2), stránky 123-133.

14. **Kuentz, M. a Leuenberger, H.** A new model for the hardness of a compacted particle system, applied to tablets of pharmaceutical polymers. *Powder Technology*. 2000, 111, stránky 145-153.
15. **Razavi Hesabi, Z., Hafizpour, H.R. a Simchi, A.** An investigation on the compressibility of aluminum/nano-alumina composite powder prepared by blending and mechanical milling. *Materials Science and Engineering A*. 2007, 454, stránky 89-98.
16. **Lin, Ching-Wei a Cham, Thau-Ming.** Compression behavior and tensile strength of heat-treated polyethylene glycols. *Int.J.Pharm.* 1995, 118, stránky 169-179.
17. **Zhang, Y., Law, Y. a Chakrabarti, S.** Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders. *AAPS Pharm.Sci.Tech.* 2003, 4, str. 62.
18. **Ott, E. R.** *Proces Quality Control: Troubleshooting And Interpretation of Data*. USA : McGraw-Hill, Inc., 1975. 0-07-047923-2.
19. **Adámek, R., Řehula, M. a Rysl, T.** Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chemické listy*. 2011, 105, stránky 691-696.

