

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

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Viskoelastické charakteristiky mikrokrystalické celulózy a laktózy

Hradec Králové, 2008

Mgr. Lucie Sosvorová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování této práce čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Úvodem své rigorózní práce bych chtěla poděkovat Doc. RNDr. Milan Řehulovi, CSc. za metodické vedení, cenné rady, připomínky a ochotu v celém průběhu jejího zpracování. Také děkuji Mgr. Romanu Adámkovi za všestrannou pomoc při řešení experimentální části.

OBSAH

1. ÚVOD	1
2. TEORETICKÁ ČÁST	2
2.1. Charakterizace hodnocených pomocných látek	2
2.1.1. Charakterizace mikrokystalické celulózy	2
2.1.2. Charakterizace laktózy	4
2.2. Úvod do problematiky hodnocení tablet	9
2.3. Studium vlastností použitých pomocných látek	15
2.4. Studium ovlivnění pevnosti tablet	18
2.5. Studium energií tablet	24
2.6. Studium pomocných látek zlepšujících vlastnosti tablet	27
2.7. Vliv velikosti částic a molekulové hmotnosti užití látky	30
2.8. Studium směsi pomocných a léčivých látek	35
2.8.1. Studium mikrokystalické celulózy a léčivých látek	35
2.8.2. Studium mikrokystalické celulózy, pregelatinizovaného škrobu a léčivých látek	40
2.8.3. Studium mikrokystalické celulózy, pregelatinizovaného škrobu a fosforečnanu vápenatého	42
2.8.4. Studium mikrokystalické celulózy, pregelatinizovaného škrobu a fosforečnanu vápenatého	48
2.8.5. Studium více pomocných látek	50
2.9. Úkol práce	52
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	53
3.1. Použité suroviny	53
3.2. Použité přístroje a zařízení	53
3.3. Příprava tablet pro hodnocení creep testem	54
3.4. Hodnocení výsledků	58
4. TABULKY A GRAFY	59
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům	59
4.2. Tabulky	60
4.3. Grafy	74

5. DISKUZE	84
5.1. Využitelnost metody creep testu u farmaceutických pomocných látek	84
5.2. Hodnocení elasticity tabletovin	84
5.3. Hodnocení plasticity tabletovin	85
5.4. Celkové zhodnocení viskoelastických parametrů u mikrokrystalické celulózy, laktózy a jejich směsí	85
6. ZÁVĚR	87
7. SOUHRN	88
8. SEZNAM LITERATURY	90

1. ÚVOD

Pro proces lisování tablet jsou důležité viskoelastické vlastnosti tabletoviny. Není vhodné, aby tableta měla vysokou elasticitu, nebo na druhou stranu vysokou plasticitu. Materiál s vysokou elasticitou se musí lisovat zbytečně vysokým lisovacím tlakem. Oproti tomu látky s nízkou elasticitou je možno lisovat nízkým lisovacím tlakem, získané tablety mají ovšem velmi nízkou pórovitost a neumožňují rychlý rozpad. Vlastní pojmy plasticita a elasticita nemají jednoznačnou charakterizaci. V oblasti tablet proto interpretace významu plasticity a elasticity vychází z použité metody.

V této práci je použit creep test, který se většinou používá pouze v technické praxi v oblasti lisování kovů a keramických materiálů. V rigorózní práci je využito creep testu pro hodnocení v praxi nejčastěji používaných plniv - mikrokrystalické celulózy a laktózy.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Charakterizace hodnocených pomocných látek

V této práci byly hodnoceny viskoelastické vlastnosti u mikrokrytalické celulózy a laktózy.

2.1.1. Charakterizace mikrokrytalické celulózy ¹⁾

Nechráněné názvy

Britský lékopis: Microcrystalline cellulose

Japonský lékopis: Microcrystalline cellulose

Evropský lékopis: Cellulosum microcrystallinum

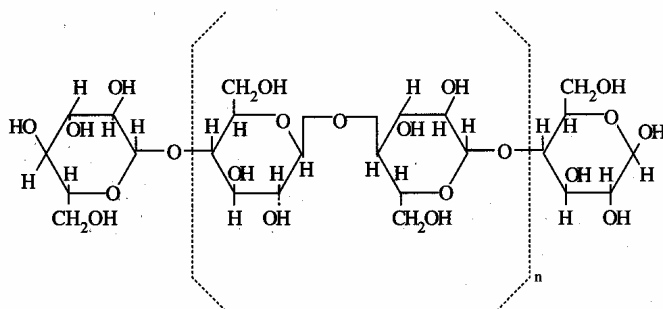
Americký lékopis: Microcrystalline cellulose

Synonyma

Avicel PH, Celex, Celphere, Ceolus KG, krystalická celulóza, E 460, Emcocel, Fibrocel, Pharmacel, Tabulose, Vivapur

Chemické údaje

- Chemický název: celulóza
- Empirický vzorec: $C_6H_{10}O_5$
- Molekulová hmotnost: 36000
- Strukturní vzorec:



Kategorie pomocných látek

Adsorbent, rozvolňovadlo, plnivo, pojivo

Použití

Mikrokrystalická celulóza je široce rozšířena ve farmacii, primárně jako pojivo či plnivo perorálních tablet a želatinových tobolek. Tato látka je vhodná jak pro vlhkou, tak pro suchou granulaci. Mikrokrystalická celulóza vykazuje také jisté lubrikační a rozvolňovací vlastnosti, které jsou využívány při tabletování.

Tato látka je používána také v kosmetice a potravinářském průmyslu.

Popis

Mikrokrystalická celulóza je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza. Nachází se ve formě bílého krystalického prášku, složeného z porózních částic, bez zápachu a bez chuti. Komerčně dostupná je v různých velikostech částic a s rozdílným stupněm vlhkosti. Jednotlivé druhy mají odlišné vlastnosti a různé druhy použití.

Vybrané typické vlastnosti dle Evropského lékopisu 2005

- pH: 5.0 – 7.5
- ztráta sušením: $\leq 7.0\%$
- v etheru rozpustné látky: $\leq 0,05\%$
- ve vodě rozpustné látky: $\leq 0,25\%$
- hustota: 1,512 – 1,668 g/cm³
- bod tání: 260 – 270°C
- obsah vlhkosti: méně než 5% w/w, různé druhy mohou obsahovat různé množství vody, mikrokrystalická celulóza je hygroskopická

Stabilita, skladování, inkompatibility

Mikrokrystalická celulóza je stabilní, ačkoli hygroskopický materiál. Látka by měla být skladována v dobře uzavřených kontejnerech na chladném a suchém místě.

Mikrokrystalická celulóza je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly.

Výroba

Mikrokrystalická celulóza je vyráběna řízenou hydrolýzou α -celulózy se zředěnými anorganickými kyselinami. Získávají se aglomeráty složené z krystalických částic tvaru pevných jehliček.

Bezpečnost

Mikrokrystalická celulóza je často používána v perorálních farmaceutických lékových formách a v potravinářství. Je všeobecně považována za relativně netoxickou a nedráždivou látku.

Tato látka není po perorálním podání vstřebávána systémově, tudíž má jen malý toxický potenciál. Spotřeba velkého množství celulózy může způsobit laxativní účinek. Tento problém je ovšem velmi málo častý při použití celulózy jako farmaceutické pomocné látky.

Záměrné nadměrné užívání formulací obsahujících celulózu, buď inhalační, nebo injekční cestou, může vést k tvorbě celulózových granulomů.

Poznámky

Dnes je komerčně dostupných mnoho druhů mikrokrystalické celulózy, které se liší metodou výroby, velikostí částic, vlhkostí, syponou hustotou a dalšími fyzikálními vlastnostmi. Látky s většími částicemi se vyznačují velmi dobrou sypoností, látky s menšími částicemi jsou charakteristické velmi dobrou lisovatelností. Avicel s nízkým obsahem vlhkosti se často používá společně s materiály citlivými na vlhkost.

2.1.2. Charakterizace laktózy¹⁾

Nechráněné názvy

Britský lékopis: Laktose monohydrate

Evropský lékopis: Lactosum monohydricum

Japonský lékopis: Laktose

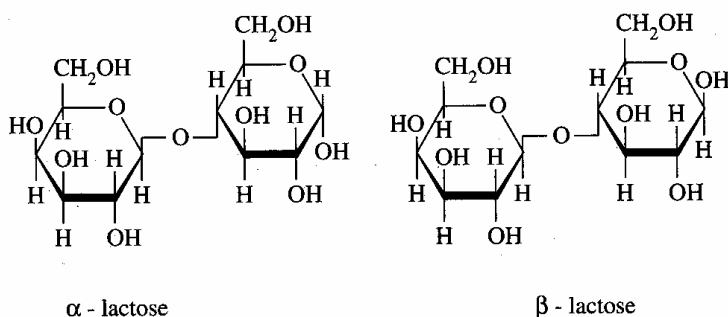
Americký lékopis: Laktose monohydrate

Synonyma

Pharmatose, CapsuLac, FlowLac, GranuLac, PrismaLac, SacheLac, SorboLac, SpheroLac, Inhalac

Chemické údaje

- Chemický název: Monohdrát O - β - D - Galaktopyranosyl - (1 \rightarrow 4) - α - D-glukopyranózy
- Empirický vzorec: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$
- Molekulová hmotnost: 36031
- Strukturní vzorec:



Kategorie pomocných látek

Pojivo, plnivo

Použití

Laktóza je používána jako plnivo a pojivo v tabletách a želatinových tobolkách. Často je užívána v lyofilizovaných lékových formách a lékových formách pro děti. Laktóza je také používána jako nosič v práškových inhalátorech. Komerčně dostupné jsou různé druhy laktózy, které se liší fyzikálními vlastnostmi jako jsou velikost částic a tokové charakteristiky. Tyto limity umožňují výběr nejvhodnějšího materiálu pro zamýšlené použití. Například velikost částic užitá pro želatinové tobolky je často závislá na typu používaného stroje pro výrobu tobolek. Laktóza s malou velikostí částic se často používá pro přípravu tablet vlhkou granulací. Tato látka je také často užívána v kombinaci se sacharózou k přípravě cukerných roztoků. Laktóza je též používána k výrobě suchého granulátu na tabletovačkách či kompaktořech.

Popis

V tuhém stavu laktóza vykazuje v závislosti na krystalizaci, či podmínkách sušení, isomerii. Stabilní krystalické formy laktózy jsou monohydrát α -laktózy, bezvodá β -laktóza a bezvodá α -laktóza. Laktóza se vyskytuje ve formě bílého až šedobílého krystalického prášku. Je to látka bez zápachu, mírně nasládlé chuti. β -laktóza dosahuje 40% sladivosti sacharózy, zatímco α -laktóza pouze 20%.

Vybrané typické vlastnosti

- specifická optická otáčivost: $+54,4 - 55,9^\circ$
- ztráta sušením: $\leq 0,5$
- absorpance při 210 – 220 nm: $\leq 0,25$
- absorpance při 270 – 300 nm: $\leq 0,07$
- hustota: $0,36 - 0,77 \text{ g/cm}^3$
- bod tání: $201 - 202^\circ\text{C}$
- obsah vlhkosti: monohydrát laktózy obsahuje přibližně 5% w/w krystalické vody a normálně kolem 4,5 – 5,5 % w/w vody

Stabilita, skladování, inkompatibility

U laktózy se při vlhkých podmínkách (80% relativní vlhkosti a výše) se může vyskytovat shlukování částic. Látka může vykazovat při skladování hnědé zbarvení, tato reakce je urychlována teplem a vlhkem. Čistota jednotlivých druhů laktózy se může lišit, důležité je vždy zhodnocení barvy, převážně při tvorbě bílých tablet.

Laktóza by měla být skladována v dobře uzavřených kontejnerech, na chladném a suchém místě.

Mezi laktózou a látkami obsahujícími primární aminoskupinu vzniká Maillardova kondenzace, která vyúsťuje k tvorbě hnědých až žlutohnědých produktů.

Laktóza je inkompatibilní s aminokyselinami, amfetaminy, aminophylinem a lisinoprilem.

Výroba

Laktóza je přírodní disacharid skládající se z galaktózy a glukózy. Je přítomna v mléce většiny savců. Komerčně je laktóza vyráběna ze syrovátky kravského mléka, která vzniká jako zbytek při výrobě sýrů. Kravské mléko obsahuje 4,4 – 5,2% laktózy. Ze všech tuhých podílů mléka tvoří laktóza 38%.

Monohydrát α -laktózy je vyráběn krystalizací ze supersaturovaného roztoku při 93,5°C. Vznikají rozmanité krystalické tvary, např.: hranolovitý, pyramidový a sekerovitý. Tvary vždy závisí na metodě precipitace a krystalizaci. Jednotlivé druhy α -laktózy se připravují granulací, aglomerací, či sprejovým sušením.

Bezpečnost

Laktóza je široce rozšířena ve farmaceutickém průmyslu jako plnivo a pojivo v perorálních želatinových tobolkách a tabletách. Může být také užitá v intravenózních injekcích. Nepříznivé reakce na laktózu jsou často přisuzovány intoleranci laktózy. Nesnášenlivost laktózy se vyskytuje individuálně a je způsobena deficiencí intestinálního enzymu laktázy. Následkem toho není laktóza natrávena a vede ke křečím, průjmům, distenzi a plynatosti. U laktózu-tolerantních jedinců enzym laktáza rozkládá laktózu v tenkém střevu na glukózu a galaktózu, které jsou následně vstřebávány. Hladiny laktázy jsou nejvyšší při narození a poté rychle klesají. Malabsorpce laktózy se může vyskytnout v raném věku (4-8 let) a liší se v rámci jednotlivých etnických skupin. Jestliže je laktóza podávána intravenózně, je vylučována nezměněna.

Syndrom intolerance laktózy je způsoben osmotickým efektem neabsorbované laktózy, která zvyšuje množství vody a sodíku v lumen. Neabsorbovaná laktóza je po dosažení colon fermentována mikroflórou tlustého střeva. Dochází k produkci plynu, který způsobuje abdominální distenzi a diskomfort. Laktózo-toleranční test je založen na měření hladiny krevní glukózy a hladině vodíku v dechu.

Přibližně 10-20% laktózu intolerantních jedinců vykazovalo ve dvou nezávislých studiích intoleranci po podání 3-5 gramů laktózy. V jedné ze studií byly symptomy pozorovány u 75% subjektů po podání 12 gramů laktózy (ekvivalentní k 250 ml mléka). U jiných studií bylo dosaženo průjmu u 8 ze 13 osob, kterým bylo podáno 20 gramů laktózy a u 9 ze 13 osob po podání 25 gramů laktózy.

Nižší dávky laktózy působí menší vedlejší účinky a laktóza je lépe tolerována je-li podávána společně s jídlem. V dnešní populaci je velké množství lidí s malabsorpcí laktózy, kteří jsou ovšem schopni přijmout normální množství mléčného cukru, jako například laktózu v mléce, bez vývoje nežádoucích vedlejších účinků.

Většina dospělých konzumuje cca 25 gramů laktózy denně (500 ml mléka) bez nežádoucích vedlejších účinků. Jestliže se symptomy objeví, jsou převážně mírné a dávkově závislé. Dávka laktózy ve většině farmak zřídka přesáhne 2 gramy za den. Výskyt krutých abdominálních příznaků je u běžných perorálních lékových forem velmi neobvyklý, zvláště u osob, u kterých nebyla nikdy diagnostikována intolerance laktózy.

Poznámky

V dnešní době je komerčně dostupné velké množství různých druhů laktózy, které se liší svými fyzikálními vlastnostmi. V literatuře bylo zveřejněno mnoho studií, které porovnávají vlastnosti chování jednotlivých druhů. Laktóza se velmi často používá jako pomocná látka ve směsích např.: se škrobem, mikrokrytalickou celulórou, celulórovým práškem, povidonem a krosopovidonem.

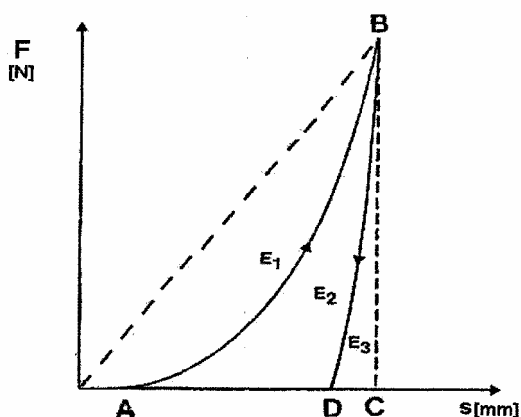
2.2. Úvod do problematiky hodnocení tablet

První studovanou prací byla studie vědců Podczecka a Wenzela²⁾ ze sekce farmaceutické technologie Univerzity Martina Luthera v Halle – Wittenbergu. Práce se zabývala charakteristikami přímého lisovacího procesu tablet. Vědci zde srovnávali charakteristiky lisovacího procesu vypočtené dle matematických modelů (Heckel, Cooper-Eaton) s veličinami přímo naměřenými (získanými z grafu síla – dráha) a ověřovali tak účinnost a platnost těchto matematických modelů. Práce ukazuje na energetické poměry v průběhu lisování tablet.

Tablety byly lisovány přímo, tedy bez předchozí granulace použitých látek. Předností přímého tabletování je bezesporu úspora času a energie a vyšší stabilita vylisovaných léčiv. Velkou nevýhodou je ovšem fakt, že touto metodou se dá lisovat jen malé množství léčivých a pomocných látek.

Ve studii byly použity následující látky: laktóza, chlorid sodný, theofylin, efedrin-HCl, pholedrinsulfát, chinidinsulfát, paracetamol a fenobarbital. Všechny látky byly přesně naváženy (250 mg) a tabletovány na excentrické tabletovače při rychlosti tabletování 1 min/cyklus. Matrice byla před každým lisováním vytřena roztokem stearanu hořečnatého v acetonu. Byla také provedena analýza velikosti částic pomocí prosvětlovacího mikroskopu.

Při každém lisování byl získán graf závislosti síly na dráze horního lisovacího trnu.



Plná čára na obrázku znázorňuje skutečný záznam, čárkované jsou vyznačeny pomocné linie. Plocha A-B = E_1 vyjadřuje energii předlisování. Tato plocha odpovídá energii, která byla při lisování vynaložena na tření. Plocha A-B-D = E_2 představuje energii

akumulovanou v tabletě a odpovídá energii spotřebované na vlastní tvorbu tablety. Plocha $D-B-C = E_3$ vyjadřuje energii uvolněnou z tablety po vylisování a odpovídá energii, která se spotřebovala během lisovacího procesu, po skončení lisování se však z tablety uvolnila. Součet všech tří jednotlivých energií $E_1 + E_2 + E_3 = E_{MAX}$ je tedy celkově vynaložená energie. Z grafu je možné pozorovat elastické chování tablety, resp. snahu o její roztažení po vyjmutí z matrice. Plastické charakteristiky tablety nejsou již z tohoto diagramu zřejmé a hodnotí se tedy jinými postupy.

Schopnost látek redukovat svůj objem pod tlakem je popsána pomocí několika matematických modelů např.: dle Heckela, Coopera a Eatona, či Kawakita. Žádná z rovnic nepopisuje tabletování úplně, každá platí jen za určitých předpokladů.

Charakterizaci lisovacího procesu na základě vlivu lisovací síly na objem nebo hustotu tablety popisuje Heckelova rovnice.

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = kP + A$$

$D = \rho/\rho_0$ a vyjadřuje relativní hustotu,

ρ je zdánlivá hustota,

ρ_0 je pravá hustota,

P vyjadřuje lisovací tlak,

A a k jsou konstanty a

$1/k$ je lisovatelnost

Konstanta A popisuje pohyb práškových částic na začátku lisování. Je mírou zhuštění následkem vzájemného přeskupování částic a závisí především na velikosti, tvaru a také na tvrdosti částic. Konstanta k , resp. její reciproká hodnota vyjadřuje odpor, který klade tableta v průběhu lisování na matrici.

Heckelova metoda se provádí v zásadě dvěma způsoby. V prvním případě se zvyšuje tloušťka vrstvy prášku a jednotlivá měření probíhají při konstantním tlaku. Při tomto způsobu jsme schopni poukázat především na elastické vlastnosti materiálu. Metodu tedy používáme při znalosti deformačních vlastností materiálu. V druhém případě měníme lisovací tlak a zachováváme tloušťku nasycené vrstvy prášku. Z tohoto měření jsme schopni určit také plasticitu a měření za pomoci narůstajících lisovacích tlaků je tedy daleko častější.

Druhým používaným matematickým modelem byl vztah dle Coopera a Eatona.

$$\frac{1/D_0 - 1/D}{1/D_0 - 1} = a_1 e^{k_1 P} + a_2 e^{-k_2 P}, \text{ kde}$$

D_0 je relativní hustota prášku,

D je skutečná hustota prášku,

a_1 a a_2 jsou konstanty vyjadřující míru pro naplnění mezičásticových dutin při nekonečném tlaku.

k_1 a k_2 vyjadřují odpor, který klade tableta v průběhu lisování na matici

Ve studii bylo ověřeno, že vztah Cooper-Eaton nemá tak širokou platnost a použitelnost jako Heckelova rovnice. K přesným výsledkům je zapotřebí velké množství bodů a poměrně složité početní operace. Heckelův model a použití grafu síla – dráha je tedy pro určení lisovacích charakteristik tablet v praxi mnohem výhodnější a použitelnější.

Další studovaná práce, tentokrát finských autorů Osomo Antikainena a Jouko Yliruusiho³⁾ si vytyčuje za cíl objasnit porovnatelné hodnoty plasticity a elasticity ze záznamu síla – dráha, získaného při procesu lisování.

Autoři použili pro svou studii 2 druhy mikrokrytalické celulózy – Avicel PH-101 a Avicel PH-200, monohydrát α -laktózy, kukuřičný škrob a dihydrát fosforečnanu vápenatého. Jako mazadlo byl k látkám přidán stearan hořečnatý.

Tablety byly tabletovány v excentrické tabletovačce. Seřízení tabletovačky bylo udržováno na konstantní hladině, aby byla zajištěna stejná rychlost horního lisovacího trnu a stejná výška tablet ve všech případech. Matrice byla plněna manuálně.

Získaný záznam síla – dráha byl prověřován novými způsoby. Tendence materiálu pro plastickou deformaci, fragmentaci a elasticitu byly vyjádřeny jako numerické hodnoty porovnatelné mezi jednotlivými materiály. Tvar křivky síla – dráha je závislý na vlastnostech hmoty, typu tabletovačky a jejím nastavení. Jestliže chceme porovnat tvar křivek síla – dráha jednotlivých látek, musí být nastavení stroje konstantní.

Při lisování prášku se částice deformují plasticky, či se fragmentují. Plastický tok je časově závislá veličina, zatímco fragmentace závisí pouze na lisovacím tlaku. Maximální lisovací tlak je dosažen před maximální dráhou lisovacího trnu. Tento fakt vyplývá z toho, že blízko maximálního posunu horního lisovacího trnu se trn pohybuje velmi pomalu a plastické materiály mají čas se deformovat. Jestliže je materiál úplně deformován fragmentací, nemůže být tento fakt zaznamenán, protože fragmentace závisí na tlaku, ne na

čase. Čím více je materiál plastický, tím delší je vzdálenost mezi maximálním lisovacím tlakem a maximální dráhou.

Autoři měřili plasticitu z dvou oblastí získaných z křivky síla – dráha v blízkosti maximální síly. Byl získán vzorec pro výpočet faktoru plasticity (PF), který vyjadřuje rozsah plastického toku při dané lisovací síle a poskytuje porovnatelnou numerickou hodnotu.

$$PF = \left(\frac{W_1}{W_1 + W_2} \right) * 100\% , \text{ kde}$$

W_1 vyjadřuje oblast, která nesporně vyjadřuje stresovou relaxaci v lisovací fázi a W_2 popisuje oblast, která zůstává pod W_1 v příslušném sektoru křivky síla – dráha

Jelikož tloušťka tablety a rychlost horního lisovacího trnu se u jednotlivých materiálů nemění, je zde možnost porovnat elasticitu jednotlivých látek. Autoři sestavili následující vzorec pro výpočet faktoru elasticity:

$$EF = \left(\frac{s_{\max} - s_{0d}}{s_{\max} - s_0} \right) * 100\% , \text{ kde}$$

s_{\max} je maximální dráha horního lisovacího trnu,

s_0 je dráha horního lisovacího trnu při první zaznamenané síle,

s_{0d} je dráha horního lisovacího trnu v relaxační části křivky, kdy síla klesá k nule.

Je důležité vědět, že největší rozdíly v křivce síla – dráha u jednotlivých látek se projeví v blízkosti hodnoty s_{0d} . Toto je oblast, kde rychlost trnu vzrůstá výrazně pouze u vysoce elastických materiálů.

Plasticita, fragmentace a elasticita je závislá na použitém lisovacím tlaku. Tlaková závislost faktorů PF a EF byla zkoumána mezi 50 a 250 MPa, což jsou běžně užívané hladiny při lisování tablet. Jestliže lisovací tlak vzrůstá, částice se deformují plasticky, později dochází eventuelně k fragmentaci.

Jestliže tedy porozita tablet klesá, je zde stále méně prostoru pro elastickou deformaci. PF při vzrůstajícím tlaku exponenciálně klesá a to u všech zkoumaných látek. Na základě tohoto faktu byla vymodelována následující rovnice:

$$PF = Pl e^{-vpP} , \text{ kde}$$

Pl je teoretické maximum plasticity při nulovém lisování,

vp je hodnota při které plasticita při stoupajícím tlaku klesá

Pro mikrokrytalickou celulózu a kukuřičný škrob se hodnota EF exponenciálně snižuje se zvyšujícím se tlakem, dokud nedosáhne minima při kterém začne klesat lineárně. Závislost EF na lisovacím tlaku musí být tedy popsána kombinací exponenciální a lineární funkce.

$$EF = El_1 e^{-v_{deg} P} + v_{incr} P + El_0, \text{ kde}$$

$El_0 + El_1$ je teoretická elastická hodnota při nulovém tlaku,

v_{deg} je hodnota při které elasticita při nízkém lisovacím tlaku klesá,

v_{incr} je hodnota při které elasticita stoupá při vysokém lisovacím tlaku

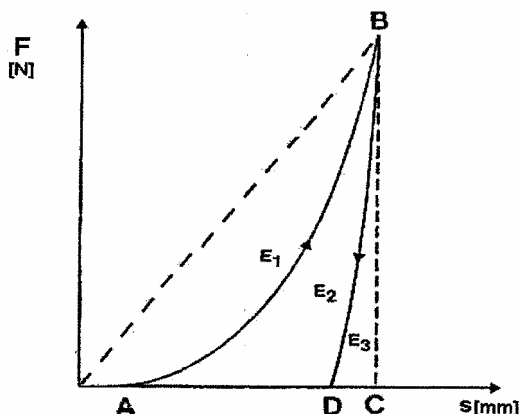
Výsledky této studie vedly k ustanovení porovnatelných hodnot plasticity a elasticity u jednotlivých materiálů. V práci jsou změřeny jednotlivé výše zmíněné hodnoty u pěti uvedených látek. Díky naměřeným hodnotám autoři usuzují jednotlivé charakteristické vlastnosti zmíněných látek: Avicel se jeví jako látka s nejlepšími plastickými vlastnostmi při vysokých lisovacích tlacích. Naopak nejmenší podíl plasticity vykazoval dihydrát fosforečnanu vápenatého. Tato látka se deformovala převážně fragmentací. Nejvyšší podíl elasticity vykazoval kukuřičný škrob, následovaný laktózou. U laktózy se elasticita se zvyšujícím se tlakem na rozdíl od ostatních výrazně zvyšuje.

Studie německých autorů Stamma a Mathese⁴⁾ se kromě energií lisování zabývá také výpočty plasticity a charakteristikou plniv použitých při lisování tablet.

K pokusům byly použity různé druhy mikrokrytalické celulózy granulované i negranulované, prášková celulóza, laktóza a její deriváty, různé druhy maltodextrinů, mannitol, sorbitol, fosforečnan vápenatý, amylóza, škrob a křemičitan vápenatý. Látky byly lisovány na excentrickém lisu.

Vědci prověřovali vztah závislosti tvrdosti tablety na lisovacím tlaku. Tento vztah je lineární a vzniklá přímka může mít různou strmost. Vysoká strmost ukazuje, že již při malém zvýšení lisovací síly tvrdost výlisku rychle roste. Z výsledků těchto měření lze říci, že nejlépe lisovatelnými substancemi jsou mikrokrytalická celulóza, následovaná deriváty laktózy. Naopak fosforečnan vápenatý, mannitol, modifikovaná amylóza a laktóza potřebují ke zformování odpovídajícího výlisku mnohem vyšší lisovací tlaky.

Část studie je také věnována energiím lisování. Autoři zde opět vychází z grafu síla – dráha. Proces lisování lze znázornit následujícím grafem:



Plná čára na obrázku znázorňuje skutečný záznam, čárkovaně jsou vyznačeny pomocné linie, vytvářející trojúhelník. Úsek označený E_1 vyjadřuje energii předlisování, která odpovídá energii vynaložené při lisování na tření. Plocha E_2 představuje energii akumulovanou v tabletě a odpovídá energii spotřebované na vlastní tvorbu tablety. Poslední část grafu, E_3 , vyjadřuje energii uvolněnou z tablety po vylisování. Je to energie, která se spotřebovala během lisovacího procesu a po skončení lisování je z tablety uvolněna.

Bylo zjištěno, že prášek je lehce lisovatelný, jestliže je E_2 dostatečně velká vzhledem k součtu $E_1 + E_3$. Dürr a kol. charakterizují lisovatelnost prášku veličinou EV , která je dána následujícím vztahem.

$$EV = \frac{E_2 \%}{E_1 \% * E_3 \%}$$

Veličina EV se nazývá energetický poměr a je lineárně závislá na tlaku.

Autoři určili na základě tohoto modelu plasticitu (Pl) jednotlivých látek dle vzorce:

$$Pl = \frac{100 * E_2}{E_2 + E_3}$$

Plasticita závisí vždy do jisté míry na lisovacím tlaku, jelikož můžeme vždy určit hranici do které vykazuje daná látka pouze elastické chování. Podléhá-li částice pouze plastické deformaci, dá se snadno lisovat a plasticita této látky je tedy vysoká. Nejvyšší plasticita byla naměřena u mikrokrystalické celulózy, celutabu, fosforečnanu vápenatého,

sprejově sušené laktózy a amylózy. Naopak jako velmi málo plastické suroviny byly popsány krystalická laktóza, křemičitan hořečnatý a manitol.

Práce se zabývá také porozitou jednotlivých látek. Porozita (ε) je definována jako $\varepsilon = \text{zdánlivá hustota} / \text{pravá hustota}$

Abychom dosáhli vhodné porozity tablet, musí být množství dodané energie (E_p) rovno polovině součinu maximální síly horního lisovacího trnu a jeho dráhy. Vyneseme-li graficky $\log \varepsilon = f(E_p)$, dostaneme přímkovou závislost, jejíž strmost vypovídá o snadnosti zvýšení zdánlivé hustoty prášku. Látky s nízkou zdánlivou hustotou, jako jsou fosforečnan vápenatý a křemičitan vápenatý, vyžadují nejvyšší energii. Nároky na jejich tabletování nejsou z tohoto hlediska, stejně jako u derivátů laktózy a amylózy HE 15, uspokojivé. Naopak nejnižší energii potřebují sorbitol, škrob, krystalická laktóza a amylóza V.

Autoři posoudili všechny výhody a nevýhody jednotlivých látek a na základě toho sestavili škálu nejvhodnějších plniv z hlediska lisovatelnosti. Jako nejvhodnější plnivo se celkově jeví mikrokrytalické celulózy. Jako velmi vhodná plniva byly také určeny deriváty laktózy, následované maltodextriny. Vlastnosti ostatních pomocných látek se liší jen málo. Jako látky pro lisování nepříliš vhodné byly určeny manitol, amylóza HE 15, krystalická laktóza, fosforečnan vápenatý a křemičitan vápenatý, který je pro lisování tablet naprosto nevhodný.

2.3. Studium vlastností použitých pomocných látek

Fyzikálními a mechanickými vlastnostmi granulátu laktózy a mikrokrytalické celulózy se zabývala skupina autorů z Farmaceutické fakulty v Japonsku²⁾. Granuláty byly připraveny různými způsoby granulace. Zmíněné parametry byly zkoumány za účelem zjištění jejich vlivu na pevnost tablet získaných lisováním granulátu.

K pokusu byly použity laktóza (Pharmatose, 200M) a mikrokrytalická celulóza (Avicel[®] PH 101). Jako pojivo byl užit polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon 90).

Laktóza byla granulována třemi způsoby. Ve všech případech bylo použito 800 gramů laktózy s přidáním 160 gramů 5% (w/w) vodného roztoku PVP jako pojiva a vlhčiva. Prvním způsobem granulace byla granulace ve fluidní sušárně. Teplota uvnitř sušárny byla 60°C. Roztok pojiva a vlhčiva byl nastříkáván na částice ve vznosu. Získané vlhké granule byly poté sušeny do konstantní hmotnosti při vnější teplotě 50°C.

Druhým způsobem granulování bylo vystírání. Mokrý granulovina byla protlačována skrz síto o velikosti 1 mm. Granule byly následně sušeny při 60°C po dobu tří hodin. Třetím způsobem granulace byla granulace za použití míchadel, resp. vysokorychlostního mixéru. Poté byly granule upraveny na požadovaný tvar ve sferonizéru a sušeny jako v předchozím případě.

U mikrokrystalické celulózy byly použity 3 typy granulace. Při vystírání byla mikrokrystalická celulóza smíchána se stejným množstvím vody a protlačována sítem. Dále byla provedena suchá granulace pomocí kompaktoru při použití lisovacích tlaků 5 a 10 MPa. Brikety byly drceny a odsítovány na požadovanou velikost zrn. Granulace byla prováděna také za pomoci míchadel, tentokrát bez závěrečné úpravy sferonizací.

Jednotlivé granuláty byly hodnoceny mnoha parametry mezi které patří: velikost a tvar granule, hustota granulátu (z objemu a hmotnosti), hustota jedné granule (pomocí porosimetru), test pevnosti jedné granule, test pevnosti granulátu (v obou případech je granulát stlačován mezi dvěma čelistmi), dále pak stupeň stlačení, elastický odskok a radiální síla vyrobených tablet. Ve všech případech byl granulát pozorován také mikroskopem.

Výsledky práce ukazují, že drtivost jednotlivých granulí se zvyšuje se stupněm porozity. Při granulaci pomocí míchadel bylo ve všech případech dosaženo největší kompaktnosti a tvrdosti granulí a tím pádem také nejnižší deformibility a fragmentací. Bylo prověřeno, že pevnost tablet vyrobených z prášku či granulátu závisí u obou zkoumaných látek na použitém lisovacím tlaku. Granule byly lisovány při 50, 100, 150, 200 a 250 MPa. Porozita tablet se při zvyšujícím se lisovacím tlaku u obou látek snižuje. Stejně tak pevnost tablet se zvyšujícím se tlakem výrazně roste, s výjimkou tablet vyrobených z granulátu mikrokrystalické celulózy připraveného granulací za použití míchadel, kde pevnost tablet rostla jen velmi pozvolně. Tablety připravené z mikrokrystalické celulózy mají vzhledem k tabletám z laktózy až na výjimku míchadlové granulace, takřka dvojnásobnou pevnost. Ze stereomikroskopických studií vyplývá, že povrch tablet připravených z prášku mikrokrystalické celulózy je hladký, zatímco tablety připravené z granulátu mají povrch hrubý. Zobrazen byl také vztah porozity a pevnosti tablet. Bylo ověřeno, že v případě všech vzorků laktózy pevnost tablet se zvyšující se porozitou klesá. U vzorků mikrokrystalické celulózy pevnost tablet v závislosti na porozitě klesala dokonce velmi výrazně, samozřejmě až na výjimku vzorků připravených granulací mícháním.

Mikrokrytalická celulóza se používá také k výrobě modifikovaných celulóz. Přípravou, vlastnostmi a tabletováním 2 druhů modifikované celulózy UICEL se zabývá práce amerických vědců Mediny a Kumara⁶⁾.

K přípravě modifikované celulózy UICEL A/102 byly použity mikrokrytalická celulóza Avicel[®] PH 102, roztok hydroxidu sodného, kyselina chlorovodíková a glutaraldehyd. UICEL XL byl připraven z UICELu A/102 naředěním destilovanou vodou a přidáním kyseliny chlorovodíkové a glutaraldehydu. Dále byla použita kyselina stearová jako mazadlo při tabletování. Jako účinné látky tablet byly užity hydrochlorothiazid a ibuprofen. Jako standardy byly použity tablety Oretic[®] a Advil[®] s obsahem výše jmenovaných účinných látek, mikrokrytalické celulózy a dalších látek. Látky byly naváženy a v příslušném poměru míchány na V-mísíči. Tablety byly lisovány na excentrické tabletovače při použití lisovacího tlaku 105 MPa a době lisování 30 sekund. U vyrobených tablet byla změřena pevnost, oděr, váha, tloušťka, obsah účinné látky (HPLC, UV-vis spektrofotometrie), disoluční čas a čas rozpadu.

Z výsledků studie jsou dobře patrné vlastnosti jednotlivých druhů celulózy užitých při tabletování. U tablet s obsahem hydrochlorothiazidu byl průměrný obsah účinné látky v tabletě nejvyšší při použití Avicelu[®] PH 102. Obsah dokonce převyšoval povolené limity v USP. Tento fakt je nejspíše způsoben nízkým tokem této látky a nízkou účinností při míchání. Co se týče tloušťky tablet, oba typy UICELu měly větší tloušťku a to pravděpodobně díky větší elasticitě tohoto materiálu. Tablety s obsahem této látky se také nejrychleji rozpadaly a to již za 25 sekund, zbylým látkám trval rozpad cca 60 minut. Nejvyšší pevnost byla dosažena u tablet tvořených Avicel[®] PH 102, naopak nejnižší pevnost měly komerčně vyráběné tablety Oretic[®]. Všechny tablety s výjimkou tablet s obsahem Avicelu[®] PH 102 uvolnily do 30 minut 100% účinné látky, tablety z Avicelu[®] PH 102 ovšem pouze 23% účinné látky.

V případě tablet s obsahem ibuprofenu byl obsah účinné látky u všech tablet ustanoven na podobných hladinách. Tloušťka komerčně vyráběných tablet Advil[®] byla oproti ostatním dvojnásobná. Tablety vyrobené z UICELu A/102 se rozpadly za 70 s, tablety z UICELu XL za 6-7 minut. Avicel[®] PH 102 se během testovací periody nerozpadl. Nejnižší pevnost jevíly tentokrát opět komerčně vyráběné tablety Advil[®]. UICEL XL a Advil[®] měly v uvolňování účinné látky podobný profil, tablety UICELu A/102 účinnou látku uvolňovaly o trochu pomaleji, nicméně všechny tablety zcela uvolnily účinnou látku do 60 minut. Tablety složené z Avicelu[®] PH 102 uvolnily během jedné hodiny pouze 50% účinné látky.

Jak si můžeme u obou účinných látek povšimnout, užití modifikované celulózy jako pomocné látky v tabletách vede k rychlejšímu uvolnění účinné látky z tablet. Tyto látky by díky svým výhodným vlastnostem mohly plnit účel plniv, pojiv a rozvolňovadel v jednom a to jak ve vysoko-, tak nízkodávkových tabletách.

2.4. Studium ovlivnění pevnosti tablet

Jednou z důležitých charakteristik tablet je jejich pevnost. Pevnost tablet je poměrně snadno ovlivnitelná mnoha jevy a jedním z nich za zabývá také práce švédských autorů Berggrena, Frenninga a Alderborna⁷⁾. Jejich cílem bylo objasnit vliv přidání polyvinylpyrrolidonů a polysorbátu 80 na charakteristiky granulátu laktózy a z něj vyrobených tablet.

K pokusům byl použit monohydrát α -laktózy, polyvinylpyrrolidon s molekulovou hmotností 8200 (PVP 17) a 100000 (PVP 90) a polysorbát 80. Jako vlhčivo byl použit nasycený roztok chloridu hořečnatého a jako sušivo P_2O_5 .

Z látek byl v rozprašovací sušárně vytvořen granulát. Granulována byla buď samotná laktóza, nebo směs laktózy a PVP 17, či PVP 90. Ke třetímu typu granulátu byl přidán ještě polysorbát 80. Granulát byl sušen v exsikátoru po dobu 7 dní, dále pak uchováván 7 dní při pokojové teplotě a dalších 7 dní při teplotě 40°C. Před tabletováním byl granulát hodnocen několika parametry. Byla měřena velikost povrchu pomocí permeamtru, dále pak celková hustota (vypočtena z objemu a hmotnosti granulátu), zdánlivá hustota (stanovena pyknometricky), změny způsobené teplem (kalorimetricky) a obsah vlhkosti. Pro určení množství vlhkosti byl materiál zvážen, sušen v exsikátoru a poté periodicky odebírán a znovu vážen. Obsah vlhkosti byl vyjádřen v procentech jako poměr množství kapaliny k množství pevné suché látky. Tablety byly připravovány na excentrické tabletovačce při použití tlaků 25, 50, 75, 100, 150, 200 a 275 MPa. Při každém tlaku bylo zhotoveno 5 tablet. Matrice byla plněna manuálně a před použitím byla vytřena mazadlem stearanem hořečnatým. U připravených tablet byla hodnocena porozita, pevnost tablet a specifický povrch. Porozita byla vypočtena z hmotnosti, objemu a zdánlivé hustoty. Pevnost tablet byla získána z průměru tablety, její tloušťky a síly potřebné k rozbití tablety. Specifický povrch tablety byl vypočítán z permeability získané pomocí permeamtru.

V neposlední řadě byl u tablet hodnocen také elastický odskok, který byl vypočítán z rovnice:

$$ER = \frac{h_{ej} - h_{p,max}}{h_{p,max}}, \text{ kde}$$

h_{ej} je výška tablety a

$h_{p,max}$ je výška tablety při maximálním tlaku

Autoři studie zjistili, že rozprašovací sušárna vyrábí většinou kulaté částice o průměru 5 – 15 μm . Povrch granulátů se u jednotlivých druhů lišil a závisel vždy na přítomnosti PVP. Povrch granulátu z čisté laktózy byl o mnoho hladší než tomu bylo u všech ostatních. Teplota skelného přechodu byla u všech materiálů podobná, zatímco krystalizační teplota byla podstatně vyšší u čisté laktózového granulátu. Polysobrát 80 neměl v granulátu vliv na teplotu skelného přechodu, ani na vlhkost materiálu. Elastický odskok u tablet připravených za použití tlaku 275 MPa byl přibližně 10% a byl srovnatelný pro všechny ostatní použité materiály. Se zvyšujícím se tlakem rostla také pevnost tablet. Při dosažení tlaku 100 MPa u laktózy a směsi laktózy s PVP 17 a 150 MPa u ostatních materiálů, zůstávala pevnost tablety se zvyšujícím se tlakem stejná. Jedinou výjimkou byla směs laktózy, PVP a polysorbátu, kdy pevnost tablet stále stoupala.

Citlivost pevnosti tablet maltodextrinu k lisovacímu tlaku a lisovací rychlosti popisuje studie autorů Peralese, Ruize, Antequery a Ballesterose⁸⁾ z farmaceutické fakulty Univerzity v Seville..

Autoři v této práci využili vlastní vyvinutou, dříve publikovanou metodu. Tablety byly prověřovány pomocí tzv. metody měření pevnosti vtiskem (indentation hardness). Při této metodě se používá diamant vybroušený do tvaru jehlanu s úhlem 136°, kterým se pod zvoleným tlakem vtlačuje do materiálu otisk. Vtlačené otisky jsou geometricky identické v závislosti na použitém tlaku, dále je hloubka vtlačeného otisku závislá také na pevnosti (tvrdoosti) materiálu. Tato metoda se v předchozích pracích těchto autorů ukázala jako vhodná a byla tedy použita i v této studii. Jako další metoda určování citlivosti tablet k rychlosti namáhání byl použit Heckelův vztah.

Ve studii byly použity dvě pomocné látky určené k lisování a to Maltodextrin Maltrin[®] M 510 a Maltodextrin Maltrin[®] QDM 500. U obou prášků byla změřena pravá hustota pomocí heliového pyknometru.

Množství prášku dostačující k výrobě tablet známé tloušťky při nulové teoretické porositě bylo odděleně zváženo a manuálně plněno do matrice. Ploché výlisky byly připraveny při pěti odlišných lisovacích tlacích mezi 0 a 150 MPa. Před každým tabletováním byla matrice vytřena mazadlem 5% w/v roztokem kyseliny stearové v chloroformu. Lisování bylo prováděno za použití testovacího přístroje Zwick 3212 napojeného na počítačový program. Za účelem zvolení vhodného tlaku pro vtlačení otisku (Vickers indentation) v tabletě byly provedeny předběžné testy lisování. Zvolená vhodná síla byla 9,8 N a kontaktní čas byl určen na 10 sekund. Bylo vtlačeno 5 otisků diamantového jehlanu na horním i na spodním povrchu tablety a dva otisky po stranách tablety.

Při použití metody měření pevnosti tablet vtiskem (indentation hardness) se, jak bylo předpokládáno, průměr vtisku snižoval a tvrdost tablety zvyšovala se zvyšujícím se použitým lisovacím tlakem. Vliv námahové rychlosti byl výrazný především u Maltrinu[®] QDM 500, takřka žádný vliv neměl tento faktor na Maltrin[®] M 510. Nejužívanějším vztahem mezi relativní hustotou a použitým lisovacím tlakem je Heckelova rovnice. V práci jsou ukázány jednotlivé parametry získané při lisování tablety v matrici a po vyjmutí tablety z matrice. Parametry Heckelovy rovnice jsou vždy více závislé na cyklu lisování – dekomprese, než na velikosti matrice. Po vyjmutí tablety z matrice můžeme pozorovat snahu o roztahování tablety. Z výsledků této metody můžeme z tabulek a grafů rozpoznat, že obě pomocné látky nevykazují takřka žádnou citlivost k rychlosti namáhání, tvar Heckelovy křivky se u obou látek mění v závislosti na lisovací rychlosti jen málo.

Ve studii byla také použita rovnice této skupiny autorů publikovaná v předešlé práci:

$$\ln\left(1 - \frac{HV}{HV_{\max}}\right) = \gamma P_a D_r, \text{ kde}$$

HV je deformační pevnost (Vickers hardness),

HV_{\max} je kompatibilita,

P_a je použitý lisovací tlak pro tvorbu tablet,

D_r je relativní hustota.

K určení lisovacího parametru γ je třeba získat HV pro každou látku při vysokém lisovacím tlaku. Hodnota HV_{\max} , která ukazuje na maximální pevnost, se u obou látek při jednotlivých rychlostech lisování příliš nelišila, stejně jako jiné lisovací charakteristiky, z čehož můžeme usuzovat, že oba materiály se deformují převážně plasticky.

Z výsledků jednotlivých metod můžeme nicméně vidět, že Maltrin® QDM 500 je na použitém druhu stresu více závislý materiál než M 510.

Práce holandských autorů Maarschalka, Zuurmana, Vromanse, Bolhuise a Lerka⁹⁾ zkoumá pevnost, deformace, porozitu a rozpínavost tablet na sorbitolu.

V práci byl jako výchozí materiál použit sprejově sušený sorbitol. Všechny frakce byly získány mletím prášku na Fritschově mlýnu a prosívány sítím. Byla také měřena průměrná velikost částic na příslušném analyzátoru a vypočítán specifický povrch částic. Hustota materiálu byla měřena při 22°C pomocí heliového pyknometru. Jednotlivé výlisky o průměru 13 mm vážily 500 mg a byly připraveny na vysokorychlostním simulátoru lisování. Lisovací tlaky se pohybovaly mezi 5 a 350 MPa.

Vzorky byly testovány pomocí dynamicko-mechanické analýzy (DMA). Metoda se zabývá charakterizací deformačních vlastností materiálů pomocí dvou parametrů. Prvním je Youngův modul pružnosti (E), který kvantifikuje tuhost materiálu a je určen poměrem maximálního stresu (σ_{max}) a maximální deformace (γ_{max}).

$$E = \frac{\sigma_{max}}{\gamma_{max}}$$

Druhým parametrem je tlumivost, která kvantifikuje viskoelasticitu a je určena jako tangens fázového posunu - $\tan(\delta)$. Fázový posun najdeme na křivce deformace, která má sinusový tvar. Mezi napětím a použitým tlakem existuje tedy na této křivce fázový posun (δ). U kompletně viskózních materiálů je $\delta = \frac{1}{2}\pi \text{ rad}$, u kompletně elastických materiálů je $\delta = 0$ a u materiálů s viskoelastickým chováním $\delta = 0 - \frac{1}{2}\pi \text{ rad}$.

Z důvodu existence fázového posunu, můžeme Youngův modul pružnosti (E) rozdělit na zásobní modul (E') a úbytkový modul (E'').

$$E = \sqrt{E'^2 + E''^2}$$

Tlumivost má k těmto dvěma modulům následující vztah:

$$\tan(\delta) = \frac{E''}{E'}$$

Lisování probíhalo za použití třech lisovacích rychlostí (3, 30 a 300 mm/s). Spodní lisovací trn byl stacionární a doba lisování byla vždy 10 sekund. Před lisováním byla matrice vždy vytřena mazadlem stearanem hořečnatým. Po 16 hodinách od vyjmutí z matrice byly měřeny hmotnost, rozměry a pevnost tablet.

Z určování deformací testovaného materiálu můžeme vidět, že Youngův modul pružnosti se zvyšuje se vzrůstající mírou deformací a snižující se velikostí částic. Byl sestaven graf závislosti tlaku na deformacích, jehož křivka je křivkou charakteristickou pro viskoelastické materiály. Při vysokém tlaku dosahuje křivka maximální výšky a za tímto bodem se již materiál chová spíše viskózně než elasticky. Autoři také zjišťovali vztah mezi lisovací rychlostí a pevností tablety a dospěli k jednoznačnému závěru, že pevnost tablet s lisovací rychlostí roste. Mezi pevností a velikostí částic nebyl naopak zjištěn vztah žádný. Ze zmiňované křivky vypočítali autoři také množství uchované elastické energie a došli k závěru, že se vzrůstající rychlostí lisování dochází také ke zvyšování množství elastické energie.

Autoři se v práci zabývají také porozitou tablet. Byla vypočítána rozpínavost tablety ($\Delta\varepsilon$) dle vzorce:

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{\min}, \text{ kde}$$

ε je porozita tablet po relaxaci a

ε_{\min} je minimální tlakem dosažitelná porozita

Rozpínavost tablety se vzhledem k lisovacím tlakům jevila při pokusech stále konstantní. Zvyšující se rozpínavost vykazovaly ovšem výlisky se zvyšující se rychlostí lisování. Za hnací sílu rozpínání tablety je považována elastická energie nashromážděná v tabletě. Čím více je nashromážděno energie v tabletě, tím více se bude tableta také rozpínat. Bylo také zjištěno, že tablety lisované z malých částic mají větší rozpínavost než tablety vylisované z částic větších. Proporční konstanta mezi rozpínavostí a uchovanou energií se nazývá expanzní kapacita a klesá tedy se zvyšující se velikostí částic.

Vztah pevnosti tablet a porozity byl pozorován na reprezentativním vzorku sorbitolu o velikosti částic 75 – 106 μm . Se zvyšující se porozitou se pevnost tablet, jak bylo předpokládáno, snižuje, zajímavé je ovšem, že tento fakt je zcela nezávislý na rychlosti lisování.

Studie britských technologů Larhriba a Wellse¹⁰⁾ objasňuje vliv směsí plastického a křehkého materiálu na pevnost tablet. Tato studie také naznačuje problematiku energií lisování.

V této práci autoři použili polyethylenglykol (PEG) a dihydrát fosforečnanu vápenatého (DCP). Obě látky byly podrobeny sítové analýze a následně použita frakce 250 – 355 μm . Prášky byly sušeny do obsahu vlhkosti méně než 0,3% w/w. Byly vytvořeny směsi DCP s příměsí 0, 20, 40, 60, 80 a 100% PEG. U obou látek byly změřeny

pravé hustoty a z nich vypočítány hustoty směsí. Látky byly lisovány na vysokorychlostním lisovacím simulátoru. Tablety byly lisovány rychlostí 10 mm/s za použití lisovacích tlaků 41, 82, 123 a 164 MPa. Před každým lisováním byla matrice vyčištěna a vymazána roztokem stearanu vápenatého v chloroformu. 24 hodin po vyjmutí tablety z matrice byla měřena její tloušťka, průměr a pevnost. Ze získaných údajů autoři vypočetli porozitu (ε) dle vzorce:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{V_0}{V}\right) * 100$$

V je objem tablety a

V_0 je objem materiálu při nulové porozitě.

U tablet lisovaných při tlaku 164 MPa ze směsi 60% PEG a 40% DCP byla provedena skenovací elektronová mikroskopie. Tableta byla rozpuštěna v 95% ethanolu a po jejím rozpadu byla měřena velikost částic suspenze a následně porovnávána s velikostí částic původních. V porovnání s ostatními vzorky vykazuje čistý PEG při jakémkoliv lisovacím tlaku nejnižší porozitu. PEG je velmi plastický materiál a jeho příměs do směsi vede k vzrůstu lisovatelnosti a snižování porozity. Se zvyšujícím se obsahem PEG v tabletách roste také jejich pevnost. Maximální pevnosti bylo dosaženo u směsí obsahujících 40 – 80% PEG v závislosti na použitém lisovacím tlaku. Při použití lisovacího tlaku mezi 41 a 123 MPa byly nejpevnější tablety s obsahem 80% PEG, tablety vyrobené při tlaku 164 MPa měly nejvyšší pevnost při obsahu PEG mezi 40 – 80%. Při vyšším obsahu PEG se pevnost tablet snižovala. Směsi obsahující malé množství PEG jsou méně lisovatelné a vyžadují k dosažení vhodné pevnosti vyšší lisovací tlak. Tablety lisované z čistého DCP měly v porovnání s ostatními velmi nízkou pevnost.

Autoři se zabývali také vztahem energií a lisovacího tlaku. Hrubá energie je energie tablety zahrnující tření o stěnu matrice a energii plastickou a elastickou. Jak bylo předpokládáno, zvýšení lisovacího tlaku vede k růstu celkové energie tablety. Při nižších lisovacích tlacích (41 – 82 MPa) dochází k nárůstu celkové energie v závislosti na obsahu PEG. V této oblasti byla většina energie použita na deformaci částic a tvorbu nových vazeb, což se promítá také v nízké hladině elastické energie a vysoké hladině energie plastické. Po překročení hranice 82 MPa dochází k nárůstu celkové a plastické energie nejvíce u tablet s nejnižšími obsahy PEG. Energie elastická u všech vzorků se zvyšujícím se tlakem roste.

Efektivita použité práce může být vyjádřena poměrem práce nutné k trvalé deformaci a plastické energie. Bylo zjištěno, že nejméně energie na tvorbu tablet o vhodné pevnosti vyžaduje směs obsahující 80%PEG a 20% DCP.

Závěrem práce lze zhodnotit, že použití směsi křehkého materiálu (DCP) a plastického materiálu (PEG) ve vhodném poměru vede k tvorbě tablet s výhodnějšími vlastnostmi než v případě materiálů samotných.

2.5. Studium energií lisování tablet

Další důležitou charakteristikou lisování jsou energie tablet. Práce autorů Olma a Ghalho^[11] z Univerzity v Puerto Ricu hodnotí kompatibilitu a energie zahrnuté v různých fázích lisovacího procesu. Krom toho se zabývá také zjišťováním mechanismů deformace tablet připravených přímým lisováním, či pomocí vlhké granulace.

V práci byly použity následující suroviny: theofylin (jako model účinné látky), Emdex (dextráty), Maltrin M 510 (granulovaný maltodextrin) a mazadlo stearan hořečnatý. Pro pokusy byly použity čtyři formulace tablet, dva druhy byly připraveny přímým lisováním částic a dva pomocí vlhké granulace. Směs obsahovala 10% w/w theofylinu, 89,5% Emdexu či Maltrinu M 510 a 0,5% w/w stearanu hořečnatého. Všechny materiály byly prosívány sítem o velikosti č.:12 a mazadlo stearan vápenatý sítem o velikosti č.: 30. Vlhká granulace směsi s Emdexem byla prováděna pomocí speciálního mixéru přidáním 120 ml destilované vody a následným protlačováním sítem o velikosti ok č.:12. Granulát byl sušen při teplotě 44°C po dobu 15 hodin. Závěrečný obsah vlhkosti granulí byl 8,2% a průměr částic 220 μ m. Při přípravě granulátu Maltrinu M 510 byla voda přidávána po kapkách po dobu 256 minut, jelikož náhlé přidání většího množství tekutiny vedlo k tvorbě aglomerátů. Celkem bylo přidáno 262,61 ml destilované vody. Granulace byla provedena stejným způsobem jako v předchozím případě. Celkový závěrečný obsah vody v granulích byl 4,4% a průměrná velikost částic byla 174 μ m.

Tablety o hmotnosti 450 ± 5 mg byly lisovány při čtyřech různých lisovacích silách. Během lisování byly zaznamenávány následující informace: síla a dráha spodního a horního lisovacího trnu, ejekční síla, tloušťka tablety uvnitř matrice, třecí práce, elastická práce a celková práce.

Mez pevnosti tablet (T_s) byla vypočítána dle vztahu:

$$T_s = \frac{2F_c}{\pi DH}, \text{ kde}$$

H je tloušťka tablety,

D je průměr a

F_c je síla deformace.

Výsledné naměřené síly a práce jsou ve studii přehledně zpracovány do tabulek, ze kterých vyplývá, že tablety s Emdexem lisované přímo, vykazovaly v porovnání s vlhkou granulací vyšší lubrikační koeficient a nižší třecí a elastickou práci. Naopak tablety obsahující Maltrin M 510 připravené pomocí vlhké granulace měly jak třecí, tak elastickou práci nižší, než v případě přímého lisování. Třecí síly u Emdexu připraveného vlhkou granulací a Maltrinu M 510 byly výrazně nižší než u ostatních. Přímou lisované tablety Emdexu mají nejvyšší lubrikační koeficient a nejnižší elastickou práci, což indikuje nejvyšší stupeň lubrikace a nejmenší uschovanou elastickou energii.

Jelikož byla objevena dobrá korelace mezi mezí pevnosti a celkovou prací, sestrojili autoři graf závislosti těchto dvou veličin. Je patrné, že se vzrůstající celkovou prací roste také mez pevnosti všech formulací tablet. Nejvíce ovšem roste pevnost v případě přímo lisovaného Emdexu. U Maltrinu M 510 roste mez pevnosti u přímo lisovaných tablet s celkovou prací také rychleji než v případě vlhké granulace, změna ale není již tak markantní jako u Emdexu. Celkově bylo zjištěno, že formulace Emdexu vykazují větší množství energie pro plastickou deformaci a mezičásticové vazby než Maltrin M 510.

Další sledovanou závislostí byl vztah mezi třením o stěny matrice a lisovací silou. U všech formulací docházelo k růstu tření s nárůstem lisovací síly. Nejnižší tření bylo pozorováno opět u přímo lisovaného Emdexu. Autoři sledovali také mez trvalé deformace jednotlivých formulací tablet. Maltrin M 510 připravený vlhkou granulací má nižší mez trvalé deformace než tablety stejné látky připravené přímým lisováním. Vlhká granulace vytváří měkký, více plasticky deformovatelný materiál, který je snadněji lisovatelný při nízkých lisovacích silách. Naopak tablety Emdexu připravené vlhkou granulací mají vyšší mez trvalé deformace a vyžadují vyšší lisovací sílu k vytvoření tablety. Vlhká granulace zde vyúsťuje ve tvorbu bariéry ve vnitročásticových vazbách a je tedy následně třeba větší lisovací síla. Tato formulace podléhá také zčásti fragmentaci, na rozdíl od přímo lisovaných tablet Emdexu, které se deformují převážně plasticky.

Celkově můžeme pozorovat, že dominantním mechanismem lisování je u Maltrinu M 510 plastická deformace. U tablet zhotovených vlhkou granulací této látky došlo oproti

přímému lisování ke zvýšení plastické deformace a mechanické pevnosti. U tablet připravených pomocí vlhké granulace Emdexu tomu bylo naopak.

Další práce hodnotící energii lisování je studie amerických autorů Katikaneniho, Upadrashteho, Rowlingse, Neaua a Hilemana¹²⁾. Na vzorku ethylcelulózy autoři kromě zmiňovaných energií hodnotili také vliv velikosti částic, lisovací rychlosti a přítomnosti mazadel na vlastnosti tablet této látky během tabletování.

Ve studii byla použita ethylcelulóza podrobená síťové analýze. Hodnoceny byly frakce o velikosti 420 – 840, 250 – 420, 177 – 255, 144 - 177 a 104 – 144 μm . K určování lisovacích rychlostí a vlivu mazadel byla použita frakce 250 – 420 μm . Jako mazadla byly použity stearan hořčnatý a glycerol behanát. Ethylcelulóza byla míchána společně s mazadly 5 minut v jedolitrovém dvouválcovém mísiči. Koncentrace stearanu hořčnatého byla od 0 do 0,5% a glycerol behanátu od 0 do 1,5%. Pro hodnocení velikosti částic a rychlosti lisování nebyla užitá žádná mazadla. Lisovací síla se pohybovala v rozmezí 2 – 12 kN ve 2 kN odstupech. Při hodnocení velikosti částic a vlivu mazadel byla užitá lisovací rychlost 20 tablet za minutu. Při sledování lisovací rychlosti se rychlost měnila od 10 do 50 tablet za minutu.

U tablet byla měřena hustota pomocí heliového pyknometru, dále pak lisovací síla a porozita, které byly určeny pomocí Heckelova lisovacího modelu:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A, \text{ kde}$$

D je relativní hustota,

$(1 - D)$ vyjadřuje množství pórů,

P je použitý tlak a

K a A reprezentují konstanty.

Graf závislosti $\ln(1/(1-D))$ na P je označován jako Heckelův diagram. Z lineární části tohoto grafu lze určit konstanty K a A jako sklon a pozastavení křivky. Oblast linearit většinou najdeme až při vyšších tlacích. Převrácená hodnota K , tj. $1/K$ vyjadřuje lisovatelnost.

Během lisování byla určena křivka síla – dráha a z ní byly získány elastická a celková práce. Elastická práce je energie dodaná kompaktní hmotou lisovací hlavě během dekompresní fáze. Celková práce je energie permanentně dodávaná do tabletovaného materiálu. Elastická práce byla vyjádřena procentuálně jako podíl práce celkové. Ve

studiích mazadel byl sledován lubrikační poměr (R), což je poměr maximální síly dolního a horního lisovacího trnu. Od každého vzorku bylo tabletováno a hodnoceno 5 tablet.

Výsledky práce ukazují, že z částic o menší velikosti lze formovat tvrdší tablety. Dále bylo zjištěno, že porozita výsledné tablety je vždy závislá na porositě výchozí látky a její plastické deformaci. Se snižující se velikostí částic také klesá relativní počáteční hustota. Celková a elastická práce se zvyšují se zvyšující se lisovací silou. Při každém lisovacím tlaku nejmenší částice produkují největší plastickou práci a nejmenší práci elastickou. Z výsledků je také patrné, že se snižující se velikostí částic celková energie roste a procenta elastické práce klesají, což ukazuje na vysokou tažnost materiálu.

Charakteristiky lisovací rychlosti byly získány při tabletování ethylcelulózy o velikosti částic 250 – 420 μm , při použití lisovací síly 10 kN. Vzrůst lisovací rychlosti z 10 na 50 tablet za minutu způsobil 10% pokles pevnosti tablet. Souhrn celkové a elastické energie byl při všech lisovacích rychlostech relativně konstantní. Se vzrůstající lisovací rychlostí se elastická energie téměř zdvojnásobila, oproti tomu celková energie odpovídajícím způsobem klesala.

Ve studii byl sledován vliv mazadel na pevnost tablet. Po přidání mazadel došlo v obou případech k poklesu pevnosti tablet, přičemž tablety byly více citlivé na přidání stearanu hořečnatého než glycerol behanátu. U směsi s přídatkem stearanu hořečnatého došlo tedy se zvyšující se koncentrací mazadla k velmi výraznému poklesu pevnosti, oproti tomu u tablet s přídatkem glycerol behanátu, klesala pevnost jen pozvolna. Přidání obou druhů mazadel vedlo ke zvýšení elastické povahy práškové směsi. Stearan hořečnatý vedl k většímu vzrůstu elastického charakteru než tomu bylo v případě glycerol behanátu.

2.6. Studium pomocných látek zlepšujících vlastnosti tablet

Studie skupiny španělských vědců¹³⁾ se zabývá již hlouběji vlivem mazadel na tření a soudržnost tablet. Autoři srovnávali několik druhů mazadel na vlastnosti tablet maltodextrinu.

V této studii byly pro přímé lisování použity maltodextriny Maltrin M 150 a Maltrin M 510. Jako mazadla byly užity 3 druhy látek – stearan hořečnatý, stearan-fumarát sodný (PRUV[®]) a glycerolester kyseliny palmitostearové (PRECIROL[®]) Látky byly míchány ve dvou různých mísících intervalech (2 a 10 minut) ve třech odlišných koncentracích (0,5, 1

a 2%) mazadel. Třecí parametry směsí byly určeny s využitím excentrické tabletovačky. Matrice byla plněna manuálně. Lisování bylo prováděno při třech různých tlacích – 50, 100 a 200 MPa.

Ve studii byla užitá následující nomenklatura: A (0,5%, 2 min.), B (0,5%, 10 min.), C (1%, 2 min), D (1%, 10 min.), E (2%, 2 min.) a F (2%, 10 min.). Lisování probíhalo při tlacích: 200, 100 a 50 MPa.

Z výsledků práce autorů je patrné, že tablety samotné M 510 vykazovaly menší tření než tablety M 150. Rozdíl mezi těmito látkami není ovšem statisticky významný. U látek byla měřena také plasticita. Z těchto dvou látek bez použití mazadel měl větší plasticitu M 510.

Tablety M 150 bez použití mazadel nebylo možné při zmíněných podmínkách díky vysokému tření a adhezi zkoumat. Referenční série měření byla tedy získána pouze pro M 510. Nejnižšího tření bylo dosaženo u M 510 s přidáním PRUV. U M 150 bylo nejnižšího tření dosaženo po přidání stearanu hořečnatého. Nejnižší index soudržnosti tablet u obou maltodextrinů byl dosažen přidáním PRECIROLu.

Po přidání stearanu hořečnatého v nižší koncentraci došlo při kratším čase míchání u obou maltodextrinů ke statistickému zvýšení indexu soudržnosti. Přidání PRUVu zapříčinilo naopak snížení indexu soudržnosti v obou případech. Co se týče časů míchání, se zvyšujícím se časem, docházelo ke snižování indexu soudržnosti tablet.

Z výsledků plyne, že vliv přidání mazadel nezávisí pouze na jejich vlastnostech, ale také na charakteru pomocných látek. Vždy je také velmi důležité určit optimální čas míchání a koncentraci mazadel.

Další skupinou látek ovlivňující vlastnosti granulátů či tablet jsou plastifikátory. Těmito látkami se zabývala skupina vědců Hardyho, Cooka a Melia z Velké Británie¹⁴⁾. Autoři sledovali vliv různých plastifikátorů na lisovací charakteristiky vysokomolekulární hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC).

K pokusům byla použita hydroxypropylmethylcelulóza HPMC USP 2208. Jako pomocné látky sloužily sprejově sušená laktóza, polyvinylpyrrolidon PVP-40 a stearan hořečnatý. Byly použity čtyři druhy plastifikátorů: propylenglykol, glycerol, dibutylsebakát a triacetin. Jako léčivo byl do tablet použit chlorpheniramin maleát.

V celé studii byly použity částice HPMC o velikosti 63 – 90 μm . Autoři připravili dvousložkovou směs přidáním 0,75 g plastifikátoru k 3,75g prášku HPMC a důkladným

promícháním. Vzorky směsi byly lisovány do destiček o velikosti 17 x 5 mm a tloušťce 2 mm při tlaku 110 MPa, za účelem měření teploty skelného přechodu. Dále byl připraven granulát pro tabletování v dávkách po 100 gramech vlhkou granulací. Formulace k lisování obsahovala chlorpheniramin maleát (70% w/w), HPMC (15% w/w) a sprejově sušenou laktózu (q.s.) s PVP a steanem hořečnatým přidanými později. HPMC byla neplastifikovaná, či plastifikovaná výše zmíněnými látkami. Léčivo, HPMC a laktóza byly promíchávány za sucha a poté granulovány za vlhka pomocí PVP K40 a ethanolu 95% jako vlhčiva. Granule byly sušeny přes noc v 1 mm vrstvě a míchány s přidavkem 1% stearanu hořečnatého.

Zkoušky lisování probíhaly na lisovacím simulátoru napojeném na vhodnou výpočetní techniku. Výlisky měly váhu 240 mg a byly připraveny při lisovacích rychlostech 3 a 100 mm/s. U jednotlivých vzorků byla měřena mez trvalé deformace (z hustoty a lisovacího tlaku), vnímavost k rychlosti namáhání (z meze trvalé deformace a lisovací rychlosti), plastická energie (z grafu síla-dráha), rozpínavost (měřením tloušťky) a pevnost tablet (z plastické deformace).

V první řadě se autoři zabývali vlivem plastifikace na deformační charakteristiky HPMC. Směs HPMC a propylenglykolu vykazovala nejvyšší redukci meze trvalé deformace a nejvyšší vzrůst vnímavosti k rychlosti namáhání. Mez trvalé deformace byla snížena o 26 - 32% vzhledem k hodnotám neplastifikované HPMC. Snížením teploty skelného přechodu o 137°C můžeme propylenglykol považovat za nejúčinnější z řady zmíněných plastifikátorů. U směsi HPMC a glycerolu byl pozorován pokles meze trvalé deformace o 30% a snížení teploty skelného přechodu o 68°C. Tento fakt indikuje tedy značný stupeň plastifikace, ale ukazuje, že glycerol je slabším plastifikátorem než propylenglykol. Toto tvrzení je podpořeno tím, že vnímavost k rychlosti namáhání byla takřka nerozeznatelná od neplastifikované HPMC. Aby byla HPMC efektivně plastifikována, měl by plastifikátor vykazovat jistou strukturní podobnost s HPMC. Podobnost těchto polyolů s hydroxylovanou kostrou a hydroxypropylovými zbytky HPMC tedy zřejmě odůvodňuje jejich plastifikační schopnosti. Naopak vliv dibutyl sebakátu a triacetinu na mechanické vlastnosti HPMC byly značně rozdílné. Dibutyl sebakát snižuje mez trvalé deformace stejně efektivně jako propylenglykol, ale teplotu skelného přechodu pouze o 10%. Triacetin redukuje mez trvalé deformace dokonce o 40 – 50%, ale na teplotu skelného přechodu nemá vliv žádný. Vnímavost k rychlosti namáhání obě látky dokonce snižují. Obě tyto látky se tedy projeví jako špatné plastifikátory HPMC. Vhodnost

hydrofilních hydroxylových skupin polyolů ukazuje, že deformační charakteristiky HPMC jsou ovlivněny právě interakcemi hydroxylových skupin.

Dále byl pozorován vliv lisovacího tlaku na plastickou energii u HPMC plastifikované a neplastifikované. Jak data ukazují, při lisovacích tlacích nad 35 MPa byla u plastifikované HPMC třeba nižší plastická energie než u HPMC neplastifikované. Zde se projevovaly všechny plastifikátory víceméně stejně.

Autoři dále pozorovali vliv plastifikátorů na pevnost a rozpínavost tablet po lisování. V případě neplastifikované HPMC se pevnost tablet zvyšuje s rostoucím lisovacím tlakem po celou dobu pokusu. Plastifikovaná HPMC se chová zcela jinak. Při tlaku nižším než 70 MPa, směs HPMC a propylenglykolu dává vzniknout tvrdším tabletám než jak tomu je u samotné HPMC, zatímco při vyšších lisovacích tlacích pevnost dosahuje svého maxima okolo 3MPa a dále se již nezvyšuje. Kombinace HPMC s glycerolem, dibutyl sebakátem a triacetinem vyústí ve výlisky s velmi nízkou pevností. Tablety se po vylisování většinou rozpínají, což vždy souvisí s uvolněním elastické energie a oslabení vnitročásticových vazeb v mikrostruktuře tablety. Tento fakt významně přispívá ke snižování pevnosti tablet. Z grafu závislosti lisovacího tlaku na rozpínání tablety je patrné, že HPMC plastifikovaná propylenglykolem má nižší rozpínavost než HPMC neplastifikovaná. Ostatní plastifikátory rozpínavost tablet spíše zvyšovaly.

Z výsledků práce těchto autorů je jasně vidět, že nejvhodnějším plastifikátorem pro vysokomolekulární HPMC je propylenglykol. Přestože tablety obsahují pouze 15% této látky, bylo díky propylenglykolu dosaženo výrazně lepších vlastností lisování.

2.7. Vliv velikosti částic a molekulové hmotnosti užití látky

Na pevnost a další vlastnosti tablet má často výrazný vliv také velikost částic dané látky. Cílem práce autorů Nokhodchiho, Rubinsteina a Forda¹⁵⁾ bylo určit vliv různých velikostí částic hydroxypropylmethylcelulózy 2208 o různých viskozitních stupních na vlastnosti při lisování.

K pokusům byly použity různé viskozitní stupně hydroxypropylmethylcelulózy (HPMC) 2208 (HPMC K 100, HPMC K4M, HPMC K15M a HPMC K 100M). Od každého druhu HPMC 2208 bylo síťováním na třepačce získáno 5 frakcí o různé velikosti

částic (<45, 45 – 125, 125 – 180, 180 – 250, 250 – 350). Jednotlivé frakce byly sušeny při 70°C pět dní před jejich použitím.

Lisování probíhalo na simulátoru lisování s plochými lisovacími trny. Od každé velikostní frakce a viskozity byly vylisovány 4 tablety. K přípravě jedné tablety bylo použito 400 mg suroviny a lisováno silou 10 kN. Před každým lisováním byla matrice vyčištěna a vymazána roztokem stearanu vápenatého v acetonu.

U tablet bylo měřeno také množství plastické a elastické energie vytvořením závislosti lisovacího tlaku na dráze lisovacího trnu. Pomocí rozdělení grafu na několik částí získáme plochy pod jednotlivými částmi grafu a z nich pak můžeme usuzovat na energii celkovou, plastickou i elastickou. U výlisků byla zjišťována pomocí vhodného přístroje jejich pevnost a byly také hodnoceny pomocí Heckelovy rovnice. Následně byl vypočítán také elastický odskok (*ER*) a to pomocí vztahu:

$$ER = \left[\frac{(H_t - H_m)}{H_m} \right] * 100, \text{ kde}$$

H_m je výška tablety při maximálním lisovacím tlaku a

H_t je výška tablety 24 hodin po vyjmutí z matrice.

Z tabulky měření vlivu viskozity a velikosti částic na pevnost tablet můžeme vidět, že mezi jednotlivými druhy HPMC jsou výrazné rozdíly. Se zvyšující se viskozitou od HPMC K 100 přes HPMC K4M do HPMC K 15M pevnost tablet stoupala, s výjimkou frakce 250 – 350 μm , kde nebyl žádný statistický rozdíl u HPMC K15M a HPMC K 100M. Pevnost tablet obsahujících malé částice (<45, 45 – 125 μm) HPMC K 100 a HPMC K4M byla statisticky stejná a významně vyšší než tablet HPMC K15M a HPMC K100M obsahující stejné velikostní frakce. Paradoxně pevnost tablet o velikosti částic 250 – 350 μm HPMC K100 a HPMC K 100M je statisticky vyšší než stejné frakce HPMC K4M a HPMC K15M. U jakékoliv velikosti částic měly výlisky z nejnižšího viskozitního stupně (HPMC K100) nejvyšší pevnost, naopak nejnižší pevnost měly tablety HPMC K 15M a HPMC K100M. Z těchto výsledků je zřejmé, že zhutňování polymeru je nejméně náročné při nejnižším viskozitním stupni HPMC. Velikost částic se ukázala také jako jeden z nejdůležitějších faktorů, které ovlivňují pevnost tablet. Se snižující se velikostí částic se tedy zvyšuje pevnost výlisků všech viskozitních druhů.

Velikost částic neměla s výjimkou HPMC K100M na mez trvalé deformace takřka žádný vliv. V případě HPMC K100M se mez trvalé deformace snižovala se zvyšující se velikostí částic. Toto chování lze očekávat u látek, které deformují kombinací fragmentace

a plastické deformace. Chování HPMC K100M můžeme tedy v tomto případě přirovnat k laktóze, zatímco ostatní viskozitní stupně HPMC spíše k mikrokrystalické celulóze.

Autoři se zabývali také vlivem velikosti částic na elastický odskok a došli k závěru, že elastický odskok roste se zvyšující se velikostí částic a je takřka nezávislý na druhu HPMC. Bylo zjištěno, že velikost částic má také vliv na plastickou energii. Tato energie se s nárůstem velikosti částic snižuje. Menší velikostní frakce HPMC také tvoří celkově slabší tablety. Korespondující vzrůst plastické energie indikuje tedy vyšší náchylnost menších částic k plastické deformaci. Výjimku tvoří opět HPMC K100M, u které byla velikost plastické energie zcela nezávislá na velikosti částic. Naopak energie elastická se zvyšující se velikostí částic roste a to u všech viskozitních stupňů HPMC, kromě HPMC K100. Tento fakt je pravděpodobně způsoben snižujícím se počtem interakcí mezi částicemi.

Z těchto výsledků vyplývá, že HPMC K100 o nejnižší velikosti částic (<45 μ m) je ve srovnání s ostatními, nejnadhěji lisovatelnou látkou. Studie dále upozorňuje na důležitost velikosti částic pro charakteristiky procesu lisování. Pevnost tablet, plastická a elastická energie a elastický odskok jsou výrazně ovlivněny velikostí částic látky. HPMC K100 a HPMC K4M se díky své pevnosti projeví jako látky vhodné pro použití v systémech s prodlouženým uvolňováním. Jedinou nezávislou veličinou na velikosti částic byla plastická energie HPMC K100M a elastická energie je naopak nezávislá na viskozitním stupni HPMC.

Jednotlivé druhy látek se kromě velikosti částic mohou odlišovat také molekulovou hmotností. Klasickým příkladem této skupiny látek jsou polyethylenglykoly, kterými se zabývala také práce britských autorů Larhriba, Wellse a Rubinsteina¹⁶⁾. Autoři zkoumali vliv lisovacího tlaku a lisovací rychlosti na celkové vlastnosti polyethylenglykolů o různých molekulových hmotnostech.

K pokusům byly použity vzorky polyethylenglykolu (PEG) s průměrnou molekulovou hmotností 1500, 4000, 6000, 10000, 20000 a 35000. Všechny vzorky byly mlety a podrobeny síťování o velikosti ok 250 – 355 μ m. Kvůli nízkému bodu tání PEG (48 - 67°C) byla použita nízká teplota sušení 37°C. U vzorků byla měřena hustota pomocí pyknometru.

K lisování byl použit lisovací simulátor s plochými lisovacími hlavami. Od každé molekulové hmotnosti PEG bylo užito 0,4 g. K charakterizaci lisovací rychlosti byl lisovací tlak držen na konstantní hodnotě 82 MPa, lisovací rychlosti byly 10, 50, 100, 200 a 300 mm/s. Při lisovací rychlosti 10 mm/s byly použity lisovací tlaky 41, 82, 123 a 164

MPa. Před každým lisováním byla matrice vyčištěna a vymazána mazadlem kyselinou stearovou.

U tablet byl proveden test pevnosti za použití k tomu určeného testovacího přístroje. Tloušťka a poloměr tablety byly, stejně jako test pevnosti, provedeny 24 hodin po vylisování tablety a to pomocí mikrometru. Tableta byla také zvážena s přesností $\pm 0,1$ mg. Procenta porozity byla vypočtena dle vzorce:

$$\varepsilon = (1 - V_0/V) * 100, \text{kde}$$

V je objem tablety,

V_0 je objem materiálu při nulové porozitě

Přesná průměrná molekulová hmotnost byla u všech šesti stupňů PEG určena za pomoci ionizačního záření a jednotlivé molekulové hmotnosti byly blíže určeny: 1500 (1638), 4000 (4129), 6000 (6343), 10000 (12774), 20000 (23494), 35000 (34650). Lisovatelnost farmaceutických prachů byla odvozena od meze trvalé deformace získané z Heckelovy rovnice.

V práci byl pozorován vztah mezi mezí deformace a lisovací rychlostí. Se zvyšující se lisovací rychlostí mez deformace u všech druhů PEG stoupala. Tento vzestup byl způsobem poklesem deformace plastické. Z výsledků lisovatelnosti jednotlivých látek můžeme usuzovat, že nižší molekulové hmotnosti PEG jsou více lisovatelné než molekulové hmotnosti vyšší. Všechny stupně PEG také vykazovaly zvyšující rezistenci ke zhutnění se vzrůstající lisovací rychlostí a molekulovou hmotností. Vyšší molekulové hmotnosti jsou také méně plastické a k deformaci vyžadují vyšší tlak. Zmíněná rezistence ke zhutňování může být přičítána zvyšující se celkové energii. Jak rostou lisovací rychlost a molekulová hmotnost, je potřeba více energie na překonání meze elastické deformace. U tablet byla pozorována také jejich pevnost. Se zvyšující se rychlostí lisování došlo ke snížení pevnosti tablet. Jak roste lisovací rychlost, dochází také ke zvyšování tření mezi jednotlivými částicemi, které způsobuje zahřívání a tání. Tablety vyjmuté z matrice mají tudíž na povrchu hrany transparentní povlak.

Při jakékoliv lisovací rychlosti vykazoval PEG 12774 kompatibilitu ve srovnání s ostatními polyethylenglykoly. PEG 10000 je totiž dle Al-Angariho dostatečně jemný, aby vykazoval tok během lisování, ale také dostatečně pevný, aby odolal lomu. Kompatibilita různých stupňů PEG může být usuzována z poměru plastické energie a pevnosti tablet, přičemž nižší poměr ukazuje na lepší kompatibilitu. Materiál tedy vyžaduje méně energie

k tvorbě silnějších tablet. Nejnižší poměr byl naměřen, jak bylo předpokládáno, u PEG 12774 a naopak nejvyšší u PEG 34650.

Dalším sledovaným parametrem byla porozita. PEG 1638 měl nejnižší porozitu při všech lisovacích tlacích. U PEG 4129 – 23494 nebyl pozorován žádný pokles porozity nad 82 MPa. PEG 34650 nejvíce odolával zhutňování a vyžadoval nejvyšší lisovací tlak k dosažení maximálního zhutnění (123 MPa).

Závislost molekulové hmotnosti a lisovacího tlaku na pevnosti tablet byla v práci přehledně popsána pomocí grafu. Při jakékoliv molekulové hmotnosti vzrůst lisovacího tlaku ze 41 na 82 MPa vyúsťuje ve zvýšení pevnosti tablet. Lisovací tlak vyšší než 82 MPa přináší malé zvýšení pevnosti u PEG 4129 – 12774 a žádné zvýšení u PEG 23494 a 34650. Tento fakt je nejspíše zapříčiněn změnami v porozitě tablet. Nejvyšší pokles v porozitě se vyskytuje mezi 41 a 82 MPa. Při překročení tlaku 82 MPa dochází už jen k malým změnám porozity.

Při všech lisovacích tlacích PEG 12774 vykazuje nejvyšší pevnost. Přestože lisovatelnost PEG 12774 byla nižší než u PEG 4129, PEG 4129 vykazuje vyšší mez plastické deformace. PEG 34650 měl nejnižší mez plastické deformace.

Autoři se zajímali také o vztah mezi molekulovou hmotností, lisovacím tlakem a plastickou energií. Při relativně nízkých lisovacích tlacích došlo k poměrně vysokému poklesu plastické energie. Se vzrůstající molekulovou hmotností celková energie roste v případě PEG 1638 – 12774. U polyethylenglykolů s molekulovou hmotností vyšší než 12774 energie již zůstává konstantní.

Závěrem studie lze konstatovat, že při jakémkoliv lisovacím tlaku se snadněji deformují PEG s nižší molekulovou hmotností. Tyto PEG tvoří tedy snadněji kompaktní výlisky s nízkou porozitou. Při tlaku vyšším než 82 MPa dochází u jednotlivých látek už jen k malým změnám pevnosti. Vysoké lisovací rychlosti vedou naopak k poklesu pevnosti tablet. K přípravě kvalitních polyethylenglykolových tablet lze tedy doporučit PEG 12774 (10000), při lisovacím tlaku 80 MPa a nízké lisovací rychlosti.

2.8. Studium směsi pomocných a léčivých látek

2.8.1. Studium mikrokystalické celulózy a léčivých látek

Cílem práce autorů O.F. Akandeho, M.H. Rubinsteina, P.H. Roweho a J.L. Forda¹⁷⁾ bylo objasnit význam lisovací rychlosti při jednoduchém lisování a při použití předlisování a hlavního lisování u práškové směsi paracetamolu a mikrokystalické celulózy v poměru 1:1.

V práci byl použit paracetamol B.P. (Sterling Organics, England) a mikrokystalická celulóza (Avicel PH 101; FMC, PA). Prášková směs byla stlačena za použití lisovacího simulátoru. Matrice a lisovací hlavy byly před každou kompresí omyty acetonem a lubrikovány 4% w/v směsí stearanu hořečnatého v acetonu. Lisování bylo řízeno počítačem. Při jednotlivé kompresi byly tablety stlačovány tlakem 80, 160, 240 a 320 MPa. Pro postupné dvojité lisování byla použita kombinace lisovacích tlaků 80/160, 160/80, 240/320 a 320/240 MPa. Mezi předlisováním a lisováním byl udržován lag-time 0,53 sekund. Kombinace tlaků předlisování a lisování byla vybrána jako reprezentativní vzorek nejčastěji používaných tlaků ve výzkumu tablet. Tablety byly připravovány při užití lisovacích rychlostí 78, 120, 210 a 390 mm/s. Tyto hodnoty mají simulovat široké množství rychlostí používaných v excentrických a rotačních tabletovačkách. Při každém daném tlaku a lisovací rychlosti byly vyrobeny 4 tablety o hmotnosti 500 ± 1 mg. Radiální a axiální tloušťka byly měřeny digitálním mikrometrem s citlivostí $\pm 1 \mu\text{m}$.

Plastické a elastické energie lisování byly získány z grafu síla – dráha získaného během lisování. Poměr elastické a plastické energie byl získán při každé lisovací rychlosti. Energie byly získávány z grafu síla – tlak. Elastické energie byly určeny jako plochy pod dekompresní částí této křivky, zatímco plastické energie byly určeny jako rozdíl mezi plochami pod lisovací a relaxační částí. Elastické charakteristiky tablet byly určeny jako rozdíly v tloušťce stlačené hmoty po vylisování a tloušťce hmoty stlačené v matrici. Stresová relaxace byla určena z tloušťky, kdy materiál ztratil kontakt s horním lisovacím trnem a maximálním lisovacím tlakem v matrici.

Z výsledků jednoduchého lisování při použití lisovací rychlosti od 78 do 390 mm/s je patrné, že tažná síla tablet klesá od $0,74 \pm 0,01$ k $0,44 \pm 0,05$ MPa nebo od $2,33 \pm 0,15$ k $1,1 \pm 0,10$ MPa se vzrůstající lisovací rychlostí od 78 do 390 mm/s. Pokles tažné síly tablet byl velmi výrazný pro všechny lisovací rychlosti a tlaky. Tažná síla při ekvivalentní

lisovací rychlosti stoupala se vzrůstajícím lisovacím tlakem. Tímto bylo dokázáno, že lisovací tlak má významný vliv na tažnou sílu tablet. Při vzrůstající lisovací rychlosti od 78 do 390 mm/s elastické energie klesají, zatímco energie plastické vzrůstají. Bylo zjištěno, že plastická energie se vzrůstající lisovací rychlostí roste a poměr elastické a plastické energie se vzrůstající lisovací rychlostí klesá. Stresová relaxace během lisování všeobecně klesá, zatímco elastický odskok tablet při vyjmutí z matrice vzrůstá se vzrůstající lisovací rychlostí.

Výsledky kombinace předlisování a lisování ukazují, že tažná síla všeobecně klesá se vzrůstající lisovací rychlostí. Procentuální redukce tažné síly tablet byla nižší, jestliže tablety byly lisovány za použití předlisování a lisování v kombinaci tlaků 240/320 MPa než při kombinaci předlisovacích a lisovacích tlaků 80/160, 160/80, 160/240 nebo 240/160 MPa. S výjimkou předlisování 160 MPa následovaného hlavním lisováním 240 MPa, docházelo ke všeobecnému vzrůstu tažné síly v závislosti na vzrůstajícím lisovacím tlaku. Celková elastická energie při kombinaci předlisování a hlavního lisování se v závislosti na vzrůstající lisovací rychlosti výrazně nemění. Celková plastická energie při tomto kombinovaném lisování vzrůstá se vzrůstající lisovací rychlostí. Poměr celkové elastické a celkové plastické energie se při užití předlisování a lisování v závislosti na vzrůstající lisovací rychlosti od 78 do 210 mm/s mírně snižuje. Poměr má vzrůstající tendenci při spojení vyšších tlaků: 240/160, 240/320 nebo 320/240 MPa v závislosti na vzrůstajícím lisovacím tlaku od 210 do 390 mm/s. Stresová relaxace vykazuje všeobecně v závislosti na rostoucí lisovací rychlosti, stejně jako při jednoduchém lisování, pokles. Taktéž elastický odskok tablet při vyjmutí z matrice se vzrůstající lisovací rychlostí roste.

Výsledkem studie bylo zjištění, že tažná síla tablet (směs paracetamolu a mikrokrystalické celulózy 1:1) se v závislosti na vzrůstající lisovací rychlosti snižuje a to jak u jednoduchého, tak kombinovaného lisování. Zatímco plastické energie všeobecně stoupaly, poměr elastické energie k plastické se v závislosti na lisovací rychlosti snižoval. Elastické charakteristiky v závislosti na lisovací rychlosti také stoupaly a to díky snižující se stresové relaxaci. Kombinace nižších lisovacích tlaků je preferována pro jednoduché lisování při použití vysokých lisovacích rychlostí. Toto může ovšem vést k opotřebení a roztrhání tabletovačky. Dvojitě postupné lisování vede k vyšším tažným silám tablet než lisování jednoduché.

Další studie zabývající se směsí mikrokrystalické celulózy a paracetamolu je studie vědců Mohammeda, Briscoa a Pitta¹⁸⁾ z londýnské katedry chemického inženýrství. Autoři řeší otázku charakteristiky tablet složených ze směsi mikrokrystalické celulózy a paracetamolu v různých poměrech.

Ve studii byla použita mikrokrystalická celulóza Avicel[®] PH 102 a paracetamol. Částice mikrokrystalické celulózy (MCC) měly velikost 80 μ m a paracetamolu 10 μ m v průměru. MCC a paracetamol byly míchány v různých poměrech od 1:9 k 9:1. Jednotlivé směsi byly tabletovány za použití tlaku 99 MPa. Každá tableta vážila 1 gram. Jako většina látek i MCC a paracetamol jsou citlivé k vlhkému prostředí, ve kterém na sebe absorbují vlhkost. Tablety byly proto sušeny 24 hodin ve vakuové sušárně při teplotě 60°C.

Výsledky práce jsou prezentovány často pomocí grafů. Z grafů závislosti síly na dráze vyplývá, že již při velmi malých změnách síly dochází k velmi výrazným změnám dráhy. Míra strmosti této křivky je závislá na obsahu paracetamolu. Se zvyšujícím se obsahem paracetamolu strmost křivky klesá a elastické vlastnosti tablety se zvyšují. Z tohoto grafu byla také získána celková práce a to integrací oblasti pod křivkou. Elastický odskok byl určen po integrování oblasti pod relaxační částí křivky. Z rozdílu těchto dvou druhů prací byla získána plastická deformace tablety. Celková a plastická práce rostou převážně lineárně, proporcionálně k množství MCC v tabletě. U všech vzorků byla elastická práce převážně konstantní a nijak výrazně se nelišila se vzrůstajícím obsahem MCC. Význačné vlastnosti tablet MCC a jejich sloučenin jsou především soudržnost a síla spojení tablet. Ve studii byl sledován také vztah mezi celkovým objemem dvousložkových tablet a plastickou prací. Tento vztah byl lineární a později definován následující rovnicí:

$$PW = kV, \text{ kde}$$

PW je plastická práce,

k je konstanta a

V je celkový objem tablety.

Celkový objem tablety naopak klesá v závislosti na relativní hustotě. Vztah mezi pevností a relativní hustotou tablet byl popsán dle vztahu Kuentze et al.:

$$\sigma_t = k(\rho - \rho_c)^{Tf}, \text{ kde}$$

σ_t je pevnost dvousložkové tablety,

k je konstanta,

ρ a ρ_c jsou relativní a kritické hustoty a

Tf je exponent lomivosti, je roven 2,7.

V této práci autoři nahradili parametr $(\rho - \rho_c)$ plastickou prací PW . Dle všech poznatků tento parametr popisuje původ pevnosti tablet mnohem lépe. Rovnice tedy zní:

$$\sigma_t = k(PW)^{Tf} \text{ význam parametrů je popsán výše.}$$

Pozorován byl také vztah mezi množstvím paracetamolu v tabletě a pevností tablety, vztah byl popsán pomocí grafu. Tento graf můžeme rozdělit na dvě lineární části. V první části grafu tj. do 40% obsahu paracetamolu v tabletě klesá křivka závislosti pevnosti na obsahu paracetamolu velmi výrazně, cca pod úhlem 45°. Vlastnosti tablet jsou tedy takřka zcela úměrné vlastnostem MCC. U tablet s obsahem paracetamolu 40 – 100% naopak charakterizace připomíná spíše vlastnosti paracetamolu. Pevnost tablet klesá se zvyšujícím se obsahem paracetamolu tedy již jen velmi pozvolna.

Byl také sledován vztah mezi pevností tablet a plastickou a elastickou prací. Plastická práce se v závislosti na pevnosti u různých poměrů směsí značně liší. Tento vztah není lineární, ani nijak blíže určený, ale průběh křivky je kontinuální, vzrůstající, s výjimkou jednoho ostrého skoku při pevnosti 2 MPa, který odpovídá 40% frakci paracetamolu. Dále bylo zjištěno, že elastická energie je naopak na pevnosti různých typů tablet zcela nezávislá.

Ve studii je také přehledně vysvětlen vliv množství paracetamolu na pevnost tablety. Při nulovém obsahu paracetamolu jsou v kontaktu pouze částice MCC a pevnost tablet je díky jejím vlastnostem velmi vysoká. Do cca 20% obsahu paracetamolu můžeme v tabletě nalézt interakce MCC – paracetamol – MCC, se zvyšujícím se obsahem paracetamolu pak také interakce paracetamol – paracetamol, při kterých začíná pevnost tablet postupně klesat. Při cca 46% obsahu paracetamolu se jím začínají částice MCC obalovat, pevnost tablet opět klesá a je již závislá pouze na obsahu paracetamolu. Z výsledků můžeme dále vyčíst, že MCC je materiál velmi tvárný a má vysokou mez plastické deformace. Oproti tomu částice paracetamolu se velmi rychle fragmentují.

Souhrnný výsledek této studie ukazuje, že paracetamol dominuje a ovlivňuje chování tablet v poměru 46 : 54 v/v paracetamolu k MCC a že pevnost tablet není již výrazně nižší po překročení tohoto poměru na stranu paracetamolu. Důležitým faktem je také poznatek, že pevnost tablet je značně závislá na plastické práci a naopak nezávislá na práci elastické.

Cílem studie maďarských vědců Siaana, Pintye-Hódiho, Szabó-Révésze, Kásy a Eroše¹⁹⁾ bylo zhodnotit vliv Avicelu PH-301 na lisovací vlastnosti α -methyldopy a fenobarbitalu.

Ke všem experimentům byly použity účinné látky fenobarbital a α -methyldopa a pomocné látky Avicel PH-301 a mazadlo stearan hořečnatý. Směs obsahující 50% léčivé látky, 46,5% Avicelu PH-301, 3% mastku a 0,5% stearanu hořečnatého byla míchána 5 minut a poté lisována do tablet. Od každého vzorku bylo lisováno 10 tablet při daném lisovacím tlaku.

Ze záznamu závislosti síly na dráze u tablet připravených pouze z α -methyldopy můžeme pozorovat jasně výraznou abnormalitu. V předlisovací fázi docházelo k blokování deformace třením v matrici. Později, po dosažení lisovacího limitu, můžeme pozorovat velmi dobré plastické chování krystalů. Z výsledků můžeme také pozorovat, že tření může být redukováno v pre- a postkompresní fázi. Pomocné látky mohou snižovat tření mezi krystaly ve výlisku a měla by vždy být vybrána vhodná koncentrace a druh mazadla.

V případě tablet fenobarbitalových nebylo pozorováno žádné tření v předlisovací fázi, ale naopak poměrně vysoké tření ve fázi po lisování, obzvláště v ejekční fázi. V tomto případě je tedy bezpodmínečně nutné používat mazadla a andiadhezivní látky s vyšším lubrikačním efektem. Tyto tablety často inklinují k víčkování, jejich výhodou ovšem je, že se nelepí na spodní lisovací trn.

Z výsledků je jasně patrné, že tyto dvě účinné látky vykazují rozdíly v chování během lisovacího procesu a je patrné, že je třeba použít vhodné pomocné látky za účelem redukce elasticity a tření. Po přidání Avicelu PH-301 a stearanu hořečnatého k účinným látkám můžeme pozorovat zcela standardní křivky síla-dráha bez jakýchkoliv abnormalit, což ukazuje na pozitivní vliv na lisovací vlastnosti účinných látek. U tablet došlo k významném snížení tření. U tablet fenobarbitalu můžeme s přidáním Avicelu PH-301 pozorovat zlepšení plasticity a u tablet s obsahem α -methyldopy zase snížení tření. Lubrikační faktor byl ovšem s přidáním 0,5% stearanu vápenatého stále relativně nízký, což značí, že je třeba zvýšit zastoupení tohoto mazadla. Celkově bylo přidáním excipientů dosaženo zlepšení lisovacích vlastností účinných látek a zamezeno víčkování tablet.

Z výsledků této studie můžeme pozorovat, že obě účinné látky mají vysokou třecí práci a také velkou tendenci k víčkování a to díky jejich elasticitě a rozpínací práci. Proto je poměrně složité tyto látky lisovat. Pro zlepšení lisování a snížení elasticity a tření je tedy důležité přidat vhodné pomocné látky. Avicel PH-301 vykazuje v kombinaci s účinnými

látkami pozitivní vliv na lisovací charakteristiky a projevil se v této studii jako velmi vhodná pomocná látka.

2.2.8. Studium mikrokystalické celulózy, pregelatinizovaného škrobu a léčivých látek

Výše zmíněné pomocné látky byly použity v práci amerických autorů Rueggera a Celika²⁰. Vědci si vytyčili cíl objasnit vliv lisovací rychlosti a rychlosti snižování tlaku na vlastnosti zvolených látek.

K testování použili vědci pregelatinizovaný škrob, mikrokystalickou celulózu, ibuprofen a acetaminofen. Hmotnost tablet byla u každé látky vypočítána z množství materiálu, které bylo nutné k produkci tablet o objemu 0,25 ml při teoretické nulové porositě. U prášků byla dále měřena pomocí pyknometru pravá hustota a dále sypná a setřesná hustota. Obsah vlhkosti byl určován pomocí speciálního analyzátoru a velikost částic pomocí laseru. Materiály byly před testováním uchovávány ve speciální teplotně a vlhkostně kontrolované sušárně po dobu 2 týdnů. Přímou lisované granule acetaminofenu (90% acetaminofenu granulovaný za vlhka se škrobem a polyvinylpyrrolidonem - PVP) a ibuprofenu (63% ibuprofen granulovaný za vlhka s mikrokystalickou celulózu, pregelatinizovaným škrobem a PVP) byly lubrikovány 0,5% mazadlem stearanem hořečnatým. Mikrokystalická celulóza a pregelatinizovaný škrob nebyly nijak lubrikovány.

Všechny prášky byly plněny do matrice manuálně a před lisováním zvaženy. Fyzikální testy byly prováděny bezprostředně po lisování (váha, tloušťka, průměr a pevnost tablety). Každé měření a lisování bylo prováděno minimálně u pěti shodných vzorků. Aby bylo možné oddělit vliv lisovací rychlosti od vlivu rychlosti snížení tlaku, byla studie rozdělena do tří částí. V první části se lisovací rychlost rovnala rychlosti snížení tlaku. V části druhé se lisovací rychlost lišila od rychlosti snížení tlaku, která byla udržována na hladině 300mm/s. Ve třetím případě byla lisovací rychlost 300 mm/s a rychlost snížení tlaku se lišila.

Vliv lisovací rychlosti na pevnost tablet při zvyšujícím se tlaku byl u jednotlivých látek přehledně znázorněn pomocí grafů. Celkově se pevnost tablet s rostoucí lisovací rychlostí snižovala, s výjimkou mikrokystalické celulózy u které nebyly do 400 MPa

naměřeny žádné rozdíly při různých lisovacích rychlostech (50/50, 100/100 a 300/300). U tablet acetaminofenu docházelo při všech lisovacích rychlostech ke snížení pevnosti po překročení tlaku 250 MPa. Acetaminofen je vysoce elastický materiál, který se deformuje převážně fragmentací, zatímco škrob je časově závislý materiál a vlhká granulace s PVP zvyšuje plasticitu. Se zvyšováním tlaku dochází tedy k oslabování vazeb a přidá-li se k tomu vyšší lisovací rychlost, není mnoho času na tvorbu nových vazeb a dochází ke snižování pevnosti tablet. Bylo také zjištěno, že procenta viskoelastického odskoku se zvyšují s rostoucí lisovací rychlostí, což vede ke zvýšení procent porozity a snížení pevnosti tablet. Z Heckelova vztahu u použitých materiálů vyplývá, že se zvyšující se lisovací rychlostí dochází k redukci plastické deformace a plastického toku.

Jak acetaminofen, tak ibuprofen jsou materiály obsahující při deformaci elastickou komponentu. Velká expanze těchto látek po vyjmutí z matrice byla snížena přidáním pregelatinizovaného škrobu a mikrokrytalické celulózy, obzvláště při vyšších lisovacích rychlostech. Při hodnocení Heckelova vztahu pro jednotlivé materiály při maximálním tlaku 400 MPa a lisovací rychlosti 100 mm/s, vykazovaly nejvyšší sklon grafu tablety ibuprofenu, následované tabletami pregelatinizovaného škrobu, mikrokrytalické celulózy a nakonec acetaminofenu. Tento fakt potvrzuje, že tablety ibuprofenu, pregelatinizovaného škrobu a mikrokrytalické celulózy podléhají plastické deformaci, zatímco tablety acetaminofenu se deformují převážně fragmentací.

V druhé části studie autoři měnili rychlosti lisování a rychlosti snížení tlaku. U pregelatinizovaného škrobu, změna rychlosti snížení tlaku od 10 k 300 mm/s vedla k výraznému snížení pevnosti tablet. Procenta porozity a procenta viskoelastického odskoku se naopak zvyšovala s rostoucí rychlosti snížení tlaku (od 10 k 300 mm/s). Se zvýšením lisovací rychlosti mezi 100 a 300 mm/s nedocházelo k žádným významným změnám pevnosti, ale při redukci lisovací rychlosti na 10 mm/s se pevnost tablet zvýšila. Rozdíly v lisovací rychlosti neměly nijak výrazný vliv na procenta viskoelastického odskoku a porozity, opět s výjimkou lisovací rychlosti 10 mm/s. Chování mikrokrytalické celulózy je podobné jako u pregelatinizovaného škrobu a to díky tomu, že obě látky jsou časově závislé a plasticky se deformující.

Ibuprofenové tablety vykazovaly podobné vlastnosti jako předešlé dvě látky. Jednotlivé charakteristiky byly nejvíce ovlivněny zvyšující se rychlostí snížení tlaku (pevnost tablet se snižovala). Značný vliv zde mělo také snížení lisovací rychlosti z 300 na 10 mm/s. Při rychlosti 10 mm/s byla pevnost výrazně vyšší než v případě dalších měřených rychlostí (50, 100 a 300 mm/s). Snížení lisovací rychlosti mělo ve srovnání s předešlými

látkami větší efekt na procenta porozity. Při snížení lisovací rychlosti docházelo ke zvyšování pevnosti a snižování procentuální porozity.

Oproti ostatním materiálům neměla změna rychlosti snížení tlaku prakticky žádný vliv na chování acetaminofenu. Za vysoké lisovací rychlosti se formují pouze slabé mezičásticové vazby a následné změny rychlosti snížení tlaku tedy již nemají na pevnost tablety vliv. Při snižování lisovací rychlosti docházelo k výraznému zvýšení pevnosti tablet. Některé z tablet měly také tendenci k víčkování.

Autoři zjistili, že pevnost tablet je možno ovlivňovat jak lisovací rychlostí, tak rychlostí snížení tlaku. Pomocí vhodné kombinace lze u jednotlivých formulací dosáhnout nejvhodnější pevnosti a také zamezit víčkování tablet.

2.8.3. Studium mikrokrytalické celulózy, pregelatinizovaného škrobu a fosforečnanu vápenatého

Mikrokrytalická celulóza, pregelatinizovaný škrob a fosforečnan vápenatý byly zvoleny jako modelové látky ve studii řeckých vědců Kachrimanise a Malamatarise²¹⁾. Autoři si u těchto třech modelových látek vytyčili cíl objasnit efekt velikosti částic a velikosti výlisků na jejich pevnost.

Jako první modelová látka byla použita mikrokrytalická celulóza (MCC), která reprezentovala plasticky deformovatelný materiál z nízkou mezí trvalé deformace. Jako elasticko-plastický materiál se střední mezí trvalé deformace byl zvolen pregelatinizovaný škrob (PGS). Třetí látkou použitou v této práci je dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (CHPD), který se vyznačuje vysokou mezí trvalé deformace a deformuje se převážně fragmentací. Všechny látky byly před použitím podrobeny síťové analýze.

Pro každou velikostní frakci byly na ručním hydraulické lisu vylisovány válcovité výlisky o průměru 13, 10 a 5 mm, při použití pěti různých lisovacích tlaků. V závislosti na lisovacích tlacích bylo dosaženo pěti různých hladin porozity od 0,35 do 0,05. Lisovací rychlost byla udržována na 1,5 mm/s a výlisky byly ponechány v matrici 30 sekund. Dále pak byly uschovávány v uzavřených skleněných nádobách 24 hodin před měřením a vážením. U výlisků byla dále určována pevnost a elastický odskok. Byla určována lisovací (σ_c) a tažná síla (σ_t) výlisků a jejich porozita (P). Data byla podrobena Ryskhewitchově analýze:

$$\log \sigma_p = \log \sigma_0 - b_i P, \text{ kde}$$

σ_0 je tažná či kompresivní síla při nulové porozitě a

b_i je parametr závisující na tvaru a formování tuhých částic pomocné látky.

Hodnoty pevnosti při nulové (extrapolované) a 0,15 (interpolované) porozitě byly získány z experimentálních dat získaných z pěti porozitních stupňů.

Z grafu závislosti lisovacího tlaku na dráze autoři usuzují, že značné zakřivení při vysokém lisovacím tlaku u MCC indikuje rozsáhlou míru plastické deformace před fragmentací vzorku. Grafické znázornění dihydrátu fosforečnanu vápenatého se vyznačuje výrazným ostrým zlomem, který ukazuje na náhlou prudkou fragmentaci. Graf pregelatinizovaného škrobu je stejně jako zlom pozvolnější a indikuje tak elasticko-plastickou deformaci dokonce při nízkých lisovacích tlacích, fragmentace nastává pozvolně a ruku v ruce s plastickou deformací.

Co se týče pevnosti výlisků, celkově pevnost klesá se snižující se velikostí výlisku. Naopak extrapolované hodnoty tažné síly σ_{t0} s klesající velikostí výlisku u MCC a od velkých ke středním hodnotám CHPD, vzrůstají. Pro výlisky z PGS a CHPD o malé velikosti ovšem opět klesají. Interpolované hodnoty tažné síly $\sigma_{t0.15}$ vzrůstají se snižující se velikostí výlisku MCC. U CHPD a PGS nedochází k žádným výrazným změnám. Variability v pevnosti u jednotlivých látek jsou zapříčiněny pravděpodobně rozdílnou deformací částic. Výlisky MCC vykazují nejlepší distribuci lisovací síly a proto mají nejvíce homogenní vazby a nejsou tedy rozdíly ve vlastnostech menších a větších výlisků. U MCC je velikost důležitá pro všechny parametry kromě rychlosti změny (b_c) a lisovací pevnosti. Pro CHPD není žádný parametr závislý na velikosti výlisku. Velikost výlisku je naopak důležitá pro interpolovanou lisovací a extrapolovanou tažnou sílu ($\sigma_{c0.15}$ a σ_{t0}) u PGS a také pro související rychlosti změn (b_c a b_t).

Bylo zjištěno, že užití interpolovaných hodnot pevností ($\sigma_{c0.15}$ a $\sigma_{t0.15}$) jako parametrů pro porovnávání či výběru materiálů pro tabletování je vhodnější než hodnoty extrapolované (σ_{c0} a σ_{t0}). Interpolované hodnoty lisovací a tažné pevnosti jsou vyšší u MCC nižší u PGS výlisků. Nejvyšší interpolované hodnoty se vyskytují u MCC kvůli plasticitě, zvyšujícímu se množství mezičásticových vazeb během lisování a na to navazujícímu nízkému elastickému odskoku. Naopak CHPD má tedy, jak bylo předpokládáno pro takto křehký materiál, nízkou pevnost. Tento jev je nejspíše zapříčiněn výskytem pórů vzniklých při fragmentaci částic. PGS má nejnižší tažnou, ale relativně velkou lisovací pevnost. Tento jev je způsoben, jak již bylo zmíněno, plasticko-elastickým

chováním a poměrně vysokým elastickým odskokem této látky. Tento odskok může dát vznik původnímu tvaru a velikosti částic, což zapříčiňuje nízkou pevnost.

Další prověřovanou skutečností byl vliv velikosti částic na charakteristiky jednotlivých látek. Jak bylo předpokládáno, podařilo se potvrdit, že pevnost výlisku stoupá se snižující se velikostí částic a to díky zvyšujícímu se počtu interpartikulárních vazeb, zvláště v případě MCC a PGS. U CHPD se projevilo, že větší vliv na pevnost výlisku má spíše jeho celková velikost, než velikost částic.

Na základě zmíněných výsledků můžeme tedy závěrem říci, že za pevnost výlisku je vždy odpovědna plasticita dané látky (MCC) a naopak za nízkou pevnost její elasticita (PGS).

Cílem další práce řeckých autorů Kachrimanise a Malamatarise²²⁾ bylo změřit Youngův modul pružnosti u zvolených reprezentativních látek o různé velikosti částic. Dále se autoři pokoušeli nahradit Youngův modul pružnosti jiným snadněji určitelným parametrem - procenty radiální regenerace.

Ke všem pokusům byly zvoleny 3 látky reprezentující skupinu s daným chováním. První látkou byla mikrokrystalická celulóza Avicel PH101 (MCC), která představovala plasticky deformovatelný materiál s nízkou mezí trvalé deformace. Druhou skupinu látek reprezentoval pregelatinizovaný škrob (PGS), což je elasticko-plastický materiál se střední mezí deformace. Poslední zvolenou látkou byl dihydrát fosforečnanu vápenatého (CHPD), který se vyznačuje vysokou mezí trvalé deformace a deformuje se převážně fragmentací.

U všech látek byla provedena síťová analýza a autoři získali tři skupiny velikostí částic. U MCC a CHPD byly získány částice o velikosti 355-180, 180-150 a 150-106 μm . V případě PGS měly frakce velikost 180-150, 150-106 a <106 μm . U všech druhů látek byla změřena setřesná a sypaná hustota pomocí 50 ml válce a pravá hustota za použití pyknometru. Ze všech vzorků byly vylisovány na ručním hydraulickém lisu výlisky o průměru 13, 10 a 5 mm při různých tlacích odpovídajících porozitě v rozsahu 0,35 – 0,05. Rychlost lisování byla 1,5 mm/s a výlisky byly ponechány pod tlakem v matrici 30 sekund. Dále byly uschovávány 24 hodin v dobře uzavřených skleněných nádobách.

Měření Youngova modulu pružnosti výlisků různé porozity bylo prováděno lisovacím podélným zátěžovým souběžným měřením korespondující deformace. Byly měřeny jak jednosložkové, tak dvousložkové výlisky. Youngův modul pružnosti (E) byl vypočítán dle vzorce:

$$E = \frac{L}{A(X - C)}, \text{ kde}$$

L je tloušťka tablety,

X je reciproká hodnota sklonu,

C je konstanta přístroje a

A je křížem dělená oblast.

U každého vzorku bylo provedeno 5 měření. Youngův modul pružnosti byl také určován pomocí porozity podle Spriggsovy rovnice:

$$\log E = \log E_0 - bP, \text{ kde}$$

E_0 je Youngův modul pružnosti při nulové porozitě materiálu,

b je parametr zohledňující geometrii pórů, který se pohybuje mezi hodnotami od 2,7 pro sferický tvar pórů do 4,4 u zploštělého tvaru a

P je pórovitost.

Další možnost jak získat Youngův modul pružnosti je použití rovnice dle Phaniho a Niyogiho:

$$E = E_0 \left(1 - \frac{P}{P_c} \right)^f, \text{ kde}$$

P_c je kritická hodnota porozity při které $E = 0$,

f je charakteristický exponent vyjadřující morfologii částice a geometrii pórů.

Procenta radiální regenerace byla určena měřením rozdílu mezi vnitřním průměrem matrice a průměrem výlisků 24 hodin po skladování s přesností $\pm 0,3 \mu\text{m}$.

Autoři porovnávali výsledky získané pomocí jednotlivých výše uvedených rovnic. V případě použití Spriggsovy rovnice byly hodnoty E_0 u všech měřených vzorků vyšší než při použití rovnice dle Phaniho a Niyogiho. Při použití $E_{0,15}$ (Youngův modul pružnosti pro porozitu 0,15) byly hodnoty vypočítané oběma způsoby takřka stejné. Z tohoto faktu tedy vyplývá, že parametr $E_{0,15}$ je pro porovnávací charakteristiky vhodnější než parametr E_0 .

Autoři z naměřených hodnot zjistili, že Youngův modul pružnosti je u dvousložkových tablet nižší než v případě jednosložkových, kromě výlisků obsahujících PGS. Byla pozorována také změna E_0 a $E_{0,15}$ v závislosti na průměru výlisku. V případě CHPD došlo ke snižování E_0 a $E_{0,15}$ s rostoucím průměrem výlisku. U MCC bylo dosaženo nejvyšších hodnot E_0 a $E_{0,15}$ při střední velikosti částic a PGS nevykazoval žádné rozdíly mezi jednotlivými velikostmi. Velikost výlisku a jeho složení také ovlivňuje parametry f a b . Velikost výlisku zvyšuje hodnoty parametrů f a u všech testovaných látek. Složení má

vliv na parametry f a b pouze u MCC a CHPD. Oba tyto parametry jsou nižší u dvousložkových tablet. Celkově změny těchto parametrů jsou nejspíše zapříčiněny změnami velikosti a tvaru pórů uvnitř výlisku. Z přehledně zpracovaných tabulek můžeme také vidět, že pro běžné frakce (180-150 a 150-106 μm) jsou hodnoty parametrů f a b celkově nejvyšší u CHPD, následované MCC a nejnižší u PGS. Ovšem pro malé frakce PGS mají tyto parametry tendenci se zvyšovat. Odlišné charakteristiky PGS jsou zapříčiněny jeho výraznými elasticko-plastickými vlastnostmi a velkým elastickým odskokem.

Autoři u zkoušených výlisků zjišťovali také procenta radiální regenerace ($\%RR$) vztahená k porozitě. Bylo zjištěno, že u MCC a PGS radiální regenerace se zvyšující se porozitou roste, naopak v případě CHPD se snižuje. Hodnoty $\%RR$ při nulové porozitě byly u MCC velmi blízké nule a negativní v případě PGS, opět díky jeho elasticko-plastickým vlastnostem. Graf závislosti $\%RR$ na porozitě měl u CHPD opačný sklon než tomu bylo v případě zbylých dvou látek. Opačný sklon zde odráží rigiditu a lomivost tohoto materiálu.

V závěru studie se autoři snažili korelovat vztah mezi Youngovým modulem pružnosti a $\%RR$. Z grafického zpracování závislosti E na $\%RR$ je patrné, že tato závislost k vyjádření vlastností jednotlivých látek není příliš vhodná.

Autoři přesto sestavili rovnici závislosti těchto dvou veličin:

$$E = \alpha_i + \beta_i \%RR, \text{ kde}$$

α_i a β_i jsou konstanty závislé na vlastnostech materiálu jako například velikost částic, stejnoměrnost výlisku a některé další.

Procenta radiální regenerace tedy nemohou být použita jako rovnocenná alternativa Youngova modulu pružnosti, mohou být využita pouze s jistými omezeními (stálá velikost částic, porozita, nezměněné deformační chování a stejnoměrné složení výlisku).

Další práce využívající tuto skupinu pomocných látek byla práce autorů Rueggera a Celika²³⁾. Jejich cílem bylo sledovat jak změny parametrů lisování, zejména lisovací síla, mohou ovlivnit pevnost, viskoelastický odskok a porozitu tablet a eliminovat jejich víčkování a vrstvení.

Autoři použili fosforečnan vápenatý, pregelatinizovaný škrob, mikrokrytalickou celulózu, ibuprofen a acetaminofen. Hmotnost tablet byla u každé látky vypočítána z množství materiálu, které bylo nutné k produkci tablet o objemu 0,25 ml při teoretické

nulové porozitě. U prášků byla dále měřena pomocí pyknometru pravá hustota a dále sypaná a setřesná hustota. Obsah vlhkosti byl určován pomocí speciálního analyzátoru a velikost částic pomocí laseru. Materiály byly před testováním uchovávány ve speciální teplotně a vlhkostně kontrolované sušárně po dobu 2 týdnů. Směs fosforečnanu vápenatého a mikrokrystalické celulózy (30:70), směs fosforečnanu vápenatého a pregelatinizovaného škrobu (50:50), granule acetaminofenu (90% acetaminofenu granulovaný za vlhka se škrobem a polyvinylpyrrolidonem - PVP) a ibuprofenu (63% ibuprofen granulovaný za vlhka s mikrokrystalickou celulózou, pregelatinizovaným škrobem a PVP) byly lubrikovány 0,5% mazadlem stearanem hořečnatým. Pregelatinizovaný škrob nebyl nijak lubrikován.

Všechny prášky byly plněny do matrice manuálně a před lisováním zváženy. Fyzikální testy byly prováděny 5 minut po lisování (váha, tloušťka, průměr a pevnost tablety). Všechna měření byla provedena na pěti paralelních vzorcích.

Autoři porovnávali jednofázové a dvoufázové lisování. Dvoufázové lisování můžeme rozdělit na předlisovací tlak a hlavní lisovací tlak. U všech zvolených formulací tablet produkovalo dvoufázové lisování pevnější tablety než lisování jednofázové a to dokonce i při nejnižších lisovacích tlacích (je zde větší prostor pro tvorbu pevnějších mezičásticových vazeb). Z naměřených hodnot také vyplývá, že u dvoufázového lisování dochází oproti jednofázovému ke snížení viskoelastického odskoku a porozity. U dvoufázového lisování dochází také ke snížení tendence víčkování a vrstvení u ibuprofenových tablet při tlaku nižším než 240 MPa.

Autoři zjišťovali vliv lišících se tlaků předlisování při konstantních lisovacích tlacích především na pevnost tablet. U tablet tvořených fosforečnanem vápenatým a mikrokrystalickou celulózou neměly změny předlisovacího tlaku na charakteristiky tablet žádný vliv, nejspíše kvůli tvorbě silných vazeb mezi těmito látkami. Stejným způsobem se chovaly také tablety vyrobené z pregelatinizovaného škrobu. Naopak u tablet ibuprofenu a acetaminofenu byla pevnost nejvyšší, pokud byl tlak předlisování nižší než hlavní lisovací tlak. Při předlisovacím tlaku vyšším než lisovacím docházelo k víčkování tablet, tato kombinace není tedy výhodná. Při nižším tlaku předlisování dochází také ke snížení viskoelastického odskoku a porozity.

Rozdíl mezi tabletami ze směsi fosforečnanu vápenatého a mikrokrystalické celulózy a pregelatinizovaného škrobu oproti tabletám ibuprofenu a acetaminofenu je nejspíše způsoben tvorbou měkčích vazeb (a větší elasticitou) u ibuprofenu a acetaminofenu, které se pak snadněji deformují.

Ve studii byl také testován vliv intervalu mezi koncem předlisovací fáze a začátkem fáze lisovací na lisovací charakteristiky tablet. Pro experiment byly použity 4 intervaly: 0,030, 0,100, 0,200 a 0,500 sekund. Použití delšího intervalu není v praxi příliš reálné. Mezi jednotlivými intervaly nebyl pozorován žádný rozdíl v závislosti jak na pevnost, tak na viskoelastický odskok a porozitu tablet.

2.8.4. Studium mikrokrytalické celulózy, laktózy a fosforečnanu vápenatého

Cílem práce autorů Busigniese, Leclerca, Poriona, Evesqueho, Couaraze a Tchoreloffa²⁴⁾ bylo sledovat lisovatelnost binárních směsí pomocných látek běžně užívaných ve farmaceutickém průmyslu.

V práci byly použity: mikrokrytalická celulóza (MC), částečně amorfní laktóza (L) a bezvodý fosforečnan vápenatý (ACP). Mikrokrytalická celulóza je charakteristická plastickou deformací a naopak bezvodý fosforečnan vápenatý převážně fragmentací. Charakterizace laktózy se pohybuje na pomezí mezi předešlými látkami. Všechny excipienty byly podrobeny síťové analýze a následně pro všechny testy byla použita frakce o velikosti částic 100 - 180 μ m. Částice o vhodné velikosti částic byly připraveny laserovou difrakcí. Před použitím byly prášky skladovány na uzavřeném místě o vlhkosti vzduchu 48 \pm 6%. Hustota prášků byla změřena pomocí heliového pyknometru.

Z pomocných látek byly mícháním připraveny binární směsi MC/ACP, MC/L, ACP/L v poměrech 20/80, 35/65, 50/50, 65/35 a 80/20. Směsi a čisté látky byly lisovány na hydraulickém lisu lisovacími tlaky od 4 do 210 MPa do hranatých výlisků. Množství lisovaného prášku bylo vždy takové, aby při teoretické nulové porozitě bylo dosaženo tloušťky 5mm. Během lisování nebylo použito žádné mazadlo.

Při druhém způsobu lisování byly produkovány cylindrické tablety. Směsi byly v tomto případě lubrikovány 0,5% stearanu hořečnatého a tabletovány na excentrickém lisu. Lisovací tlaky se pohybovaly od 5 do 280 MPa.

Během lisování byly získány grafy závislosti použité lisovací síly na dráze lisovacího trnu. Plocha pod křivkou tohoto grafu definuje energii vykonanou během lisovacího procesu. Křivka od začátku měření až po maximum síly charakterizuje plochu pod ní, která určuje lisovací energii (E_{cp}). Tato energie je třeba na přestavbu, fragmentaci anebo

deformaci částic. Expanzní energie (E_{ex}) je pak energie ztracená při elastickém odskoku a je určena plochou pod úsekem křivky určeným nejvyšší dosaženou silou a náhlým prudkým poklesem k nule. Hodnoty energií byly získány jak u samotných látek, tak u směsí a to při 14 lisovacích tlacích (mezi 20 a 280Mpa). Od každého vzorku byly při daném tlaku vylisováno 8 výlisků.

Z čistých látek byly nejnižší E_{cp} a E_{ex} naměřeny u ACP a středních hodnot dosahovala laktóza. Obě křivky závislosti energie na lisovacím tlaku jsou lineární. Nejvyšších energií dosahuje MCC, závislost už ovšem není lineární. Při překročení lisovacího tlaku 150 MPa zůstávaly obě energie konstantní.

Energie u binárních směsí byly popsány lineárními či zlinearizovanými křivkami. Po naměření byly hodnoty energií pro jednotlivé směsi ještě přepočítány dle vzorce:

$$E_{spcpAB} = xE_{spcpA} + (1-x) \cdot E_{spcpB}, \text{ kde}$$

E_{spcpA} , E_{spcpB} a E_{spcpAB} jsou specifické lisovací energie jednotlivých materiálů a jejich směsí a

x a $(1-x)$ jsou váhy jednotlivých frakcí prášků.

U směsi MCC a laktózy jsou změny E_{spcp} limitované, jelikož energie látek samotných jsou si blízké. V případě směsí ACP/laktóza a MCC/ACP jsou změny výraznější díky vyšším hodnotám energií u MCC a laktózy. Hodnoty energií E_{spcp} binárních směsí MCC/laktóza a MCC/ACP klesají, jestliže je koncentrace ACP a laktózy vyšší než 50% (w/w) a 35% (w/w) díky vysokým hodnotám energie MCC.

Lisovatelnost může být vyjádřena jako snížení porozity pod tlakem. Ze všech látek vykazoval nejnižší lisovatelnost ACP. Tento fakt je způsoben jeho převážnou deformací fragmentací. V případě MCC a laktózy se částice deformují plasticky a pokles porozity je tedy výraznější. U směsí ACP/laktóza a MCC/ACP se hodnoty získané porozity pohybují mezi hodnotami při lisování látek samotných. Částice ACP brání zhušťování, jelikož nahrazují plastičtější částice MCC či laktózy. U směsí MCC a laktózy jsou hodnoty porozity blízké hodnotám materiálů samotných.

Vzorky byly hodnoceny také podle Heckelova vztahu. MCC, jako plasticky deformovatelná látka, má nízkou mez trvalé deformace na rozdíl od ACP, u kterého byla hodnota meze trvalé deformace oproti MCC desetinásobná. Směsi látek vykazují chování proporcionalní látkám samotným.

2.8.5. Studium více pomocných látek

Cílem práce německých autorů Koltera a Flicka²⁵⁾ bylo objasnit vliv různých pomocných látek na přímé tabletování.

Autoři ve své práci použili následující suroviny: Kollidon VA 64 (Kopolyvidon, kopolymer polyvinylpyrrolidonu a vinylacetátu), Kollidon 30 (Povidon), Avicel PH-101 (mikrokrytalická celulóza), Pharmacoat 606 (Hydroxypropylmethylcelulóza, HPMC) a Maldex 18 (Maltodextrin). Ve studii byly lisovány 3 formulace tablet a to formulace z čisté pomocné látky, formulace z pomocné látky a fosforečnanu vápenatého, jako nerozpustné přísady a ve třetím případě formulace směsi pomocné látky a kyseliny askorbové, jako rozpustné přísady.

U prášků byla určena sypná a setřesná hustota a Hauserův poloměr. Ten byl vypočítán jako podíl setřesné hustoty ku hustotě sypné. Pomocí laserové difrakce byla také změřena střední velikost částic. Autoři také určili plasticitu jednotlivých pomocných látek tabletováním dané látky s přísadkou 0,5% stearanu vápenatého. Plasticita byla vypočítána z poměru plastické energie ku celkové energii (vyjádřena v %), které byly naměřeny v průběhu lisování. Byla také určena rezistence k lisování (K) a to výpočtem dle vzorce:

$$K = \frac{\Delta \log p}{\Delta \log \rho}, \text{ kde}$$

p je lisovací tlak a

ρ je zdánlivá hustota.

Směsi látek byly rozváženy po 500 mg a tabletovány na rotační tabletovače při lisovacích silách 10, 18 a 25 kN. Tablety měly fasetový okraj a měřily 12 mm v průměru. U tablet byla zjišťována váha, pevnost, oděr, čas rozpadu a uvolňování léčivé látky.

Z naměřených výsledků se celkově jako nejvýhodnější látka jeví Kollidon VA 64. Z přehledné tabulky můžeme vidět, že má ve srovnání s ostatními testovanými látkami nejmenší velikost částic. Díky tomu je dobrým pojivem, jelikož je lépe schopen obklopit velké částice plniva. Kollidon VA 64 se může používat také jako plnivo. Tato látka má vzhledem k ostatním zkoušeným látkám velmi dobré tokové vlastnosti. Lepší tokové vlastnosti vykazuje pouze Kollidon 30 a to díky sferickému tvaru částic. Výhodnost použití Kollidonu VA 64 je kromě velikosti částic dána také jeho polymerizovanou vinylacetátovou jednotkou, která dělá tuto látku měkčí a více plastickou než Kollidon 30. Autoři se při lisování jednotlivých pomocných látek snažili objasnit snadnost lisování a to

pomocí rezistence k lisování (K). Při hodnotách K menších než 4 (Kollidon VA 64, Kollidon 30 a Avicel PH-101) se jedná o poměrně snadno lisovatelný materiál, naopak hodnoty K vyšší než 4 (HPMC, Maldex) značí materiál náročnější na lisování.

Při lisovací síle 25 kN byla testována plasticita jednotlivých pomocných látek. Plasticita klesá v řadě od Kollidon VA 64 (96%) přes 92% u Avicelu PH-101 a 78% Kollidonu 30 k nejnižší HPMC (60%).

Autoři připravili dvě formulace tablet dle následující tabulky:

SUROVINA	FORMULACE 1	FORMULACE 2
Kyselina askorbová	-	40.0
Ludipress	-	51.3, 46.3, 41.3
Di-Tab	90, 85, 80	-
Pomocná látka(pojivo)	5.0, 10.0, 15.0	5.0, 10.0, 15.0
Kollidon CL	4.0	3.0
Aerosil 200	-	0.24
Stearan hořečnatý	0.5	0.5

U tablet s obsahem fosforečnanu vápenatého (Formulace 1), který nemá příliš příznivé lisovací charakteristiky se podařilo dosáhnout zvýšení pevnosti použitím pojiv Kollidonu VA 64, Kollidonu 30 a Avicelu PH-101. Byl sledován také vliv pomocných látek na čas rozpadu tablet. HPMC zvýšila dobu rozpadu až o 12 minut. Ostatní látky zvyšovaly dobu rozpad jen velmi málo, Avicel PH-101, neměl na dobu rozpadu dokonce žádný vliv.

U druhé formulace měla zastoupení kyselina askorbová, což je látka vyznačující se nepřilísnou lisovatelností. Stejně jako v případě tablet fosforečnanu vápenatého se podařilo zvýšit pevnost tablet přidáním Kollidonu VA 64, Kollidonu 30 a Avicelu PH-101. U této formulace byl sledován oděr tablet. Bez přidání pojiv byl oděr 3,42%. Tuto hodnotu se podařilo snížit přidáním Kollidonu 30 na 1,06%, HPMC na 0,81% a Avicelu PH-101 na 0,61% a Kollidonu VA 64 na méně než 0,5%. Na uvolňování kyseliny askorbové neměla přidaná pojiva žádný vliv.

Závěrem můžeme uvést, že ze všech testů se jako nejlepší pojivo jeví Kollidon VA 64. Užití tohoto pojiva dává možnost vzniku tablet s výjimečnými mechanickými vlastnostmi.

2.3. Úkol práce

Při řešení problematiky viskoelasticity mikrokrystalické celulózy, laktózy a jejich směsí byl hlavní úkol práce rozdělen na tyto dílčí problémy:

1. Využitelnost metody creep testu u farmaceutických pomocných látek
2. Hodnocení elasticity tabletovin
3. Hodnocení plasticity tabletovin
4. Celkové zhodnocení viskoelastických parametrů u mikrokrystalické celulózy, laktózy a jejich směsí

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Použité suroviny

Mikrokrystalická celulóza, komerčním názvem Avicel PH 102, dále MCC

Výrobce: FMC Corporation, Belgie

Číslo šarže: lot 6610260938

Laktóza, komerčním názvem Flowlac 100, dále laktóza

Výrobce: Meggle, Německo

Číslo šarže: lot L0301

3.2. Použité přístroje a zařízení

Lisovací přípravek

Lisovací přípravek se skládá z dvoudílného pláště, matrice a dvou lisovacích trnů, horního a dolního.

Výrobce: Adamu HT Zaklad Mechaniczny Narzadzla Precyzyjne, Polsko

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

Přístroj se používá pro zkoušení materiálu v tahu a tlaku a to při síle od 0 do 50 KN. Vzdálenost čelistí i rychlost zatěžování silou se dá měnit. Tento přístroj byl použit jako lisovací.

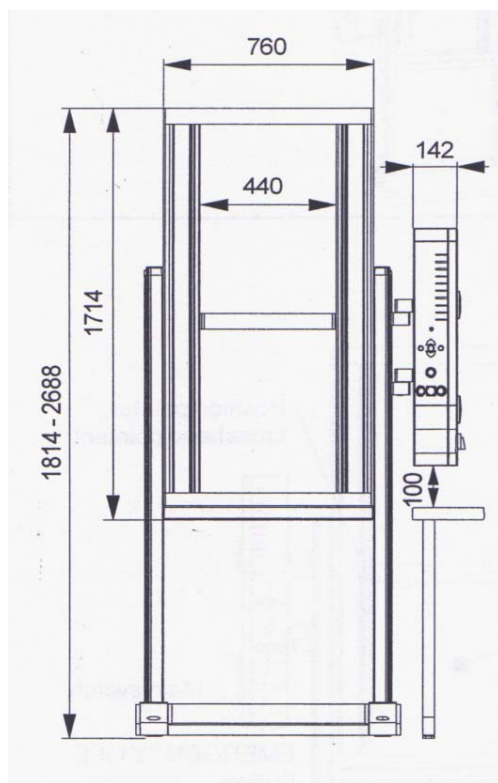
Nastavení: rychlost cyklu 1mm/s

rychlost předzatížení 1mm/s

předzatížení 2 N

Výrobce: Zwick GmbH and Co, Ulm, Německo

Obr.č. 1: přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tahu a tlaku²⁶⁾



3.3. Příprava tablet pro hodnocení tablet creep testem

Ze zkoušených látek a jejich směsí bylo odváženo vždy 500 mg s přesností na 1 mg a každá navážka se kvantitativně převedla do matrice. Před lisováním se matrice s navážkou mírně sklepla a zasunul se do ní dolní lisovací trn, který se fixoval zajišťovací částí. Po zasunutí horního lisovacího trnu se matrice vložila mezi čelisti lisu. Nastavila se požadovaná lisovací síla a spustil se posun čelistí k sobě. Při dosažení maximální síly se tato síla udržovala konstantní po dobu 180 sekund, během které se výška tablety stále snižovala. Změna výšky tablety při 180 sekundové prodlevě byla zaznamenávána a záznam se použil k výpočtu creep testu.

Bylo použito deset lisovacích sil a každá lisovací síla byla testována šestkrát. Celkově bylo tedy vylisováno deset skupin po šesti tabletách, čili šedesát tablet.

Jednotlivé lisovací síly:

0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 7,5; 10; 15 (kN)

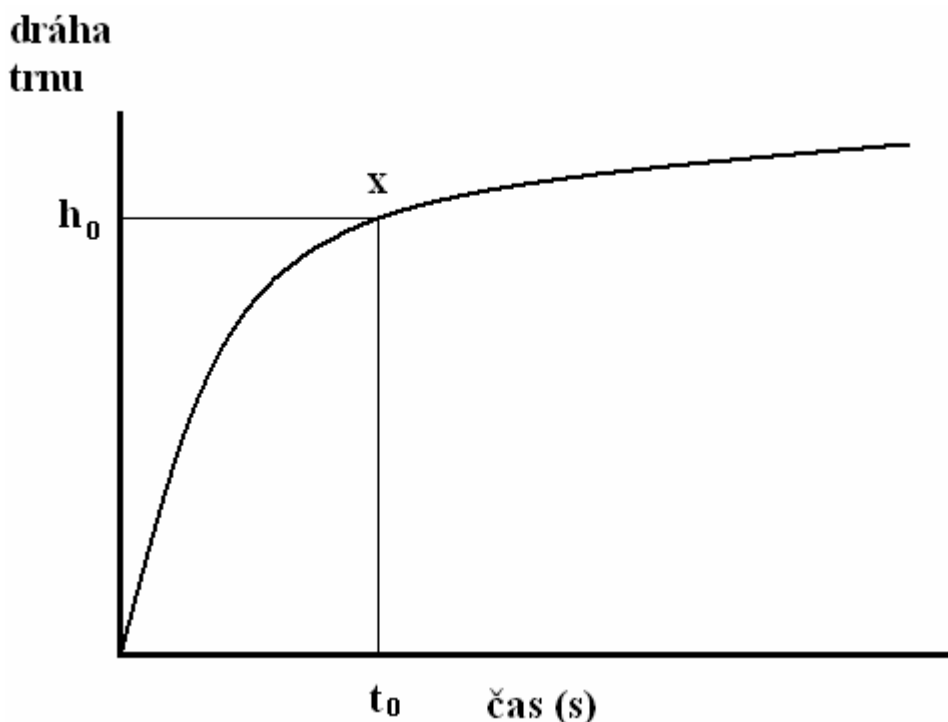
Což odpovídá :

1,88349; 3,76699; 7,53398; 15,06796; 22,60193; 30,13591; 37,66989; 56,50484; 75,33978; 113,00967 (MPa)

Rychlost lisování byla 1 mm/s a stejná byla i rychlost předzatížení. Samotné předzatížení bylo 2 N. Po vylisování každé tablety byl vytvořen protokol o průběhu lisování a to pomocí softwaru, který byl připojen k lisovacímu přístroji. Pro další zpracování se použil program Origin Professional 7.5 a Microsoft Excel.

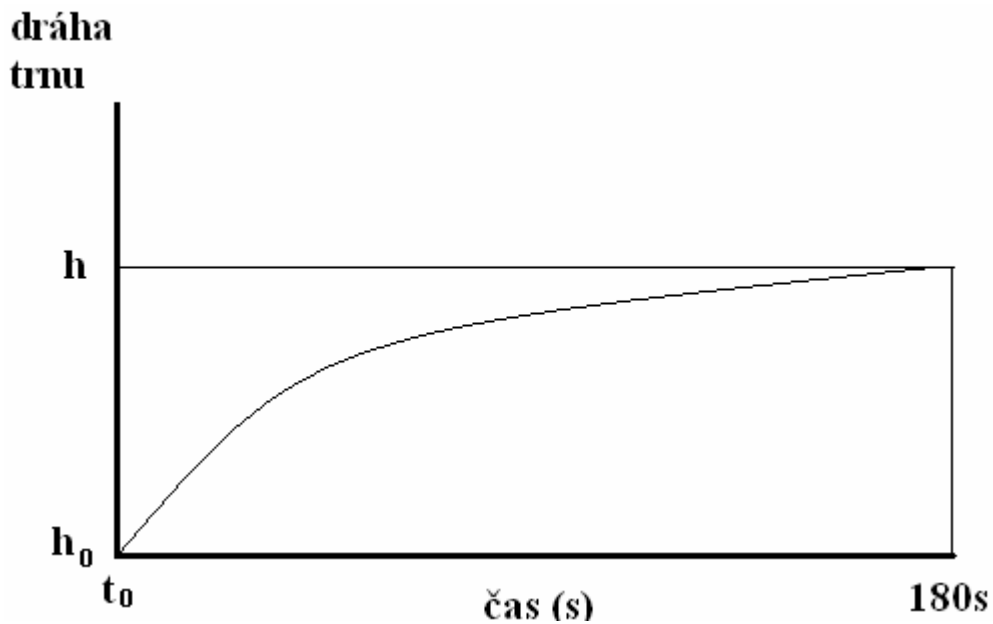
Postup výpočtu parametrů creep testu^{27,28)}

Obr. č. 2.



Na obr. 1 je vztah dráhy trnu na čas, od bodu t_0 udržujeme konstantní lisovací sílu, h_0 je dráha trnu v čase t_0 . Lisovací síla (N) byla přepočtena na tlak (MPa). Záznam o dráze trnu byl umazán a dále se pracovalo pouze s částí záznamu, po který působil konstantní tlak.

Obr. č. 3:



Výpočet creep testu $J(t)$ probíhal podle vzorce:

$$J(t) = \frac{h_0 - h}{LT} = \frac{\Delta h}{LT}$$

kde h_0 (mm) je dráha trnu při dosažení maximálního tlaku, h (mm) je dráha trnu na konci 180s prodlevy, l_0 (mm) je výška tablety v čase t_0 , LT (MPa) je lisovací tlak, který je udržován konstantní po 180s.

Závislost creep testu $J(t)$ na čase je na obr. 3 znázorněna křivkou A. Tato křivka má přímkovou část (úsek 2 na obr. 3), u níž byla po vymazání nepřímkového úseku 1 vypočítána směrnice k . Převrácená hodnota směrnice k nám udává plasticitu P_1 :

$$P_1 = 1/k \text{ (MPa)}$$

Extrapolujeme-li přímkovou část křivky A do úseku 1, protne osu y v bodě J_i . Hodnota J_i je rovna elastické konstantě E_3 (MPa⁻¹).

Křivku B získáme z rovnice:

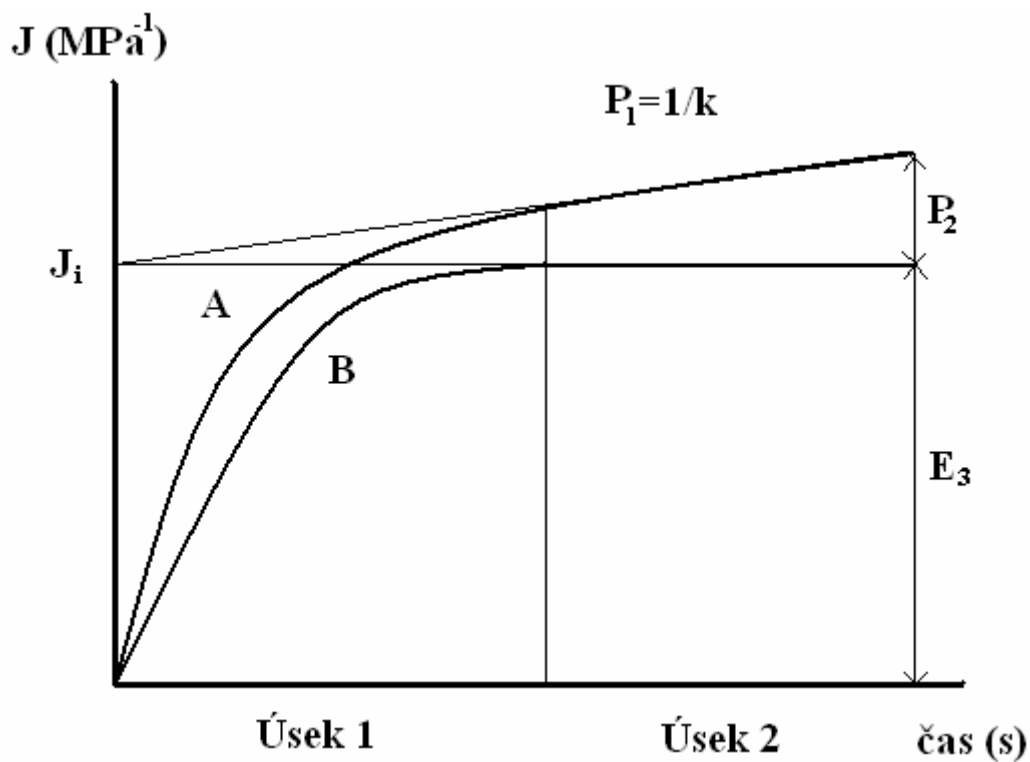
$$\text{Křivka B} = J(t) - (k \cdot t)$$

Křivka B dosáhne své maximální hodnoty J_i a dále je rovnoběžná s osou x. Přímková část se odmaže a zůstává nám exponenciála, kterou jsme proložily v programu Origin Professional 7.5 dvojexponenciální rovnicí:

$$J_i = A_1 \exp^{-\frac{1}{k_1}t} + A_2 \exp^{-\frac{1}{k_2}t} + y_0$$

kde k_1 a k_2 jsou elastické konstanty E_1 a E_2 (s). E_1 značí okamžitou elasticitu, E_2 retardovanou, zpožděnou elasticitu.

Obr. č. 4:



Odečtením konstanty J_i od $J(t)$ ve 180s získáme hodnotu plasticity P_2 (MPa^{-1}), kterou použijeme k výpočtu faktoru plasticity F_P :

$$F_P = P_2/E_3$$

3.4. Hodnocení výsledků

Dále byly hodnoceny grafy závislosti jednotlivých vybraných parametrů (E_1 , E_2 , P_1 a F_P) na lisovacím tlaku. K zajištění snadno reprodukovatelných výsledků bylo zapotřebí získat celkové hodnoty jednotlivých parametrů (E_{1C} , E_{2C} , P_{1C} a F_{PC}). Byl tedy vytvořen graf závislosti E_1/LT , E_2/LT , P_1/LT , F_P/LT na lisovacím tlaku a získané křivky byly integrovány pomocí programu Origin Professional 7.5. Pro porovnání celkových hodnot byly parametry uspořádány do sloupcového grafu.

4. TABULKY A GRAFY

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

E_1	okamžitá elasticita
E_{1C}	celková okamžitá elasticita
E_2	zpožděná elasticita
E_{2C}	celková zpožděná elasticita
E_3	parametr elasticity shodný s parametrem J_e
F_p	faktor plasticity
F_{pC}	celkový faktor plasticity
h_0	výška tablety
MCC	mikrokrytalická celulóza, Avicel PH 102
Lac	laktóza, FlowLac 100
P_1	plasticita
P_{1C}	celková plasticita
P_2	parametr plasticity
s	směrodatná odchylka
X	aritmetický průměr

4.2. Tabulky

Tab. č. 1 – Hodnoty lisovací síly, lisovacího tlaku teoretického a lisovacího tlaku skutečného u Avicelu PH 102

Lisovací síla (kN)	Lisovací tlak teoret.(Mpa)	Lisovací tlak skutečný (Mpa)	
		X	s
0,25	1,8835	2,0247	0,0080
0,5	3,7670	3,9792	0,0088
1	7,5340	7,8818	0,0097
2	15,0680	15,9048	0,0166
3	22,6019	23,9734	0,0600
4	30,1359	32,1249	0,0561
5	37,6699	40,2574	0,0381
7,5	56,5048	61,1565	0,0635
10	75,3398	81,7734	0,1498
15	113,0097	123,5351	0,0689

Tab. č. 2 – Hodnoty lisovací síly, lisovacího tlaku teoretického a lisovacího tlaku skutečného u směsi Avicelu PH 102 a FlowLacu v poměru 75:25

Lisovací síla (kN)	Lisovací tlak teoret.(Mpa)	Lisovací tlak skutečný (Mpa)	
		X	s
0,25	1,8835	2,0210	0,0544
0,5	3,7670	3,9970	0,0236
1	7,5340	7,9651	0,0244
2	15,0680	16,0136	0,0423
3	22,6019	23,8342	0,7405
4	30,1359	32,4654	0,0848
5	37,6699	40,7204	0,0849
7,5	56,5048	61,6356	0,0427
10	75,3398	82,5921	0,1157
15	113,0097	124,0981	0,2120

Tab. č. 3 – Hodnoty lisovací síly, lisovacího tlaku teoretického a lisovacího tlaku skutečného u směsi Avicelu PH 102 a FlowLacu v poměru 50:50

Lisovací síla (kN)	Lisovací tlak teoret.(Mpa)	Lisovací tlak skutečný (Mpa)	
		X	s
0,25	1,8835	2,0584	0,0106
0,5	3,7670	4,0645	0,0124
1	7,5340	8,0826	0,0241
2	15,0680	16,2032	0,0524
3	22,6019	24,4087	0,0822
4	30,1359	32,8051	0,0502
5	37,6699	41,1755	0,0681
7,5	56,5048	62,2183	0,1894
10	75,3398	83,0424	0,0334
15	113,0097	124,0001	0,1583

Tab. č. 4 – Hodnoty lisovací síly, lisovacího tlaku teoretického a lisovacího tlaku skutečného u směsi Avicelu PH 102 a FlowLacu v poměru 25:75

Lisovací síla (kN)	Lisovací tlak teoret.(Mpa)	Lisovací tlak skutečný (Mpa)	
		X	s
0,25	1,8835	2,0904	0,0107
0,5	3,7670	4,1062	0,0178
1	7,5340	8,1993	0,0372
2	15,0680	16,6087	0,0466
3	22,6019	25,1422	0,0855
4	30,1359	33,6498	0,0949
5	37,6699	41,8862	0,7080
7,5	56,5048	62,9638	0,1469
10	75,3398	83,8161	0,2338
15	113,0097	124,8737	0,1536

Tab. č. 5 – Hodnoty lisovací síly, lisovacího tlaku teoretického a lisovacího tlaku skutečného u FlowLacu

Lisovací síla (kN)	Lisovací tlak teoret.(Mpa)	Lisovací tlak skutečný (Mpa)	
		X	s
0,25	1,8835	2,1658	0,0161
0,5	3,7670	4,2919	0,0456
1	7,5340	8,7146	0,0533
2	15,0680	17,4512	0,0936
3	22,6019	26,1402	0,0598
4	30,1359	34,8473	0,0886
5	37,6699	43,3223	0,1105
7,5	56,5048	64,3851	0,1114
10	75,3398	84,8548	0,0826
15	113,0097	126,2211	0,2534

Tab. č. 6 – Hodnoty výšek tablet, parametrů E_3 , P_2 a k u Avicelu PH 102

Lisovací tlak (MPa)	h_0 (mm)		E_3 (MPa ⁻¹)		P_2 (MPa ⁻¹)		k (MPa ⁻¹)	
	X	S	X	S	X	S	X	S
2,02469	7,4000	0,0323	0,01273500	0,00067958	0,00166090	0,00023074	0,00000936	0,00000129
3,97917	6,5242	0,0317	0,00955000	0,00040421	0,00118036	0,00002843	0,00000665	0,00000016
7,88183	5,4913	0,0377	0,00597000	0,00081877	0,00119842	0,00075270	0,00000489	0,00000017
15,90483	4,3838	0,0468	0,00315000	0,00019771	0,00056268	0,00001394	0,00000316	0,00000007
23,97336	3,7832	0,0218	0,00193000	0,00023300	0,00051282	0,00030651	0,00000213	0,00000003
32,12493	3,4025	0,0156	0,00154000	0,00007280	0,00028016	0,00000549	0,00000157	0,00000002
40,25742	3,0932	0,0105	0,00109000	0,00009367	0,00021228	0,00000916	0,00000125	0,00000007
61,15649	2,6123	0,0420	0,00047335	0,00005223	0,00012987	0,00000364	0,00000076	0,00000003
81,77342	2,3793	0,0095	0,00041700	0,00005141	0,00008983	0,00000104	0,00000052	0,00000001
123,53514	2,0035	0,0124	0,00023000	0,00002857	0,00005391	0,00000364	0,00000032	0,00000002

Tab. č. 7 - Hodnoty výšek tablet, parametrů E_3 , P_2 a k u směsi Avicelu PH 102 a FlowLacu v poměru 75:25

Lisovací tlak (MPa)	h_0 (mm)		E_3 (MPa ⁻¹)		P_2 (MPa ⁻¹)		k (MPa ⁻¹)	
	X	S	X	S	X	S.	X	S.
2,02102	6,8103	0,1391	0,00994000	0,00702837	0,00095134	0,00037543	0,00000538	0,00000073
3,99697	6,0067	0,0684	0,00634000	0,00080643	0,00076872	0,00015372	0,00000432	0,00000086
7,96510	5,1320	0,0216	0,00482000	0,00034106	0,00072991	0,00004135	0,00000411	0,00000023
16,01361	4,1583	0,0299	0,00252000	0,00008994	0,00041912	0,00001483	0,00000235	0,00000008
23,83417	3,5630	0,1264	0,00217000	0,00125456	0,00029791	0,00006268	0,00000168	0,00000035
32,46537	3,2538	0,0766	0,00112551	0,00014468	0,00019253	0,00000706	0,00000109	0,00000003
40,72040	3,0675	0,0178	0,00093200	0,00007950	0,00014841	0,00000389	0,00000084	0,00000002
61,63555	2,6652	0,0090	0,00043700	0,00005219	0,00009356	0,00000377	0,00000053	0,00000002
82,59212	2,3893	0,0223	0,00032800	0,00004990	0,00006734	0,00000204	0,00000038	0,00000001
124,09806	2,0447	0,0112	0,00021600	0,00002385	0,00004661	0,00000142	0,00000026	0,00000000

Tab. č. 8 – Hodnoty výšek tablet, parametrů E_3 , P_2 a k u směsi Avicel[®] PH 102 a FlowLacu v poměru 50:50

Lisovací tlak (MPa)	h_0 (mm)		E_3 (MPa ⁻¹)		P_2 (MPa ⁻¹)		k (MPa ⁻¹)	
	X	S	X	S	X	S	X	S
2,05837	5,9938	0,0678	0,00988000	0,00071244	0,00101364	0,00019606	0,00000570	0,00000112
4,06449	5,3522	0,0465	0,00672000	0,00107996	0,00077806	0,00009333	0,00000439	0,00000052
8,08255	4,6043	0,0692	0,00434667	0,00031084	0,00052930	0,00003401	0,00000278	0,00000030
16,20323	3,9175	0,0233	0,00222000	0,00008239	0,00029907	0,00000960	0,00000168	0,00000006
24,40868	3,5208	0,0229	0,00135000	0,00006675	0,00019806	0,00000751	0,00000111	0,00000004
32,80511	3,2198	0,0673	0,00096000	0,00009291	0,00014210	0,00000742	0,00000080	0,00000004
41,17548	3,0622	0,0141	0,00066700	0,00010578	0,00011428	0,00000416	0,00000064	0,00000003
62,21832	2,7072	0,0049	0,00033000	0,00003361	0,00007439	0,00000317	0,00000042	0,00000002
83,04237	2,4855	0,0148	0,00028595	0,00002793	0,00005717	0,00000222	0,00000033	0,00000001
124,00012	2,1370	0,0154	0,00024400	0,00001127	0,00004323	0,00000080	0,00000025	0,00000000

Tab. č. 9 - Hodnoty výšek tablet, parametrů E_3 , P_2 a k u směsi Avicelu PH 102 a FlowLacu v poměru 25:75

Lisovací tlak (MPa)	h_0 (mm)		E_3 (MPa ⁻¹)		P_2 (MPa ⁻¹)		k (MPa ⁻¹)	
	X	S	X	S	X	S	X	S
2,09042	5,4398	0,0279	0,00949000	0,00086827	0,00071911	0,00007386	0,00000406	0,00000042
4,10616	4,8558	0,0211	0,00524000	0,00028964	0,00038145	0,00002149	0,00000215	0,00000011
8,19930	4,2380	0,0568	0,00264000	0,00055397	0,00026116	0,00002402	0,00000146	0,00000013
16,60869	3,6807	0,0447	0,00128000	0,00018319	0,00015000	0,00000367	0,00000085	0,00000001
25,14222	3,3075	0,0182	0,00069800	0,00004735	0,00010164	0,00000649	0,00000057	0,00000004
33,64985	3,1140	0,0122	0,00045725	0,00003780	0,00007971	0,00000483	0,00000045	0,00000003
41,88619	2,9505	0,0121	0,00042600	0,00004016	0,00006431	0,00000337	0,00000036	0,00000002
62,96384	2,7002	0,0309	0,00033100	0,00002231	0,00004958	0,00000260	0,00000028	0,00000001
83,81614	2,5023	0,0129	0,00027200	0,00003779	0,00004140	0,00000134	0,00000023	0,00000001
124,87368	2,1688	0,0155	0,00021000	0,00002626	0,00002393	0,00001621	0,00000018	0,00000002

Tab. č. 10 – Hodnoty výšek tablet, parametrů E_3 , P_2 a k u FlowLacu

Lisovací tlak (MPa)	h_0 (mm)		E_3 (MPa ⁻¹)		P_2 (MPa ⁻¹)		k (MPa ⁻¹)	
	X	S	X	S	X	S	X	S
2,16577	4,3838	0,1552	0,00698000	0,00071114	0,00017272	0,00000874	0,00000097	0,00000007
4,29188	4,0670	0,1497	0,00367000	0,00029025	0,00012780	0,00000922	0,00000071	0,00000005
8,71455	3,7625	0,0407	0,00211000	0,00006880	0,00007703	0,00001773	0,00000051	0,00000002
17,45123	3,3627	0,0501	0,00084991	0,00022044	0,00007096	0,00000659	0,00000040	0,00000004
26,14019	3,1222	0,0418	0,00046787	0,00009416	0,00005459	0,00000956	0,00000031	0,00000005
34,84732	3,0170	0,0442	0,00044700	0,00007197	0,00004915	0,00001870	0,00000028	0,00000002
43,32228	2,9380	0,0096	0,00031800	0,00007661	0,00004582	0,00000114	0,00000026	0,00000001
64,38513	2,7090	0,0097	0,00024400	0,00002204	0,00003623	0,00000253	0,00000020	0,00000001
84,85482	2,5067	0,0194	0,00021500	0,00002163	0,00003344	0,00000254	0,00000019	0,00000002
126,22113	2,1782	0,0203	0,00016300	0,00001031	0,00003196	0,00001425	0,00000018	0,00000008

Tab. č. 11 – Hodnoty E_1 , E_2 , P_1 a F_P u Avicelu PH 102

Lisovací tlak (Mpa)	E_1 (s)		E_2 (s)		P_1 (MPa)		F_P	
	X	S	X	S	X	S	X	S
2,02469	23,38826	0,77551	1,96076	0,09497	106802,42	14484,41	0,13042025	0,01864872
3,97917	22,24668	1,10353	1,69879	0,18212	150300,75	3648,40	0,12355465	0,00430257
7,88183	21,45036	0,66197	1,28864	0,22798	204667,86	7141,09	0,20068375	0,20421057
15,90483	24,29705	0,47346	1,73044	0,04156	316463,87	6941,13	0,17881697	0,00767821
23,97336	25,08286	1,17779	1,75755	0,22878	470163,43	5982,71	0,26616730	0,22199580
32,12493	24,30652	1,01371	1,61412	0,11472	636317,84	7095,81	0,18192417	0,00773455
40,25742	23,60602	4,47291	1,74088	0,37491	798865,61	42759,35	0,19562854	0,02199404
61,15649	30,45870	2,21996	2,55944	0,42440	1323743,55	53050,47	0,27435593	0,03120998
81,77342	28,64645	0,93741	1,92264	0,35958	1939847,28	20712,39	0,21549847	0,03285879
123,53514	28,88129	1,69985	1,93285	0,49101	3139834,08	152910,62	0,23442476	0,02208947

Tab. č. 12 - Hodnoty E_1 , E_2 , P_1 a F_P u směsi Avicelu PH 102 a FlowLacu v poměru 75:25

Lisovací tlak (Mpa)	E_1 (s)		E_2 (s)		P_1 (MPa)		F_P	
	X	S	X	S	X	S	X	S
2,02102	21,5427	8,677372012	1,5422675	1,445090376	185708,0565	26710,86939	0,095669446	0,135248665
3,99697	21,24326	2,009046088	1,52013	0,395775078	231362,8545	36759,22099	0,121345476	0,016366467
7,96510	22,5135	1,120999201	1,40197	0,381524091	243259,7783	14714,39898	0,151328738	0,01529677
16,01361	23,04498	0,670671131	1,51466	0,122938682	425640,891	15850,53885	0,166099289	0,003008634
23,83417	22,7195	3,008004867	1,39831	0,411861588	594381,3134	94605,77415	0,154582583	0,030486863
32,46537	23,77299	2,210809944	1,50708	0,414029544	920426,0959	25554,29926	0,171061304	0,024861273
40,72040	23,86418	1,084963173	1,31211	0,156901029	1193768,291	32959,77891	0,160163756	0,011655767
61,63555	28,0448	0,969734056	1,94811	0,290558854	1882710,287	59291,70224	0,213983128	0,021682132
82,59212	28,64785	1,81226842	1,77442	0,556480581	2666024,451	47867,03989	0,211298292	0,041349932
124,09806	28,12668	1,028181052	1,5356	0,294757255	3827008,988	28499,76235	0,218365898	0,029249629

Tab. č. 13 - Hodnoty E_1 , E_2 , P_1 a F_P u směsi Avicelu PH 102 a FlowLacu v poměru 50:50

Lisovací tlak (Mpa)	E_1 (s)		E_2 (s)		P_1 (MPa)		F_P	
	X	S	X	S	X	S	X	S
2,05837	20,77357	0,430262855	1,93589	0,430262855	175351,2798	29113,89315	0,102594703	0,0194922
4,06449	20,59938	3,075743048	1,35913	0,833052246	227962,9196	27269,968	0,115754569	0,036203609
8,08255	20,04978	0,666264936	0,986736667	0,119237593	348528,1945	40504,54785	0,121771087	0,003517938
16,20323	20,95906	0,428045113	1,27417	0,042320614	596067,149	22161,85898	0,134920716	0,001390982
24,40868	22,08711	0,70877659	1,43771	0,113408848	901060,5483	37209,16593	0,147076317	0,008349045
32,80511	23,27744	1,35712329	1,41259	0,191084116	1245011,653	72489,44086	0,147969839	0,014454223
41,17548	25,13514	2,016864437	1,7649	0,563801257	1558678,397	61496,38385	0,171360336	0,030683524
62,21832	28,13459	1,826105312	1,937703333	0,45050601	2385838,616	106051,4621	0,225142158	0,028168963
83,04237	27,102334	1,384827271	1,758108	0,336360759	3026125,377	80681,45438	0,202682666	0,028749906
124,00012	26,98816	0,814464234	1,10029	0,071432116	4068949,709	57113,97164	0,177495189	0,00850098

Tab. č. 14 - Hodnoty E_1 , E_2 , P_1 a F_P u směsi Avicelu PH 102 a FlowLacu v poměru 25:75

Lisovací tlak (Mpa)	E_1 (s)		E_2 (s)		P_1 (MPa)		F_P	
	X	S	X	S	X	S	X	S
2,09042	16,9197	1,729013826	1,173908	0,234504844	246409,7079	26393,81914	0,075815723	0,003714142
4,10616	16,07895	0,326673351	0,74103	0,075516498	465888,7877	25427,02949	0,072725688	0,005172888
8,19930	17,84601	1,148393318	0,94715	0,144180908	683255,3473	60712,66864	0,098862239	0,017908153
16,60869	19,59932	2,581244168	1,30882	0,501277579	1182481,303	12236,33743	0,117490456	0,022792481
25,14222	23,03032	1,039928235	1,57871	0,195602541	1748218,638	121358,3724	0,145717055	0,010134057
33,64985	25,14815	1,366125428	1,82866	0,408131119	2227646,955	140583,0058	0,174329248	0,019373475
41,88619	23,78389	1,923342679	1,350603	0,418522027	2756398,462	150201,8082	0,151129201	0,021804528
62,96384	22,05396	2,417808023	1,05272	0,259751092	3590700,803	187898,301	0,1499071	0,014432636
83,81614	24,23614	1,627955043	1,03319	0,224571012	4317084,069	131137,3175	0,152284497	0,01895273
124,87368	25,04415	0,846394024	0,90178	0,061749604	5425469,868	449648,2375	0,114169567	0,075478238

Tab. č. 15 – Hodnoty E_1 , E_2 , P_1 a F_P u FlowLacu

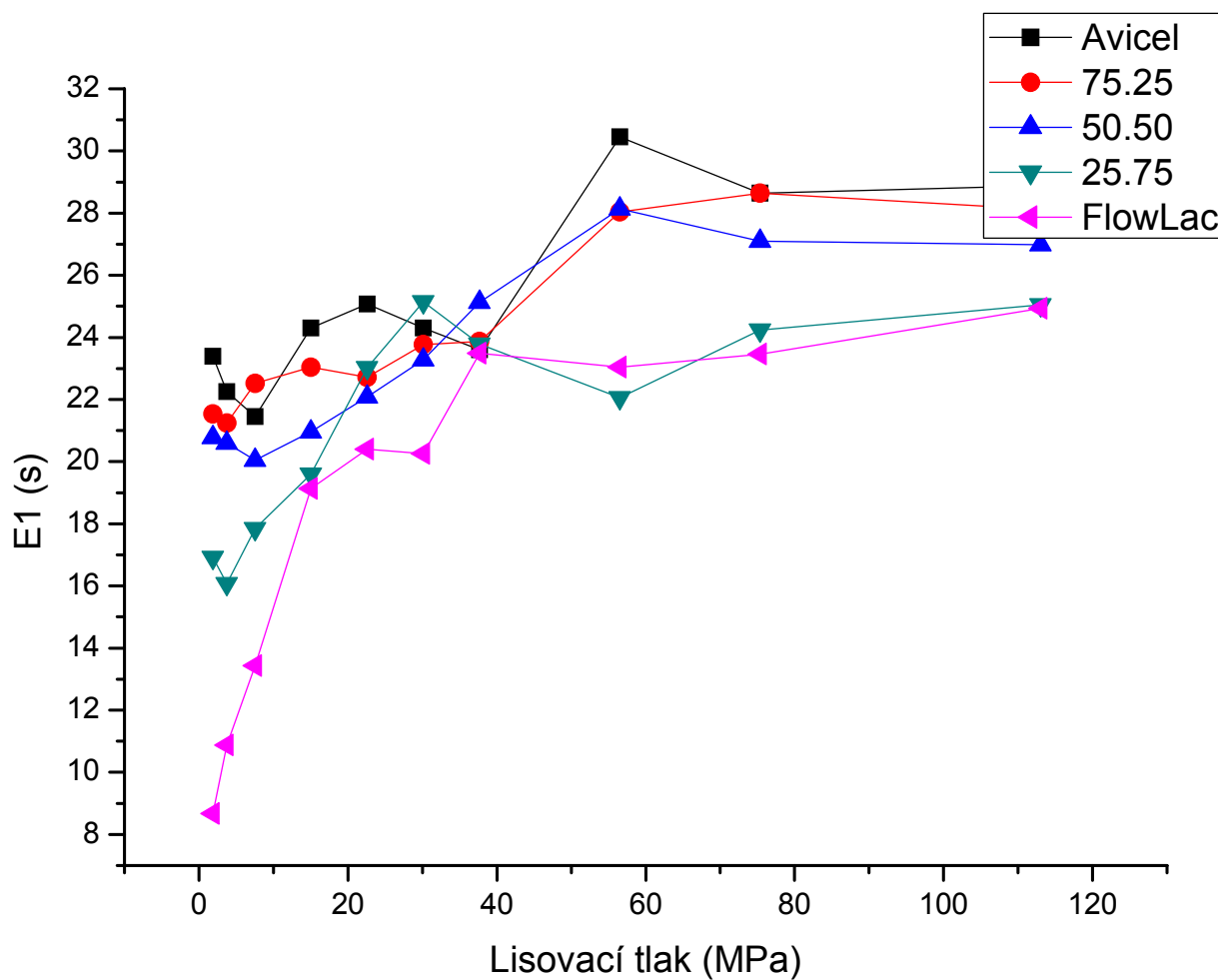
Lisovací tlak (Mpa)	E_1 (s)		E_2 (s)		P_1 (MPa)		F_P	
	X	S	X	S	X	S	X	S
2,16577	8,66816	0,611508037	0,65591	0,113148492	1027119,727	72918,8319	0,024733044	0,001923761
4,29188	10,87679	0,745225495	0,67488	0,050776655	1400047,135	105902,1869	0,034808304	0,002723091
8,71455	13,43917	0,165855159	0,90875	0,049797599	1975499,851	59061,0695	0,036505755	0,009034497
17,45123	19,13977	0,974988279	1,34091	0,187415602	2476189,376	278095,8793	0,087581552	0,015887332
26,14019	20,39746	0,71621918	1,29551	0,140076732	3257337,832	472893,7957	0,117440844	0,007775421
34,84732	20,25239	0,518907189	1,12501	0,059355181	3626707,363	366065,5854	0,11164012	0,010387812
43,32228	23,49451	3,253865587	1,748865	0,582796869	3877058,476	100696,2682	0,144063372	0,044236879
64,38513	23,04504	1,105662728	1,54109	0,231436179	4913489,823	316193,4272	0,148467467	0,017778723
84,85482	23,45716	1,070236203	1,37498	0,219610895	5370280,866	459920,7349	0,155717975	0,012103047
126,22113	24,93583	3,326440222	1,23594	0,27126375	5679075,447	1591843,078	0,196622937	0,072968225

Tab. č. 16 – Hodnoty parametrů E_{1C} , E_{2C} , P_{1C} a F_{PC} u studovaných vzorků

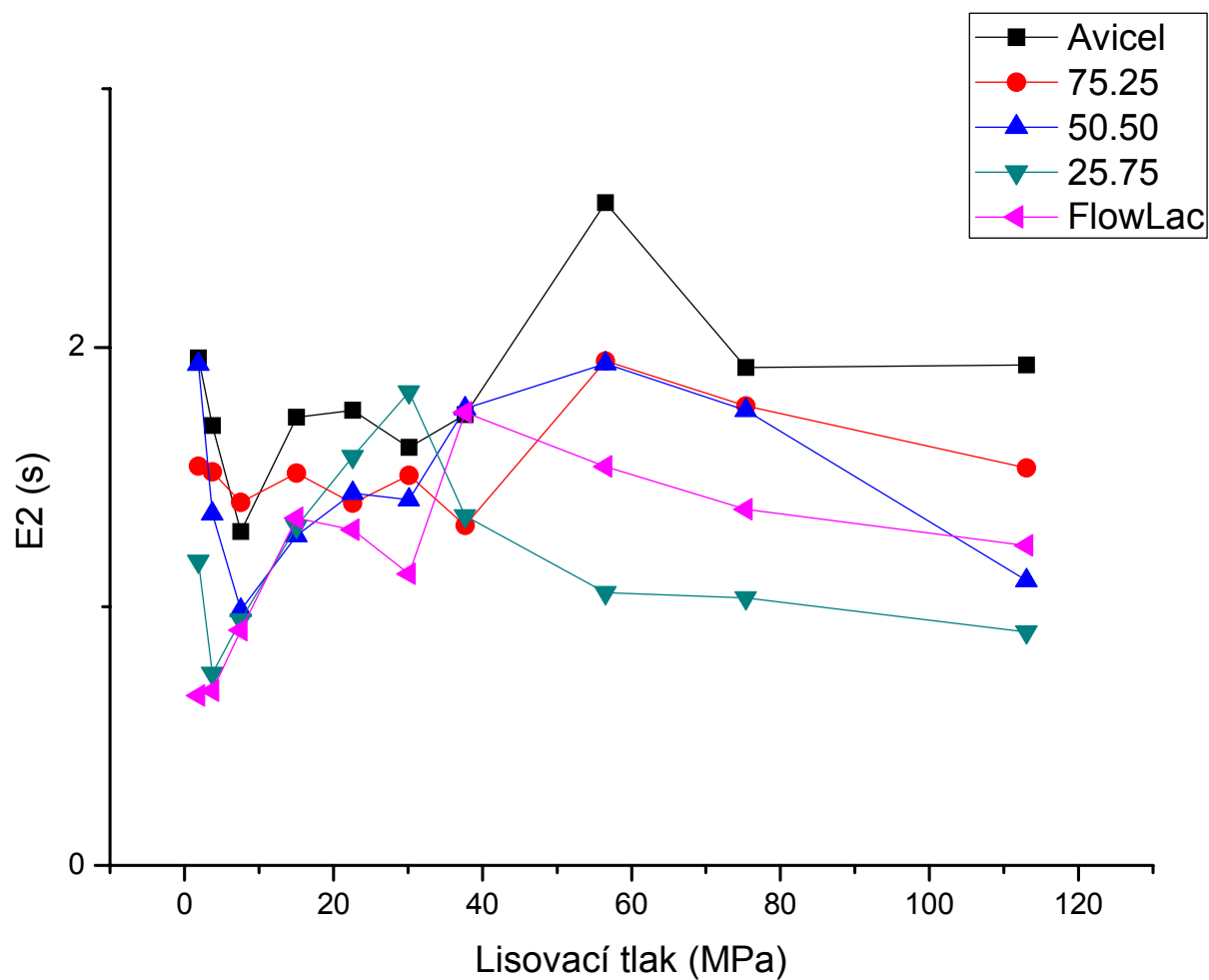
Použitá látka	E_{1C} (s)	E_{2C} (s)	P_{1C} (Mpa)	F_{PC}
MCC	105,02404	7,58114	2765260	0,81181
MCC:Lac 75:25	101,75932	6,59286	3772860	0,6727
MCC:Lac 50:50	97,37186	6,30311	4583460	0,62353
MCC:Lac 25:75	86,60534	4,85226	7400750	0,4965
Lac	72,86037	4,74663	12230900	0,36778

5. GRAFY

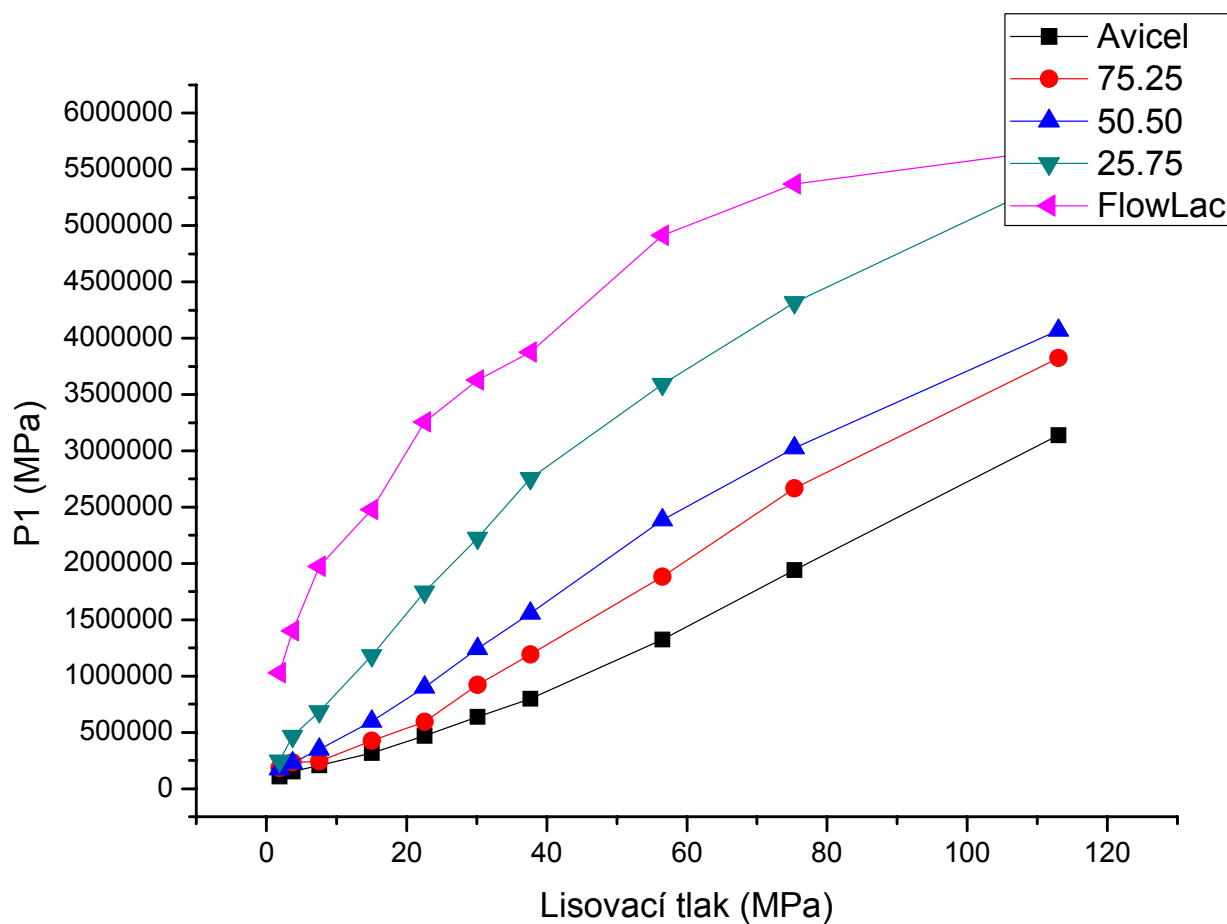
Graf č. 1 – Závislost parametru E_1 na lisovacím tlaku



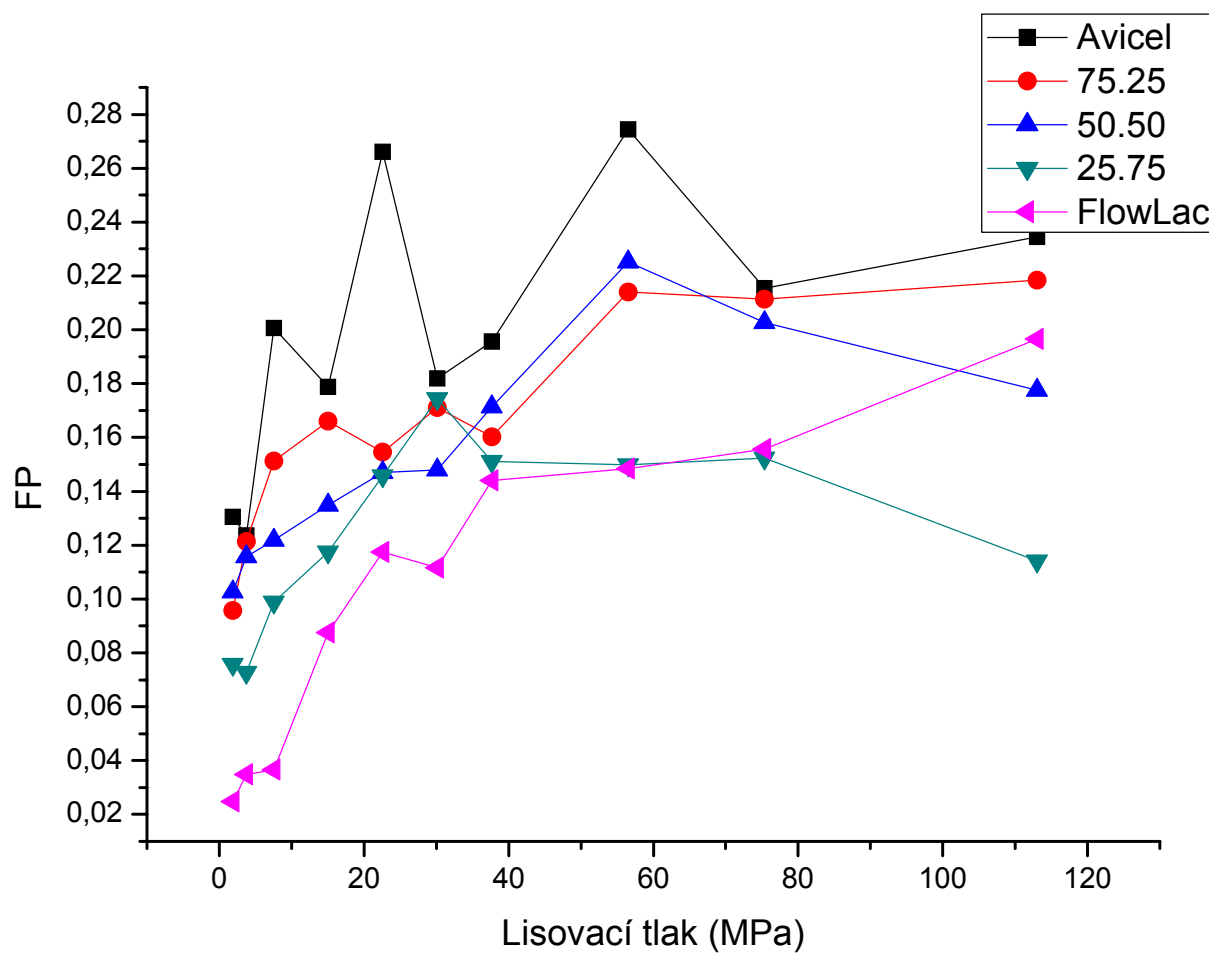
Graf č. 2 - Závislost parametru E_2 na lisovacím tlaku



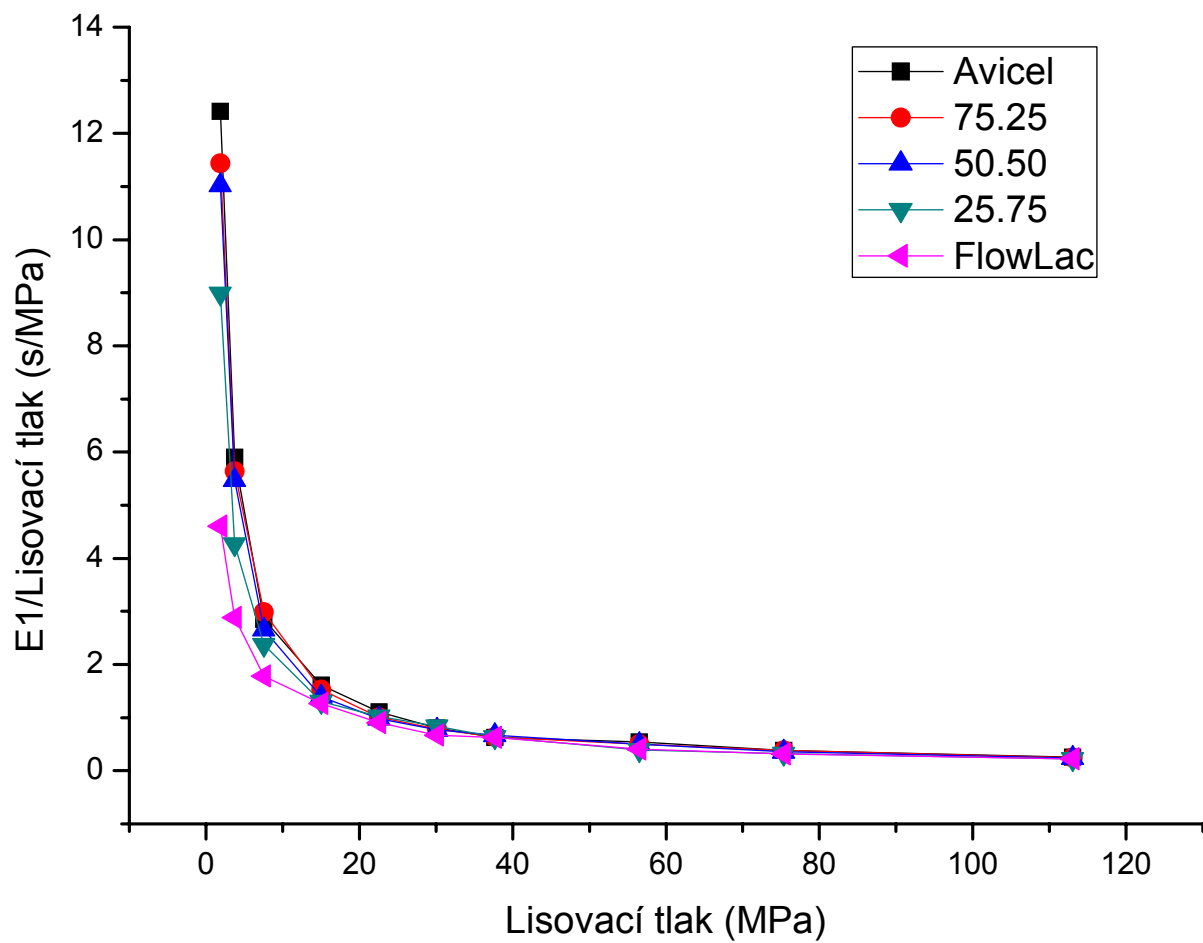
Graf č. 3 - Závislost parametru P_1 na lisovacím tlaku



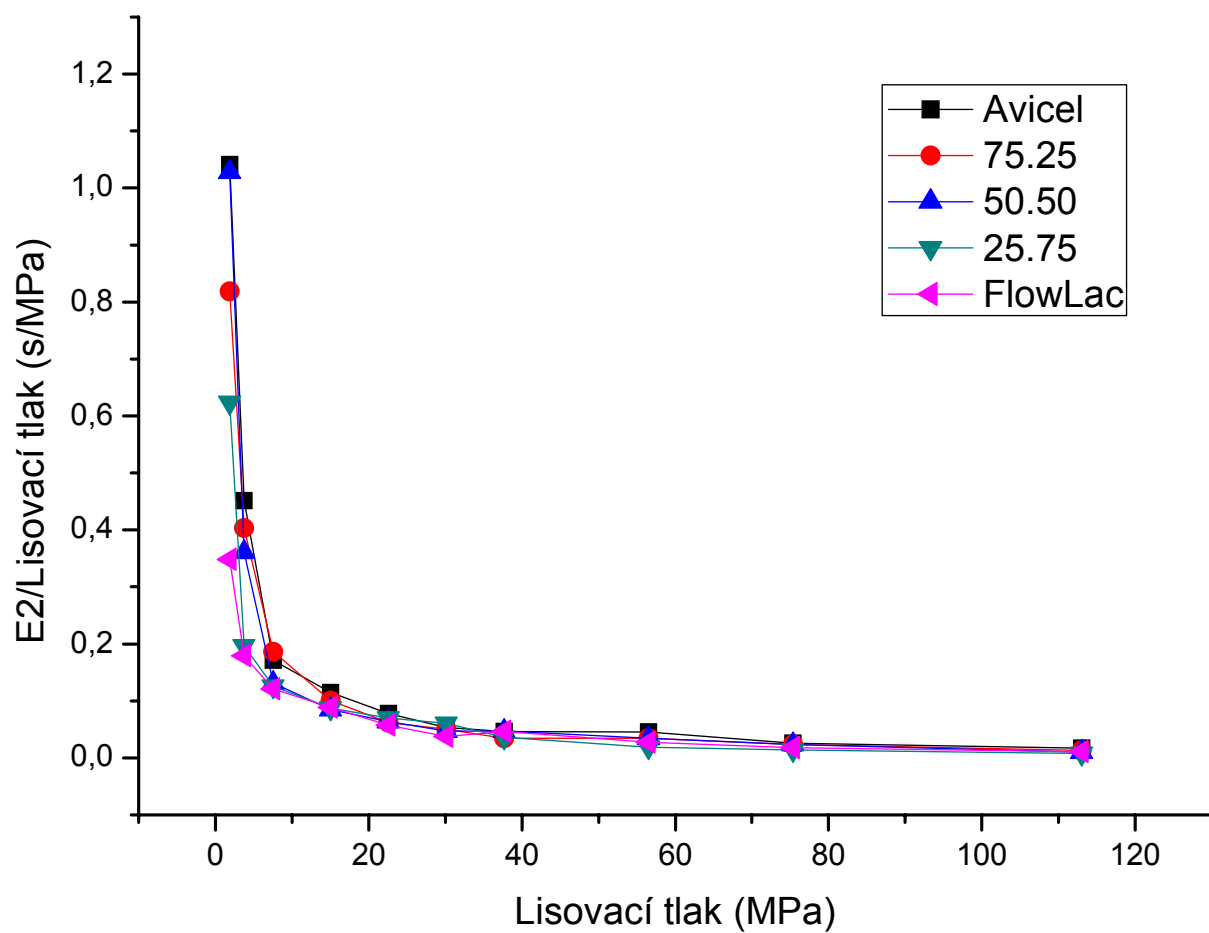
Graf č. 4 - Závislost parametru F_p na lisovacím tlaku



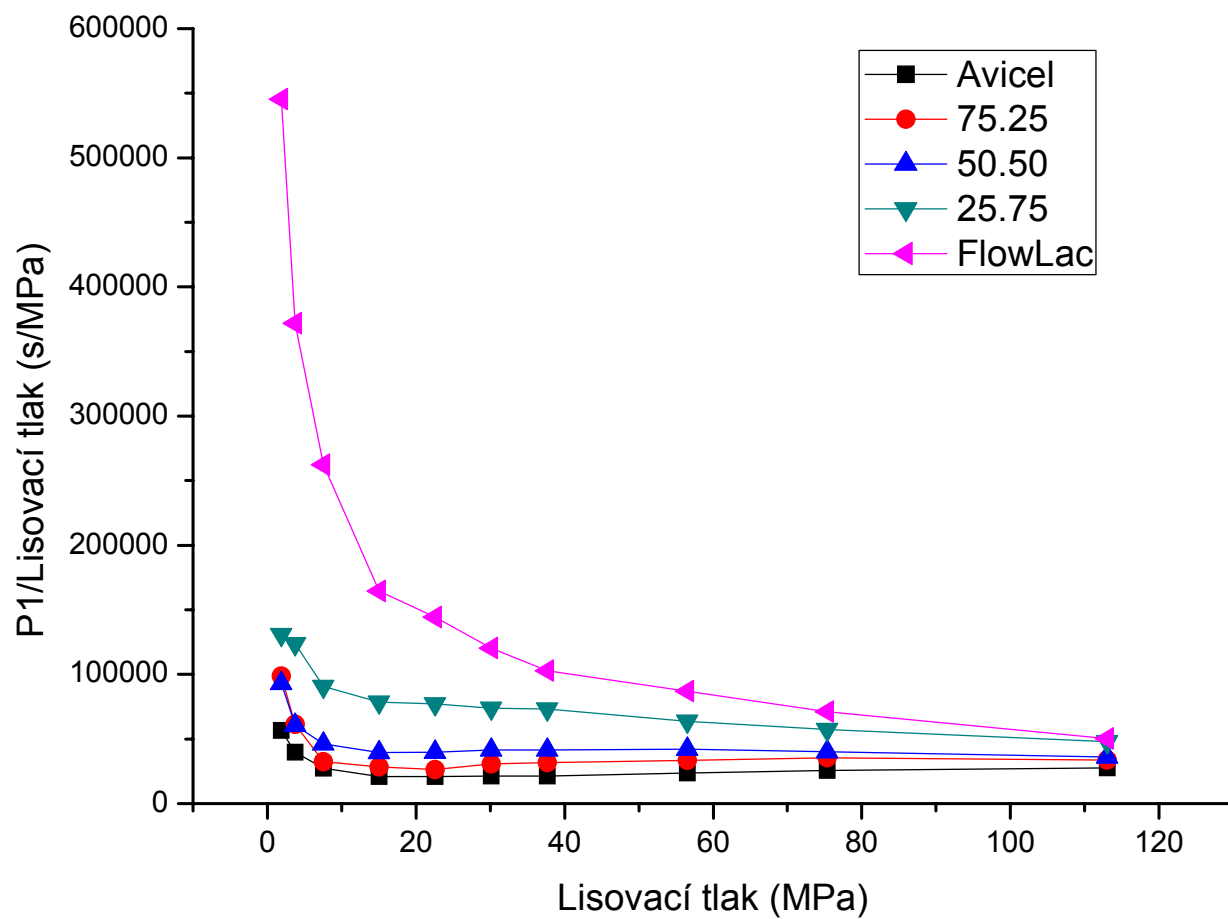
Graf č. 5 - Závislost parametru E_1 /lisovací tlak na lisovacím tlaku



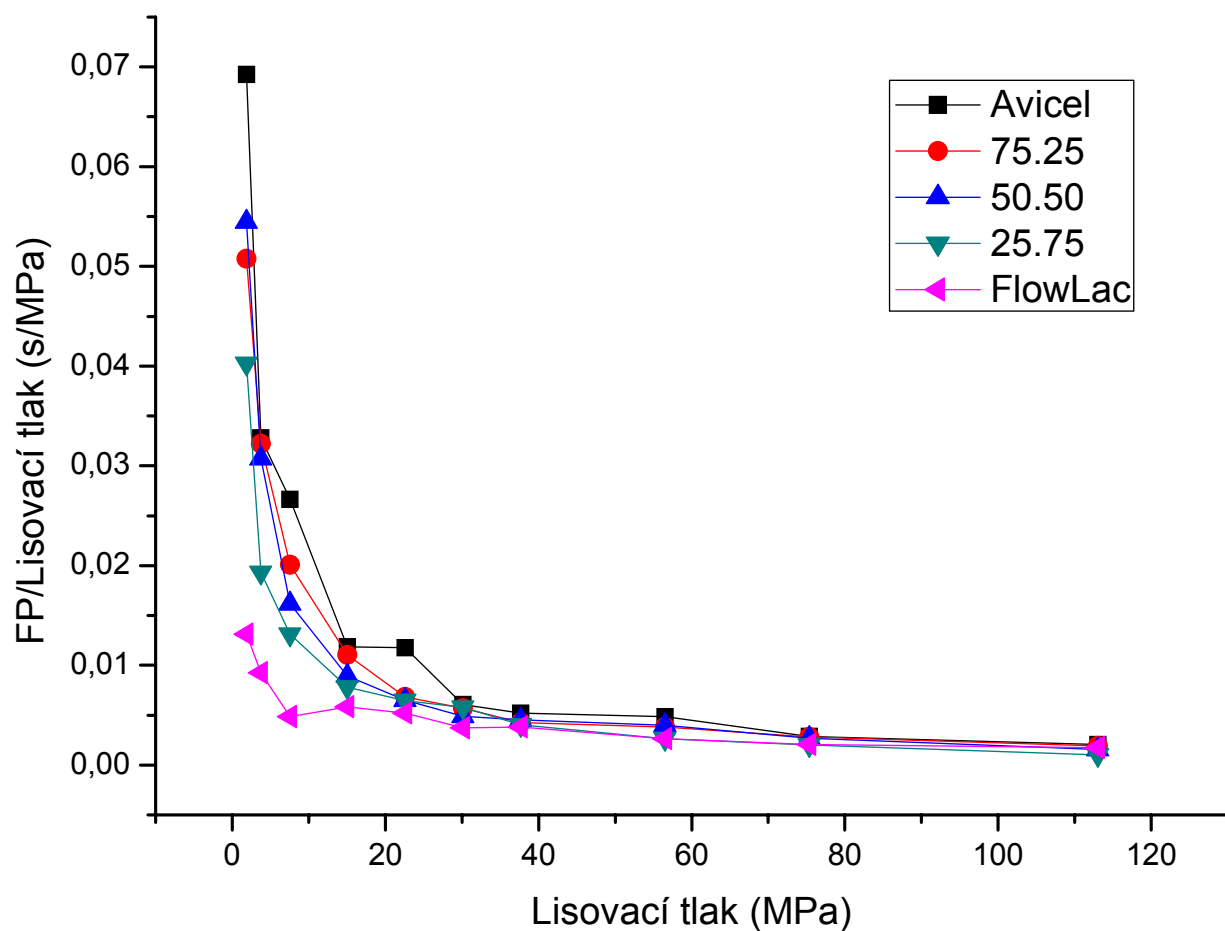
Graf č. 6 - Závislost parametru E_2 /lisovací tlak na lisovacím tlaku



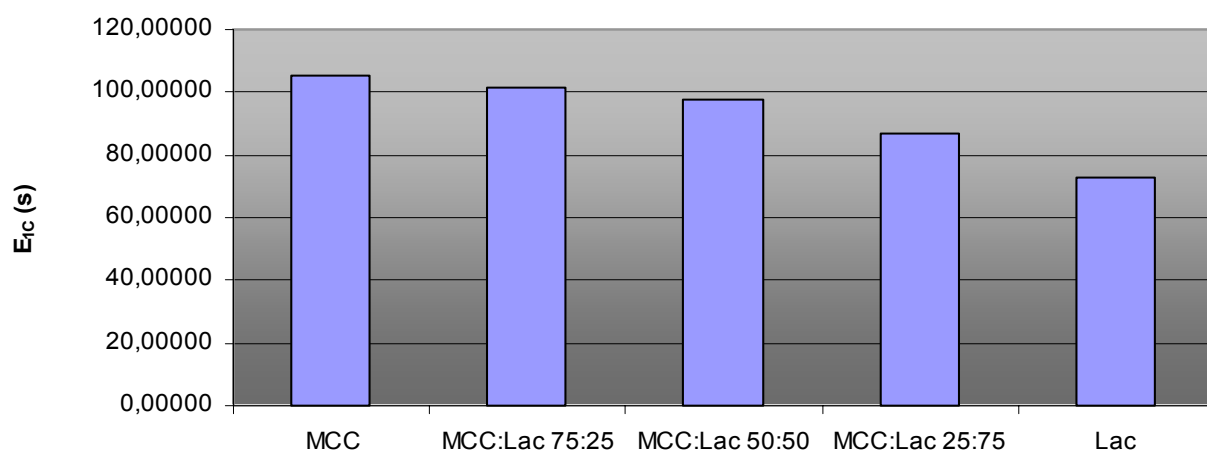
Graf č. 7 - Závislost parametru P_1 /lisovací tlak na lisovacím tlaku



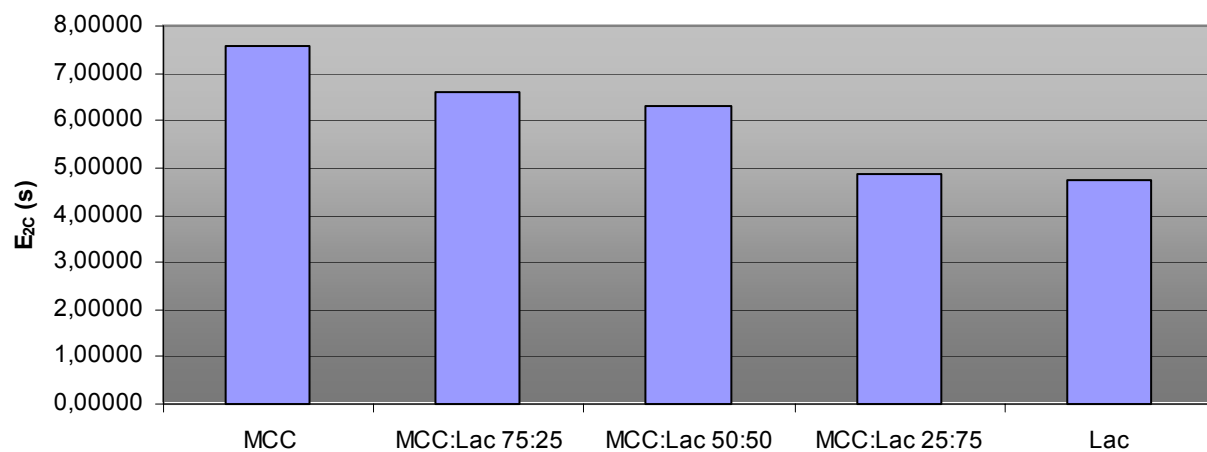
Graf č. 8 - Závislost parametru F_p /lisovací tlak na lisovacím tlaku



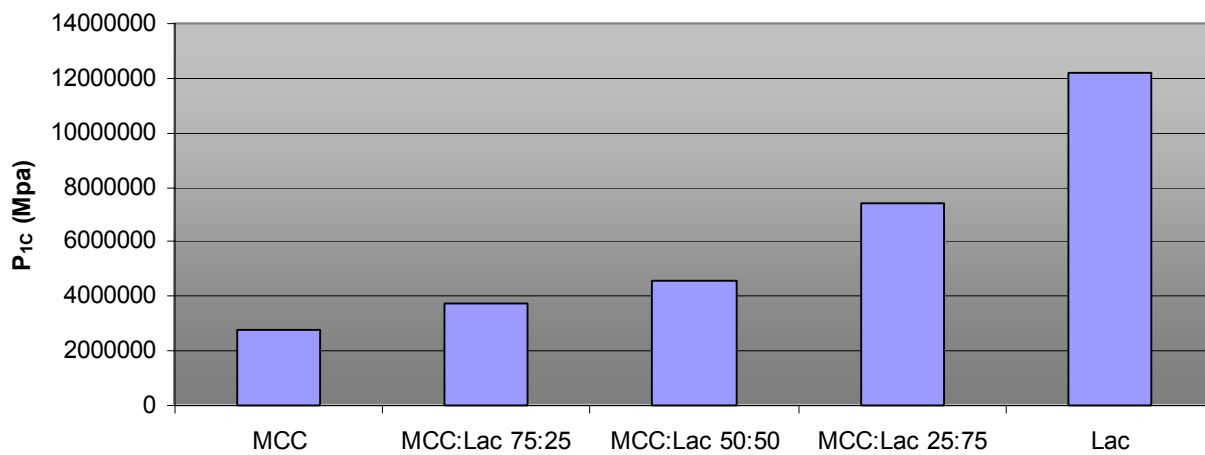
Graf č. 9 – Vliv složení vzorků na parametr E_1



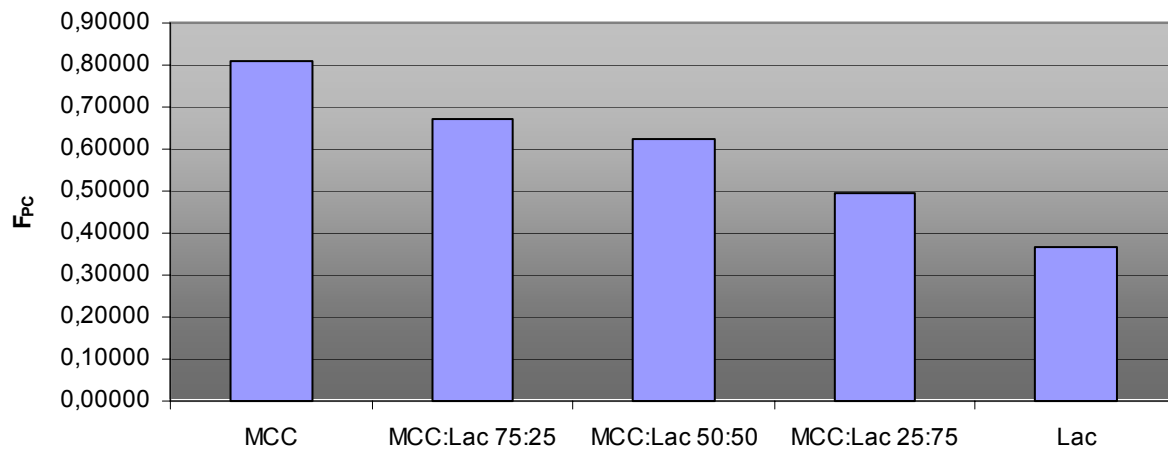
Graf č. 10 – Vliv složení vzorků na parametr E_2



Graf č. 11 – Vliv složení vzorků na parametr P_1



Graf č. 12 – Vliv složení vzorků na parametr F_p



5. DISKUZE

5.1. Využitelnost metody creep testu u farmaceutických pomocných látek

Pro vlastní měření je důležitá hodnota konstantního lisovacího tlaku a příslušná výška tablety h_0 (viz tab. č. 6-10). Jak vyplývá z tab. č.1-5 lisovací tlak skutečný se odlišuje od lisovacího tlaku teoretického, což znamená, že hodnoty skutečného lisovacího tlaku jsou vyšší než hodnoty lisovacího tlaku teoretického. Určitým problémem creep testu je proto počáteční subjektivní odhad výšky tablety h_0 . U jiných testů zjišťování viskoelastických vlastností tablet (testu stress relaxation) tento problém neexistuje.

5.2. Hodnocení elasticity tabletovin

Při hodnocení elasticity se vychází z původní křivky závislosti J (creep compliance) na čase. Od této křivky se odečte plasticita a získá se křivka, která má v první fázi, tj. v čase 0 až 100 sekund, exponenciální průběh. Druhá fáze křivky v rozsahu od 100 do 180 sekund má charakter přímky, která je vodorovná s osou x . Znamená to tedy, že k základním elastickým změnám dochází při lisování od nulté do sté sekundy. Tato exponenciální křivka se dá vyhodnotit pomocí dvouparametrické rovnice, kterou charakterizují parametry E_1 a E_2 . Parametr E_1 vyjadřuje okamžitou elastickou odpověď a E_2 zpožděnou elastickou odpověď. Parametry E_1 a E_2 jsou uvedeny v tab. č. 11-15 a na grafech č. 1 a 2., resp. 5 a 6. Z grafů je zřejmé, že získané hodnoty značně kolísají. Z grafů č. 1 a 2 není tedy možné vyvodit jednoznačný závěr, pouze určitou tendenci. Tento stav je způsoben subjektivním odečítáním hodnot h_0 . Z grafů je ovšem možno usoudit, že laktóza má nižší hodnoty elasticity než mikrokrystalická celulóza (MCC).

Pro nejhodnější zjištění elasticity byla použita metoda, při které byla integrována křivka závislosti E /lisovací tlak na lisovacím tlaku. Takto získané hodnoty jsou uvedeny v tab. č. 16 a grafu č. 9 a 10. Z tohoto způsobu hodnocení jednoznačně vyplývá, že tento parametr je nejvyšší u MCC a nejnižší u laktózy. S postupným ubýváním MCC ve směsích se hodnoty obou parametrů (E_1 a E_2) snižují.

5.3. Hodnocení plasticity tabletovin

Plasticita byla v této práci hodnocena pomocí dvou parametrů P_1 a F_P . Vlastní parametr P_1 vyjadřoval převrácenou hodnotu směrnice (k) získané z prvotní křivky v úseku od 100 do 180 sekund. V tomto časovém úseku se elasticita neměnila a tudíž zjištěné změny jdou na vrub změn plasticity. Získané hodnoty směrnice přímky (k) jsou uvedeny v tab. č. 6-10 a vlastní hodnoty P_1 v tab. č. 11-15 a na grafu č. 3, resp. 7. Z výsledků vyplývá, že nejvyšší hodnoty plasticity se vyskytují u laktózy a nejnižší pak u MCC. Pro vyjádření křivek pomocí jedné hodnoty byl vypočten integrál křivky závislosti P_1 /lisovací tlak na lisovacím tlaku. Tyto výsledky jsou uvedeny v tab. č. 16 a grafu č. 11.

Posledním hodnoceným parametrem plasticity je parametr F_P (faktor plasticity). Tento faktor se vypočítává z hodnot na ose y původní a upravené křivky ve 180 sekundě, tzn. z hodnot E_3 a P_2 uvedených v tab. č. 6-10. F_P vyjadřuje kolik plasticity je v soustavě při jednotkové elasticitě. Je to tedy podíl P_2/E_3 . Tento parametr je uveden v tab. č. 6-15 a na grafu č. 4, resp. 8. I u faktoru plasticity byla provedena integrace křivky závislosti F_P /lisovací tlak na lisovacím tlaku. Tyto hodnoty jsou uvedeny v tab. č. 16 a na grafu č. 12. Z výsledků tedy vyplývá, že MCC má podstatně vyšší hodnotu parametru F_P než laktóza.

5.4. Celkové zhodnocení viskoelastických parametrů u mikrokrystalické celulózy, laktózy a jejich směsí

U creep testu se v prvním časovém úseku, tj. od 0 do 100 sekund, pružiny lisovacího zařízení stlačují. Čím se pružiny stlačují ochotněji, tím nižší mají elasticitu. Nižší hodnota parametrů E_1 a E_2 tedy vyjadřuje vyšší elasticitu. U plasticity je interpretace výsledků složitější. Čím je hodnota směrnice přímky A vyšší, tím vyšší je stlačování pístu a vyšší plasticita. Při vlastním hodnocení se však bere v úvahu reciproká hodnota směrnice přímky ($P_1=1/k$), proto tedy čím je hodnota plasticity P_1 vyšší, tím je vlastní plasticita nižší. V obou případech tedy nižší hodnoty viskoelastických parametrů znamenají vyšší plastický nebo elastický efekt. Faktor plasticity F_P ukazuje pouze na podíl parametrů P_2 a E_3 a proto čím vyšší je jeho hodnota, tím vyšší je také plasticita vztažená k jednotkové elasticitě.

Z výsledků porovnání dvou plniv mikrokrystalické celulózy a laktózy tedy vyplývá, že laktóza má vyšší elasticitu a nižší plasticitu a mikrokrystalická celulóza naopak nižší

elasticitu a vyšší plasticitu. Viskoelastické vlastnosti u směsí těchto látek jsou v přímém vztahu k výše uvedenému poznatku.

Příčina viskoelastického chování obou látek vyplývá z charakteru vazeb, které se uplatňují při lisovacím procesu. Částice laktózy jsou spojovány vodíkovými vazbami²⁹⁾. V důsledku nerovnosti povrchu částic se silné vodíkové vazby nemohou projevit v celém povrchu a proto se uplatňují daleko slabší vazby Van der Waalsovy. Celý proces tvorby vazeb je rovněž ovlivněn skutečností, kdy během lisovacího procesu dochází k fragmentaci částic a vzniku nových mezipovrchů. Oproti tomu u MCC³⁰⁾ se vytváří v průběhu lisování převážně silnější vazby vodíkové.

6. ZÁVĚR

Výsledky dosažené v této práci lze shrnout do následujících bodů:

1. Hodnoty skutečného lisovacího tlaku jsou vyšší než hodnoty lisovacího tlaku teoretického.
2. Hodnoty parametrů E_1 a E_2 jsou u mikrokrystalické celulózy vyšší než u laktózy.
3. Hodnoty parametru P_1 jsou u mikrokrystalické celulózy nižší než u laktózy a naopak u faktoru plasticity (F_p) vyšší než u laktózy.
4. Mikrokrystalická celulóza má oproti laktóze nižší elasticitu a vyšší plasticitu. S klesajícím podílem mikrokrystalické celulózy ve směsi se elasticita soustav zvyšuje a plasticita snižuje.
5. Metoda creep testu je použitelná také pro hodnocení plniv používaných ve výrobě tablet, jednoznačně charakterizuje elasticitu a plasticitu v konkrétních číselných hodnotách.

7. SOUHRN

Cílem práce bylo zhodnotit použití creep testu při lisování mikrokrystalické celulózy Avicelu PH 102, laktózy Flowlac 100 a jejich směsí v poměru 75:25, 50:50 a 25:75.

Jednotlivé látky či směsi byly lisovány lisovacími silami 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 7,5; 10 a 15 kN. Po vylisování každé tablety byl pořízen protokol o průběhu lisování pomocí softwaru napojeného na lisovací přístroj. Získaná závislost dráhy lisovacího trnu na čase byla převedena na závislost parametru J (creep compliance) na čase. Tato závislost byla v konečné podobě charakterizována čtyřmi zásadními parametry: E_1 (okamžitá elasticita), E_2 (zpožděná elasticita), P_1 (plasticita) a F_P (faktor plasticity).

Z výsledků práce je patrné, že mikrokrystalická celulóza Avicel PH 102 má oproti laktóze FlowLac 100 nižší elasticitu a vyšší plasticitu. S klesajícím podílem mikrokrystalické celulózy Avicelu PH 102 ve směsi se elasticita soustav zvyšuje a plasticita snižuje. Dále bylo ověřeno, že metoda creep testu je použitelná v praxi pro hodnocení farmaceutických pomocných látek (plniv) používaných k výrobě tablet. Tento test jednoznačně charakterizuje elasticitu a plasticitu pomocí konkrétních číselných hodnot.

SUMMARY

The aim of this work was to evaluate the use of creep test during the compaction of microcrystalline cellulose Avicel PH 102, lactose FlowLac 100 and their mixtures in rates of 75:25, 50:50 and 25:75.

Individual substances or mixtures were compressed by compression forces 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 7,5; 10 and 15 kN. After the compression of each tablet a report describing the process of compression was procured. These dates were obtained by software connected with compression machine. Obtained relation between displacement and time was transferred to the relation between parameter J (creep compliance) and time. This relation was finally characterized by four basic parameters: E_1 (immediate elasticity), E_2 (retardet elasticity), P_1 (plasticity) and F_p (factor of plasticity).

From the results we can see that microcrystalline cellulose Avicel PH 102 compared to lactose FlowLac 100 has lower elasticity and higher plasticity. With the decreasing value of microcrystalline cellulose Avicel PH 102 in the mixture the elasticity is increased and plasticity decreased. Further was proved, that creep test method is usable in praxis for evaluation of pharmaceutical supplementary substances (fillers) used in the tablet manufacture. This test clearly valued the elasticity and plasticity by way of concrete numerical values.

8. POUŽITÁ LITERATURA

- [1] RAYMOND C. ROWE, PAUL J. SHESKEY, SIAN C. OWEN, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth edition, Great Britain, Pharmaceutical Press, 2006, s. 132-135, 389-390.
- [2] KATIKANENI, P.R., UPARDASHTA, S.M., ROWLINGS, C.E., NEAU, S.H., HILEMAN, G.A.: Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press, speed, and lubricants., *Int. J. Pharm.*, 117, 1995, s.13-21.
- [3] MEDINA, M.R., KUMAR, V.: Evaluation of cellulose II powders as a potential multifunctional excipient in tablet formulations. *Int. J. Pharm.*, 322, 2006, s. 31-35
- [4] LARHRIB, H., WELLS, J.I.: Polyethylene glykol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure. *Int. J. Pharm.*, 159, 1997, s. 75-83.
- [5] HORISAWA, E., DANJO, K., SUNADA, H.: Influence of Granulating Metod on Physical and Mechanical Properties, Compression Behaviour, and Compactibility of Laktose and Microcrystalline Celulose Granules. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 26 (6), 2000, s. 583-593.
- [6] HARDY, I.J., COOK, W.G., MELIA, C.D.: Compression and compaction properties of plastised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier. *Int. J. Pharm.*, 311, 2006, s.26-32
- [7] OLMO, I.G., GHALY, E.S.: Compressional Charakterization of Two Dextrose-Based Directly Compressible Excipients Usány an Instrumented Tablet Press. *Pharm. Dev. Tech.*, 4 (2), s.221-231.
- [8] PERALES, C.M., MUÑOZ-RUIZ, A., ANTEQUERA, V.V., BALLESTEROS, R.J.: Constant compression-decompression stress rate profiles to obtain rate dependence of maltodextrins for direct compression., *Int. J. Pharm.*, 132, 1996, s.183-188.
- [9] LARHIB, H., WELLS, J.I., RUBINSTEIN, M.H.: Compressing polyethylene glycols: the effect of compression pressure and speed., *Int. J. Pharm.*, 147, 1997, s.199-205
- [10] MOHAMMED, H., BRISCOE, B.J., PITT, K.G.: A study on the koherence of compacted bojary composites of microcrystalline celulose and paracetamol. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, 63, 2006, s.19-25.
- [11] AKANDE O.F., RUBINSTEIN, M.H., ROWE, P.H., RORD, J.L.: Efekt of compression speeds on the compaction properties of a 1:1 paracetamol-microcrystalline

cellulose mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main compression. *Int. J. Pharm.*, 157, 1997, s.127-136.

[12] SIAAN, M., PINTYE-HÓDI, K., SZABÓ-RÉVÉSZ, P., KÁSA, P., EROS, I.: Influence of Avicel PH-301 on the Compressibility of α -Methyldopa and Phenobarbitone in Direct Compression. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 26 (9), 2000, s.1013-1018

[13] NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M.H., RORD, J.L.: The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208., *Int. J. Pharm.*, 126, 1995, s.189-197.

[14] RUEGGER, C.E., CELIK, M.: The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharm. Dev. and Tech.*, 5 (4), 2000, s. 485-494.

[15] KACHRIMANIS, K., MALAMATARIS, S.: Compact size and mechanical strength of pharmaceutical diluents., *Europ. J. Pharm. Sci.*, 24, 2005, s.169-177

[16] KACHRIMANIS, K., MALAMATARIS, S.: "Apparent" Young's elastic modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipients. *Europ. J. Pharm. Sci.*, 21, 2004, s.197-207

[17] RUEGGER, C.E., CELIK, M.: The Influence of Varying Precompaction and Main Compaction Profile Parameters on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharm. Dev. and Tech.*, 5 (4), 2000, s. 495-505.

[18] BUSIGNIES, V., LECLERC, B., PORION, P., EVESQUE, P., COUARRAZE, G., TCHORELOFF, P.: Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients., *Eur. J. Pharm. and Biopharm.*, 64, 2006, s. 66-74.

[19] ANTIKAINEN, O., YLIRUUSI, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. *Int. J. Pharm.*, 252, 2003, s.253-261.

[20] PODCZEK, VON F., WENZEL, U.: Untersuchungen zur Direkttablettierung von Arzneistoffen., *Die Pharm. Ind.*, 51 (5), 1989, s.524-577

[21] STAMM, A., MATHIS, C.: Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung *Acta Pharmaceutica Technologica.*, Supplement 1, 1976 Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart

[22] BERGGEN, J., FRENNING, D., ALDERBORN, G.: Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles. *Europ. J. Pharm. Sci.*, 22, 2004, s.191-200.

- [23] MAARSCHALK, K., ZUURMAN, K., VROMANS, H., BOLHUIS, G.K., LERK, C.F.: Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. *Int. J. Pharm.*, 140, 1996, s.185-193.
- [24] VELASCO, V., MUÑOZ-RUIZ, A., MONEDERO, C., JIMÉNEZ-CASTELLANOS, R.: Force-displacement parameters of maltodextrins after the addition of lubricants. *Int. J. Pharm.*, 152, 1997, s.111-120.
- [25] KOLTER, K., FLICK, D.: Structure and Dry Binding Activity of Different Polymers, Including Kollidon[®] VA 64. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 26 (11), 2000, 1159-1165.
- [26] Instruction manual for materials testing machines T1-FR050TH.A1K, Zwick GmbH and Co. Ulm 2002
- [27] Tsardaka, K. D., Rees, J. E.: Plastic deformation and retarded elastic deformation of particulate solids using creep experiments. *Pharm. Res.* 5(10), 1988, s. S236.
- [28] Tsardaka, K. D., Rees, J. E.: Apparent viscosity of particulate solids determined using creep analysis. *Powder Tech.* 76, 1993, s. 221-224.
- [29] SEBHATU T., ALDERBORN, G.: Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size. , *Eur. J. Pharm. Sci.*, 8, 1999, s. 235-242.
- [30] ALDERBORN, G., NYSTÖRM, CH.: Pharmaceutical powder compaction technology. Marcel Dekker Inc., New York, 7-8, 428-479.