

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Stanovení lisovatelnosti plniv mikrokrystalické
celulosity a kyseliny stearové

Determining the compression behaviour of
microcrystalline cellulose and stearic acid

Hradec Králové 2010

Eva Šůrová

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, řádně cituji.

Na tomto místě bych chtěla poděkovat Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, pomoc a cenné připomínky při zpracování této diplomové práce.

Dále bych chtěla poděkovat paní Lence Svobodové za ochotu a vstřícnost, se kterou se mi věnovala při vypracování jednotlivých úkolů.

Obsah

1.	Úvod.....	5
2.	Teoretická část	6
2.1.	Charakterizace mikrokrystalické celulózy (MCC).....	7
2.2.	Charakterizace kyseliny stearové (SA).....	8
2.3.	Metody měření elastického zotavení a faktory jej ovlivňující.....	9
2.3.1.	Elastické zotavení a jeho výpočet	9
2.3.2.	Vliv síly a rychlosti komprese	10
2.3.3.	Vliv metody přípravy vzorků.....	14
2.3.4.	Vliv obsahových látek vzorků	18
2.3.5.	Vliv vlhkosti.....	22
2.3.6.	Vliv lubrikantu	23
2.4.	Úkol práce	24
3.	Experimentální část.....	25
3.1.	Použité suroviny.....	26
3.2.	Použité přístroje a zařízení.....	27
3.3.	Postup práce	29
3.3.1.	Příprava směsí.....	29
3.3.2.	Příprava tablet na lisu T1 – FRO 50	29
3.3.3.	Měření relaxace tablet.....	30
3.4.	Vyhodnocení získaných dat	32
4.	Tabulky a grafy	34
4.1.	Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	34
4.2.	Tabulky	35
4.3.	Grafy	43
5.	Diskuze	62
5.1.	Vliv lisovacích tlaků na energie lisování	62
5.1.1.	Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E1	62
5.1.2.	Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E2	62
5.1.3.	Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E3	62
5.1.4.	Vliv lisovacích tlaků na energii lisování Elis	62
5.1.5.	Vliv lisovacích tlaků na energii lisování Pl	63
5.2.	Vliv lisovacích tlaků na relaxaci tablety.....	63
5.3.	Vliv koncentrace kluzné látky na energie lisování	63
5.3.1.	Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E1	63
5.3.2.	Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E2	64
5.3.3.	Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E3	64
5.3.4.	Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování Elis.....	64
5.3.5.	Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování Pl.....	64
5.4.	Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci tablety	65
6.	Závěr	66
6.1.	Vliv lisovacích tlaků na energie lisování	66
6.2.	Vliv lisovacích tlaků na relaxaci tablety.....	66
6.3.	Vliv koncentrace kluzné látky na energie lisování	66
6.4.	Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci tablety	66
7.	Literatura.....	67
8.	Abstrakt.....	69
9.	Abstract	70

1. Úvod

Tablety jsou velmi často používanou lékovou formou. Jedná se o tuhé, pevné výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčivých a pomocných látek. Výhodami této lékové formy jsou přesnost dávkování, aplikační komfort pro pacienty, dlouhodobá stálost, možnost prolongace účinku léčivé látky. Základním procesem výroby tablet je lisování. Jedná se o mechanizovanou a automatizovanou technologii.

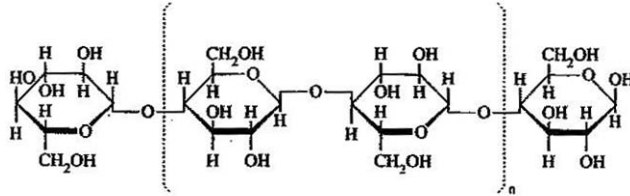
V posledních letech je snaha charakterizovat proces lisování matematickými modely. Využívají se rovnice lisování, které vyjadřují závislost výšky tablety na lisovacím tlaku. Další možností je zjišťování viskoelastických vlastností lisovaného materiálu. K tomuto účelu se využívá záznamu síla-dráha, výpočtu relaxace tablety, Creep testu, testu Stress relaxation a metody na stanovení kinetiky drcení tablet.

Cílem této práce bylo charakterizovat viskoelastické vlastnosti mikrokrystalické celulosy a směsí mikrokrystalické celulosy a kluzné látky kyseliny stearové o různých koncentracích kluzné látky pomocí záznamu síla-dráha a výpočtu relaxace tablety.

2. Teoretická část

2.1. Charakterizace mikrokryсталické celulósy (MCC)

MCC je produkt o molekulové hmotnosti 36000 a strukturním vzorcí:



Synonyma: Avicel PH, Celex, Emcocel, Fibrocel

Jedná se o bílý krystalický prášek bez chuti a bez zápachu, složený z pórovitých částic. Je komerčně dostupná v různých velikostech částic a v různých stupních vlhkosti, což vede k odlišným vlastnostem a aplikacím. Její definované fyzikální vlastnosti jsou hustota, index lomu, velikost částic, rozpustnost, teplota tání a specifický povrch. MCC je stabilní, i když se jedná o hygroskopický materiál. Uchovává se v dobře uzavřených obalech na chladném a suchém místě.

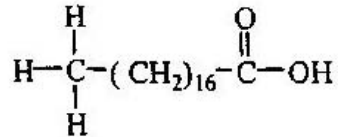
MCC je ve farmacii široce využívána, především jako plnivo nebo pojivo v orálních tabletách a kapslích. Je to nejlepší pomocná látka pro přímé lisování tablet, protože má největší schopnost zhušťování a vytváření pevných výlisků. Užívá se také jako pojivo při vlhké granulaci, v tabletě působí příznivě na rozpad a další možné užití je jako lubrikant. MCC je využívána také v kosmetice a v potravinářství.

MCC se vyrábí kontrolovanou kyselou hydrolyzou α -celulósy získanou z vláknitých rostlinných materiálů. Po té je produkt čištěn filtrací a sprejově sušen. Tímto procesem získáme porézní částice s rozdíly ve velikosti, obsahu vody, zdánlivé hustotě a tokových vlastnostech podle podmínek výroby.

MCC je inkompatibilní se silně oxidačními činidly a je obecně považována jako netoxický a nedráždivý materiál. (1), (2), (3)

2.2. Charakterizace kyseliny stearové (SA)

SA je směs kyseliny stearové a kyseliny palmitové. Její molekulová hmotnost je 284,47 a strukturní vzorec najdeme na následujícím obrázku.



Synonyma: kyselina etyloctová, Crodacid, Edenor, Emersol

SA jsou tvrdé, bílé nebo slabě žluté, lesklé krystalky nebo bílý nebo nažloutlý prášek. Má definované fyzikální vlastnosti jako hustotu, teplotu tání, rozpustnost, specifický povrch. Jedná se o stabilní látku, kterou uchováváme v dobře uzavřených obalech na chladném a suchém místě. SA je inkompatibilní s většinou hydroxidů kovů. S alkalickými kovy a kovy alkalických zemin vytváří mýdla.

SA je široce užívána v orálních a topických farmaceutických přípravcích. Nejčastěji se používá při výrobě orálních tablet a kapslí. Její hlavní využití při výrobě tablet je jako kluzná látka. Méně často se používá jako pojivo, případně v kombinaci se šelakem pro potahování tablet. V topických přípravcích se využívá hlavně jako emulzifikant.

SA se vyrábí hydrolýzou tuku nebo hydrogenací oleje z bavlníkového semene a dalších rostlinných olejů. SA se používá nejen ve farmacii, ale také v kosmetice a v potravinářství. Je považována za netoxickou a nedráždivou, nicméně nadměrná spotřeba může být škodlivá. (4), (5)

2.3. Metody měření elastického zotavení a faktory jej ovlivňující

2.3.1. Elastické zotavení a jeho výpočet

Během (6) tabletovacího cyklu dochází k přeskupování částic, ke vzniku dočasných struktur, elastickým deformacím, plastickým deformacím, k poškození částic, ke vzniku vazeb, následuje elastické zotavení během dekomprese. K hodnocení chování při deformaci a stlačitelnosti se mimo jiné také využívá elastické zotavení. Elastické zotavení je definováno jako procento axiálního rozšíření výlisku po vysunutí v poměru k výšce výlisku při maximálním tlaku.

$$ER = (h - h_c/h_c) * 100$$

ER elastické zotavení

h..... výška výlisku po vysunutí

h_c výška výlisku při působení tlaku

Elastické deformace převládají po určitém počtu cyklů komprese. Když je práce, kterou získáme integrací křivky síla-posunutí v každém cyklu komprese, konstantní, předpokládá se, že tato práce se využije na elastické deformace a je ukazatelem elasticity materiálu.

Elastické zotavení se využívá pro hodnocení řady pomocných látek a materiálů. Například u hodnocení cyklodextrinů (CD) se využíval poměr mezi rychlým elastickým zotavením a celkovým elastickým zotavením. Bylo zjištěno, že náchylné k rychlému elastickému zotavení se zvyšující se rychlostí komprese byly HP-β-CD, β-CD. Dále byla studována lisovatelnost granulovaného pektinu. Zjistilo se, že dochází k fragmentaci s malou plastickou deformací a vysokým elastickým zotavením. Lisovatelnost se zvýšila při použití směsi 1:1 pektin-mikrokrytalická celulóza.

2.3.2. Vliv síly a rychlosti komprese

Autoři Asa Adolfsson a Christer Nyström (7) studovali účinky působení vysokého zatížení na vlastnosti výlisků z chloridu sodného, sacharosu a polyethylenglykolu. Pórovitost a pevnost v tahu se ustálila za užití dostatečně vysokého zatížení. Tomu odpovídá i výrazná elasticita. Elasticita tablety, tedy zvýšení objemu během dekomprese, je diskutována z hlediska dvou faktorů. Prvním je protržení vazeb mezi částicemi tablety a druhým je výrazné zvýšení objemu částic.

Byly studovány tři různé materiály chlorid sodný, sacharosa a polyethylenglykol. Frakce chloridu sodného a sacharózy o velikosti 180 – 355 μm byly připravovány suchým proséváním. Frakce 20 – 40 μm chloridu sodného byla získána mletím hmoždířovým mlýnem a sacharosu kolíkovým mlýnem. Frakce polyethylenglykolu 40 – 80 μm a 20 – 40 μm byly klasifikovány vzduchem. Frakce 90 – 180 μm byla připravena suchým proséváním.

Materiál byl vážen na analytických váhách. Výlisky byly připravovány na lisu za užití tlaků 50 – 1200 MPa . Maximální tlak během komprese byl zaznamenáván.

Elastické zotavení bylo v této studii stanoveno ze změn výšky výlisku. Elastické zotavení bylo vypočítáno:

$$E(\%) = [(T_{\max} - T_{\min}) / T_{\min}] * 100$$

T_{\max} maximální výška během dekomprese

T_{\min} minimální výška během komprese

Elastické zotavení bylo určováno pro dvě velikosti frakce testovaného materiálu. Údaje pro hodnocení byly zaznamenávány při 300 a 1200 MPa a tablety měly ve všech případech průměr 5,65 mm.

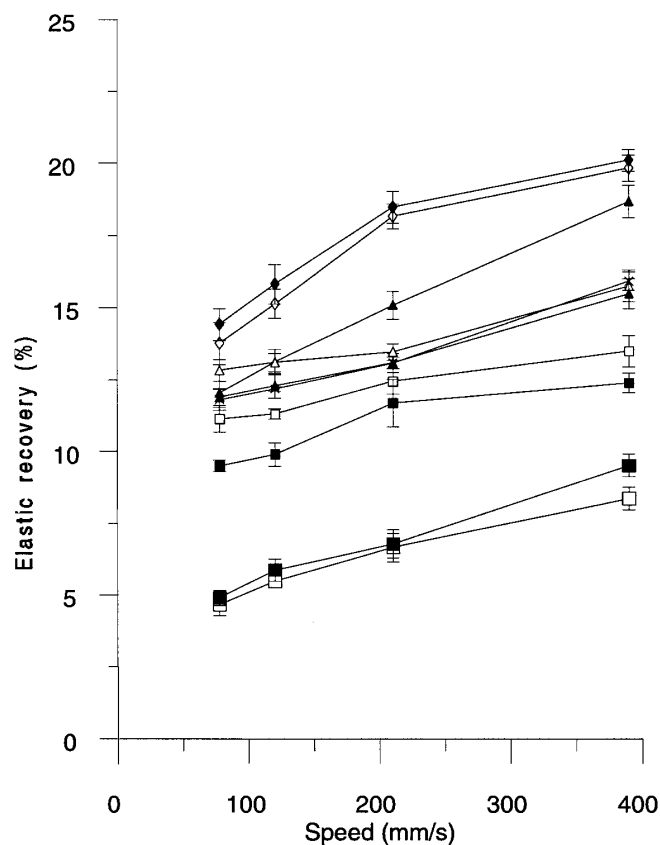
Z výsledků vyplynulo, že zvýšení zatížení vede ke zvýšení elastického zotavení testovaných materiálů. Velikost částic nemá zásadní vliv na elastické vlastnosti výlisků. Elastické zotavení bylo největší u polyethylenglykolu (4,77% při 300 MPa a 13,1% při 1200 MPa) a nejmenší u chloridu sodného (0,68% při 300 MPa a 1,31 % při 1200 MPa)

Cílem studie autorů O. F. Akande et al. (8) bylo zkoumat vliv kompresní rychlosti u jednotného kompresního tlaku a aplikace pre-kompresce a hlavní-kompresce na směs 1:1 paracetamolu a mikrokrystalické celulosy. Jako materiál byl užit paracetamol a mikrokrystalická celuloza. Oba materiály byly samostatně prosety a byla vytvořena směs 1:1. Směs byla lisována za působení tlaku v rozmezí 80-320 MPa a za využití kombinace pre-kompresce a hlavní-kompresce v rozmezí tlaků 80/160- 320/240 MPa a při různých kompresních rychlostech v rozmezí 78- 390 mm/s. Ihned po kompresi byly stanoveny výška a průměr tablet digitálním mikrometrem. Elastické zotavení tablet bylo stanoveno jako rozdíl výšky výlisků po vysunutí a výšky výlisků v lisu, vyjádřeno jako procento výšky výlisků v lisu.

Při působení jednotlivých kompresních tlaků se elastické zotavení tablet po vysunutí zvyšovalo se zvyšující se kompresní rychlostí. Při působení kombinace pre-kompresce a hlavní-kompresce se elastické zotavení tablet po vysunutí zvyšovalo při zvýšení kompresní rychlosti z 78 do 390 mm/s.

Obrázek č. 1: Vliv kompresní rychlosti na elastické zotavení za působení jednoho kompresního tlaku a kombinace pre-kompresce a hlavní-kompresce.

- × - 80, - ▲ - 160, - ◇ - 240 and - ◆ - 320 MPa.:
- □ - 80/160, - ■ - 160/80, - △ - 160/240, - | - 240/160,
- □ - 240/320 and - ■ - 320/240 MPa.



Závěrem bylo řečeno, že elastické zotavení se zvyšuje se zvyšující se kompresní rychlostí v důsledku snížení stresové relaxace a tvorby vazeb.

Autoři A. Nokhodchi et al. (9) zjišťovali ve své studii vliv rychlosti a síly komprese na vlastnosti vylisku čtyř stupňů viskozity hydroxypropylmethylcelulózy 2208 (HPMC K 100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M). Byla užita frakce 45 – 125 µm HPMC. Vylisky byly připravovány na lisu za působení sil 5, 10, 15, 20 kN při rychlosti komprese 15 mm/s. Byl studován také vliv různých rychlostí komprese 15, 140, 280, 500 mm/s za působení síly 10 kN. 24 hodin po vysunutí byla měřena výška a průměr tablet za použití mikrometru. Tablety byly také váženy. Procento pórovitosti bylo vypočteno z rovnice:

$$\varepsilon = [(V - V_0) / V] * 100$$

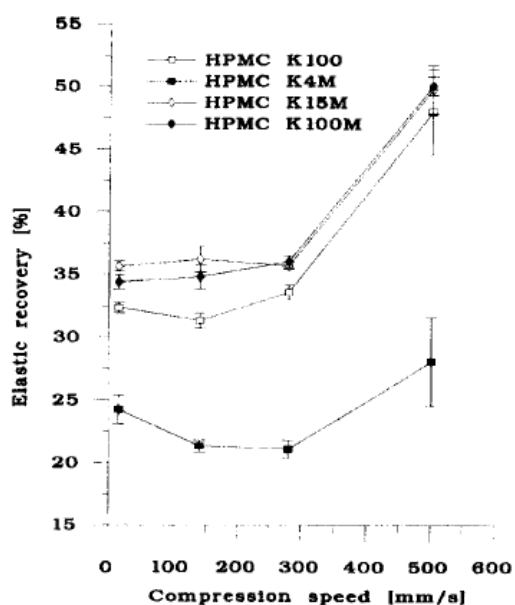
ε pórovitost

V.....objem tablety

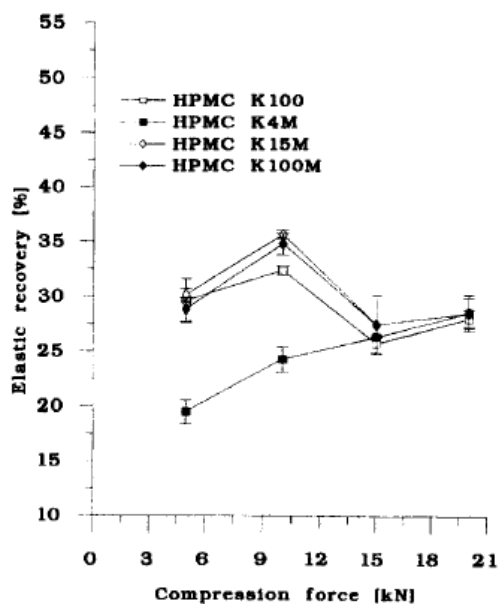
V_0objem materiálu při nulové pórovitosti

Z výsledků vyplývá, že největší elastické zotavení u všech stupňů viskozity HPMC bylo při rychlosti komprese 500 mm/s. Elastické zotavení nebylo ovlivněno rychlostmi komprese od 15 do 280 mm/s. Při 500 mm/s se elastické zotavení významně zvýšilo. U stupně viskozity HPMC K4M bylo nejnižší elastické zotavení.

Při změně síly komprese se elastické zotavení zvyšovalo se zvyšující se silou od 5 do 10 kN. Při síle nad 10 kN se elastické zotavení snížilo vlivem zvýšené tvorby vodíkových můstků. Výjimkou byl stupeň viskozity HPMC K4M, kde při nízkých silách bylo elastické zotavení nejnižší v porovnání s ostatními stupni viskozity a při síle nad 10 kN nedošlo ke snížení elastického zotavení.



Obrázek č. 2: Závislost elastického zotavení na kompresní rychlosti.



Obrázek č. 3: Závislost elastického zotavení na síle komprese.

2.3.3. Vliv metody přípravy vzorků

V další studii se snažili autoři F. Fichtner et al. (10) zjistit vliv metody přípravy na kompaktnost částic paracetamolu. Byly připraveny dvě série částic paracetamolu. První byla připravena krystalickou aglomerací a druhá granulací za použití různých rozpouštědel. Jedná se o ethanol, methanol, aceton a směs aceton/voda. Poté byly granule a aglomeráty lisovány za vzniku tablet za použití tlaku v rozmezí 30 až 150 MPa. Na základě měření byla stanovena řada parametrů a charakteristik. Tím bylo i elastické zotavení. Elastické zotavení je popsáno jako procento zvětšení výšky výlisku. Je vypočítáno podle následujícího vzorce:

$$ER(\%) = [(h_{2N} - h_{\max \text{ tlak}}) / h_{\max \text{ tlak}}] * 100$$

ER.....elastické zotavení

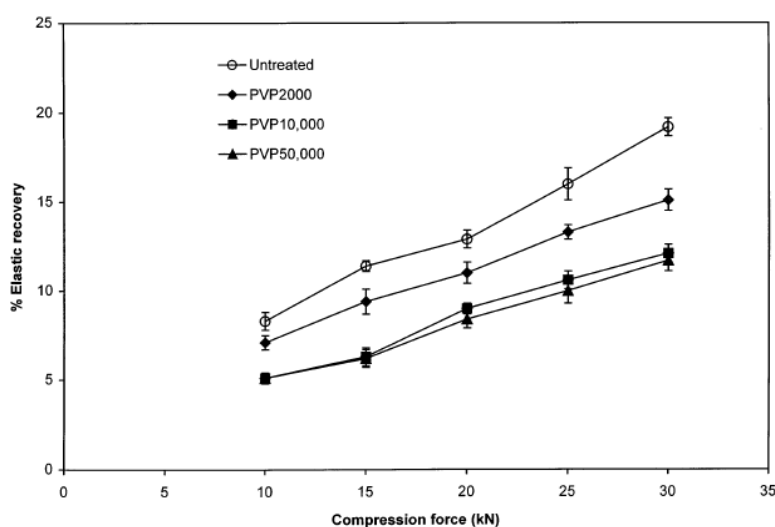
h_{2N} výška tablety při 2N – tlak, kdy ztrácí horní trn kontakt s povrchem výlisku

$h_{\max \text{ tlak}}$ výška tablety při maximálním tlaku

Výsledky ukázaly, že elastické zotavení během periody maximálního tlaku a posledního měřitelného tlaku (2N) před oddělením horního trnu od povrchu bylo přibližně 7%. Elastické zotavení bylo větší u aglomerátů než u granulí. Nejvyšší bylo u tablet připravené ze směsi aceton/voda. Výjimkou byly tablety připravené za využití ethanolu. Vykazovaly stejné schopnosti elastického zotavení.

Cílem studie autorů H. A. Garekani et al. (11) bylo zjistit kompresní vlastnosti částic paracetamolu vykrytalizovaných za přítomnosti různých stupňů polyvinylpyrrolidonu (PVP). Byly použity částice vykrytalizované za přítomnosti 0,1%, 0,3%, 0,5% PVP o molekulové hmotnosti 2000, 10000, 50000 a částice nezpracovaného paracetamolu. Částice o určité velikosti frakce byly získány síťováním. Tablety byly lisovány při různých kompresních silách a rychlostech.

Tablety připravené z částic vykrytalizovaných za přítomnosti 0,5% PVP vykazovaly nižší elastické zotavení než tablety připravené z nezpracovaného paracetamolu. U tablet získaných za přítomnosti PVP 10000 a PVP 50000 bylo elastické zotavení nižší než u tablet získaných za přítomnosti PVP 2000. Z těchto a dalších údajů vyplynulo, že vazby mezi částicemi za použití PVP by měly být mnohem silnější než u nezpracovaného paracetamolu. Výsledky tedy naznačily, že částice vykrytalizované za přítomnosti PVP vykazovaly méně pružné chování než částice z nezpracovaného paracetamolu a naopak plastická energie byla vyšší u tablet z částic připravených za přítomnosti PVP než u tablet z částic z nezpracovaného paracetamolu.



Obrázek č.4: Závislost elastického zotavení na síle komprese.

Autoři P. D. Martino et al. (12) se zabývali ve své studii acetazolamidem a jeho vlastnostmi. Cílem této práce bylo získat materiál vhodný pro přímé lisování, což by bylo velmi zajímavé pro průmyslové využití. Jako materiál byl užit acetazolamid, kdy jeho krystalizace byla provedena třemi různými metodami. V prvním případě byly krystalky acetazolamidu rozpuštěny v roztoku amoniaku a pak byla provedena neutralizace (forma II). Druhý způsob bylo pomalé ochlazování vodného roztoku (forma I). V třetím případě byl acetazolamid rozpuštěn v roztoku amoniaku a poté sprejově sušen. Byly studovány jak fyzikální vlastnosti vzorků (povrch krystalů, hustota, ztráta vody), tak vlastnosti a parametry týkající se komprese. Komprese probíhala na rotační lisu za působení tlaku 150 MPa. Kompresivní chování bylo studováno pomocí Heckelovy rovnice. Okamžité zdánlivé elastické zotavení bylo vypočteno podle následující rovnice:

$$ER(\%) = [(t_2 - t_1) / t_1] * 100$$

ER elastické zotavení

t₁ minimální výška prášku v matrici, když se horní trn maximálně posunul

t₂ výška prášku na konci komprese před vysunutím

Po vysunutí tablety byla měřena výška a průměr ručním mikrometrem. Tyto hodnoty byly využity pro stanovení pórovitosti.

Z výsledků vyplývá, že v počáteční fázi komprese mají nejmenší pórovitost částice vzniklé sprejovým sušením vlivem přeskupením částic. Hodnota minimální pórovitost (při maximální dráze horního trnu) pro částice vzniklé sprejovým sušením je mezi hodnotami pro formu I a II. Ale vzhledem k nejmenšímu elastickému zotavení, je konečná pórovitost (na konci komprese) nejmenší. Pro formy I a II je konečná pórovitost v podstatě stejná přesto, že minimální pórovitost je menší pro formu II. Důvodem je, že forma II má větší elastické zotavení, které bylo největší ze všech třech typů částic. Závěrem je nutné říci, že forma I a II nejsou lisovatelné. Částice vzniklé sprejovým sušením mají velmi dobré kompresivní vlastnosti.

Japonští autoři (13) se zabývali přípravou krystalů kyseliny askorbové, které jsou vhodné pro přímé lisování. Byly připraveny sféricky aglomerované krystalky. Krystalky

byly vysráženy metodou změny rozpouštědla. Kyselina askorbová byla rozpuštěna ve vodě, poté byl přidán ethylacetát. Následovala aglomerace dvěma různými procesy. Prvním byla difúze emulze rozpouštědla (ESD), druhým sférická aglomerace (SA). Tablety z aglomerovaných a neaglomerovaných krystalků byly připraveny na lisu o kompresní rychlosti 10 mm/min a tlaku 200 MPa. Vědci hodnotili tablety z hlediska stanovení stresové relaxace, zdánlivé a pravé hustoty, pevnosti tablet a elastického zotavení.

Elastické zotavení bylo vypočítáno podle následující rovnice:

$$ER = [(H_e - H_c) / H_c] * 100$$

ER elastické zotavení

H_e výška tablety po 24 hod

H_c výška tablety při tlaku 200 MPa

Výsledky ukázaly, že elastické zotavení aglomerovaných krystalů bylo menší než neaglomerovaných. Toto zjištění naznačilo, že aglomerované krystaly byly snadno roztržštěné a nově vzniklé povrchy podpořily plastickou deformaci. Zvýšená plasticita aglomerovaných krystalů byla prokázána stresovou relaxací.

Nápadná fragmentace, zvýšení plastické deformace a snížení elastického zotavení aglomerovaných krystalů během tabletovacího procesu byly odpovědné za zlepšení lisovatelnosti. Nejvhodnější jsou krystaly vytvořené SA metodou v důsledku jejich křehkosti.

Australští vědci (14) pracovali na studii, jejíž cílem bylo zjistit vliv tvorby vazeb mezi částicemi a elastické deformace na tendenci k víčkování tablet obsahující paracetamol. Autoři použili tři formulace paracetamolu. Krystaly paracetamolu, granule paracetamolu DC a paracetamolu APOC. Komprese byla provedena ručně za využití tabletovacího stroje. Tablety byly hodnoceny 24 hod po kompresi. Rozsah plastického toku a tvorby vazeb byl hodnocen měřením zbytkového tlaku stěny matrice a stanovením elastického zotavení. To bylo vypočítáno podle rovnice:

$$E = 100 * [(H - H_c) / H_c]$$

- E elastické zotavení
- H výška tablety po 24 hod
- H_c výška tablety pod tlakem

Závislost elastického zotavení na zbytkovém tlaku stěny matrice je definována jako index víčkování (C_i) a na základě toho je možné předpovědět tendenci k víčkování. Hodnota C_i byla podle výzkumu největší pro krystaly paracetamolu, pro paracetamol APOC a DC byla výrazně nižší.

2.3.4. Vliv obsahových látek vzorků

Ve studii autorů Kyriakos Kachrimanis a Stavros Malamataris (15) byly zkoušeny tři látky. Jednalo se o mikrokrystalickou celulózu (MCC), hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (CHPD) a předbobtnalý škrob (PGS). Látky byly zpracovány síťováním. Výlisky byly lisovány na ručně ovládaném hydraulickém lisu za působení pěti různých tlaků a pod zatížením drženy 30 s. Výlisky byly uloženy do skleněných nádob na 24 hodin a poté byly měřeny jejich rozměry a parametry elasticity. Radiální elastické zotavení bylo stanoveno měřením rozdílu mezi vnitřním průměrem v matrici a průměrem výlisku po 24 hodinách a bylo vyjádřeno procentuálně. Z výsledků vyplývá, že elastické zotavení bylo největší u PGS naopak nejmenší u MCC. U CHPD byla hodnota o něco nižší než u PGS.

V další studii se autoři D.Ghanam et al. (16) zabývali vlastnostmi komprese pelet obsahující κ -karagen. Byly zkoumány různé kompresivní mechanismy, síly a rychlosti komprese. Byly připraveny 4 formulace pelet extruzí a sferonizací. Formulace obsahovaly různé látky jako theophylin, paracetamol, hydrochlorothiazid, laktóza, mikrokrystalická celulóza typu SMCC HD 90, κ -karagen (obsahovaly všechny formulace). Pelety byly lisovány samostatně a za přítomnosti mikrokrystalické celulózy SMCC HD 90. Byla vybrána jedna z formulací o určité frakci a vytvořena směs s crosprovidonem a SMCC HD 90. Lisování probíhalo za pomoci rotačního lisovacího

stroje. Poté byly tablety uloženy na 7 dní. Pak byla hodnocena řada faktorů a charakteristik.

Elastické zotavení bylo stanoveno na základě výšky tablet. Výška byla měřena bezprostředně po kompresi a 10 dní po kompresi. Hodnota elastického zotavení byla vyjádřena jako procento zvýšení výšky tablet. U tablet pouze z pelet bylo elastické zotavení nízké. Pravděpodobně to bylo způsobeno tím, že velká část elastického zotavení proběhla v tabletovacím stroji a nemohla být přesně stanovena. Z jedné z tabletek vyplývá, že elastické zotavení pro formulaci B je přibližně 0,32%. U tablet připravených za přítomnosti SMCC HD 90 bylo elastické zotavení velmi nízké přibližně 0,07%. Všechny tyto tablety vykazaly dostatečnou pevnost v tahu, minimální drobivost, zanedbatelné elastické zotavení a krátkou dobu rozpadu.

Autoři J. Berggren, G. Frenning, G. Alderborn (17) zkoumali kompresivní chování a schopnost tvorby tablet amorfních složených částic. Byly užity tři typy částic. Částice ze samotné laktózy, dvoukomponentní částice z laktózy a polyvinylpyrrolidonu (PVP) a trojkomponentní částice z laktózy, PVP a malého množství polysorbátu 80. Dvoukomponentní částice tvořily dvě skupiny lišící se PVP o různé molekulové hmotnosti. Částice byly připraveny sprejovým sušením. Tablety byly připraveny na lisu za působení různých tlaků v rozmezí 25 – 275 MPa. V této studii byly hodnoceny, jak částice z hlediska povrchu, vlhkosti, teploty krystalizace a řady dalších charakteristik, tak tablety. U tablet byla hodnocena pevnost v tahu, parametry komprese za využití například Heckelovy rovnice a dalších. Jedním z nich bylo i elastické zotavení. To bylo stanoveno za použití následující rovnice:

$$ER = (h_{ej} - h_{p,max}) / h_{p,max}$$

ER..... elastické zotavení

h_e výška tablety po vysunutí

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

Z výsledků vyplynulo, že elastické zotavení během dekomprese pro tablety připravené za působení tlaku 275 MPa bylo přibližně 10%. Hodnota byla srovnatelná

pro různé druhy použitých částic. Elastické zotavení bylo tedy nezávislé na složení částic.

Kyriakos Machrimanis a Stavros Malamataris (18) zkoumali tři farmaceutické pomocné látky. Jednalo se o mikrokrystalickou celulózu (MCC), dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (CHPD) a předbobtnalý škrob (PGS). Byly vytvořeny tři velikosti frakce síťováním. Výlisky byly vytvořeny na ručně ovládaném hydraulickém lisu za použití různých tlaků. Kompresní rychlost byla 1,5 mm/s a výlisky byly drženy pod zatížením 30 s, po vysunutí byly uloženy na 24 hod a poté byly váženy a měřeny jejich rozměry a parametry elasticity. Autoři se ve studii zabývali stanovením Youngova modulu při nulové pórovitosti (E_0) a při hodnotě pórovitosti 0,15 ($E_{0,15}$) a stanovením radiálního elastického zotavení.

Radiální zotavení bylo stanoveno procentuálně měřením rozdílu mezi vnitřním průměrem matrice a průměrem výlisků po 24 hod. Z výsledků vyplývá, že pomocná látka ovlivňuje nejen hodnotu radiálního využití, ale také způsob změny pórovitosti (zvýšení nebo snížení). U MCC a PGS se radiální zotavení zvyšuje s pórovitostí, zatímco u CHPD se snižuje se zvyšující se pórovitostí. Obecně platí, že závislost radiálního zotavení na pórovitosti je poměrně lineární. Hodnoty radiálního zotavení při nulové pórovitosti byly u MCC velmi blízké nule a u PGS byly dokonce negativní, což může později vést až ke snížení průměru tablet. Podoba závislosti u CHPD odráží tuhost a křehkost materiálu. V tomto případě snížení pórovitosti, které vyplývá z aplikace vyšších tlaků, neodpovídá zvýšené elasticko-plastické deformaci, ale je způsobeno fragmentací částic.

M. De La L. R. Medina a V. Kumar (19) se zabývali modifikací celulózy s cílem zlepšit pojivové vlastnosti, ale zároveň nezhoršit rychlost rozpadu. Jako materiál byl užit UICEL-A/102 (celulóza II připravená z Avicelu PH-102 a vodného roztoku hydroxidu sodného) a UICEL-XL (připraven reakcí UICEL-A/102 a glutaraldehydu v roztoku kyselině chlorovodíkové). Pro přípravu tablet byla použita frakce o velikosti částic 75-105 μm . Tablety byly vytvořeny na hydraulickém lisu při rychlosti komprese 10 mm/min a působení tlaku v rozmezí 1-111 MPa. Výška tablet byla měřena během

komprese při různých tlacích a po 48 hod. Elastické zotavení bylo stanoveno za užití následující rovnice:

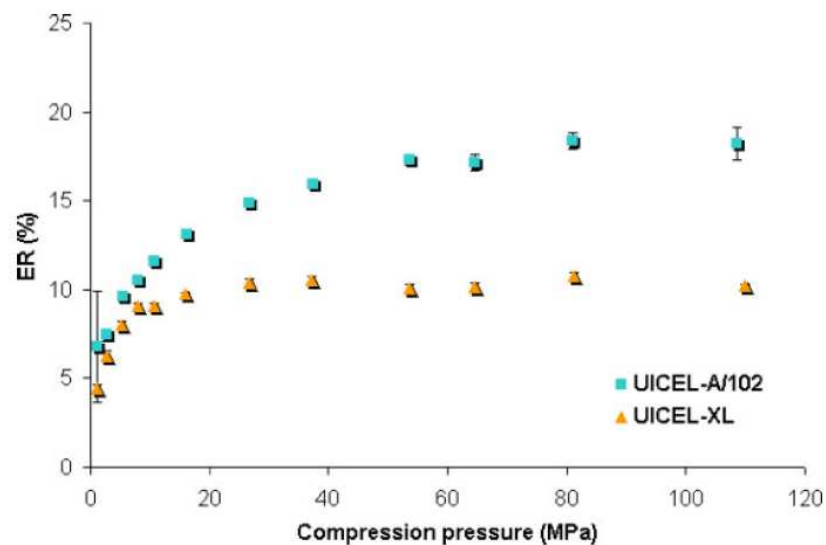
$$ER = [(H_t - H_0)/H_0]$$

ER elastické zotavení

H_t výška tablety po 48 hod

H_0 výška tablety za působení tlaku

Výsledky ukázaly, že UICEL-A/102 má větší tendenci k elastickému zotavení než UICEL-XL. Příčinou je tvorba vazeb mezi řetězci celulózy, ty se stávají rigidní a snižuje se jejich mobilita. Tento děj má za následek menší elasticitu. Glutaraldehyd se ukázal jako efektivní agent tvorby vazeb mezi řetězci. UICEL-XL je více stlačitelný a méně pružný než UICEL-A/102, má vynikající vlastnosti pojiva, zároveň je dobrý jako disintegrant.



Obrázek č. 5: Závislost elastického zotavení na tlaku komprese

2.3.5. Vliv vlhkosti

Vlivem vlhkosti u amyloextrinu se zabývali autoři R. Steedam et al. (20) Cílem této studie bylo zjistit vliv vlhkosti na chování výlisku a na vlastnosti tablety jako je pórovitost tablety, pevnost tablety, protože tyto parametry hrají důležitou roli v uvolňování léčiva z amyloextrinových tablet. Amyloextrin, lineární dextrin, byl připraven z bramborového škrobu enzymatickou hydrolýzou, následně precipitací, filtrací a dehydratací. Prášek amyloextrinu byl pak hydratován různými nasycenými solnými roztoky o specifické relativní vlhkosti. Celá studie se z velké části zabývala stanovením teploty skelného přechodu a poté charakteristikami výlisku.

Výlisky byly připraveny na hydraulickém lisu o rychlosti komprese 3 – 300 mm/s. Elastické zotavení bylo stanoveno podle rovnice:

$$ER = (h - h_{c, \min}) / h_{c, \min}$$

ER elastické zotavení

h výška tablety 16 h po vysunutí

$h_{c, \min}$ minimální výška tablety během komprese

Výsledky ukázaly, že vlhkost usnadnila deformaci amyloextrinových částic, což vedlo ke vzniku tablet s nižší pórovitostí. Pórovitost se snižovala se zvyšující se kompresní silou až do minimální hodnoty, která byla závislá na obsahu vlhkosti a kompresní rychlosti. Bylo však zjištěno, že při působení vyšších tlaků, byla minimální pórovitost tablet výrazně vyšší než minimální pórovitost tablet z amyloextrinu s nižším obsahem vlhkosti. Elastické zotavení se snížilo se zvyšujícím se obsahem vlhkosti, což ukazuje na zvýšení plasticity a snížení elasticity. Nicméně z jedné z tabulek vyplývá, že elastické zotavení se výrazně zvýšilo u tablet z amyloextrinu s vyšším obsahem vlhkosti, lisované za působení tlaku 300-325 MPa. Z toho vyplývá, že amyloextrin s tímto obsahem vlhkosti se chová jako elastický.

2.3.6. Vliv lubrikantu

Vliv lubrikantu na vlastnosti komprese studovali autoři M. Otsuka, I. Yamane a Y. Matsuda. (21) Jako lubrikant byl použit stearan hořečnatý. Studie probíhala na třech druzích pomocných látek pro přímé lisování – sprejově sušená laktóza (SDL), mikrokrystalická celulóza (MCC), hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý (HFV). Směs tvořila z 99,5% pomocná látka a z 0,5% stearan hořečnatý a byla připravena ve dvou typech mísičů - twin-shell mísič a high-speed mísič. Doba mísení u každého typu byla 5 min a 20 min. Tablety byly lisovány za působení tlaku 98 MPa při kompresní rychlosti 25 mm/min. Výška a průměr tablet byla měřena mikrometrem. Ve studii byly hodnoceny parametry komprese jako pevnost v tahu, energie komprese, elastické zotavení.

Elastické zotavení bylo hodnoceno podle výpočtu:

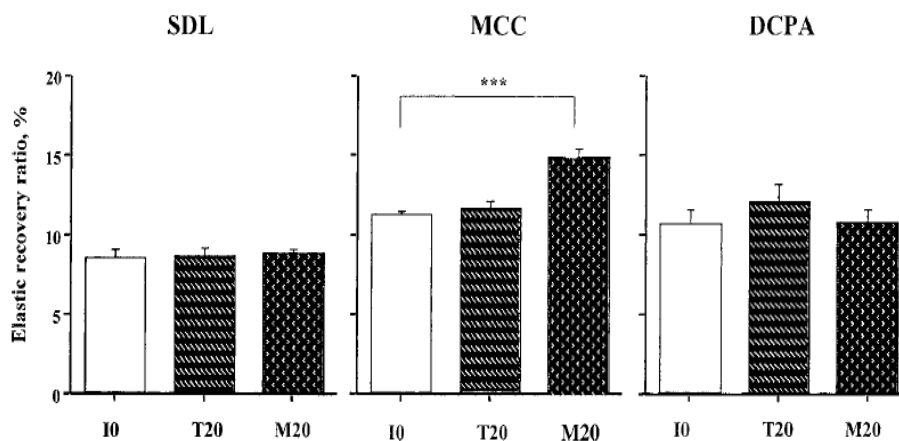
$$E = [100 * (H_e - H_c)] / H_c$$

E elastické zotavení

H_e výška tablety po 12 hod

H_c výška tablety za působení tlaku

Z výsledků a grafů bylo zjištěno, že u všech vzorků došlo ke zvýšení pevnosti v tahu po smísení v twin-shell mísiči při době mísení 5min, což znamená, že lubrikant snižuje tření během komprese. Při době mísení 20 min se pevnost v tahu u SDL a MCC snížila. Při užití high-speed mísiče se pevnost v tahu výrazně nesnížila pro SDL a HFV, ale u MCC došlo k výraznému snížení se zvýšením doby mísení. Z výsledků vyplývá, že vliv lubrikantu na pomocné látky byl: MCC >SDL>HFV. Pevnost se snížila, protože směs s lubrikantem potlačuje tvorbu vazeb mezi částicemi. Obrázek znázorňuje vliv směsi na elastické zotavení. Elastické zotavení u MCC se výrazně zvýšilo. V případě SDL a HFV se nezměnilo. Elastické vlastnosti MCC a SDL nebo HFV se výrazně lišily.



Obrázek č. 6: Vliv směsi na elastické zotavení. Elastic recovery ratio % - elastické zotavení, I0 – nedotčený vzorek, T20 – směs vytvořená twin-shell mísičem po 20 min, M20 – směs vytvořená high-speed mísičem po 20 min, DCPA=HFV

2.4. Úkol práce

Základním úkolem této práce je energetické hodnocení lisovacího procesu. Tento úkol byl rozdělen na jednotlivé dílčí body:

- vliv lisovacích tlaků na energie lisování
- vliv lisovacích tlaků na relaxaci tablety
- vliv koncentrace kluzné látky na energie lisování
- vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci tablety

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

Flocel 102

výrobce: GUJARAT MICROWAX PVT. LTD.

místo: Gujarat, Indie

code: GUJ/DRUGS/G 1099

vzhled: bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek (22)

Kyselina stearová

výrobce: neuveden

šarže: 940809 (Zentiva a.s., Praha)

atest: 810505

vzhled: bílé nebo téměř bílé voskovité vločkovité krystaly, bílá nebo téměř bílá tvrdá hmota, nebo bílý nebo žlutobílý prášek (23)

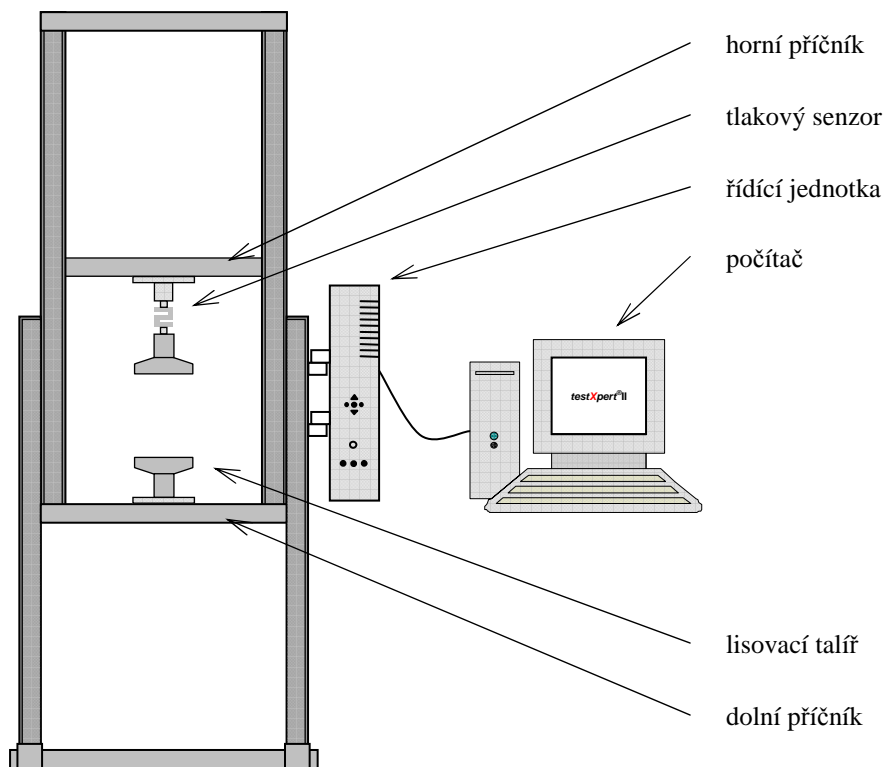
3.2. Použité přístroje a zařízení

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

výrobce: Zwick GmbH & Corp., Ulm, Německo

Zařízení vyvíjí sílu v tlaku a tahu v rozsahu 0 – 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. K přístroji byl připojen počítač. Pro měření byl využit program TestExpert. Přístroj byl použit pro lisování tablet.

Obrázek č. 7: Přístroj T1 – FRO 50 (24)



Lisovací přípravek

výrobce: Machine Factory Grays Adamus HT, Štětín, Polsko

Přípravek se skládá z dvoudílného pláště, matrice, dolního a horního lisovacího trnu.

Číselníkový úchylkoměr Mitutoyo 543-681 B

výrobce: Mitutoyo Corp., Kawasaki, Japonsko

Přístroj je tvořen mikrometrickým šroubem a digitálním displejem. Na přístroji byla měřena výška a průměr tablet.

Krychlový mísič ERWEKA AR 401

výrobce: ERWEKA GmbH, Německo

Nerezová krychle s délkou hrany cca 200 mm a s regulační jednotkou umožňující plynulé nastavení otáček.

Analytické váhy HR-120 A&D Company

výrobce: A&D Company, Japonsko

Váhy umožňují navážet vzorek o hmotnosti max 120 g, min 10 mg s přesností na 0,1 mg.

3.3. Postup práce

3.3.1. Příprava směsí

Pro měření byly připraveny směsi mikrokrystalické celulosy a kluzné látky kyseliny stearové o pěti různých koncentracích. Jednalo se o koncentrace 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%. Jednotlivé podíly byly naváženy a poté smíchány v krychlovém mísiči ERWEKA AR 401. Míchání probíhalo 20 min při 105 otáčkách.

3.3.2. Příprava tablet na lisu T1 – FRO 50

Jednotlivé vzorky o hmotnosti 0,500 g byly naváženy na analytických váhách. Do matrice adjustované v plášti byl zasunut dolní lisovací trn, který byl fixován zajišťovací částí. Poté byl do matrice kvantitativně přenesen vzorek a zasunut horní lisovací trn. Naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu. Tablety byly lisovány na přístroji pro zkoušení pevnosti v tahu a tlaku T1 – FRO 50. Předzatížení přístroje bylo 2N, rychlost předzatěžování 2 mm/s, rychlost cyklů 2 mm/s. Tablety byly lisovány pohybem horní čelisti a následně horního trnu směrem dolů. Po dosažení požadovaného tlaku se horní čelist začala automaticky vzdalovat. Poté byl lisovací přípravek vyjmut, byla odstraněna zajišťovací část a tlakem na horní lisovací trn byla vytlačena tableta.

Tablety byly lisovány při jedenácti různých tlacích 1,9; 3,8; 7,5; 15,0; 22,6; 30,1; 37,7; 56,5; 75,3; 94,2; 113,0 MPa. Vždy bylo vylisováno deset tablet pro každý lisovací tlak každé směsi o koncentracích 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5% a 0%, což se jedná o čistou mikrokrystalickou celulosu. Z měření jsme získali záznam síla-dráha a hodnoty E1, E2, E3, Elis, Pl. Příklad takového protokolu vidíme na obrázku č. 8. Výsledky jsou uvedeny v kapitole Tabulky a grafy.

3.3.3. Měření relaxace tablet

Po vysunutí tablety z matrice byla změřena její výška a průměr číselníkovým úchylkoměrem. Poté byly tablety uloženy do skleněných nádob a po 24 hod bylo měření zopakováno. Z naměřených hodnot byl pro každou tabletu spočítán objem po vysunutí z matrice, tedy v čase 0 , V_0 a objem po 24 hod V_{24} . Podle následující rovnice byla spočítána relaxace tablety R.

$$R = (V_{24} - V_0) / V_0 * 100$$

Výsledné hodnoty nalezneme v kapitole Tabulky a grafy.

3.4. Vyhodnocení získaných dat

Pro vyhodnocení získaných dat byla použita metoda analýzy průměru podle Otta. (25) Pro jednotlivé parametry E1, E2, E3, Elis, Pl a R byla vypočtena celková průměrná hodnota X z hodnot pro jednotlivé lisovací tlaky při jednotlivých koncentracích kluzné látky. Dále byla vypočtena celková průměrná směrodatná odchylka S. Pro zhodnocení statisticky významných rozdílů mezi jednotlivými hodnotami byly vypočítány regulační meze (RM).

Výpočet regulační meze pro lisovací tlak je podle následující rovnice:

$$RM = X \pm s_{lt} * 2,73$$

$$s_{lt} = S/\sqrt{6}$$

Výpočet regulační meze pro koncentrace kluzné látky je podle následující rovnice:

$$RM = X \pm s_{kl} * 2,46$$

$$s_{kl} = S/\sqrt{11}$$

Pro tuto práci bylo použito šest koncentrací kluzné látky ve směsi mikrokrystalické celulosy a kluzné látky kyseliny stearové.

0%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%, 2,5%

Tablety byly lisovány při jedenácti lisovacích tlacích.

1,9MPa, 3,8MPa, 7,5MPa, 15,0MPa, 22,6MPa, 30,1MPa, 37,7MPa, 56,5MPa, 75,3MPa, 94,2MPa, 113,0 MPa.

Z parametrů byly hodnoceny následující E1, E2, E3, Elis, Pl, R.

Pro každý parametr byla vypočtena hodnota X, S, RM pro lisovací tlak (RM_{lt}) a RM pro koncentrace kluzné látky (RM_{kl}).

Získané hodnoty vidíme na následujícím přehledu.

	x	s	RM_{lt}	RM_{kl}
E1	10,63891	0,239394	0,266809	0,177563
E2	6,539864	0,030667	0,034179	0,022746
E3	1,22297	0,009061	0,010098	0,00672
Elis	7,762727	0,033788	0,037657	0,025061
PI	87,67652	0,141061	0,157215	0,104627
R	1,336998	0,487127	0,542911	0,361311

4. Tabulky a grafy

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

DRM...dolní regulační mez

E1...energie spojená s předlisováním tablety [J]

E2...plastická energie [J]

E3...elastická energie [J]

Elis...lisovací energie [J]

HRM...horní regulační mez

Pl...plasticita [%]

R...relaxace tablety, elastický odskok [%]

R (grafy)...korelační koeficient

s...směrodatná odchylka určitého viskoelastického parametru

x...průměrná hodnota určitého viskoelastického parametru počítaná z deseti tablet
o určité koncentraci kluzné látky připravených za působení určitého lisovacího tlaku

X ...celková průměrná hodnota určitého viskoelastického parametru

0%...koncentrace kluzné látky 0% - čistá mikrokrystalická celulóza

0,5%...směs mikrokrystalické celulózy a kluzné látky o koncentraci 0,5%

1%...směs mikrokrystalické celulózy a kluzné látky o koncentraci 1%

1,5%...směs mikrokrystalické celulózy a kluzné látky o koncentraci 1,5%

2%...směs mikrokrystalické celulózy a kluzné látky o koncentraci 2%

2,5%...směs mikrokrystalické celulózy a kluzné látky o koncentraci 2,5%

1,9MPa, 3,8MPa, 7,5MPa, 15,0MPa, 22,6MPa, 30,1MPa, 37,7MPa, 56,5MPa,
75,3MPa, 94,2MPa, 113,0 MPa...lisovací tlaky

4.2. Tabulky

Tabulka č.1: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet neobsahující kluznou látku.

	E1		E2		E3		Elis		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
0,00 %										
1,9 MPa	0,061	0,013	0,162	0,003	0,022	0,001	0,18	0	88,24	0,46
3,8 MPa	0,217	0,016	0,409	0,007	0,049	0,001	0,46	0,01	89,32	0,3
7,5 MPa	0,603	0,026	1,057	0,015	0,104	0,003	1,16	0,01	91,03	0,29
15,0 MPa	1,761	0,12	2,675	0,02	0,224	0,006	2,9	0,02	92,27	0,19
22,6 MPa	3,449	0,103	4,332	0,018	0,365	0,005	4,7	0,02	92,24	0,11
30,1 MPa	5,575	0,205	5,846	0,022	0,526	0,004	6,37	0,02	91,75	0,05
37,7 MPa	7,965	0,187	7,123	0,035	0,723	0,005	7,85	0,03	90,78	0,09
56,5 MPa	14,565	0,331	9,934	0,032	1,344	0,01	11,28	0,03	88,08	0,08
75,3 MPa	22,233	0,47	12,153	0,055	2,167	0,011	14,32	0,06	84,87	0,07
94,2 MPa	30,452	0,478	14,02	0,041	3,232	0,033	17,25	0,07	81,27	0,13
113,0 Mpa	38,871	0,763	15,687	0,099	4,44	0,041	20,13	0,1	77,94	0,2

Tabulka č.2: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet obsahující 0,5% kluzné látky.

0,50 %	E1		E2		E3		Elis		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9 MPa	0,045	0,006	0,149	0,003	0,021	0,001	0,17	0	87,42	0,54
3,8 MPa	0,156	0,007	0,387	0,007	0,047	0,001	0,43	0,01	89,16	0,28
7,5 MPa	0,494	0,019	1,032	0,016	0,105	0,002	1,14	0,01	90,76	0,24
15,0 MPa	1,579	0,054	2,666	0,02	0,224	0,002	2,89	0,02	92,25	0,09
22,6 MPa	3,097	0,058	4,303	0,025	0,366	0,005	4,67	0,03	92,17	0,11
30,1 MPa	4,986	0,055	5,787	0,021	0,531	0,002	6,32	0,02	91,59	0,05
37,7 MPa	7,245	0,182	7,115	0,031	0,731	0,006	7,85	0,03	90,68	0,06
56,5 MPa	13,608	0,201	9,872	0,054	1,37	0,01	11,24	0,06	87,82	0,06
75,3 MPa	20,918	0,349	12,087	0,038	2,228	0,016	14,32	0,05	84,44	0,08
94,2 MPa	28,714	0,544	13,874	0,058	3,292	0,019	17,17	0,07	80,82	0,07
113,0 MPa	37,179	0,499	15,397	0,095	4,595	0,034	19,99	0,12	77,02	0,09

Tabulka č.3: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet obsahující 1% kluzné látky.

1,00%	E1		E2		E3		Elis		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9 MPa	0,048	0,005	0,153	0,002	0,021	0,001	0,17	0	87,97	0,4
3,8 MPa	0,165	0,007	0,4	0,004	0,047	0,001	0,45	0	89,48	0,11
7,5 MPa	0,511	0,015	1,041	0,011	0,104	0,001	1,14	0,01	90,93	0,16
15,0 MPa	1,571	0,07	2,656	0,015	0,225	0,003	2,88	0,02	92,19	0,08
22,6 MPa	3,07	0,093	4,271	0,022	0,369	0,003	4,64	0,02	92,05	0,08
30,1 Mpa	4,942	0,052	5,74	0,016	0,532	0,006	6,27	0,02	91,52	0,08
37,7 MPa	7,131	0,128	7,05	0,03	0,724	0,006	7,77	0,03	90,68	0,06
56,5 MPa	13,43	0,3	9,816	0,038	1,37	0,011	11,19	0,05	87,75	0,06
75,3 MPa	20,43	0,415	11,974	0,034	2,219	0,016	14,19	0,04	84,37	0,1
94,2 MPa	28,499	0,298	13,803	0,049	3,29	0,021	17,09	0,06	80,75	0,08
113,0 Mpa	36,548	0,667	15,273	0,028	4,583	0,035	19,86	0,06	76,92	0,11

Tabulka č.4: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet obsahující 1,5% kluzné látky.

	E1		E2		E3		Elis		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,50%										
1,9 MPa	0,048	0,008	0,151	0,004	0,021	0,001	0,17	0	87,97	0,45
3,8 MPa	0,16	0,022	0,393	0,004	0,047	0,001	0,44	0	89,36	0,24
7,5 MPa	0,49	0,044	1,022	0,014	0,104	0,002	1,13	0,01	90,81	0,16
15,0 MPa	1,692	0,381	2,624	0,038	0,228	0,005	2,85	0,03	92,02	0,24
22,6 MPa	3,067	0,067	4,251	0,024	0,368	0,003	4,62	0,02	92,03	0,07
30,1 Mpa	4,843	0,12	5,709	0,026	0,531	0,005	6,24	0,03	91,48	0,08
37,7 MPa	6,871	0,236	7,005	0,023	0,729	0,004	7,73	0,02	90,57	0,05
56,5 MPa	13,288	0,312	9,71	0,044	1,369	0,008	11,08	0,05	87,65	0,03
75,3 MPa	20,552	0,225	11,851	0,086	2,226	0,01	14,08	0,08	84,19	0,15
94,2 MPa	28,239	0,664	13,69	0,034	3,3	0,023	16,99	0,04	80,58	0,11
113,0 Mpa	35,757	0,729	15,193	0,049	4,572	0,03	19,76	0,06	76,87	0,12

Tabulka č.5: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet obsahující 2% kluzné látky.

	E1		E2		E3		Elis		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
2,00%										
1,9 MPa	0,048	0,006	0,155	0,002	0,021	0,001	0,18	0	88,2	0,37
3,8 MPa	0,165	0,012	0,396	0,005	0,046	0,001	0,44	0,01	89,56	0,11
7,5 MPa	0,502	0,027	1,036	0,007	0,102	0,002	1,14	0,01	91,05	0,14
15,0 MPa	1,521	0,065	2,626	0,008	0,222	0,001	2,85	0,01	92,2	0,04
22,6 MPa	2,993	0,025	4,231	0,017	0,367	0,003	4,6	0,02	92,02	0,06
30,1 Mpa	4,82	0,192	5,689	0,018	0,533	0,005	6,22	0,02	91,44	0,07
37,7 MPa	6,894	0,199	6,963	0,036	0,724	0,004	7,69	0,04	90,58	0,06
56,5 MPa	13,201	0,253	9,665	0,034	1,366	0,011	11,03	0,04	87,62	0,08
75,3 MPa	20,258	0,359	11,816	0,05	2,227	0,012	14,04	0,06	84,14	0,07
94,2 MPa	27,799	0,375	13,568	0,065	3,296	0,019	16,86	0,08	80,45	0,09
113,0 Mpa	35,668	0,919	14,986	0,117	4,598	0,028	19,58	0,13	76,52	0,14

Tabulka č.6: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet obsahující 2,5% kluzné látky.

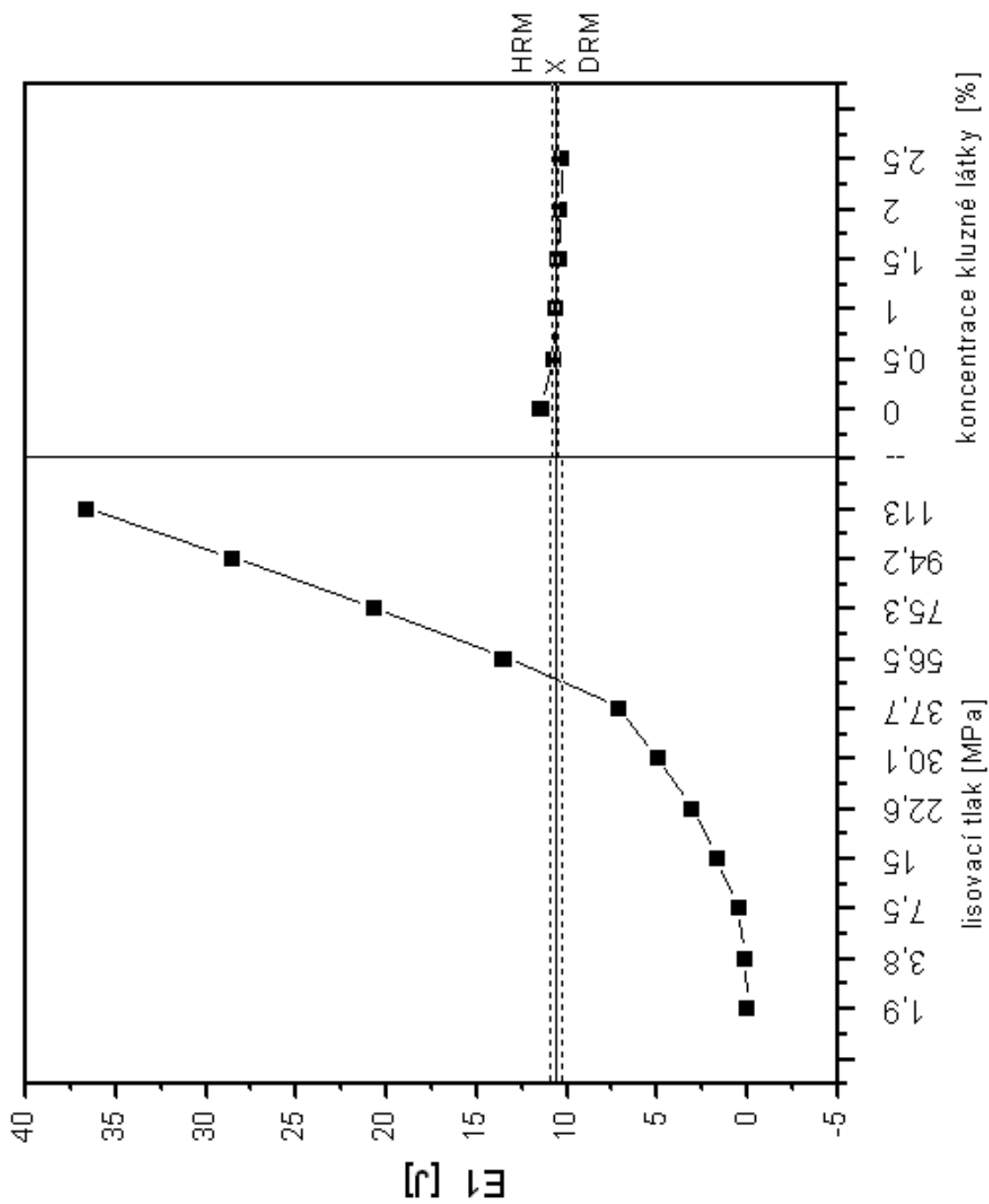
2,50%	E1		E2		E3		Elis		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9 MPa	0,042	0,005	0,151	0,003	0,02	0	0,17	0	88,06	0,25
3,8 MPa	0,155	0,008	0,388	0,004	0,046	0,001	0,43	0	89,39	0,23
7,5 MPa	0,484	0,026	1,032	0,012	0,101	0,001	1,13	0,01	91,12	0,11
15,0 MPa	2,005	1,727	2,592	0,016	0,224	0,005	2,82	0,02	92,05	0,18
22,6 MPa	2,91	0,111	4,178	0,041	0,364	0,002	4,54	0,04	91,98	0,07
30,1 Mpa	4,658	0,127	5,633	0,026	0,529	0,003	6,16	0,03	91,42	0,05
37,7 MPa	6,759	0,124	6,912	0,026	0,725	0,005	7,64	0,03	90,51	0,07
56,5 MPa	12,91	0,232	9,57	0,07	1,369	0,01	10,94	0,07	87,48	0,1
75,3 MPa	19,898	0,467	11,751	0,063	2,228	0,017	13,98	0,06	84,06	0,13
94,2 MPa	27,744	0,552	13,495	0,032	3,298	0,023	16,79	0,04	80,36	0,11
113,0 Mpa	35,609	0,445	14,955	0,062	4,625	0,03	19,58	0,07	76,38	0,12

Tabulka č.7: Relaxace tablet

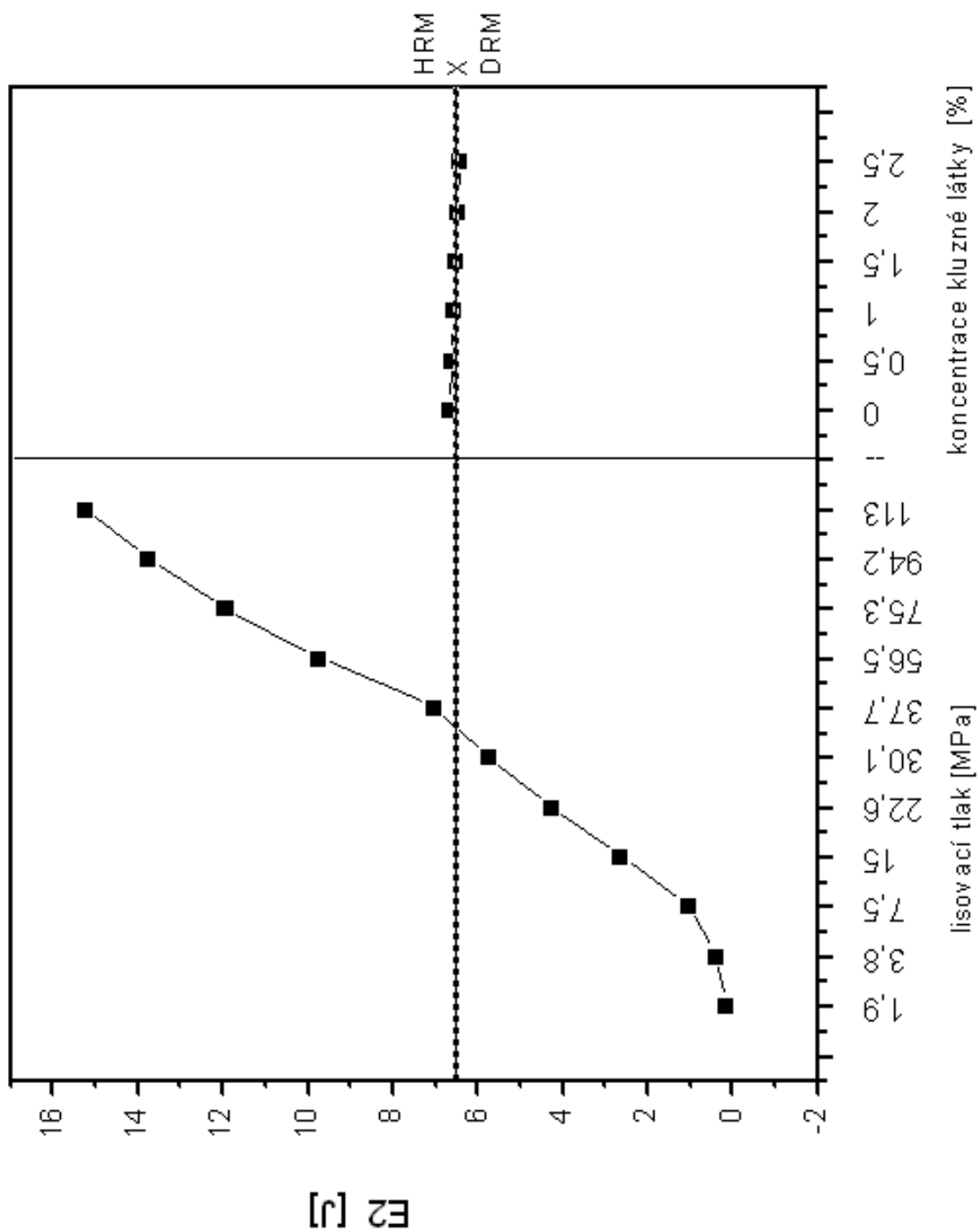
R	0,00%			0,50%			1,00%			1,50%			2,00%			2,50%		
	x	s		x	s		x	s		x	s		x	s		x	s	
1,9 MPa	0,81447	0,705308		0,996521	0,302358	neměřitelné	0,831567	0,392897	neměřitelné	1,659248	0,295252	1,334934	0,323078	neměřitelné	1,213011	0,191597		
3,8 MPa	1,017771	0,40983		1,326697	0,387732	1,609433	0,584795	1,92057	0,457795	1,984329	0,21417	2,012426	0,627021					
7,5 MPa	0,882428	0,292821		1,07905	0,306882	1,894696	0,377452	1,961945	0,700693	1,929506	0,360764	1,609996	0,639089					
15,0 MPa	0,811934	0,297459		1,64461	0,268494	1,675853	0,225965	1,747714	0,601792	1,466519	0,363953	1,714122	0,322618					
22,6 MPa	0,637379	0,242903		1,257817	0,344184	1,080212	2,914197	1,699417	0,520234	2,034783	0,278608	1,626958	0,477622					
30,1 Mpa	0,906946	0,364728		1,485713	0,571287	1,674275	0,316327	1,339152	0,419829	1,500309	0,516626	1,263854	0,455817					
37,7 MPa	0,792804	0,663961		1,452509	0,513315	1,705347	0,351141	1,261853	0,603091	0,970291	0,493652	0,829309	0,365382					
56,5 MPa	0,576307	0,866066		1,340013	0,522288	1,383709	0,349524	0,8293	0,562656	1,393737	0,404244	1,152087	0,314742					
75,3 MPa	0,874444	0,565979		0,946326	0,418404	1,467742	0,437068	1,54597	0,446725	1,724452	0,649567	0,99045	0,340624					
94,2 MPa	0,848066	0,549168		1,39892	0,403937	1,32105	0,527253											
113,0 Mpa	1,095034	0,832477																

4.3. Grafy

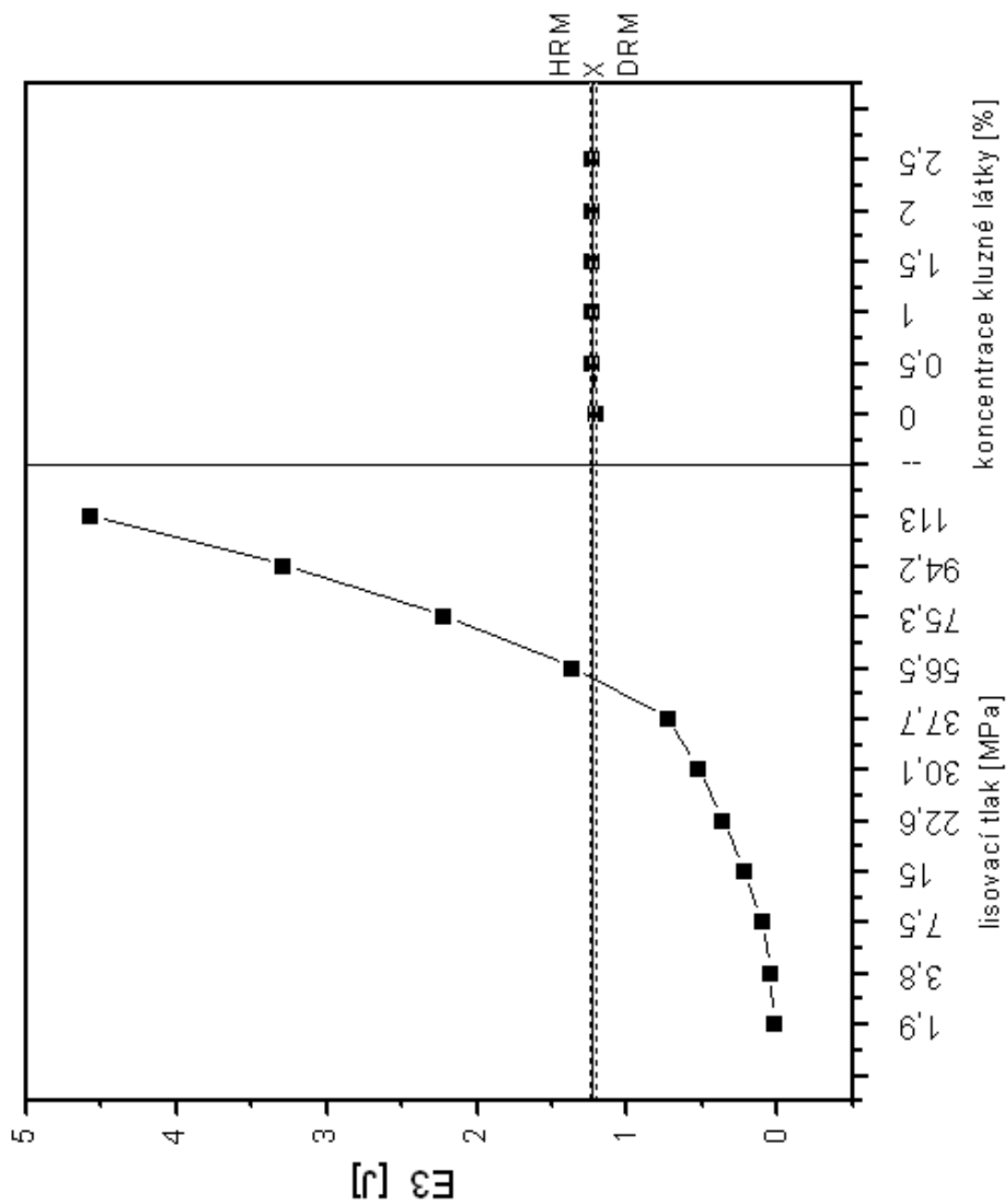
Graf 1: závislost E1 na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



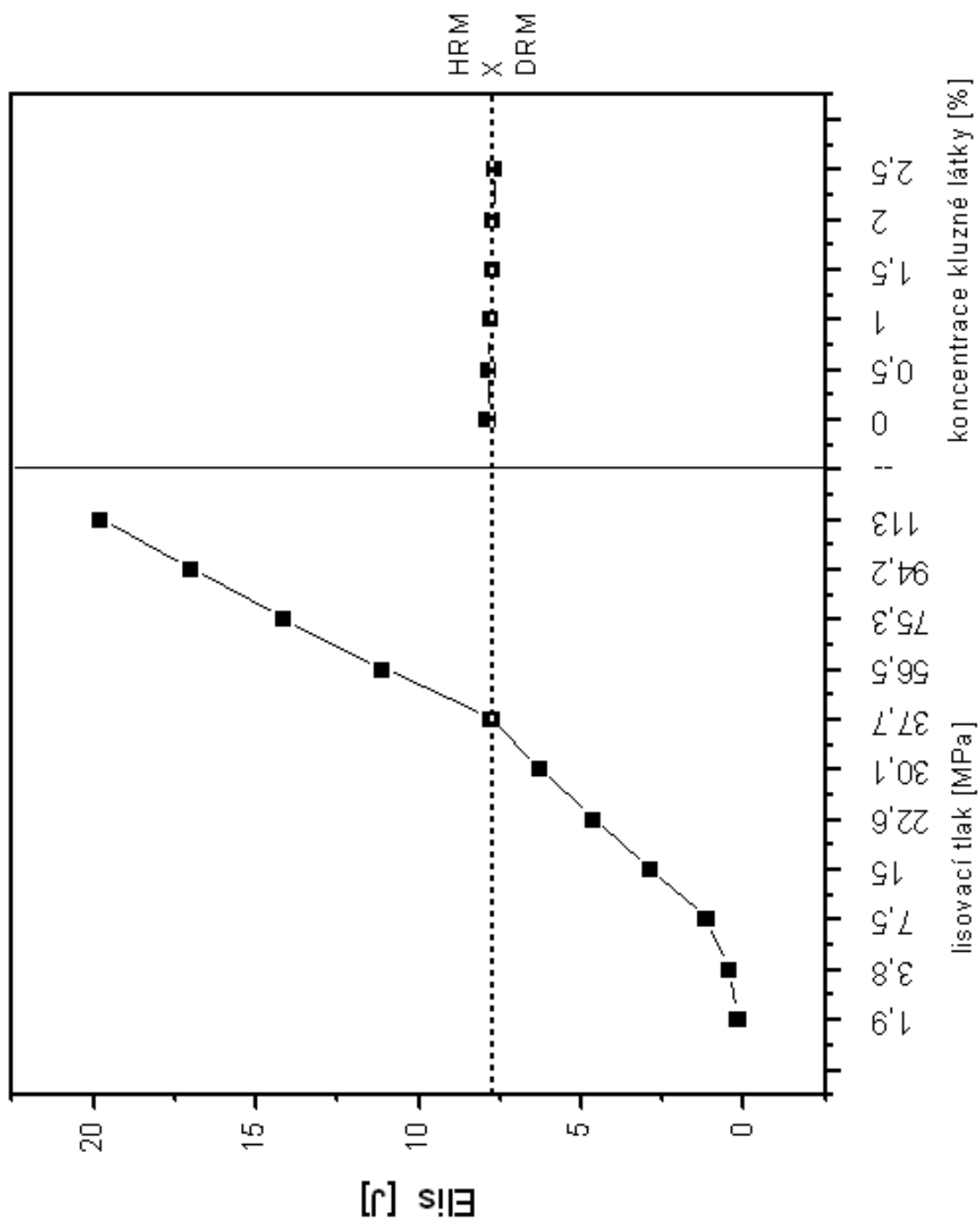
Graf 2: závislost E2 na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



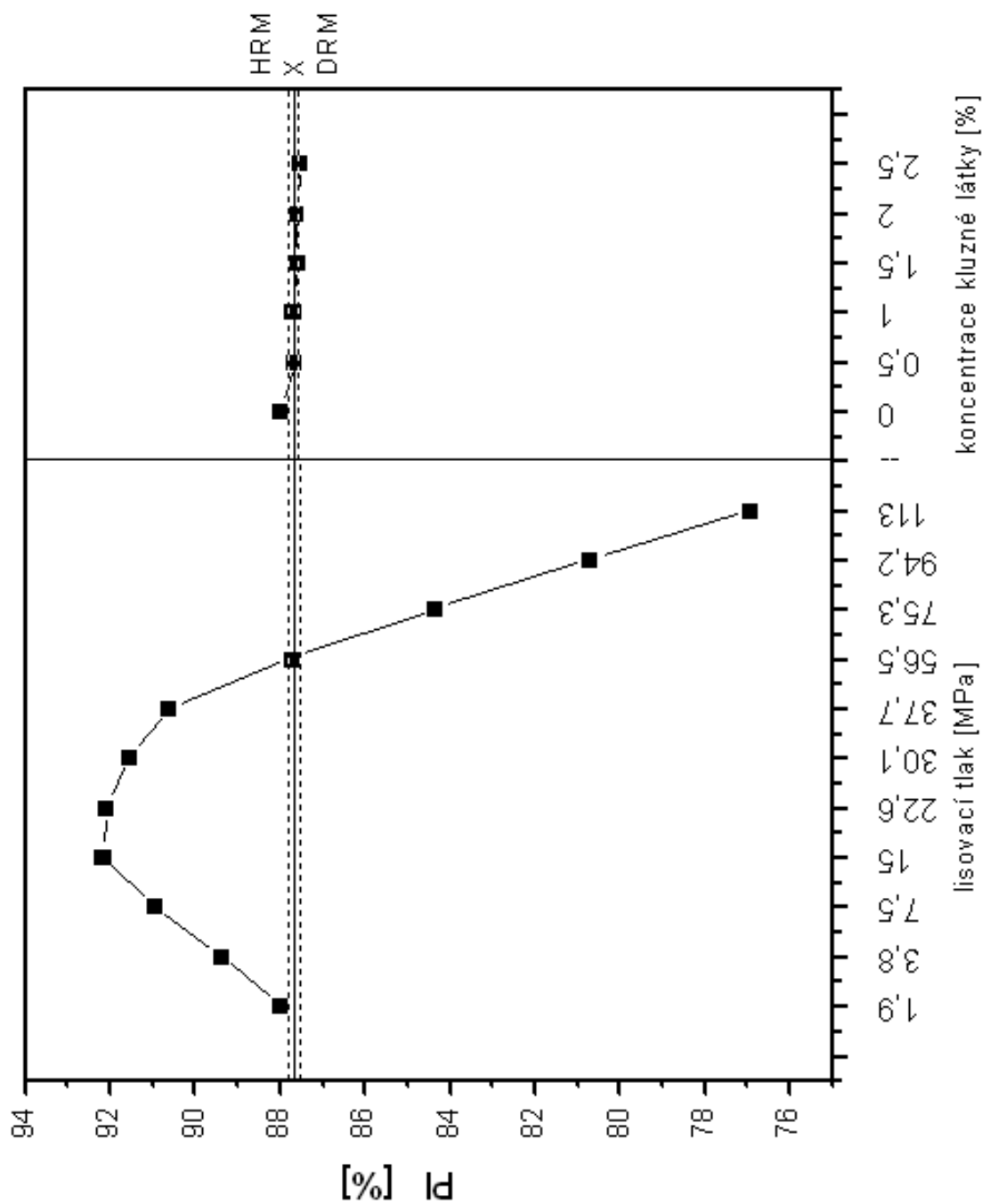
Graf 3: závislost E3 na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



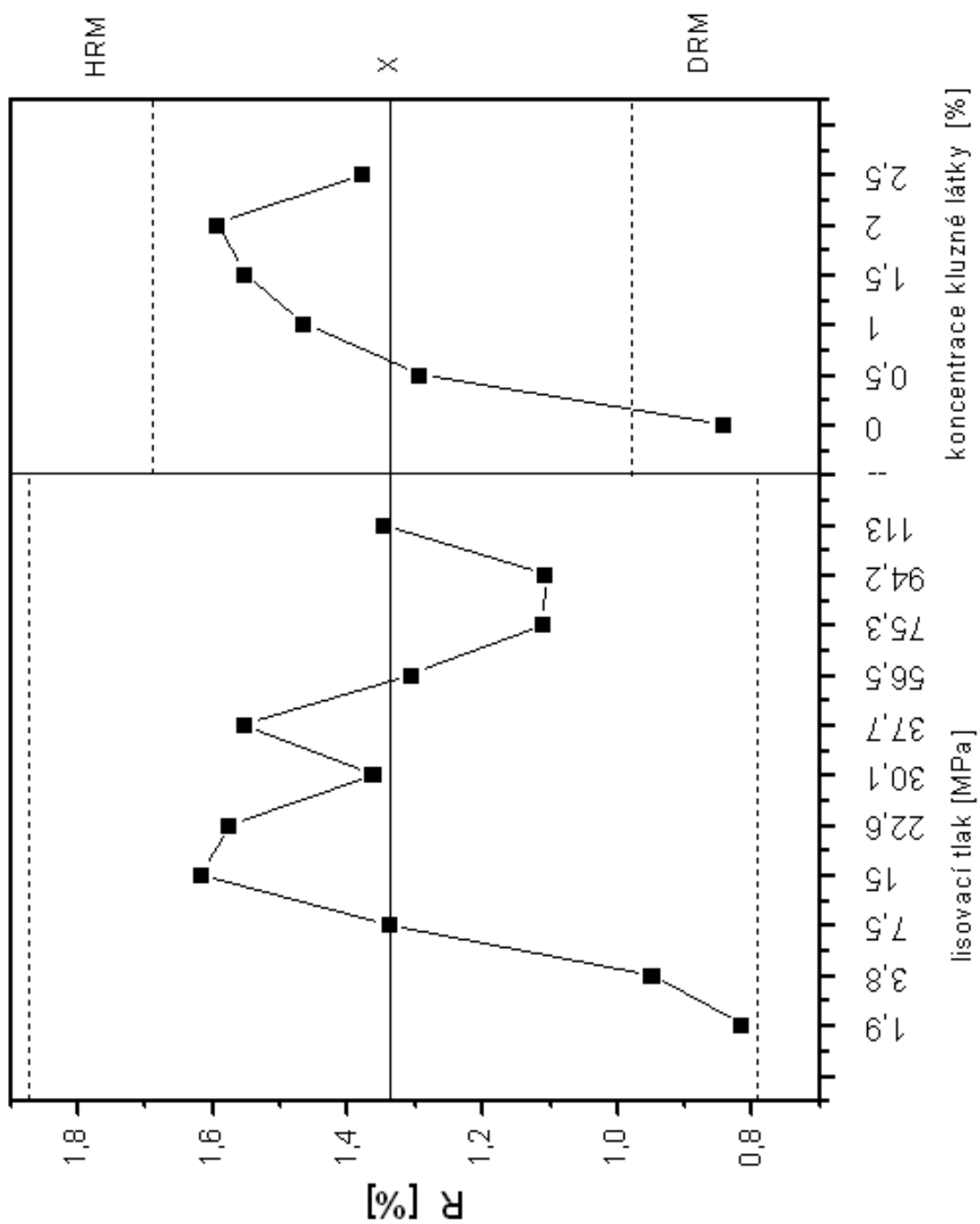
Graf 4: závislost Elis na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



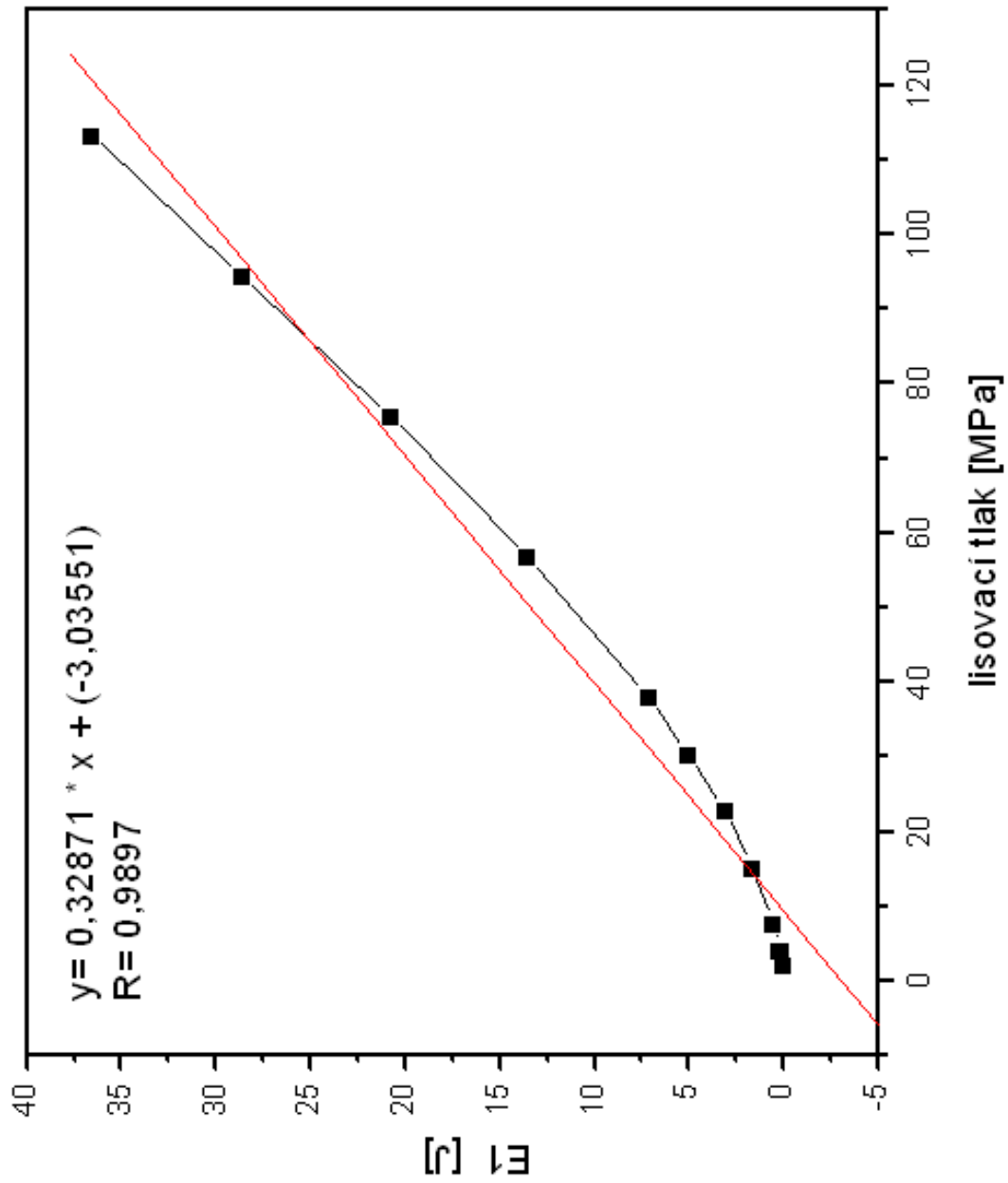
Graf 5: závislost PI na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



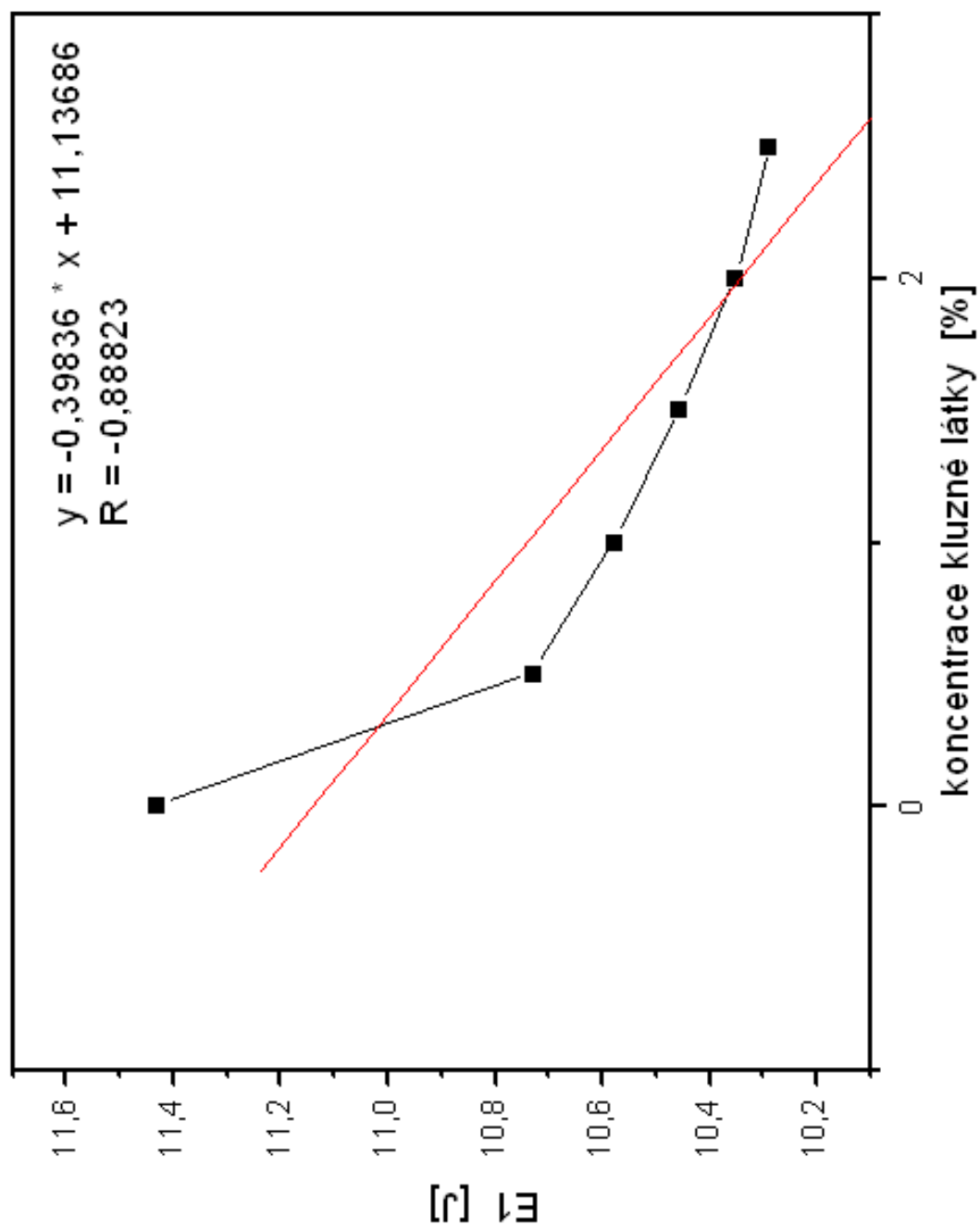
Graf 6: závislost R na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



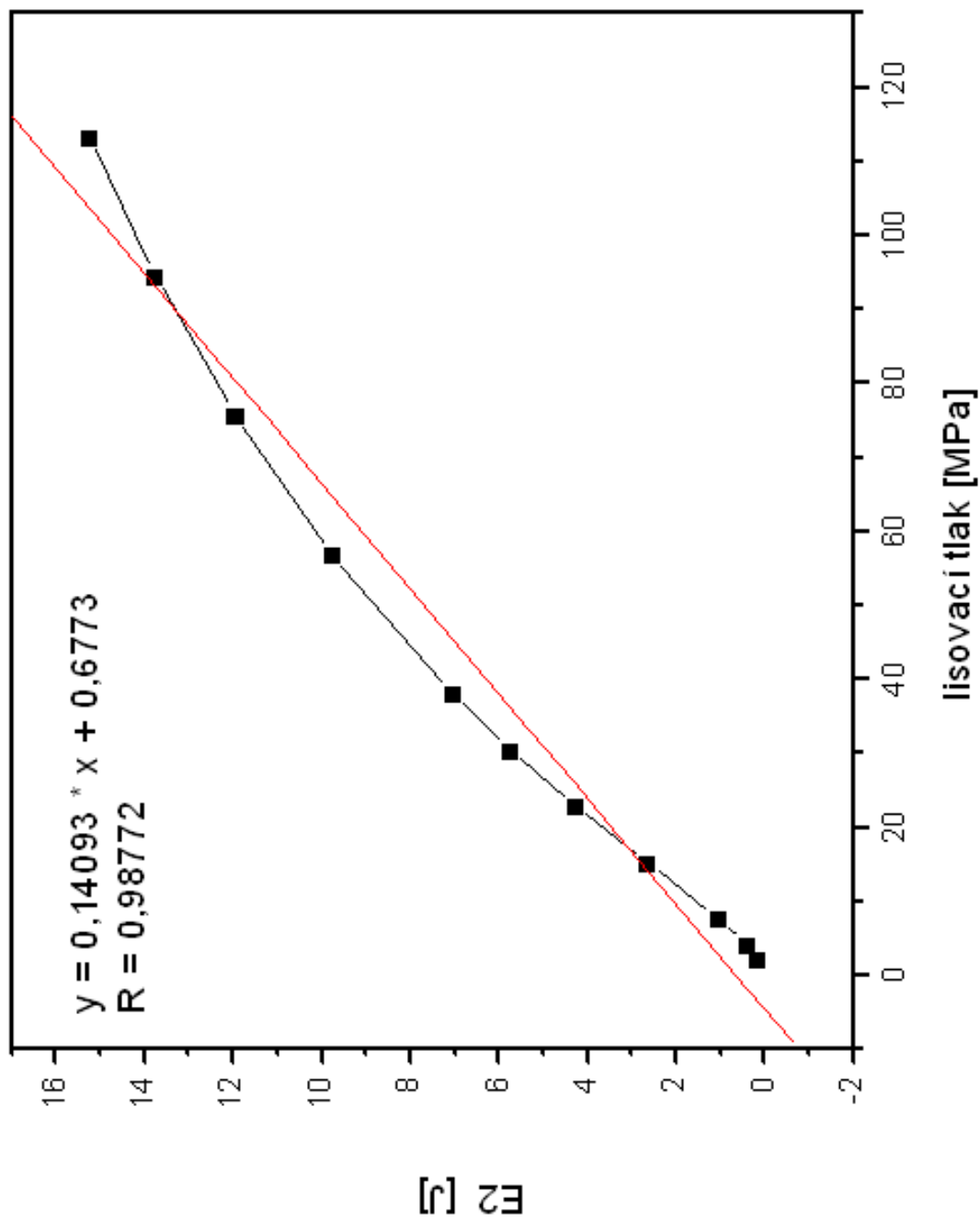
Graf 7: závislosť E1 na lisovacím tlaku



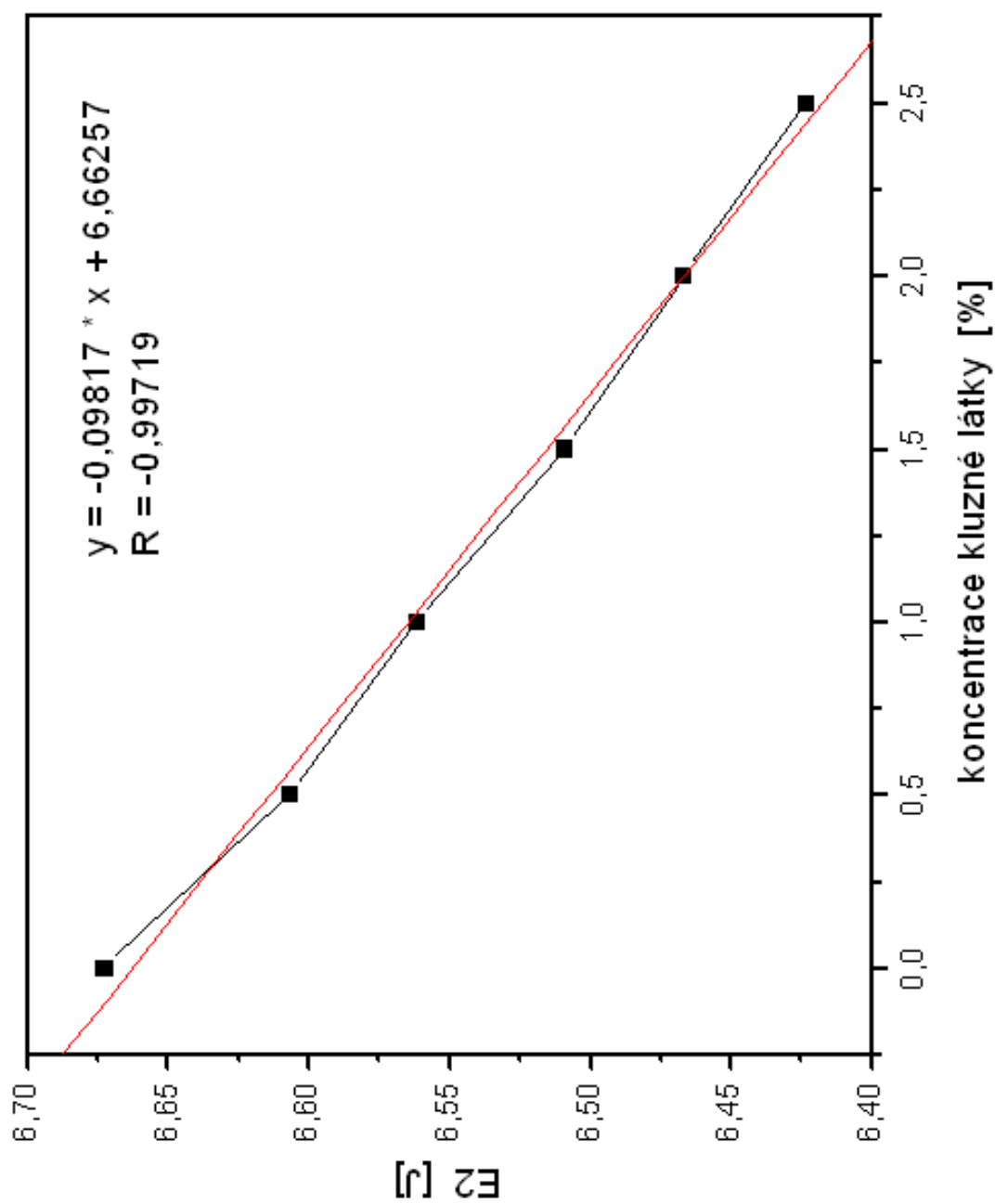
Graf 8: závislost E1 na koncentraci kluzné látky



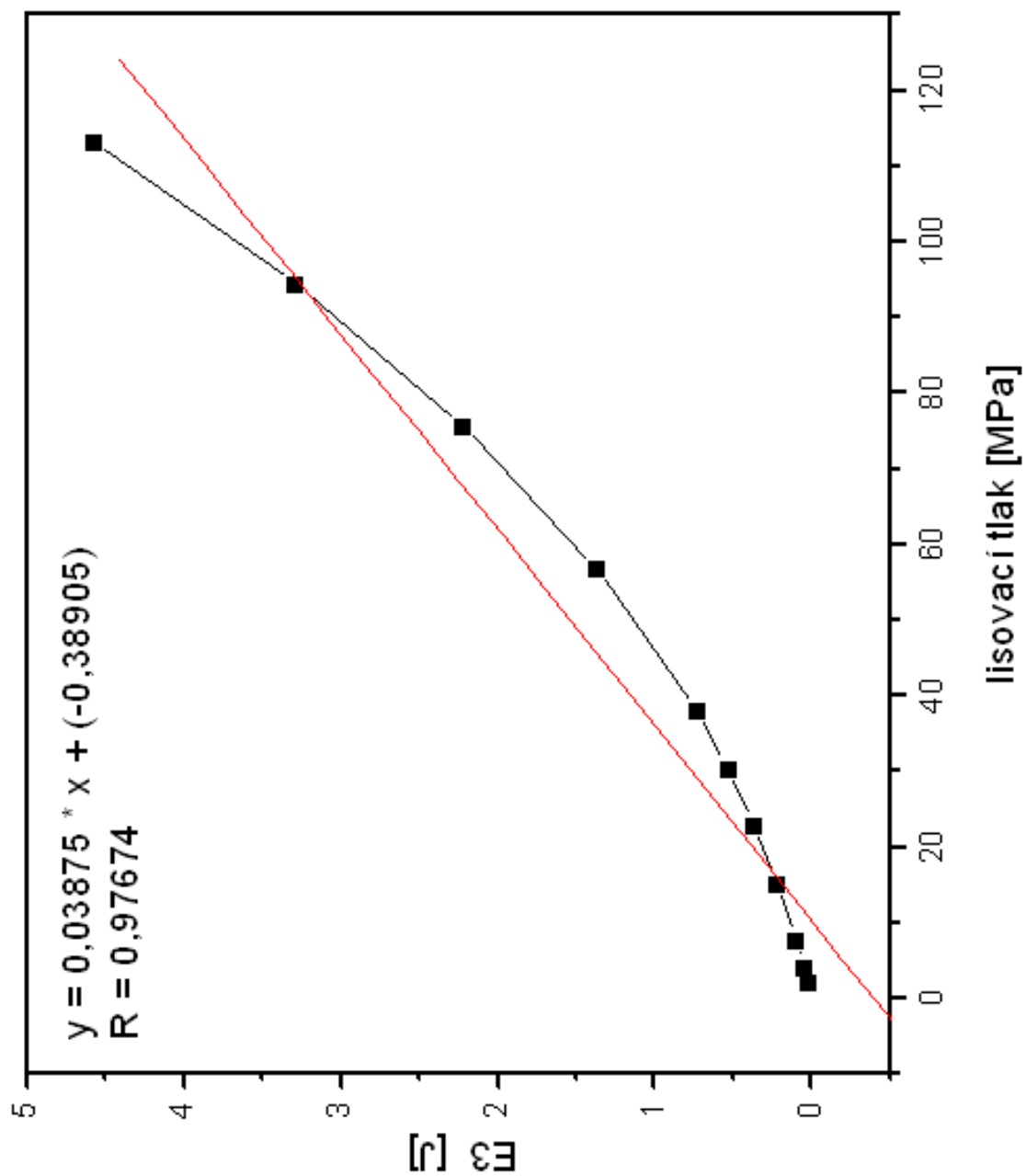
Graf 9: závislost E2 na lisovacim tlaku



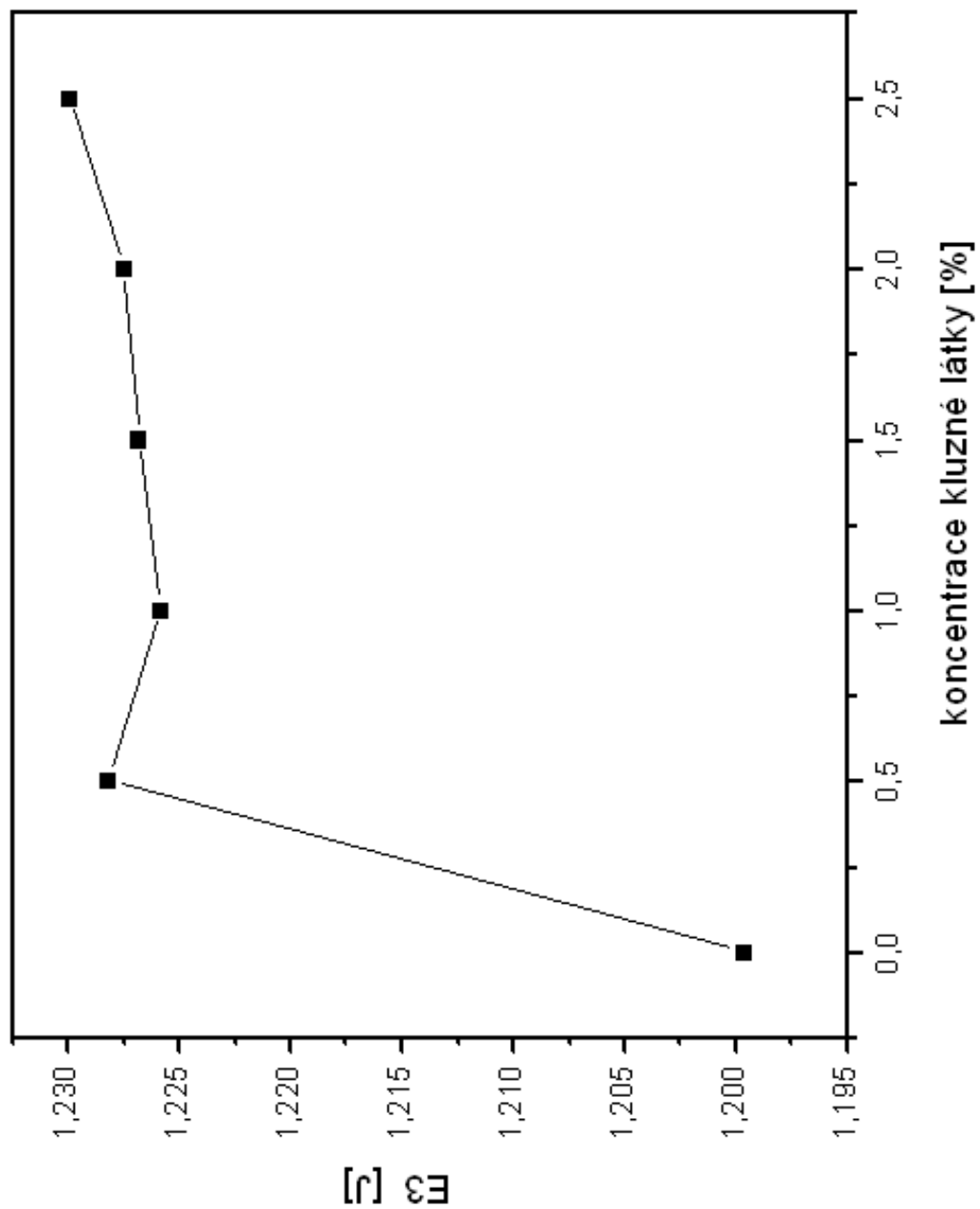
Graf 10: závislost E2 na koncentraci kluzné látky



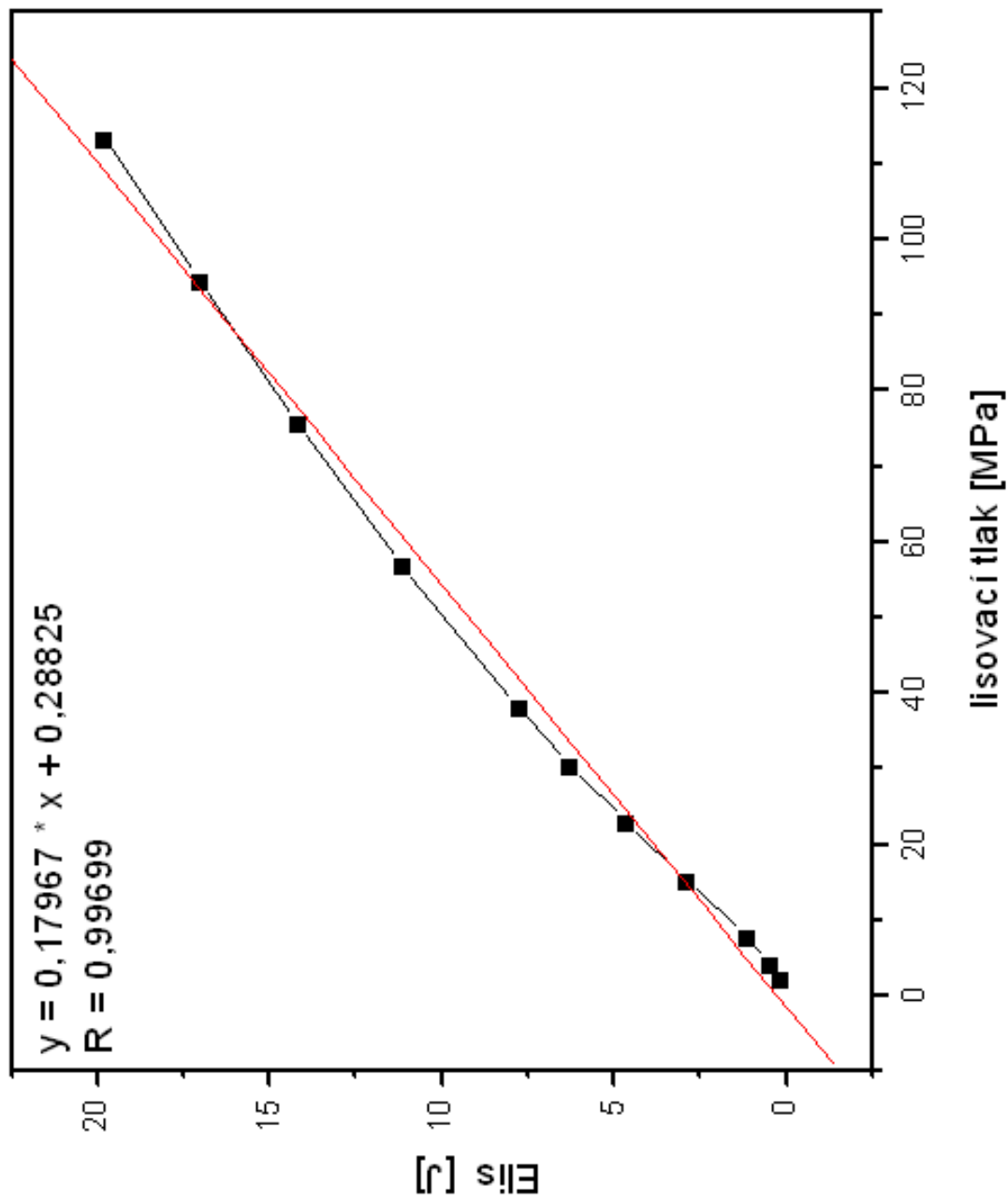
Graf 11: závislost E3 na lisovacim tlaku



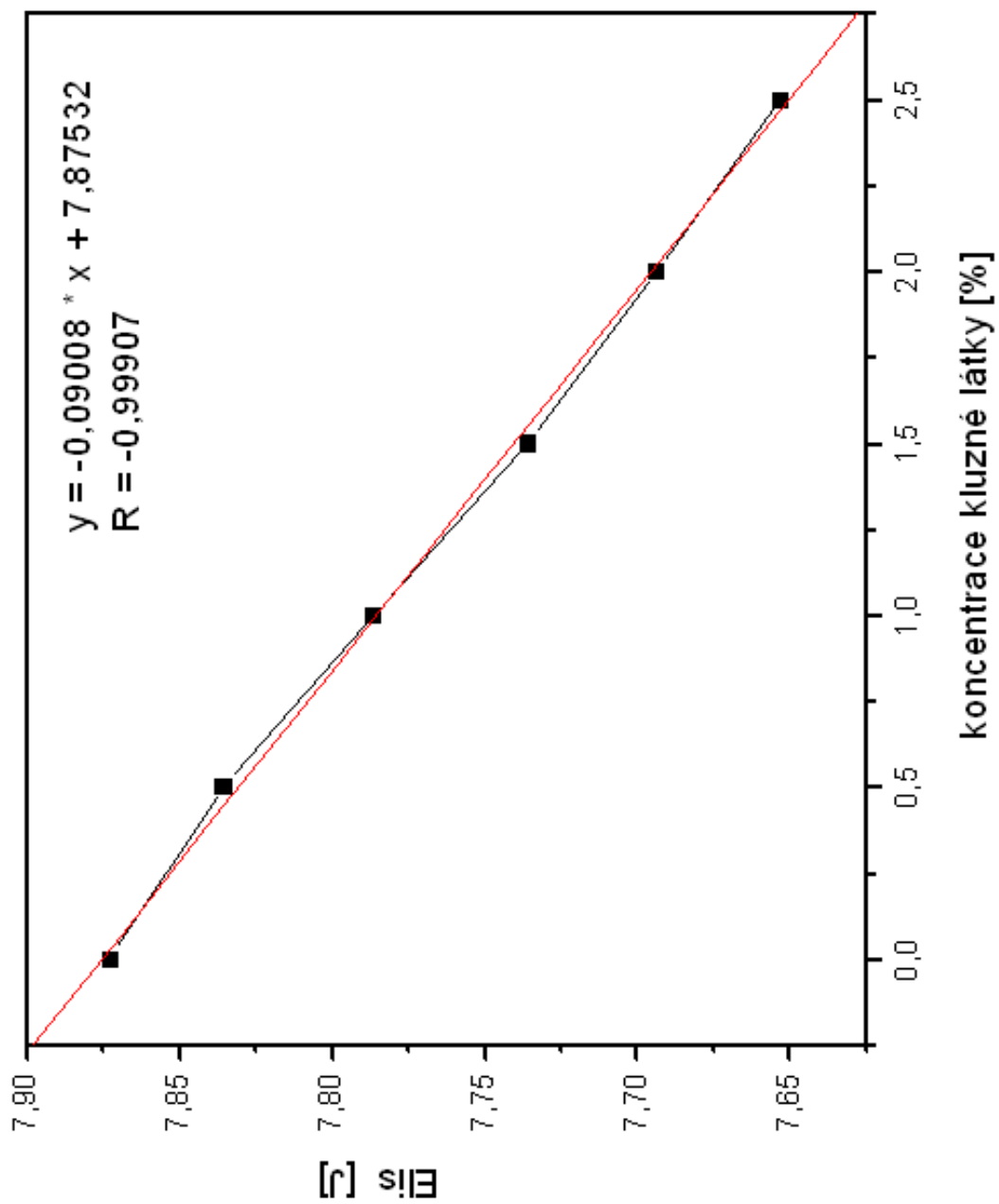
Graf 12: závislost E3 na koncentraci kluzné látky



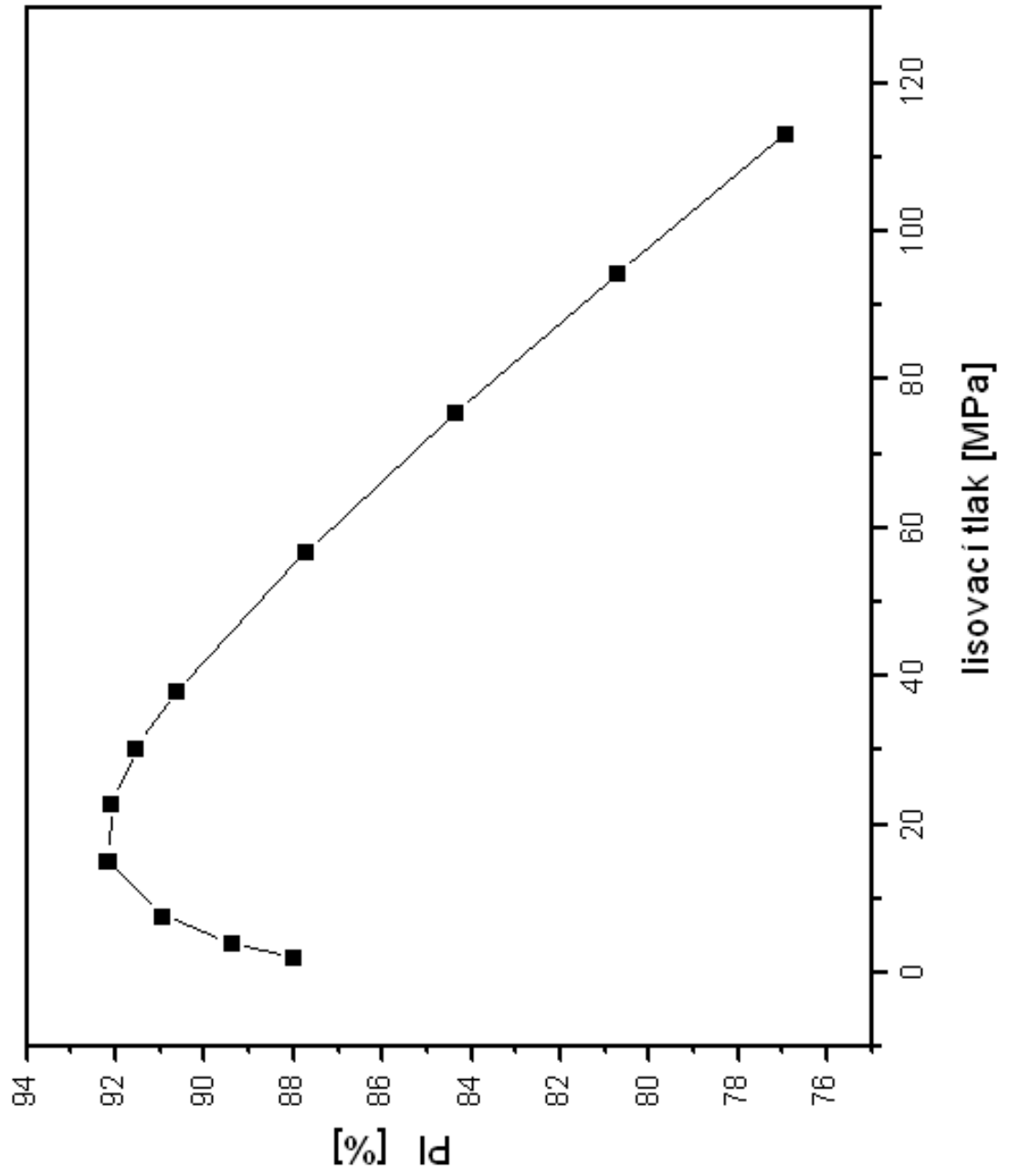
Graf 13: závislost Elis na lisovacím tlaku



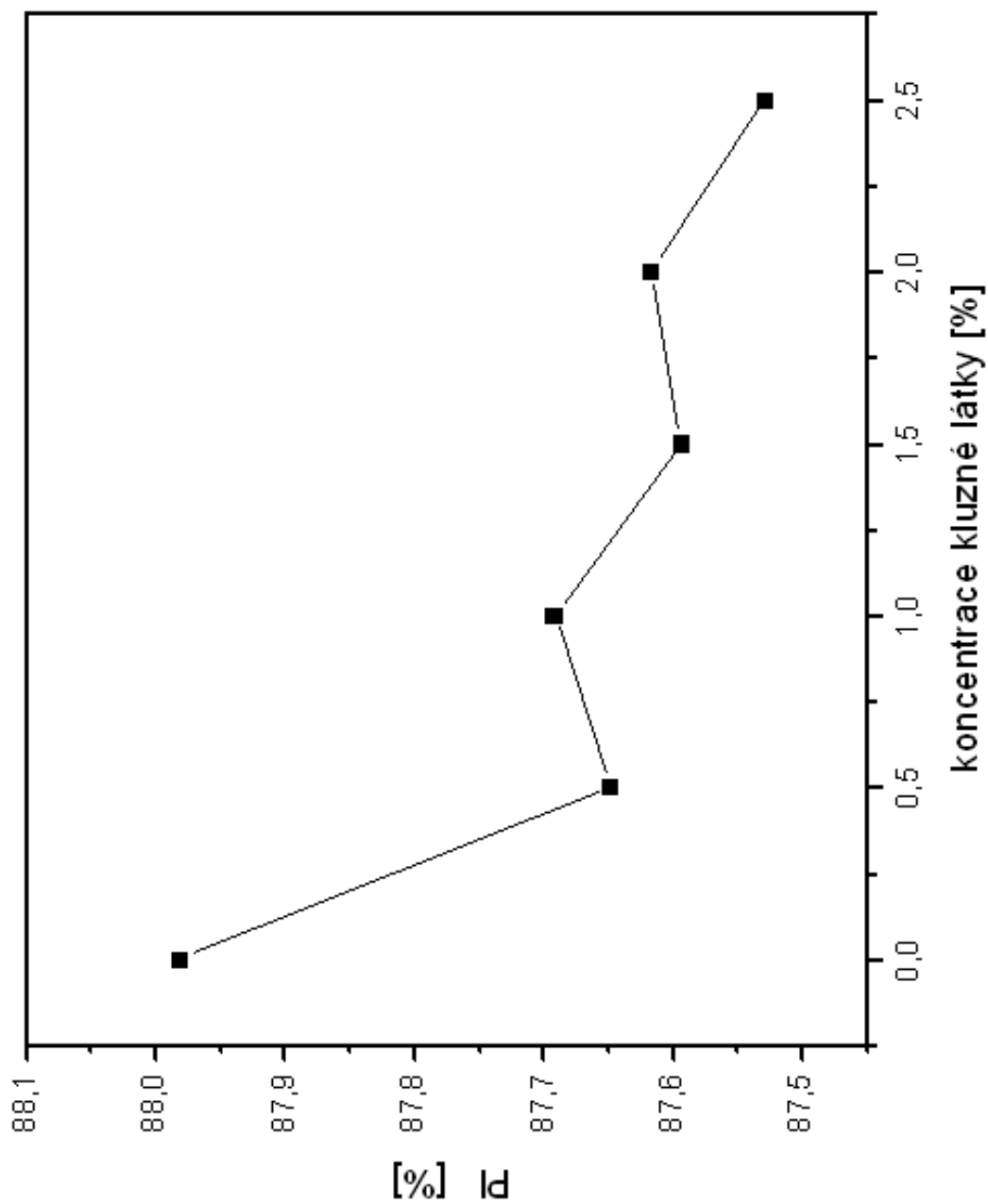
Graf 14: závislost Elis na koncentraci kluzné látky



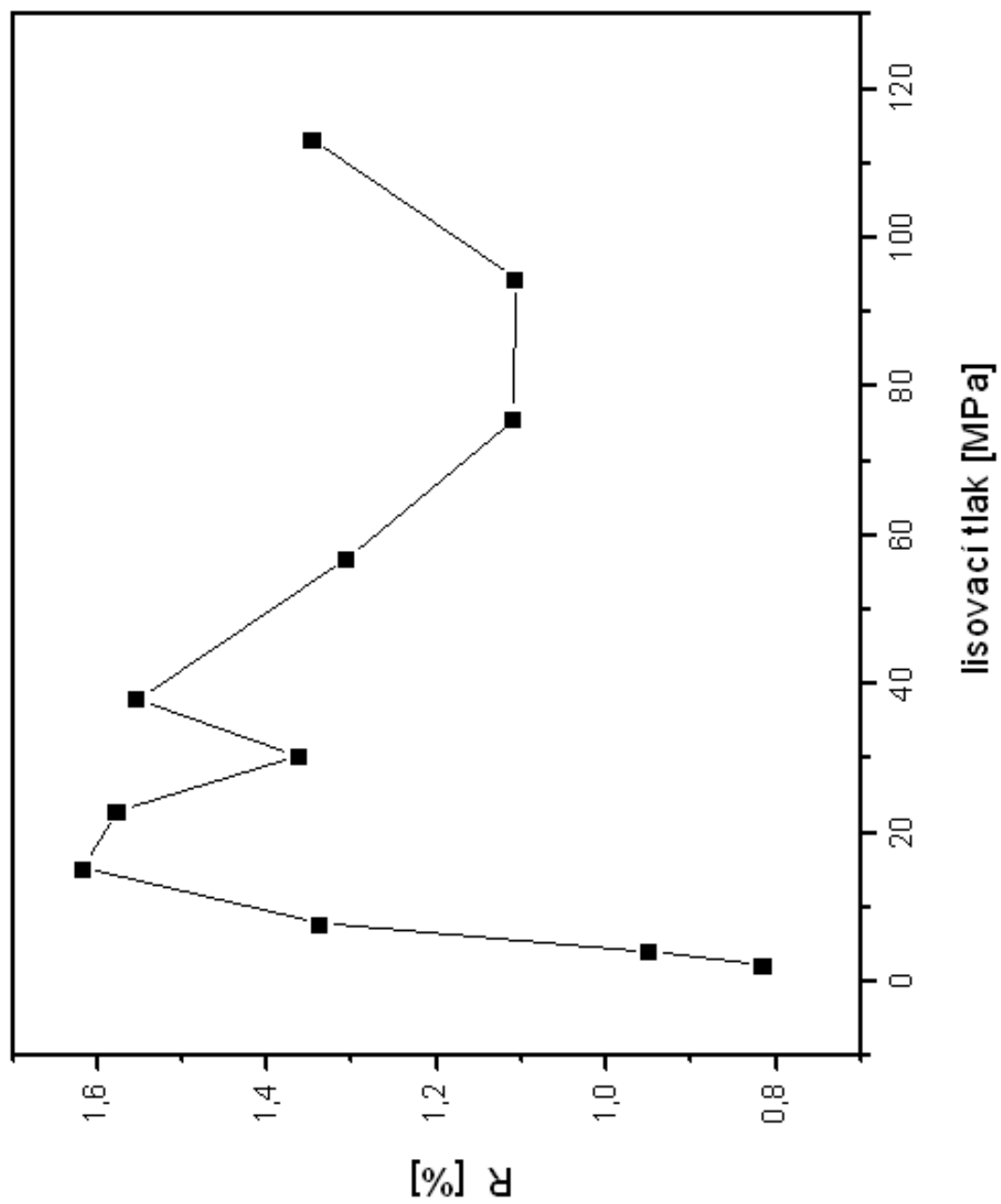
Graf 15: závislosť PI na lisovacím tlaku



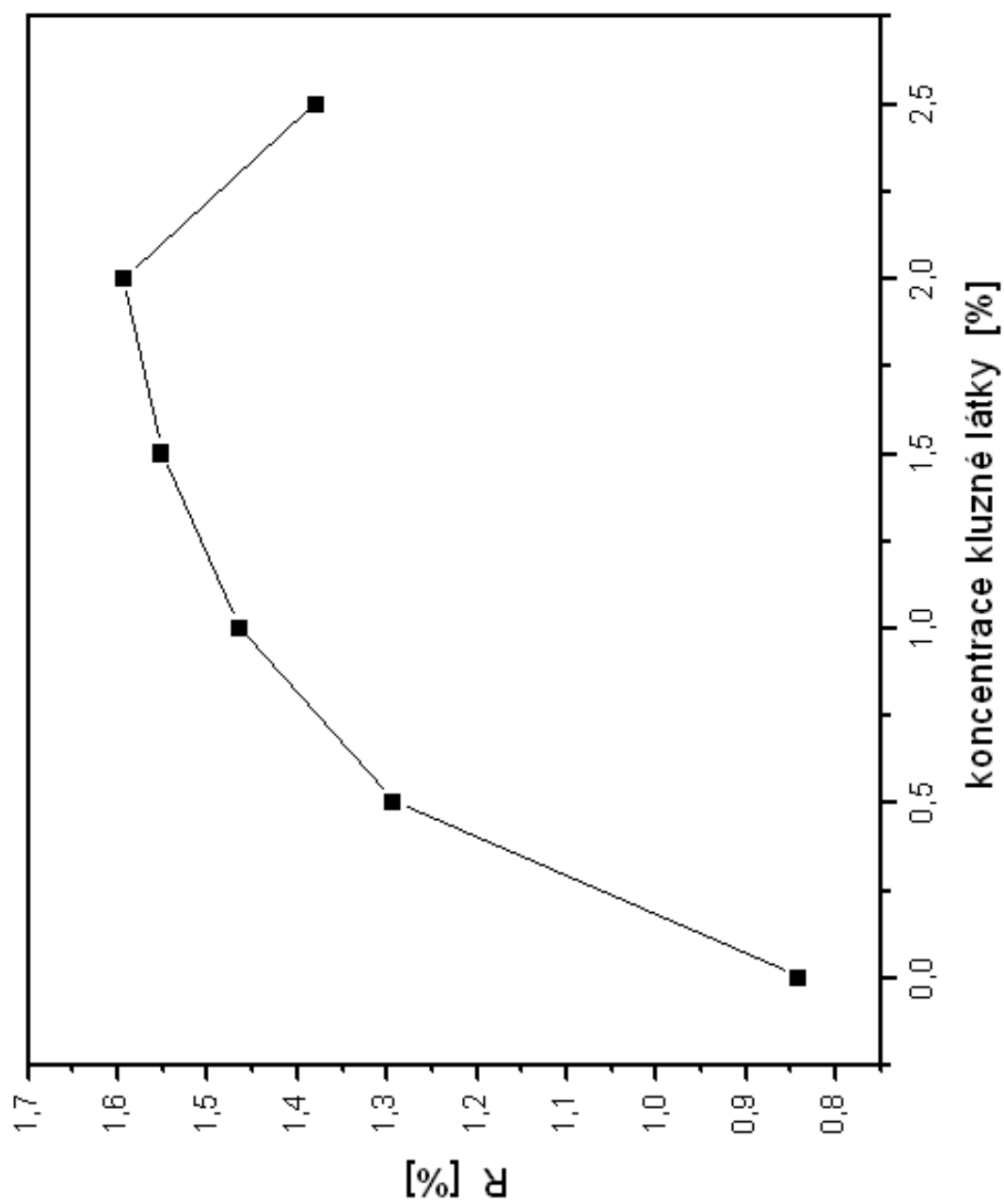
Graf 16: závislost PI na koncentraci kluzné látky



Graf 17: závislost R na lisovacím tlaku



Graf 18: závislost R na koncentraci kluzné látky



5. Diskuze

5.1. Vliv lisovacích tlaků na energie lisování

V této práci byl studován vliv různých lisovacích tlaků na viskoelastické parametry E1, E2, E3, Elis a Pl.

5.1.1. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E1

Parametr E1 vyjadřuje energii předlisování tablety. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6. Závislost E1 na lisovacím tlaků znázorňují grafy 1 a 7. Z výsledků vyplývá, že s růstem lisovacího tlaku se hodnota parametru E1 zvyšuje. Nebyl však zjištěn lineární vztah.

5.1.2. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E2

Parametr E2 vyjadřuje energii, která po vylisování tablety v ní zůstává. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6 a vliv lisovacích tlaků na parametr E2 je znázorněn v grafech 2 a 9. Výsledky nám ukazují, že s rostoucím lisovacím tlakem se parametr E2 statisticky významně zvyšuje. Z grafů je zřejmé, že vlastní závislost nemá lineární průběh.

5.1.3. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E3

Parametr E3 vyjadřuje energii, která se uvolní z tablety po dokončení lisovacího procesu. Výsledky nalezneme v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 3 a 11. Z grafů vyplývá, že s růstem lisovacího tlaku se parametr E3 statisticky významně zvyšuje, a že daná závislost není lineární.

5.1.4. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování Elis

Parametr Elis je součet energií E2 a E3 tedy energie, která zůstává po vylisování v tabletě (E2), a energie, která se z tablety po vylisování uvolní (E3). Parametr Elis nám tedy vyjadřuje energii, která se spotřebuje na vylisování tablety. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6. Závislost Elis na lisovacích tlacích znázorňuje graf 4 a 13. Z výsledků vyplývá, že s růstem lisovacího tlaku se parametr Elis statisticky významně

zvyšuje. Závislost Elis na lisovacím tlaku je lineární a lze ji vyjádřit rovnicí $y = 0,17967 * x + 0,28825$, při korelačním koeficientu $R = 0,99699$.

5.1.5. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování PI

Parametr PI vyjadřuje podíl parametru E2 a hodnoty součtu E2+E3, to celé je vynásobeno 100 a parametr PI je tedy vyjádřen v procentech. Získané výsledky nalezneme v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 5 a 15. Zjistili jsme, že s růstem lisovacího tlaku od 1,9 MPa až do 15 MPa parametr PI stoupá. Při dalším vzrůstu lisovacího tlaku parametr PI podstatně klesá. Do lisovacího tlaku 15 MPa se parametr E2 zvětšuje oproti součtu E2+E3. Při hodnotách lisovacího tlaku nad 15 MPa se parametr E2 naopak zmenšuje.

5.2. Vliv lisovacích tlaků na relaxaci tablety

Relaxace tablety vyjadřuje změnu objemu tablety po 24 hod od vylisování tablety. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 7 a v grafech 6 a 17. Hodnota relaxace tablety se s růstem lisovacího tlaku zvyšuje. Při působení lisovacího tlaku 15 MPa dosahuje maxima. Při dalším vzrůstu lisovacího tlaku dochází k poklesu hodnoty relaxace. Z výsledků vyplývá, že se jedná pouze o určitou tendenci. Při lisování nižšími tlaky vzniká v tabletě menší počet vodíkových vazeb než při působení vyšších tlaků, tudíž tableta více relaxuje.

5.3. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování

V této práci byl hodnocen vliv koncentrace kluzné látky na viskoelastické parametry E1, E2, E3, Elis a PI.

5.3.1. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E1

Výsledky nalezneme v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 1 a 8. Bylo zjištěno, že s přidáním kluzné látky kyseliny stearové se parametr E1 významně snižuje. V rozsahu

koncentrace kluzné látky 0,5% - 2,5% se dále parametr E1 statisticky snižuje. V tomto rozsahu je závislost parametru E1 na koncentraci kluzné látky lineární a můžeme ji popsat rovnicí $y = -0,2213 \cdot x + 10,8122$, při korelačním koeficientu $R = -0,9888$. Přítomnost kluzné látky významně ovlivňuje fázi předlisování tablety, to znamená redukci vzduchu v tabletě.

5.3.2. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E2

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 2 a 10. Parametr E2 s růstem koncentrace kluzné látky statisticky významně klesá. Závislost parametru E2 na koncentraci kluzné látky je v celém rozsahu lineární a lze ji vyjádřit rovnicí $y = -0,09817 \cdot x + 6,66257$, při korelačním koeficientu $R = -0,99719$. Z výsledků tedy vyplývá, že přidavek kluzné látky kyseliny stearové snižuje energii lisování E2, tedy energii, která po vylisování zůstává v tabletě.

5.3.3. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E3

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 3 a 12. Parametr E3 se s přidáním kluzné látky, tedy v rozsahu koncentrace kluzné látky 0 – 0,5%, významně zvyšuje. Při dalším vzrůstu koncentrace kluzné látky se již dále nemění.

5.3.4. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování Elis

Získané výsledky nalezneme v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 4 a 14. Výsledky ukazují, že parametr Elis s růstem koncentrace kluzné látky klesá. Tato závislost je v celém průběhu lineární a lze ji popsat rovnicí $y = -0,09008 \cdot x + 7,87532$, při korelačním koeficientu $R = -0,99907$.

5.3.5. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování Pl

V tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 5 a 16 jsou uvedeny výsledky týkající se parametru Pl. V rozsahu koncentrace kluzné látky 0 – 0,5% parametr Pl výrazně klesá. Při dalším vzrůstu koncentrace kluzné látky se parametr Pl již nemění.

5.4. Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci tablety

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 7 a v grafech 6 a 18. Relaxace tablety se zvětšuje s rostoucí koncentrací kluzné látky v rozsahu 0 – 2%. Při dalším vzrůstu koncentrace kluzné látky se relaxace již nemění.

6. Závěr

6.1. Vliv lisovacích tlaků na energie lisování

Závěrem můžeme říci, že viskoelastické parametry E1, E2, E3, Elis se s růstem lisovacího tlaku zvyšují. Pouze u závislosti parametru Elis na lisovacím tlaku byl zjištěn lineární vztah. Parametr Pl se s růstem lisovacího tlaku zvyšuje. Při působení lisovacího tlaku 15 MPa dosahuje maxima a poté při dalším zvyšování lisovacího tlaku klesá. Tato změna parametru Pl je způsobena zvyšováním nebo snižováním parametru E2 k parametru Elis.

6.2. Vliv lisovacích tlaků na relaxaci tablety

Relaxace tablety se v rozsahu lisovacího tlaku 1,9 – 15 MPa zvětšuje. Při dalším zvyšování lisovacího tlaku hodnota relaxace tablety klesá. Příčinou je množství vzniklých vodíkových vazeb během lisovacího procesu.

6.3. Vliv koncentrace kluzné látky na energie lisování

Měřením bylo zjištěno, že parametry E1, E2, Elis se snižují s růstem lisovacího tlaku. Závislosti E2 a Elis na lisovacím tlaku jsou v celém průběhu lineární. Parametr E3 v rozsahu koncentrace kluzné látky 0 - 0,5% se významně zvyšuje, dále se pak již nemění. Oproti tomu parametr Pl v tomto rozsahu koncentrace kluzné látky markantně klesá. Při dalším vzrůstu koncentrace kluzné látky se již nemění.

6.4. Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci tablety

V rozsahu koncentrace kluzné látky 0 – 2% se relaxace tablety zvyšuje. Při zvýšení koncentrace na 2,5% se relaxace nemění.

7. Literatura

- (1) Kibbe, A. H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3. vydání. Washington: American Pharmaceutical Association, London: Pharmaceutical Press, 2000, s. 102-105.
- (2) Rowe, R. C., Shesley, P.J., Owen, S. C.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5. vydání. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmaceutical Association, 2006, s. 132 – 135.
- (3) Komárek, P., Rabišková, M. et al.: Technologie léků. 3. vydání. Praha: Galén, 2006, s. 135-136.
- (4) Kibbe, A. H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3. vydání. Washington: American Pharmaceutical Association, London: Pharmaceutical Press, 2000, s. 534-536.
- (5) Rowe, R. C., Shesley, P.J., Owen, S. C.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5. vydání. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmaceutical Association, 2006, s. 737 – 739.
- (6) Jain, S.: Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview. Pharmaceutical Science A Technology Today, January 1999, vol. 2, no. 1.
- (7) Adolfsson, A., Nyström, Ch.: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. International Journal of Pharmaceutics, 1996, vol. 132, s. 95-106.
- (8) Akande, O.F. et al.: Effect 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. International Journal of Pharmaceutics, 1997, vol. 157, s. 127-136.
- (9) Nokhodchi, A. et al.: The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208. International Journal of Pharmaceutics, 1996, vol. 129, s. 21-31.
- (10) Fichtner, F. et al.: Effect of preparation method on compactability of paracetamol granules and agglomerates. International Journal of Pharmaceutics, 2007, vol. 336, s. 148-158.
- (11) Garekani, H. A. et al.: Highly compressible paracetamol – II. Compression properties. International Journal of Pharmaceutics, 2000, vol. 208, s. 101-110.
- (12) Martino, P. D. et al.: The spray drying of acetazolamide as method to modify crystal properties and to improve compression behaviour. International Journal of Pharmaceutics, 2001, vol. 213, s. 209-221.
- (13) Kawashima, Y. et al.: Improved flowability and compactibility of spherically agglomerated crystals of ascorbic acid for direct tableting designed by spherical crystallization process. Powder Technology, 2003, vol. 130, s. 283-289.
- (14) Krycer, I., Pope, D.G., Hersey, J.A.: The prediction of paracetamol capping tendencies. J. Pharm. Pharmacol., 1982, vol. 34, s. 802-804.
- (15) Kachrimanis, K., Malamataris, S.: Compact size and mechanical strength of pharmaceutical diluents. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2005, vol. 24, s. 169-177.
- (16) Ghanam, D., Hassan, I., Kleinebudde, P.: Compression behaviour of κ -carrageenan pellets. International Journal of Pharmaceutics, 2010.
- (17) Berggren, J., Frenning, G., Alderborn, G.: Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2004, vol.22, s. 191-200.

- (18) Kachrimanis, K., Malamataris, S.: "Apparent" Young's elastic modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipients. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2004, vol. 21, s. 197-207.
- (19) Medina, M. De La L.R., Kumar, V.: Modified Cellulose II Powder: Preparation, Charakterization, and Tableting Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, February 2007, vol. 96, no.2.
- (20) Steendam, R., Frijlink, H. W., Lerk, C. F.: Plasticisation of amyloextrin by moisture. Consequences for compaction behaviour and tablet properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, vol. 14, s. 245-254.
- (21) Otsuka, M., Yamane, I., Matsuda, Y.: Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technology*, 2004, vol. 15, no.4, s. 477-493.
- (22) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR.: Český lékopis 2009. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 1647.
- (23) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR.: Český lékopis 2009. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 1244.
- (24) Ondrejček, P.: Stanovení lisovatelnosti mikrokrystalických celulos. [Diplomová práce] Hradec Králové 2009. Univerzita Karlova v Praze. Farmaceutická fakulta.
- (25) Ott, E.R.: *Process Quality Control*. 1. vydání. USA: Mc Graw-Hill Book Company, 1975, 379 s.

8. Abstrakt

Diplomová práce se zabývá charakterizací procesu lisování zjišťováním viskoelastických vlastností lisovaného materiálu.

Teoretická část charakterizuje používané látky mikrokrytalickou celulosu a kyselinu stearovou. Dále se zabývá metodami měření elastického zotavení a faktory, které mají vliv na elastické zotavení.

Cílem této práce bylo charakterizovat viskoelastické vlastnosti mikrokrytalické celulosy a směsí mikrokrytalické celulosy a kluzné látky kyseliny stearové o různých koncentracích pomocí záznamu síla-dráha a výpočtu relaxace tablety. Na přístroji T1 – FRO 50 byly lisovány tablety při jedenácti různých tlacích v rozmezí 1,9 – 113,0 MPa ze směsí mikrokrytalické celulosy a kluzné látky kyseliny stearové o různých koncentracích kluzné látky v rozmezí 0% - 2,5%. Po vylisování tablety byla změřena její výška a průměr a po 24 hod bylo měření zopakováno. Z měření jsme získali viskoelastické parametry E1, E2, E3, Elis, Pl a hodnoty objemů tablety v čase 0 a po 24 hod.

Výsledkem práce bylo zjištění vlivu lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na energii lisování a na relaxaci tablety. Parametry E1, E2, E3, Elis s růstem lisovacího tlaku rostou. Parametr Pl a relaxace tablety s růstem lisovacího tlaku nejprve stoupá, po dosažení maxima klesá. Parametr E1, E2 a Elis klesá se zvýšením koncentrace kluzné látky. Oproti tomu E3 se nejprve zvyšuje, dále se nemění a Pl se nejprve snižuje a dále se nemění. Relaxace tablety se zvyšuje s přidáním kluzné látky, až při vyšších koncentracích se dále nemění.

9. Abstract

This thesis is focused on characterization of a process of compression through finding viscoelastic properties of a pressed material.

The theoretical part describes applied substances, i.e. microcrystalline cellulose and stearic acid. Also elastic recovery measurement methods as well as factors which influence elastic recovery are described.

The aim of the thesis was to determine viscoelastic properties of microcrystalline cellulose and mixture of microcrystalline cellulose and lubricant, stearic acid in diverse concentrations. To learn this, a force-displacement diagram and a calculation of a tablet relaxation was used. A machine T1 – FRO 50 pressed tablets by eleven various pressures within the range from 1,9 to 113,0 MPa. The tablets were composed by a mixture of microcrystalline cellulose and lubricant stearic acid in a diverse concentration of lubricant within the range from 0% to 2,5%. After the tablets had been compressed, their height and their diameter were measured and 24 hours later this process of measurement was repeated. From this measurement we gained viscoelastic parameters E1, E2, E3, Elis, PI and tablet volumes in various time period (from 0 to 24 hours).

In the research we found the influence of a pressed pressure and a concentration of lubricant upon the energy of compression and upon the relaxation of tablets. The parameters E1, E2, E3, Elis increase with a growing pressed pressure. The PI parameter and the tablet relaxation at first increase with a growing pressure, after reaching their maximum they decrease. The E1, E2 and Elis parameters decrease with a growing concentration of a lubricant. On the contrary the E3 parameter increases at the beginning, then it is constant and the PI parameter decreases at first and it is constant afterwards. The tablet relaxation increases with a growing concentration of a lubricant and it is constant only by a higher concentration of a lubricant.