

Univerzita Karlova v Praze  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Stanovení lisovatelnosti mannitolu a sorbitolu

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat panu Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, přístup a trpělivost v průběhu zpracování této diplomové práce a paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při měření experimentální části.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Literatura a další zdroje, z nichž jsem při práci čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

## Obsah

<b>1. Úvod .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Teoretická část.....</b>	<b>7</b>
2.1. Charakterizace mannitolu a sorbitolu .....	7
2.1.1. Mannitol.....	7
2.1.2. Sorbitol.....	9
2.2. Kinetika drcení.....	11
2.3. Vliv kluzných látek na pevnost tablet.....	15
2.3.1. Srovnání nitridu boritého jako kluzné látky s ostatními kluznými látkami.....	16
2.3.2. Vliv vnitřní a vnější lubrikace na vlastnosti tablet a stabilitu eprazon - hydrochloridu .....	17
2.3.3. Vliv typu kluzné látky na charakteristiky tablet.....	17
2.3.4. Vliv kluzných látek na pevnost a optimální čas rozpadu tablet.....	18
2.3.5. Pevnost tablet s obsahem Aerosilu v závislosti na geometrické Struktuře a na přítomnosti kluzných látek.....	19
2.4. Úkol práce.....	20
<b>3. Experimentální část.....</b>	<b>21</b>
3.1. Použité suroviny.....	21
3.2. Použité přístroje a zařízení.....	21
3.3. Postup práce.....	22
3.3.1. Příprava tablet na lisu T1 – FRO 50.....	22
3.3.2. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 – FRO 50.....	23
3.3.3. Parametry drtícího procesu.....	24
<b>4. Tabulky a grafy.....</b>	<b>28</b>
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	29
4.2. Tabulky.....	30
4.3. Grafy.....	41
<b>5. Diskuse.....</b>	<b>52</b>
5.1. Vztah mezi drtící silou a lisovací silou.....	52
5.2. Vztah mezi lisovací silou a lisovacím tlakem.....	52
5.3. Vliv lisovací síly na drtící sílu, radiální pevnost a objemovou drtící sílu.....	52

5.4. Vliv typu pomocné látky na drtící sílu a radiální pevnost.....	53
5.5. Hodnocení kinetiky drcení pomocí parametrů destrukčního procesu.....	54
<b>6. Závěr.....</b>	<b>55</b>
<b>7. Použitá literatura.....</b>	<b>56</b>
<b>8. Souhrn.....</b>	<b>60</b>

## 1. Úvod

Pevnost tablet se podle Českého lékopisu zkouší jako odolnost tablet proti rozdrčení. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety vyjádřená v N, dále potom oděr tablet a zkouška na radiální pevnost. V této práci je zjišťována nejen drtící síla, ale i další parametry drcení a kinetiky. Jsou to radiální pevnost vyjádřená v MPa a objemová drtící síla vyjádřená v  $\text{N/mm}^3$ . Obě tyto veličiny jsou přepočítány z drtící síly. Dalšími parametry jsou drtící energie v  $\text{N}\cdot\text{m}$ , objemová drtící energie v  $\text{N/mm}^2$ , dráha drcení v mm. Dále jsou v práci hodnoceny vztahy mezi lisovací silou a lisovacím tlakem a mezi drtící silou a lisovací silou a také vliv typu pomocné látky na drtící sílu a radiální pevnost. Vychází se ze záznamu síla – dráha, který byl získán z drtícího procesu. Zjišťuje se tak i dráha trnu od doteku tablety po její rozdrčení. Pomocné látky použité pro přípravu tablet jsou mikrokrystalické celulosy Avicel 103 a Avicel 301, sacharosa, sorbitol a mannitol (Perlitol).

## 2. Teoretická část

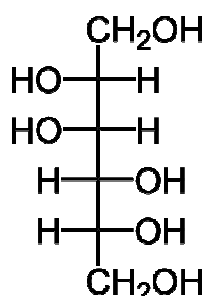
### 2.1. Charakterizace mannitolu a sorbitolu

#### 2.1.1. Mannitol

Mannitol <sup>1</sup> je šestisytý alkohol isomerní k sorbitolu. Vyskytuje se jako bílý krystalický prášek bez zápachu nebo volně sypký granulát. Má sladkou chuť přibližně jako glukosa. Mikroskopicky se při krystalizaci z alkoholu vyskytuje jako jehličky. Vykazuje polymorfismus.

Jeho teplota tání je 166 – 168 °C, je rozpustný v zásadách a prakticky nerozpustný v etheru. Na obrázku je vyobrazen strukturní vzorec mannitolu.

Obrázek č. 1 – Strukturní vzorec mannitolu



Mannitol je stabilní v suchém stavu i ve vodných roztocích. Roztoky mohou být sterilizovány filtrací nebo v autoklávu a pokud je to nutné, tak i opakovaně. V roztoku není napadán chladem, ředěnými kyselinami nebo zásadami ani vzdušným kyslíkem bez přítomnosti katalyzátorů.

Materiál by měl být skladován v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě.

Může tvořit komplexy s některými kovy, jako je například hliník, měď a železo. Mannitol může být extrahován horkým alkoholem nebo jinými selektivními rozpouštědly ze sušené šťávy manny a jiných přírodních zdrojů. Komerčně se

připravuje katalytickou nebo elektrolytickou redukcí monosacharidů, jako jsou manosa a glukosa.

V přírodě se tento cukerný alkohol vyskytuje v rostlinách i živočiších, v malých dávkách téměř ve veškeré zelenině.

Je široce používán ve farmaceutických preparátech a potravinách. Ve farmacii nejčastěji jako plnivo tablet při přímém lisování nebo vlhké granulaci. Granuláty obsahující mannitol mají výhodu rychlého sušení. Běžně je používán jako pomocná látka při výrobě žvýkacích tablet. Granulovaný mannitol zlepšuje tokové vlastnosti jiných materiálů, nicméně obvykle nemůže být používán v koncentraci vyšší než 25% hmotnosti.

Terapeuticky se používá jako osmotické diuretikum, diagnostická látka při zjišťování funkce ledvin, při léčbě edému mozku, při redukcí intrakraniálního a nitroočního tlaku.

Podávaný perorálně není významně absorbovaný z gastrointestinálního traktu. Ve větších dávkách má laxativní účinek.

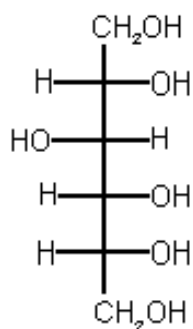
Doporučená denní dávka mannitolu nebyla specifikována, množství užívané k použití jako sladidlo ale není považováno za zdraví nebezpečné.



### 2.1.2 Sorbitol

Sorbitol<sup>2</sup> je šestisytý alkohol isomerní k mannitolu. Vyskytuje se jako bílý nebo téměř bezbarvý, krystalický, hygroskopický prášek bez zápachu. Byly identifikovány čtyři krystalické polymorfní formy a jedna amorfnní forma, které mají mírně odlišné fyzikální vlastnosti, například teplotu tání. Je dostupný v široké řadě forem jako jsou granule, lupínky nebo pelety, které mají více vhodných charakteristik pro lisování než prášková forma. Má sladkou chuť. Je prakticky nerozpustný v chloroformu a etheru, lehce rozpustný v methanolu. Na obrázku je vyobrazen strukturní vzorec sorbitolu.

Obrátek č. 2 – Strukturní vzorec sorbitolu



Sorbitol je chemicky relativně inertní, je stabilní na vzduchu v nepřítomnosti katalyzátoru, v chladu, ředěných kyselinách a zásadách. Je nehořlavý, netěkavý. Je také rezistentní k fermentaci mnoha mikroorganismy, do roztoků sorbitolu mohou být přidávány konzervační látky. Roztoky mohou být skladovány v nádobách ze skla, plastu, hliníku nebo nerezové oceli. Roztoky pro injekce mohou být sterilizovány v autoklávu. Je hygroskopický a měl by být skladován ve vzduchotěsných nádobách v chladu na suchém místě.

Sorbitol tvoří ve vodě rozpustné chláty s mnoha divalentními a trivalentními kovovými ionty v prostředí silné kyseliny nebo zásady

V přírodě se vyskytuje ve zralých plodech mnoha stromů a rostlin, poprvé byl izolován z plodů *Sorbus americana*. Průmyslově se připravuje vysokotlakou

hydrogenací nebo elektrolytickou redukcí glukosy a obilného sirupu. Pokud se jako zdroj cukru používá cukrová třtina nebo cukrová řepa, je před hydrogenací disacharid hydrolyzován na dextrosu a fruktosu.

Sorbitol je široce používán v řadě farmaceutických produktů jako pomocná látka. Využití má také v kosmetice a potravinářství.

Ve farmacii se používá jako plnivo tablet připravovaných vlhkou granulací nebo přímým lisováním. Ve žvýkacích tabletách se používá díky své příjemně sladké chuti a chladivému pocitu, v kapslích jako plastifikátor želatiny.

Terapeuticky se využívá jako osmotické laxativum. Z gastrointestinálního traktu je absorbován pomalu a metabolizován v játrech na fruktosu a glukosu. Je dobře snášen diabetiky.

## 2.2. Kinetika drcení tablet

Lékopisná metoda zkoušení pevnosti tablet se provádí na přístroji, který se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem ke druhé. Plocha čelisti musí být větší, než je plocha kontaktu čelistí s tabletou. Povrchy čelistí jsou rovné a hladké a kolmé na směr pohybu. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety.<sup>3</sup>

Dalšími parametry pro hodnocení pevnosti tablet jsou lisovací síla (LS), lisovací tlak (LT), drtící síla (DS), radiální pevnost (RP), objemová drtící síla (ODS), drtící energie (DE), parametr  $2DE/\pi \cdot D \cdot h$  kde D = průměr tablety a h = výška tablety (dále DE\*), objemová drtící energie (ODE), parametr DE/m kde m = hmotnost tablety (dále DE<sub>m</sub>).

### Lisovací síla LS

Je to síla, kterou přístroj vyvine na vylisování tablety/tablet o určité výšce a průměru. Udává se v N, kN

### Lisovací tlak LT

Lisovací tlak je lisovací síla vztažená na plochu tablety podle vzorce

$$LT = LS/plocha = LS/ \pi \cdot r^2 = 4LS/\pi \cdot D^2$$

LT lisovací tlak (kN/mm<sup>2</sup>)

LS lisovací síla (N)

r poloměr tablety (m)

D průměr tablety (m)

Ve své práci o mechanických vlastnostech prachů pro lisování a tabletování ho použil např. Sunil Jain.<sup>4</sup>

### **Drtící síla DS**

Je to síla, při které dochází k rozpadu / prasknutí tablety. Vyjadřuje se v N a je to základní parametr pro zjišťování mechanické odolnosti tablet. Může být ovlivněna například přítomností kluzné látky, její koncentrací, rozmístěním částic, vlhkostí, lisovací silou, stupněm míchání a dalšími faktory.<sup>5</sup>

### **Radiální pevnost RP**

Je to drtící síla přepočítaná na průměr a výšku tablety podle vzorce

$$RP = \frac{2DS}{\pi \cdot D \cdot h}$$

RP radiální pevnost (MPa)

DS drtící síla (N)

D průměr tablety (m)

h výška tablety (m)

Měření radiální pevnosti mohou ovlivnit např. deformační vlastnosti materiálu, podmínky měření, homogenita a tvar tablety a jiné.<sup>6</sup> Tento parametr se pro zjišťování vlastností tablet používá také často, např. Martin Kuentz, Hans Leuenberger a M. Kolb ho použili ve své práci zabývající se pevností tablet o nízké hustotě lisovaných z mikrokrystalické celulosy<sup>7</sup> nebo P. Jonsén, H.-Å. Häggblad a K. Sommer v práci o pevnosti a energii rozpadu lisovaných kovových prachů.<sup>8</sup>

### **Drtící energie DE**

Je to energie potřebná k rozpadu/prasknutí tablety. Tuto energii definovali Ress a Rue (1978) jako plochu pod křivkou závislosti síly na dráze trnu.<sup>9</sup> Počítá se podle vzorce

$$DE = \int_0^{d_{\max}} DS \cdot d$$

DE destrukční energie (mJ)

DS použitá síla (N)

d dráha trnu (m)

Ve své práci zkoumající vliv rychlosti lisování na směs dvou látek ji použili např.

H.Larhrib, J.I. Wells<sup>10</sup>

### Parametr DE\*

Je drtící energie počítaná podle vzorce:

$$DE^* = \frac{2}{\pi \cdot D \cdot h} \int_0^{d_{\max}} DS \cdot d$$

DE\* energie potřebná k rozdrcení tablety (J/m<sup>2</sup>)

D průměr tablety (m)

h výška tablety (m)

DS síla potřebná k rozdrcení tablety (N)

d dráha trnu (m)

Tento vzorec vznikl obměnou původního vzorce pro výpočet drtící energie. Pro zpřesnění výpočtu je zde zahrnuta i výška a průměr tablety. Úpravu původního vzorce provedli opět Rees a Rue.<sup>11</sup>

Ve své práci zabývající se zkoumáním hodnot radiální pevnosti, plasticity, drtící energie, relativní hustoty u tablet lisovaných polyethylenglykolu a fosforečnanu vápenatého v různých poměrech ho použili např. H. Larhrib , J.I. Wells<sup>12</sup>

### Objemová drtící síla ODS

Je to drtící síla vztažená na objem tablety podle vzorce<sup>13</sup>

$$ODS = \frac{DS}{V} = \frac{DS}{\pi \cdot r^2 \cdot h} = \frac{4}{\pi \cdot D^2 \cdot h} \cdot DS$$

ODS objemová drtící síla (mN/m<sup>3</sup>)

DS	drtící síla (N)
V	objem tablety (m <sup>3</sup> )
r	poloměr tablety (m)
D	průměr tablety (m)
h	výška tablety (m)

### Objemová drtící energie ODE

Je to drtící energie vztažená na objem tablety podle vzorce <sup>14</sup>

$$ODE = \frac{DE}{V} = \frac{DE}{\pi \cdot r^2 \cdot h} = \frac{4DE}{\pi \cdot D^2 \cdot h}$$

ODE	objemová drtící energie (kJ/m <sup>3</sup> )
DE	drtící energie (J)
V	objem tablety (m <sup>3</sup> )
r	poloměr tablety (m)
D	průměr tablety (m)
h	výška tablety (m)

### Parametr DE<sub>m</sub>

Je to drtící energie vztažená na hmotnost tablety podle vzorce <sup>15</sup>

$$DE_m = \frac{DE}{m}$$

DE <sub>m</sub>	hmotnostní drtící energie (mJ/g)
DE	drtící energie (J)
m	hmotnost tablety (g)

### 2.3. Vliv kluzných látek na pevnost tablet

Kluzné látky jsou důležité pomocné látky, které zlepšují kvalitu a výrobní efektivitu přípravy tablet. Pomáhají redukovat tření mezi prachem a stěnou matrice během lisování a vysunování tablet. Kluzné látky mohou být používány ke zlepšení sypanosti, plnicích vlastností a plasticity prachů. Některé mohou působit jako antiadherentní látky, které zabraňují lepení prachu na stěny matrice a lisovací trny.<sup>16</sup> Nedostatečná plasticita způsobená třením a adhezí mezi prachovými částicemi a trny a stěnou vede k problémům při výrobě a zhoršení produktivity.<sup>17</sup>

Kluzné látky mají také silný vliv na čas rozpadu tablety, její pevnost a disoluci. Proto je důležité optimalizovat jejich koncentraci v přípravku.<sup>18</sup> Jsou smíchávány s ostatními prachovými nebo granulovanými součástmi před tabletováním. Kluzné látky mohou být také aplikovány na povrch tablet bez smíchání.<sup>19</sup>

Pro farmaceutický průmysl je dostupné široké množství kluzných látek. Některé z běžně užívaných jsou například stearan hořečnatý, kyselina stearová, estery glycerolu a mastných kyselin, DL Leucin nebo benzoát sodný.<sup>20</sup>

Široce používanou kluznou látkou při výrobě tablet je stearan hořečnatý. Bylo provedeno mnoho studií zabývajících se jeho fyzikálně-chemickými vlastnostmi, vlastnostmi jako kluzné látky a vztahem k charakteristikám tablet, jako i jeho porovnání s jinými kluznými látkami.<sup>21</sup>

Je to jemný prášek používaný ve farmaceutickém průmyslu jako kluzná látka a v gumárenském průmyslu jako plastický stabilizátor.<sup>22</sup>

### 2.3.1. Srovnání nitridu boritého jako kluzné látky s ostatními kluznými látkami

Nitrid boritý krystalizující v šesterečné soustavě je jednou ze dvou běžných krystalických forem. Je to zajímavá látka s potenciálem stát se kluznou látkou používanou při výrobě tablet. Je stabilní při vysokých teplotách a vhodný pro použití při vysokých lisovacích tlacích. Pokud je použit vysoce čistý materiál, můžeme ho považovat za bezpečný.

Nejběžnější používanou kluznou látkou je stearan hořečnatý. Je známá jeho velikost částic i krystalická struktura. Ale při prodloužení doby míchání a použití více než 1% koncentrace mohou vzniknout problémy při výrobě tablet, jako je prodloužení času rozpadu a změna biodostupnosti účinné látky, pokles pevnosti tablet se vzrůstajícím množstvím stearanu a prodloužením doby míchání.

Porovnání bylo provedeno na 12 skupinách tablet o průměru 9mm s koncentracemi 0,5, 1, 2 % kluzných látek : stearan hořečnatý, kyselina stearová, Compritol 888 a nitrid boritý.

Pevnost tablet byla určena diametrálním tlakovým testem a vypočítána podle rovnice  $2F/\pi Dt$ , kde F je lisovací síla, D je průměr tablety a t je výška tablety.

Pevnost tablet klesala se zvyšujícím se obsahem kluzné látky. Nejnižší pevnost měly tablety obsahující stearan hořečnatý, nejvyšší u Compritolu 888. Bylo tedy zjištěno, že použití nitridu boritého je při porovnání drtící síly a pevnosti tablet výhodnější než použití stearanu hořečnatého.<sup>23</sup>



### **2.3.2. Vliv vnitřní a vnější lubrikace na vlastnosti tablet a stabilitu eprazion- hydrochloridu**

Jako farmaceuticky aktivní látku autoři použili eprazinon-hydrochlorid, jako plnivo monohydrát laktosy, kukuřičný škrob jako pojivo, mikrokrystalickou celulosu jako rozvolňovadlo a stearan hořečnatý jako kluznou látku. Tablety s vnější lubrikací byly připraveny nanesením stearanu hořečnatého na stěny a trny během tabletování s použitím pěti různých koncentrací kluzné látky. Tablety s vnitřní lubrikací byly připraveny smícháním kluzné látky v pěti koncentracích se základem před lisováním.

Hmotnost a průměrná drtící síla dvaceti tablet z každé dávky byla měřena pomocí plně automatického systému testování tablet. Při porovnání vlivu vnitřní a vnější lubrikace na lepivost bylo zjištěno, že při obou typech klesá lepivost prachu se zvyšujícím se množstvím kluzné látky. Při vnitřní lubrikaci byla minimální koncentrace stearanu 1,06%. Oproti tomu, při vnější lubrikaci byla minimální koncentrace 0,08%, což je 1/13 množství. Pevnost tablet se při vnější lubrikaci zvyšuje se snižujícím se množstvím kluzné látky, nejvyšší hodnota drtící síly byla 92,2 N, při vnitřní 66,0 N, takže vnější lubrikace způsobuje o 40% vyšší drtící sílu než vnitřní při použití 1/13 množství stearanu.

Je známo, že drtící síla při vnitřní lubrikaci často klesá s rostoucím množstvím kluzné látky. Toto snížení pevnosti by se nemělo vyskytovat u vnější lubrikace, protože stearan není smíchán s ostatními součástmi. Výsledky ukazují, že vnější lubrikace má výhody co se týká stability účinné látky a drtící síly, stejně jako zabránění lepení bez prodloužení času rozpadu tablety.<sup>24</sup>

### **2.3.3. Vliv typu kluzné látky na charakteristiky tablet**

Tento vliv byl hodnocen za použití stearanu hořečnatého (Mg-St), stearyl fumarátu sodného (SSF) a talku jako kluzných látek. Další látky obsažené v tabletách byly laktosa, xylitol, crospovidon a Aerosil 200. Tablety o průměru 9,5 mm a hmotnosti 300 mg byly lisovány tlakem 500 kgf. Pevnost tablet byla měřena pomocí testru tvrdosti tablet (TBH 21, ERWEKA GmbH).

Výsledky měření ukázaly, že tvrdost tablet obsahujících Mg-St a SSF rostla nad 2 kp při přidání 1% kluzné látky a potom lehce rostla nad 3 kp při přidání 10%. Tvrdost tablet obsahujících talek lehce rostla do 1 kp i když bylo přidáno 10% kluzné látky. Efektivita lisování s 1% Mg-St a SSF vzrostla nad 90%, ale u 10% talku 90% nepřekročila. Tvrdost tablet obsahujících Mg-St a SSF byla vyšší kvůli jejich vysoké lisovatelnosti oproti tabletám s talkem. Čas rozpadu tablet v ústech byl u Mg-St delší než u talku a SSF, což je dáno tím, že Mg-St je hydrofobní látka.

Tvrdost a čas rozpadu byly také měřeny po zahřátí tablet. Pevnost tablet s obsahem 10% kluzné látky byla po zahřátí asi 6 kp bez ohledu na typ kluzné látky.

Čas rozpadu tablet s Mg-St nebo SSF se při zahřátí prodloužil především u Mg-St, čas u tablet obsahujících talek se nezměnil.<sup>25</sup>

#### **2.3.4. Vliv kluzných látek na pevnost a optimální čas rozpadu tablet**

Pro hodnocení vlivu různých kluzných látek na čas rozpadu tablet a pevnost tablet byla použita koncentrace 1,5 % stearanu hořečnatého, talku, kyseliny stearové, L-leucinu a glycerol dibehenate. Tablety měly stejnou hmotnost i tloušťku, stearan hořečnatý byl vybrán jako kluzná látka, která poskytuje optimální hodnotu pevnosti s nízkým časem rozpadu.

Hydrofobní kluzná látka (glycerol dibehenate) zvyšuje čas rozpadu. Talek a kyselina stearová nemají výrazný vliv a hydrofilní látka (L-leucin) vykazuje pokles času rozpadu. Tyto rozdíly by mohly být způsobeny rozdíly v rychlosti průniku látky způsobující rozpad tablety přes vrstvu kluzné látky. Hydrofobní kluzné látky neovlivňují pevnost tablet ve srovnání se stearem. Hydrofilní vykazují výrazné snížení pevnosti.<sup>26</sup>

### **2.3.5. Pevnost tablet s obsahem Aerosilu v závislosti na geometrické struktuře a na přítomnosti kluzné látky**

Aerosil (oxid křemičitý) byl použit jako pojivo pro přípravu tablet přímým lisováním. Přidání pojiva zvyšuje pevnost tablet tím, že potlačuje nepříznivý vliv stearanu hořečnatého. Pro porovnání byly připraveny tablety s a bez kluzné látky s různým obsahem Aerosilu.

Pro přípravu tablet byl použit oxid křemičitý o různé velikosti částic: Aerosil 50, Aerosil 200, Aerosil R974 , SO-C1 , SO-C5, Carplex CS-5, Carplex CS-7, Adsolider 101, Nipsil SS-50 jako pojiva, dále Tabletosa 80, Avicel 101 jako plniva a stearan hořečnatý jako kluzná látka. Byly připraveny tablety o hmotnosti 340 mg a průměru 10 mm s obsahem oxidu křemičitého 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 a 1 %, jedna skupina s obsahem 0,5% stearanu hořečnatého.

Pevnost tablet bez obsahu kluzné látky se u všech tablet snižovala s rostoucím obsahem oxidu křemičitého. Nejnižší pevnost vykazovaly tablety s obsahem 1% Aerosilu 50, nejvyšší potom s 1% SO-C5. Nebyl pozorován žádný vztah mezi pevností a hydrofilicitou vzorku. Pokles pevnosti byl ovlivněn geometrickou strukturou a ne povrchovou vlhkostí.

Přítomnost stearanu hořečnatého změnila vliv oxidu křemičitého na pevnost tablet. U čtyř ze sedmi vzorků pevnost vzrostla. Bylo to u Aerosilu 200, Adsolideru 101, Carplexu CS-7 a Carplexu CS-5. To odpovídá dřívější studii (Lerk et al., 1977), kdy přidání 0,2% Aerosilu 200 potlačuje nepříznivý vliv vazby stearanu.<sup>27</sup>

## 2.4. Úkol práce

V souvislosti s řešením problematiky kinetiky drcení tablet byl úkol této práce rozdělen na tyto dílčí problémy:

1. Vztah mezi drtící silou a lisovací silou
2. Vztah mezi lisovací silou a lisovacím tlakem
3. Vliv lisovací síly na drtící sílu, radiální pevnost a objemovou drtící sílu
4. Vliv typu pomocné látky na drtící sílu a radiální pevnost
5. Hodnocení kinetiky drcení pomocí parametrů destrukčního procesu

### **3. Experimentální část**

#### **3.1. Použité suroviny**

Mikrokrystalická celulóza Avicel PH-103 (dále jen Avicel 103)

Šarže: 8726C

Výrobce: FMC Europe N.V., Belgie

Mikrokrystalická celulóza Avicel PH-301 (dále jen Avicel 301)

Šarže: 8926C

Výrobce: FMC Europe N.V., Belgie

Pearlitol 200 SD (Mannitol) (dále jen Pearlitol,perlitol)

Šarže: 808126

Výrobce: Roquette, Francie

Sorbitolum (dále sorbitol)

Šarže: M327857

Výrobce: Merck , USA

Sacharosum (dále sacharosa)

Šarže: 070227

Výrobce: Cukrovary TTD a.s., Bobrovice, ČR

#### **3.2. Použité přístroje a zařízení**

- Příklad pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50, Zwick GmbH & Corp., Ulm, SRN
- Číselníkový úchylkoměr Mitutoyo 543-681 B, Mitutoyo Corp., Kawasaki, Japonsko
- Lisovací přípravek Adamus HT, Štětín, Polsko

### 3.3. Postup práce

#### 3.3.1. Příprava tablet na lisu T1- FRO 50

Podmínky lisování:

Předzatížení: 2 N

Rychlost předzatížení: 2mm/s

Rychlost cyklu: 2mm/s

Lisovací tlaky: 1, 2, 3, 4, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20 kN

Z jednotlivých skupin pomocných látek jsem odvážila navážky  $500 \text{ mg} \pm 2,5 \text{ mg}$  pro přípravu válcovitých tablet o průměru 13 mm, které byly lisovány při výše uvedených lisovacích tlacích. Do matrice jsem zasunula dolní lisovací trn a zajistila ho fixovací částí. Poté jsem kvantitativně přenesla navážené množství pomocné látky, sklepla a zasunula horní lisovací trn. Takto připravenou matrici jsem vložila mezi čelisti lisu T1- FRO 50. Nastavila jsem daný lisovací tlak a spustila lis. Po dosažení nastaveného lisovacího tlaku se čelisti oddálily, matrici jsem vyndala z přístroje, odstranila fixovací část a tlakem na horní trn jsem vysunula vylisovanou tabletu.

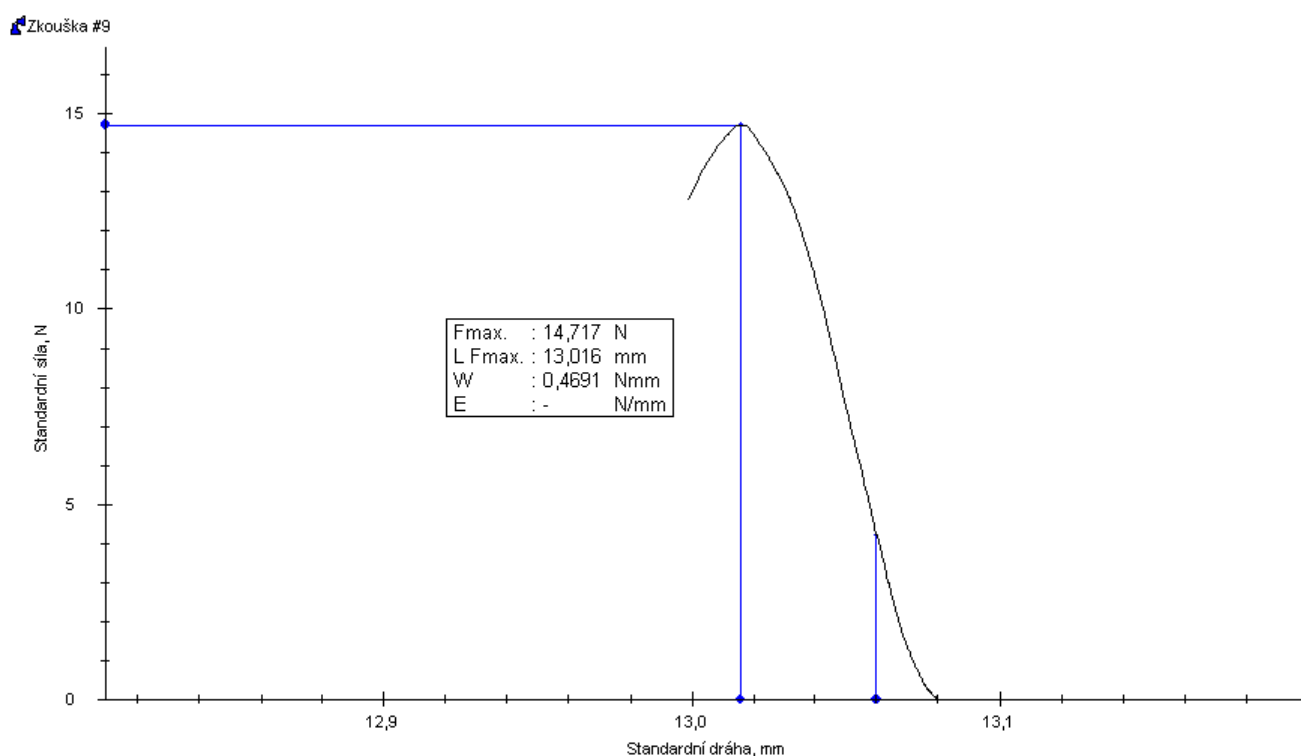
Pro každý lisovací tlak a pomocnou látku bylo připraveno 10 tablet.

Po vylisování jsem změřila výšku a průměr tablet.

### 3.3.2. Měření mechanické odolnosti tablet na přístroji T1 FRO 50

Mechanická odolnost tablet byla měřena na přístroji T1 - FRO 50 po výměně hlavice. Tableta byla položena mezi čelisti radiálně. Zapnula jsem posun horní čelisti. V okamžiku, kdy se tableta zlomila (praskla) se posun horní čelisti automaticky zastavil a ta se vrátila do výchozí polohy. Na připojeném počítači bylo možné zhotovit protokol, který mi poskytl grafické znázornění průběhu drcení a další údaje, které jsem dále zpracovávala. Byly to: drtící síla  $F_{max}$  (N), dráha  $L_{Fmax}$  (mm) a drtící energie  $W$  (Nmm). Tyto hodnoty jsem získala ke každé tabletě a zároveň i jejich průměry a směrodatné odchylky. Příklad záznamu drtící síla – dráha je na obrázku č. 3.

Obrázek č. 3 Grafické znázornění průběhu drcení



$F_{max}$  ... maximální energie při které dojde k rozpadu tablety

$L_{Fmax}$ ...poloho čelisti při  $F_{max}$

$W$ .....energie potřebná k rozpadu tablety

### 3.3.3. Parametry drtícího procesu

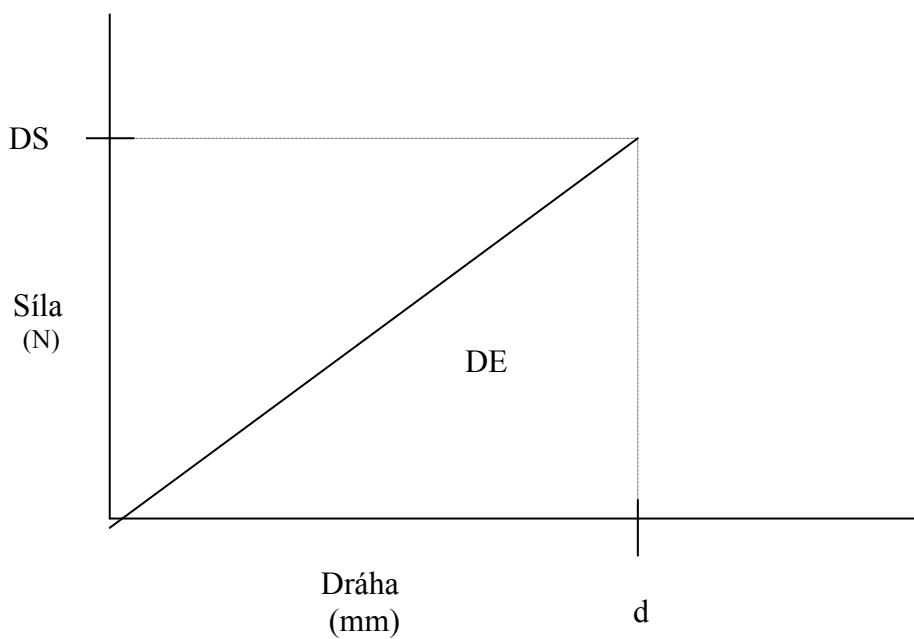
Podmínky drcení:

Předzatížení: 4 N

Rychlost předzatížení: 0,01 mm/s

Rychlost cyklu: 5 N/s

Obr. č. 4 Parametry drcení tablet – obecný záznam síla- dráha



DS....drtící síla (N)

d.....dráha trnu při které dojde k rozdrčení tablety (mm)

DE...drtící energie, která je dána plochou pod křivkou (J)

Při zpracování této práce byly použity parametry :



- LS lisovací síla (N)
- LT lisovací tlak , což je lisovací síla vztažená na plochu podle vzorce

$$LT = LS/plocha = LS/ \pi \cdot r^2 = 4LS/\pi \cdot D^2$$

LT lisovací tlak (kN/mm<sup>2</sup>)

LS lisovací síla (N)

r poloměr tablety (m)

D průměr tablety (m)

- DS drtící síla, tj. síla, při které dochází k destrukci tablety
- RP radiální pevnost, tj. drtící síla přepočtená na průměr a výšku tablety podle vzorce

$$RP = \frac{2DS}{\pi \cdot D \cdot h}$$

RP radiální pevnost (MPa)

DS drtící síla (N)

D průměr tablety (m)

h výška tablety (m)

- ODS objemová drtící síla, tj. drtící síla vztažená na objem tablety podle vzorce

$$ODS = \frac{DS}{V} = \frac{DS}{\pi \cdot r^2 \cdot h} = \frac{4}{\pi \cdot D^2 \cdot h} \cdot DS$$

ODS objemová drtící síla (mN/m<sup>3</sup>)

DS drtící síla (N)  
V objem tablety (m<sup>3</sup>)  
r poloměr tablety (m)  
D průměr tablety (m)  
h výška tablety (m)

- DE drtící energie, tj. energie potřebná k destrukci tablety

$$DE = \int_0^{d_{\max}} DS \cdot d$$

DE energie potřebná k rozdrčení tablety (J)  
DS síla potřebná k rozdrčení tablety (N)  
D dráha trnu (m)

- ODE objemová drtící energie, tj. drtící energie vztažená na objem tablety podle vzorce

$$ODE = \frac{DE}{V} = \frac{DE}{\pi \cdot r^2 \cdot h} = \frac{4DE}{\pi \cdot D^2 \cdot h}$$

ODE objemová drtící energie (kJ/m<sup>3</sup>)

DE drtící energie (J)  
V objem tablety (m<sup>3</sup>)  
r poloměr tablety (m)  
D průměr tablety (m)  
h výška tablety (m)

- DE\* drtící energie jak ji definovali Rees a Rue v roce 1978

$$DE^* = \frac{2}{\pi \cdot D \cdot h} \int_0^{d_{\max}} DS \cdot d$$

- DE\* drtící energie (J/m<sup>2</sup>)  
D průměr tablety (m)  
h výška tablety (m)  
DS síla potřebná k rozdrčení tablety (N)  
d dráha trnu

- DE<sub>m</sub> drtící energie vztažená na hmotnost tablety podle vzorce

$$DE_m = \frac{DE}{m}$$

- DE<sub>m</sub> hmotnostní drtící energie (mJ/g)  
DE drtící energie (J)  
m hmotnost tablety (g)

## 4. Tabulky a grafy

#### 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

d	dráha
D	průměr tablety
DE	drtící energie
DE*	drtící energie jak ji definovali Ress a Rue v roce 1978
DE <sub>m</sub>	drtící energie vztažená na hmotnost tablety
DS	drtící síla
h	výška tablety
LS	lisovací síla
LT	lisovací tlak
m	hmotnost tablety
n	nezjistitelná hodnota
ODE	objemová drtící energie
ODS	objemová drtící síla
r	poloměr tablety
RP	radiální pevnost
s	směrodatná odchylka
x	průměrná hodnota

## 4.2. Tabulky

**Tabulka č. 1 Parametry drtíciho procesu pro Avicel 301**

LS (kN)	LT (kN/mm <sup>2</sup> )	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (N/mm <sup>3</sup> )	
		x	s	x	s	x	S
1	0,008	n	n	n	n	n	n
2	0,015	29,385	1,289	0,305	0,014	0,047	0,002
3	0,023	46,986	3,239	0,533	0,038	0,082	0,006
4	0,030	69,004	2,907	0,842	0,037	0,129	0,006
5	0,038	95,704	4,303	1,246	0,060	0,191	0,009
7,5	0,057	155,235	5,016	2,251	0,085	0,345	0,013
10	0,075	200,368	8,291	3,102	0,138	0,475	0,021
12,5	0,094	244,825	9,116	3,987	0,152	0,611	0,023
15	0,113	286,745	11,823	4,858	0,185	0,745	0,029
17,5	0,132	335,161	7,499	5,871	0,134	0,901	0,020
20	0,151	387,996	16,655	7,059	0,389	1,084	0,059

**Tabulka č. 2 Parametry drtíciho procesu pro Sacharosu**

LS (kN)	LT (kN/mm <sup>2</sup> )	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (N/mm <sup>3</sup> )	
		x	s	x	s	x	S
1	0,008	n	n	n	n	n	n
2	0,015	n	n	n	n	n	n
3	0,023	n	n	n	n	n	n
4	0,030	n	n	n	n	n	n
5	0,038	n	n	n	n	n	n
7,5	0,057	16,485	1,665	0,280	0,028	0,043	0,004
10	0,075	19,968	1,172	0,349	0,020	0,053	0,003
12,5	0,094	27,326	1,866	0,486	0,034	0,075	0,005
15	0,113	34,893	2,930	0,631	0,052	0,097	0,008
17,5	0,132	35,839	3,022	0,656	0,056	0,100	0,009
20	0,151	43,477	3,386	0,806	0,064	0,123	0,010

**Tabulka č. 3 Parametry drtícího procesu pro Pearlitol**

LS (kN)	LT (kN/mm <sup>2</sup> )	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (N/mm <sup>3</sup> )	
		x	s	x	s	x	S
1	0,008	n	n	n	n	n	n
2	0,015	n	n	n	n	n	n
3	0,023	18,562	2,300	0,224	0,027	0,034	0,004
4	0,030	26,212	2,196	0,329	0,029	0,050	0,004
5	0,038	38,551	3,105	0,501	0,041	0,077	0,006
7,5	0,057	49,677	4,305	0,679	0,063	0,104	0,010
10	0,075	69,298	4,274	0,989	0,068	0,151	0,011
12,5	0,094	90,220	5,928	1,328	0,087	0,203	0,013
15	0,113	103,273	16,971	1,561	0,259	0,239	0,040
17,5	0,132	137,818	6,231	2,136	0,100	0,327	0,015
20	0,151	144,986	10,813	2,295	0,171	0,351	0,026

**Tabulka č. 4 Parametry drtícího procesu pro Sorbitol**

LS (kN)	LT (kN/mm <sup>2</sup> )	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (N/mm <sup>3</sup> )	
		x	s	x	s	x	S
1	0,008	18,349	1,117	0,179	0,012	0,028	0,002
2	0,015	42,567	1,781	0,483	0,020	0,074	0,003
3	0,023	65,612	8,576	0,825	0,110	0,127	0,017
4	0,030	96,455	3,715	1,292	0,053	0,199	0,008
5	0,038	127,390	6,246	1,820	0,094	0,280	0,014
7,5	0,057	194,222	6,267	3,052	0,111	0,470	0,017
10	0,075	250,607	6,586	4,191	0,111	0,646	0,111
12,5	0,094	303,891	4,887	5,125	0,098	0,794	0,015
15	0,113	339,577	5,207	6,067	0,109	0,935	0,017
17,5	0,132	375,045	8,007	6,854	0,152	1,056	0,024
20	0,151	419,831	10,974	7,771	0,195	1,197	0,030



**Tabulka č. 5 Parametry drtíciho procesu pro Avicel 103**

LS (kN)	LT (kN/mm <sup>2</sup> )	DS (N)		RP (Mpa)		ODS (N/mm <sup>3</sup> )	
		x	s	x	S	x	S
1	0,008	13,649	1,110	0,102	0,010	0,016	0,001
2	0,015	35,551	2,890	0,324	0,027	0,050	0,004
3	0,023	63,159	2,867	0,647	0,030	0,099	0,005
4	0,030	84,662	3,514	0,938	0,041	0,143	0,006
5	0,038	106,794	5,105	1,257	0,061	0,192	0,009
7,5	0,057	171,264	6,464	2,286	0,089	0,349	0,014
10	0,075	235,718	8,179	3,416	0,130	0,523	0,020
12,5	0,094	287,421	12,474	4,419	0,212	0,677	0,033
15	0,113	337,557	21,578	5,432	0,349	0,833	0,054
17,5	0,132	392,652	12,911	6,563	0,217	1,007	0,033
20	0,151	434,687	18,494	7,434	0,321	1,140	0,049

**Tabulka č. 6 Rovnice přímek uvedených závislostí pro tablety z Avicelu  
301**

<b>Závislost</b>	<b>Rovnice přímky</b>	<b>Korelační koeficient</b>
<b>DS na LS</b>	$y = 19,308x + 0,9358$	$R^2 = 0,9956$
<b>RP na LS</b>	$y = 0,3667x - 0,5809$	$R^2 = 0,9993$
<b>ODS na LS</b>	$y = 0,0563x - 0,0898$	$R^2 = 0,9993$
<b>DS na LT</b>	$y = 2562,7x + 0,9356$	$R^2 = 0,9956$
<b>RP na LT</b>	$y = 48,678x - 0,5809$	$R^2 = 0,9993$
<b>ODS na LT</b>	$y = 7,4719x - 0,0898$	$R^2 = 0,9993$
<b>d na LS</b>	$y = 0,0027x + 0,1708$	$R^2 = 0,996$
<b>DE na LS</b>	$y = 3,2191x - 5,7967$	$R^2 = 0,9922$
<b>DE* na LS</b>	$y = 0,0593x - 0,1685$	$R^2 = 0,9881$
<b>ODE na LS</b>	$y = 0,0091x - 0,0259$	$R^2 = 0,9879$
<b>DE<sub>m</sub> na LS</b>	$y = 6,4382x - 11,593$	$R^2 = 0,9922$
<b>d na LT</b>	$y = 0,9541x + 0,1708$	$R^2 = 0,966$
<b>DE na LT</b>	$y = 427,27x - 5,7968$	$R^2 = 0,9922$
<b>DE* na LT</b>	$y = 7,8703x - 0,1685$	$R^2 = 0,9881$
<b>ODE na LT</b>	$y = 1,2079x - 0,0259$	$R^2 = 0,9879$
<b>DE<sub>m</sub> na LT</b>	$y = 854,53x - 11,594$	$R^2 = 0,9922$

**Tabulka č. 7 Rovnice přímk uvedeníých závislostí pro tablety ze Sacharosy**

<b>Závislost</b>	<b>Rovnice přímk</b>	<b>Korelační koeficient</b>
<b>DS na LS</b>	$y = 2,1453x + 0,0857$	$R^2 = 0,9572$
<b>RP na LS</b>	$y = 0,0414x - 0,0366$	$R^2 = 0,9632$
<b>ODS na LS</b>	$y = 0,0063x - 0,0055$	$R^2 = 0,9631$
<hr/>		
<b>DS na LT</b>	$y = 287,74x + 0,0858$	$R^2 = 0,9572$
<b>RP na LT</b>	$y = 5,489x - 0,0366$	$R^2 = 0,9632$
<b>ODS na LT</b>	$y = 0,8399x - 0,0055$	$R^2 = 0,9631$
<hr/>		
<b>d na LS</b>	$y = 0,0018x + 0,0323$	$R^2 = 0,6964$
<b>DE na LS</b>	$y = 0,0786x - 0,1072$	$R^2 = 0,9864$
<b>DE* na LS</b>	$y = 0,0015x - 0,0031$	$R^2 = 0,9887$
<b>ODE na LS</b>	$y = 0,0002x - 0,0005$	$R^2 = 0,9887$
<b>DE<sub>m</sub> na LS</b>	$y = 0,1571x - 0,2143$	$R^2 = 0,9864$
<hr/>		
<b>d na LT</b>	$y = 0,2389x + 0,0323$	$R^2 = 0,6964$
<b>DE na LT</b>	$y = 10,428x - 0,1072$	$R^2 = 0,9864$
<b>DE* na LT</b>	$y = 0,1992x - 0,0031$	$R^2 = 0,9887$
<b>ODE na LT</b>	$y = 0,0305x - 0,0005$	$R^2 = 0,9887$
<b>DE<sub>m</sub> na LT</b>	$y = 20,854x - 0,2142$	$R^2 = 0,9864$

**Tabulka č. 8 Rovnice přímků uvedených závislostí pro tablety z Pearlitolu**

<b>Závislost</b>	<b>Rovnice přímků</b>	<b>Korelační koeficient</b>
<b>DS na LS</b>	$y = 7,7121x - 5,1948$	$R^2 = 0,9828$
<b>RP na LS</b>	$y = 0,1254x - 0,206$	$R^2 = 0,9798$
<b>ODS na LS</b>	$y = 0,0192x - 0,0313$	$R^2 = 0,98$
<b>DS na LT</b>	$y = 1023,6x - 5,1949$	$R^2 = 0,9828$
<b>RP na LT</b>	$y = 16,641x - 0,206$	$R^2 = 0,9798$
<b>ODS na LT</b>	$y = 2,5458x - 0,0313$	$R^2 = 0,98$
<b>d na LS</b>	$y = 0,0045x + 0,0717$	$R^2 = 0,9483$
<b>DE na LS</b>	$y = 0,6429x - 1,536$	$R^2 = 0,9806$
<b>DE* na LS</b>	$y = 0,0102x - 0,0305$	$R^2 = 0,9757$
<b>ODE na LS</b>	$y = 0,0016x - 0,0047$	$R^2 = 0,9759$
<b>DE<sub>m</sub> na LS</b>	$y = 1,2858x - 3,0721$	$R^2 = 0,9806$
<b>d na LT</b>	$y = 0,5965x + 0,0717$	$R^2 = 0,9483$
<b>DE na LT</b>	$y = 85,333x - 1,536$	$R^2 = 0,9806$
<b>DE* na LT</b>	$y = 1,3583x - 0,0304$	$R^2 = 0,9757$
<b>ODE na LT</b>	$y = 0,2078x - 0,0047$	$R^2 = 0,9759$
<b>DE<sub>m</sub> na LT</b>	$y = 170,67x - 3,0721$	$R^2 = 0,9806$

**Tabulka č. 9 Rovnice přímek uvedených závislostí pro tablety ze Sorbitolu**

<b>Závislost</b>	<b>Rovnice přímky</b>	<b>Korelační koeficient</b>
<b>DS na LS</b>	$y = 20,771x + 28,863$	$R^2 = 0,9838$
<b>RP na LS</b>	$y = 0,4144x - 0,175$	$R^2 = 0,9936$
<b>ODS na LS</b>	$y = 0,0639x - 0,0274$	$R^2 = 0,9933$
<b>DS na LT</b>	$y = 2756,9x + 28,863$	$R^2 = 0,9838$
<b>RP na LT</b>	$y = 54,997x - 0,175$	$R^2 = 0,9936$
<b>ODS na LT</b>	$y = 8,485x - 0,0274$	$R^2 = 0,9933$
<b>d na LS</b>	$y = 0,0321x + 0,1275$	$R^2 = 0,9923$
<b>DE na LS</b>	$y = 10,857x - 35,109$	$R^2 = 0,9854$
<b>DE* na LS</b>	$y = 0,2027x - 0,7564$	$R^2 = 0,9833$
<b>ODE na LS</b>	$y = 0,0301x - 0,1098$	$R^2 = 0,9851$
<b>DE<sub>m</sub> na LS</b>	$y = 21,99x - 70,999$	$R^2 = 0,9897$
<b>d na LT</b>	$y = 4,2545x + 0,1275$	$R^2 = 0,9923$
<b>DE na LT</b>	$y = 1441x - 35,109$	$R^2 = 0,9854$
<b>DE* na LT</b>	$y = 26,903x - 0,7564$	$R^2 = 0,9833$
<b>ODE na LT</b>	$y = 3,9977x - 0,1098$	$R^2 = 0,9851$
<b>DE<sub>m</sub> na LT</b>	$y = 2918,8x - 70,999$	$R^2 = 0,9897$

Tabulka č. 10 Rovnice přímek uvedených závislostí pro tablety z Avicelu

103

Závislost	Rovnice přímky	Korelační koeficient
<b>DS na LS</b>	$y = 22,89x - 2,9352$	$R^2 = 0,9977$
<b>RP na LS</b>	$y = 0,4183x - 0,7995$	$R^2 = 0,9995$
<b>ODS na LS</b>	$y = 0,0642x - 0,1238$	$R^2 = 0,9995$
<b>DS na LT</b>	$y = 3038,1x - 2,9355$	$R^2 = 0,9977$
<b>RP na LT</b>	$y = 55,518x - 0,7995$	$R^2 = 0,9995$
<b>ODS na LT</b>	$y = 8,5217x - 0,1238$	$R^2 = 0,9995$
<b>d na LS</b>	$y = 0,01x + 0,1849$	$R^2 = 0,9669$
<b>DE na LS</b>	$y = 4,9443x - 11,195$	$R^2 = 0,995$
<b>DE* na LS</b>	$y = 0,0853x - 0,2763$	$R^2 = 0,9923$
<b>ODE na LS</b>	$y = 0,0132x - 0,0431$	$R^2 = 0,9915$
<b>DE<sub>m</sub> na LS</b>	$y = 9,7079x - 21,377$	$R^2 = 0,9975$
<b>d na LT</b>	$y = 1,3261x + 0,1849$	$R^2 = 0,9669$
<b>DE na LT</b>	$y = 656,26x - 11,195$	$R^2 = 0,995$
<b>DE* na LT</b>	$y = 11,315x - 0,2763$	$R^2 = 0,9923$
<b>ODE na LT</b>	$y = 1,7501x - 0,0431$	$R^2 = 0,9915$
<b>DE<sub>m</sub> na LT</b>	$y = 1288,5x - 21,377$	$R^2 = 0,9975$

**Tabulka č. 11 Lisovací síly při daných hodnotách DS, RP, ODS**

	LS při DS =35 N (kN)	LS při ODS = 0,1 N/mm <sup>2</sup> (kN)	LS při RP = 0,6 Mpa (kN)
<b>Avicel 103</b>	1,657	3,486	3,346
<b>Avicel 301</b>	1,764	3,371	3,22
<b>Pearlitol</b>	5,212	6,839	6,427
<b>Sorbitol</b>	0,295	1,994	1,87
<b>Sacharosa</b>	16,275	16,746	15,377

**Tabulka č. 12 Parametry drtícího procesu pro LS při DS = 35 N**

	DE (Nmm)		ODE (N/mm <sup>2</sup> )		DE/m (Nmm/g)		d (mm)		2 DE / π·D·h (N/mm)	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
<b>Avicel 103</b>	2,62	0,353	3,351 10 <sup>-3</sup>	0,001	5,241	0,706	0,146	0,014	0,023	0,003
<b>Avicel 301</b>	2,275	0,059	3,528 10 <sup>-3</sup>	0,000	4,55	0,117	0,13	0,004	0,024	0,001
<b>Pearlitol</b>	2,203	0,355	4,227 10 <sup>-3</sup>	0,001	4,438	0,709	0,099	0,011	0,029	0,005
<b>Sorbitol</b>	0,435	0,067	6,490 10 <sup>-4</sup>	0,000	0,859	0,129	0,036	0,006	0,004	0,001
<b>Sacharosa</b>	1,18	0,264	3,833 10 <sup>-3</sup>	0,001	2,36	0,527	0,06	0,014	0,022	0,005

**Tabulka č. 13 Parametry drtícího procesu pro LS při RP = 0,6 MPa**

	DE (Nmm)		ODE (N/mm <sup>2</sup> )		DE/m (Nmm/g)		d (mm)		2 DE / π·D·h (N/mm)	
	x	s	x	s	X	s	x	s	x	s
<b>Avicel 103</b>	8,377	0,719	0,0136	0,001	16,753	1,439	0,214	0,013	0,089	0,008
<b>Avicel 301</b>	4,906	0,683	0,009	0,001	9,812	1,367	0,167	0,018	0,057	0,008
<b>Pearlitol</b>	2,541	0,355	0,005	0,001	5,083	0,709	0,101	0,011	0,034	0,005
<b>Sorbitol</b>	4,248	0,274	0,007	0,001	8,491	0,544	0,172	0,011	0,048	0,003
<b>Sacharosa</b>	1,132	0,264	0,004	0,001	2,263	0,527	0,057	0,014	0,021	0,005

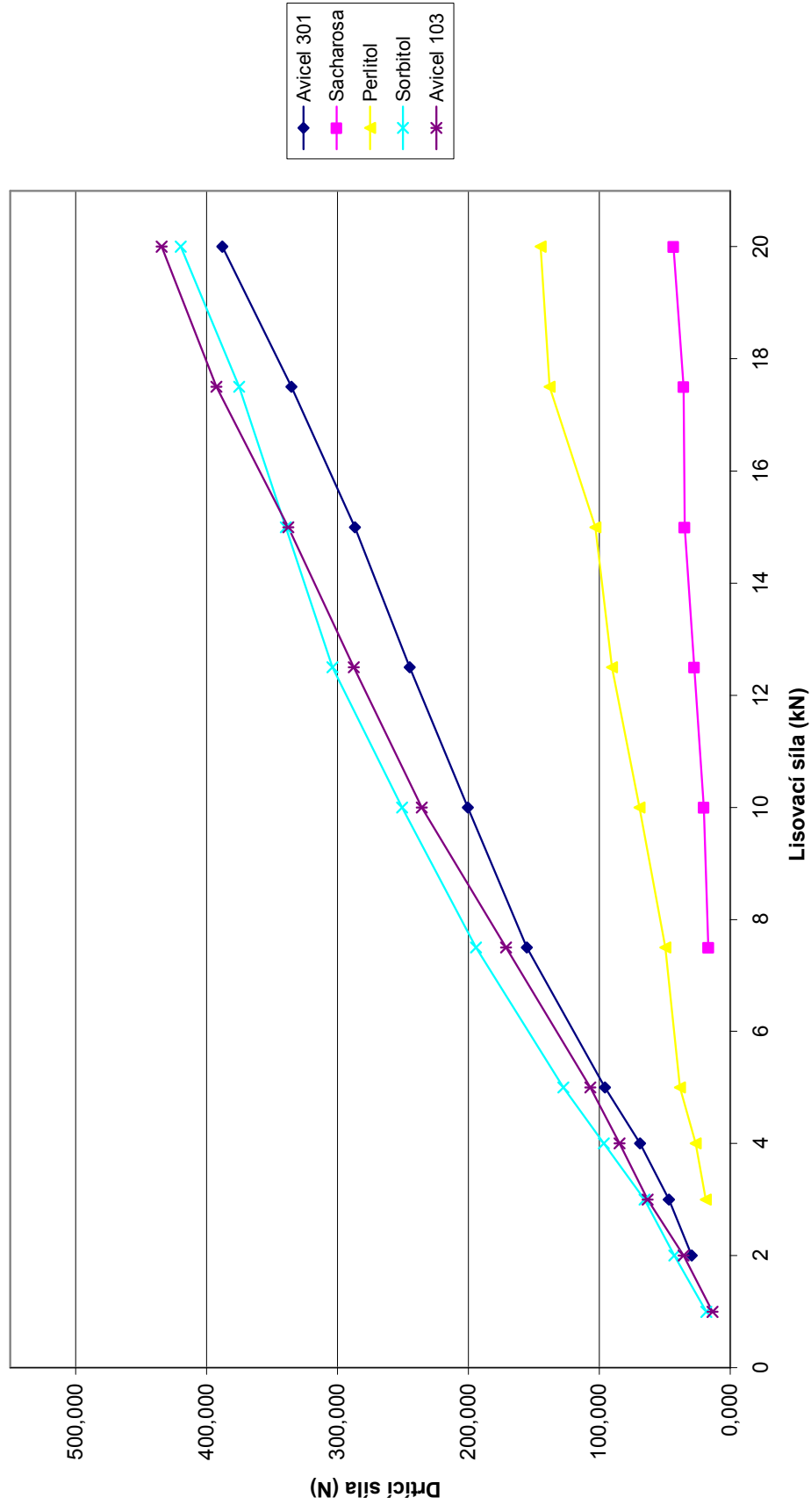
**Tabulka č. 14 Parametry drtícího procesu pro LS při ODS = 0,1 N/mm<sup>3</sup>**

	DE (Nmm)		ODE (N/mm <sup>2</sup> )		DE/m (Nmm/g)		d (mm)		2 DE / π·D·h (N/mm)	
	x	s	x	S	X	S	x	s	x	s
<b>Avicel 103</b>	8,778	0,719	0,014	0,001	17,555	1,439	0,215	0,013	0,094	0,008
<b>Avicel 301</b>	5,342	0,683	0,009	0,001	10,683	1,367	0,171	0,018	0,063	0,008
<b>Pearlitol</b>	2,651	0,355	0,005	0,001	5,302	0,709	0,102	0,011	0,036	0,005
<b>Sorbitol</b>	4,643	0,274	0,008	0,001	9,287	0,544	0,18	0,011	0,055	0,003
<b>Sacharosa</b>	1,205	0,264	0,004	0,001	2,409	0,527	0,062	0,014	0,022	0,005

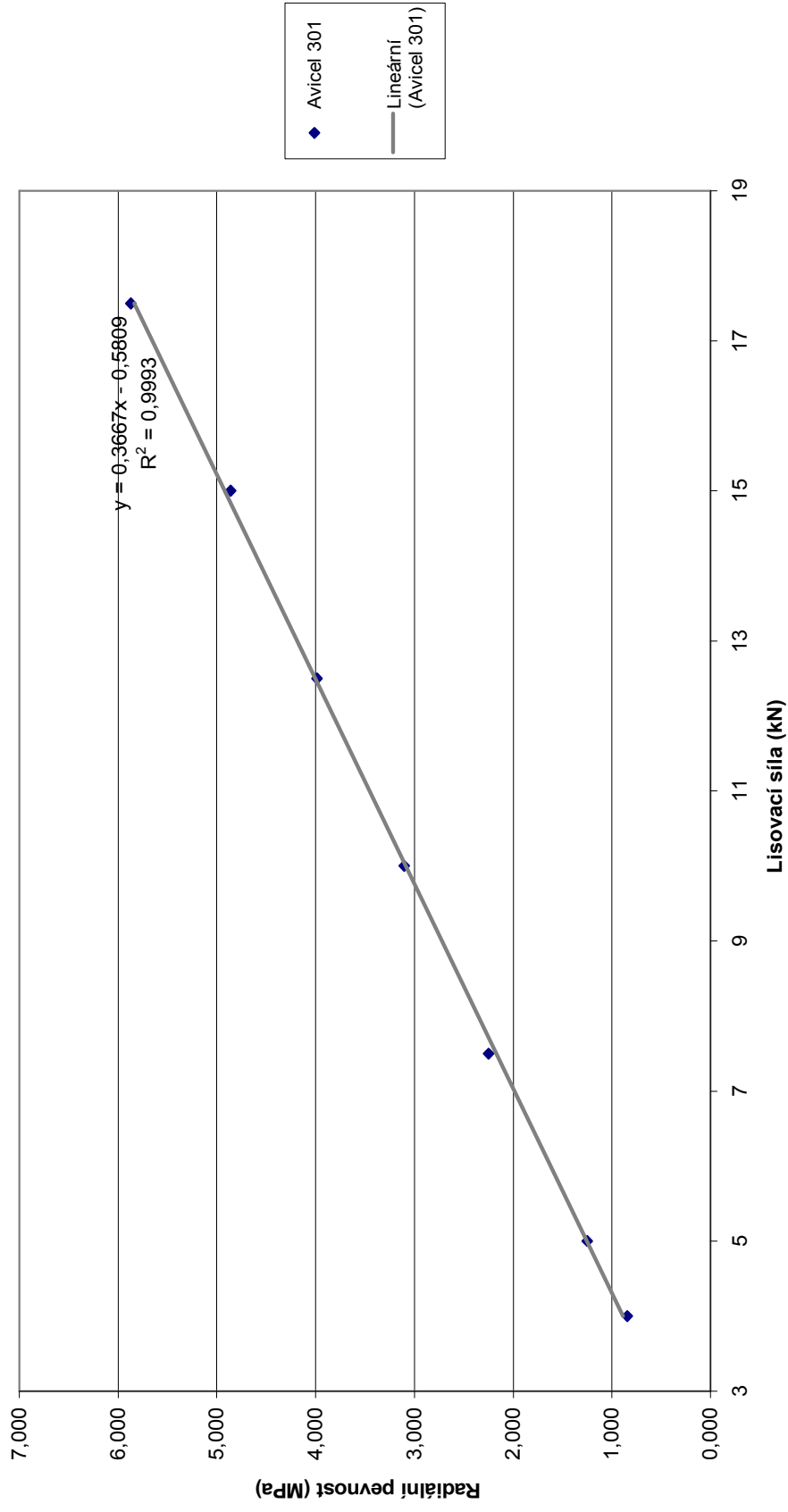


### 4.3. Grafy

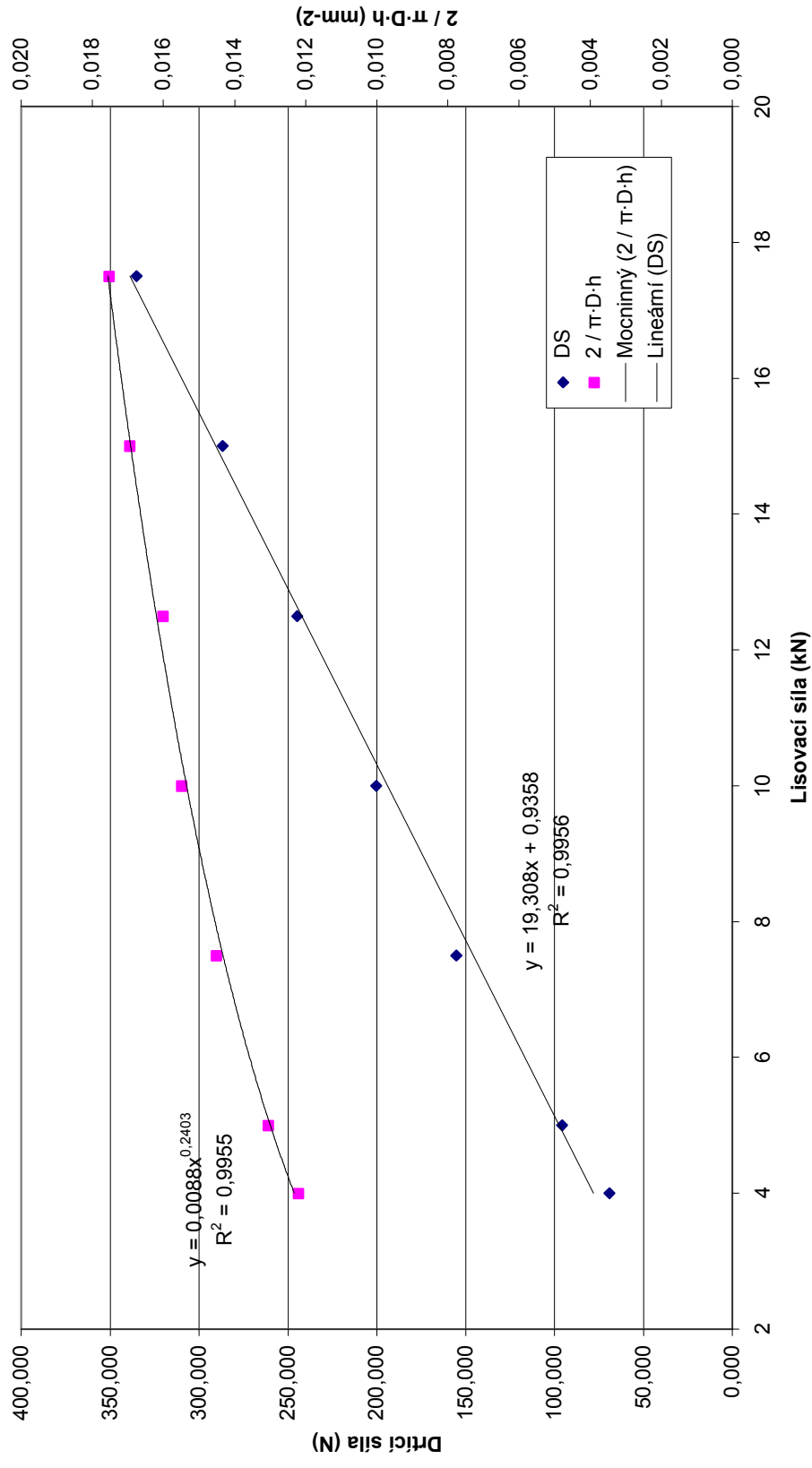
Graf č. 1 Grafická závislost drtící síly na lisovací síle



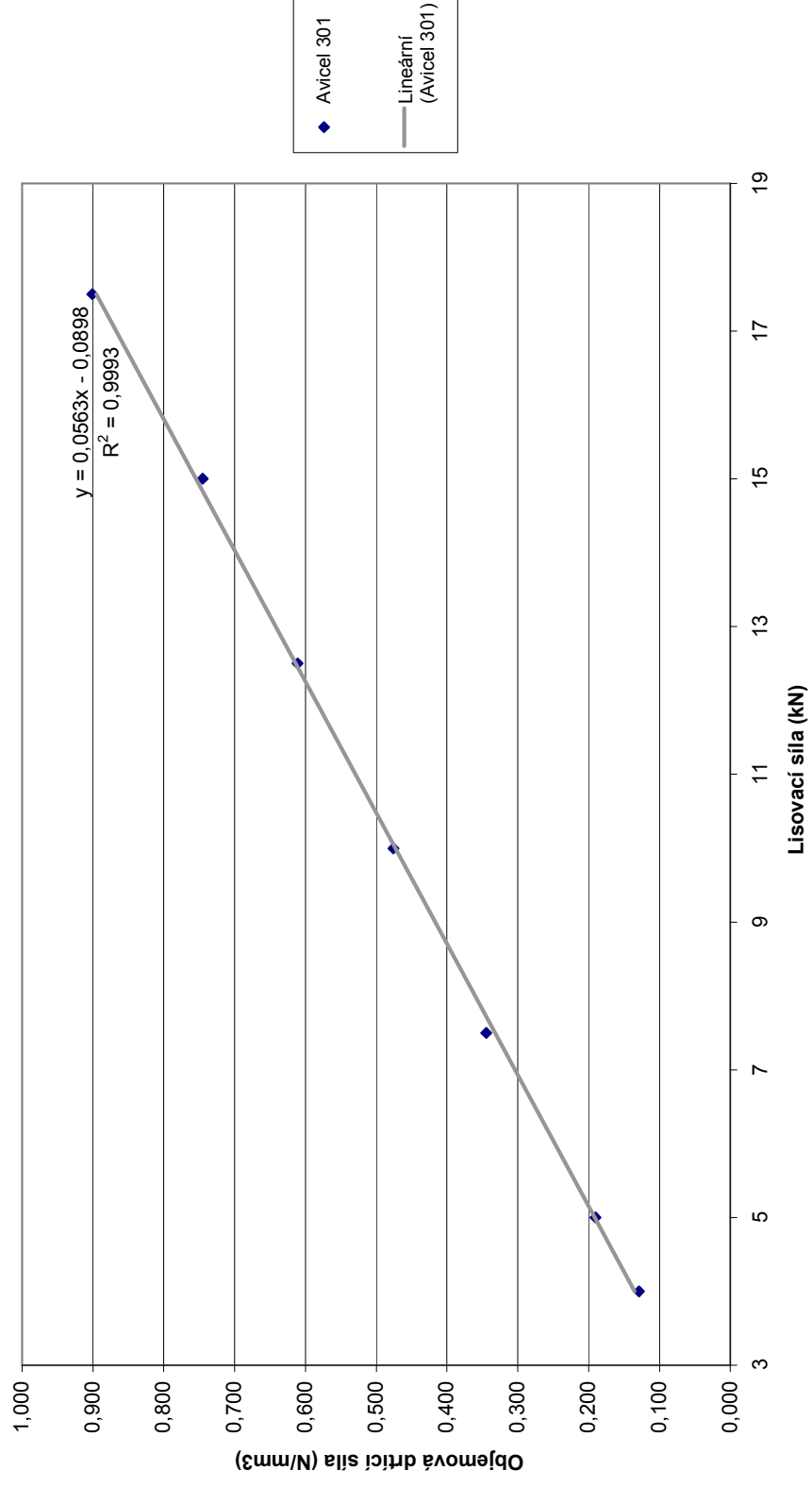
Graf č. 2. Grafická závislost radiální pevnosti na lisovací síle pro Avicel 301



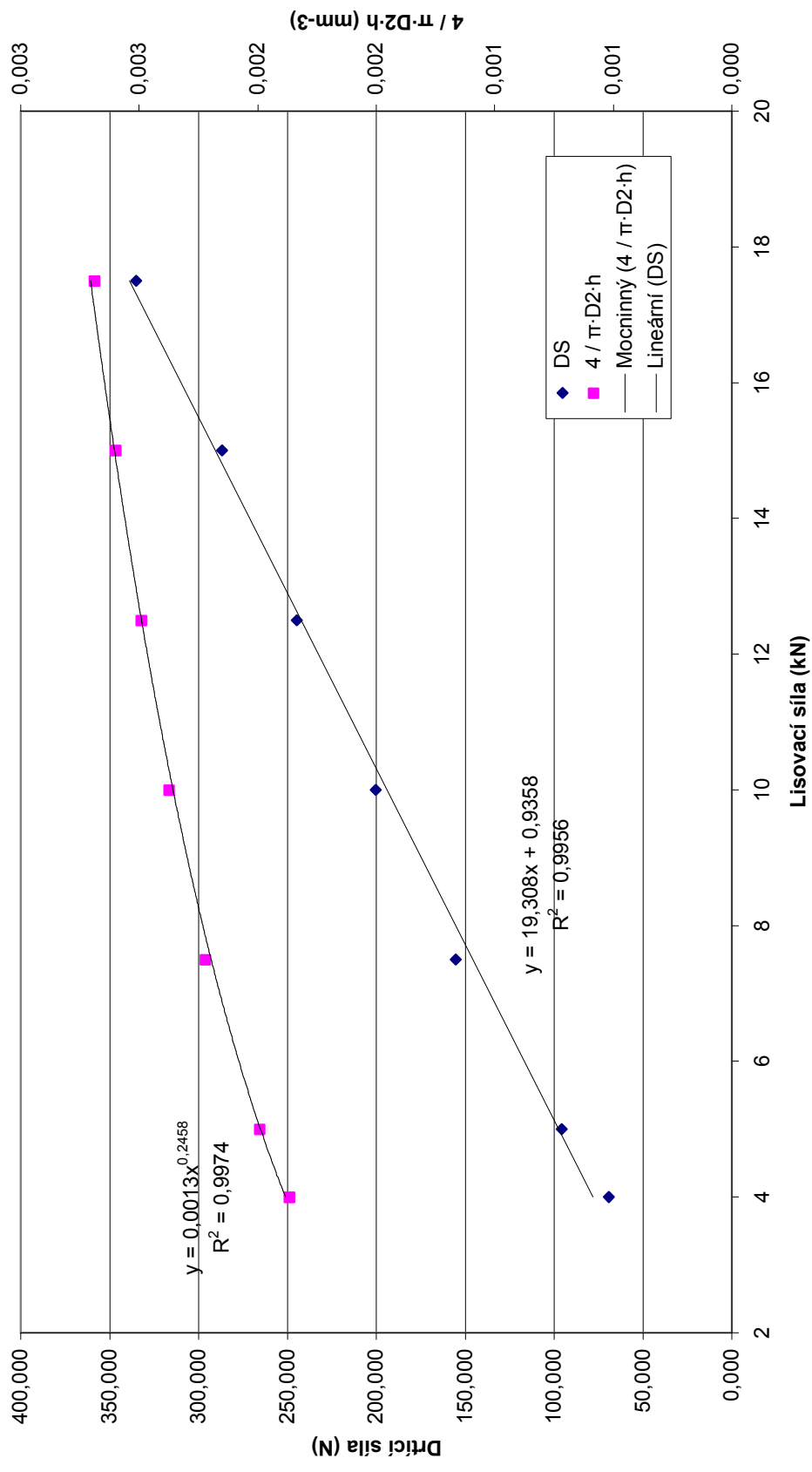
Graf č. 3. Radiální pevnost (vztahy DS a  $2 / \pi \cdot D \cdot h$ ) pro Avicel 301



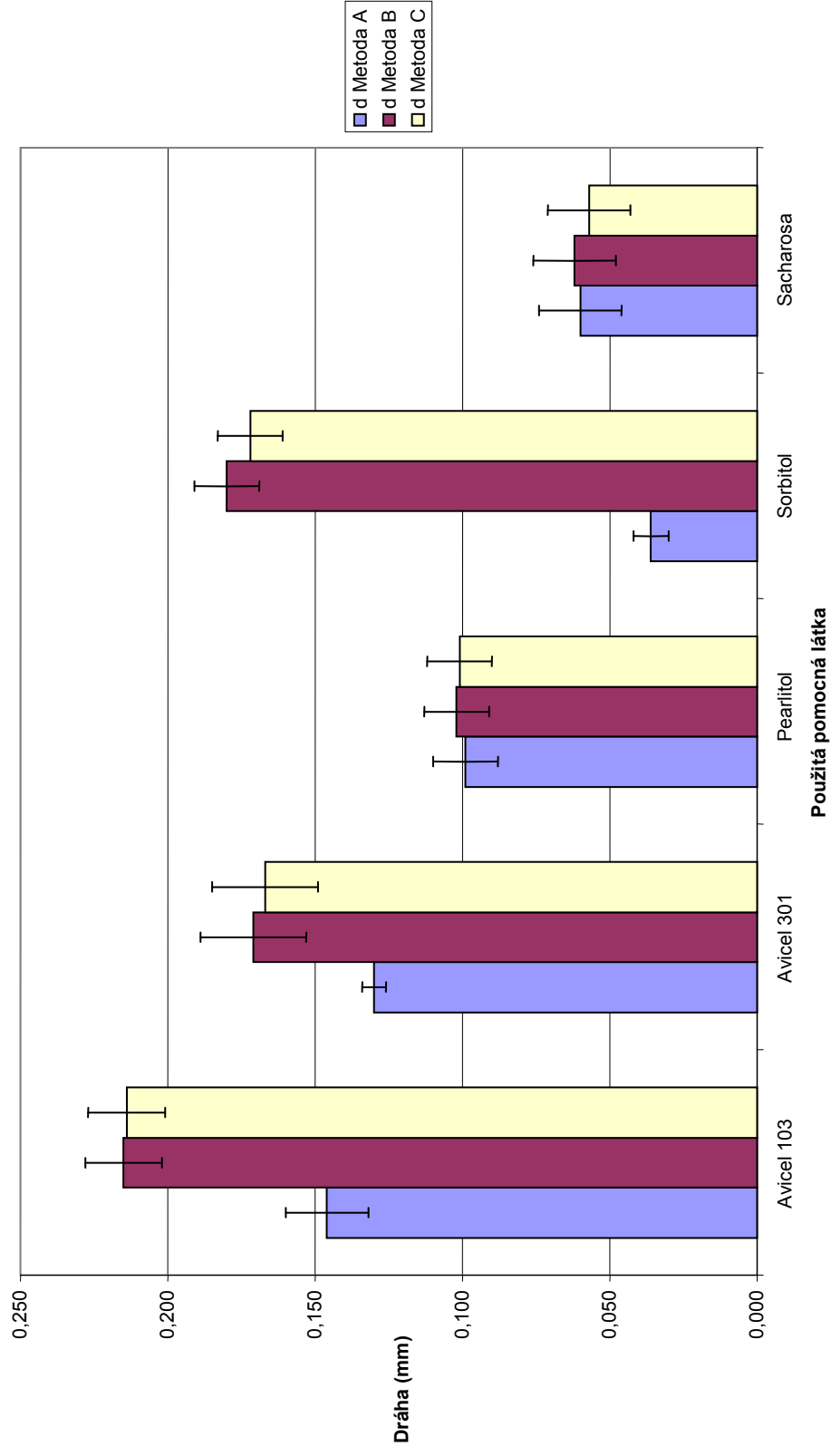
Graf č. 4. Grafická závislost ODS na lisovací síle pro Avicel 301



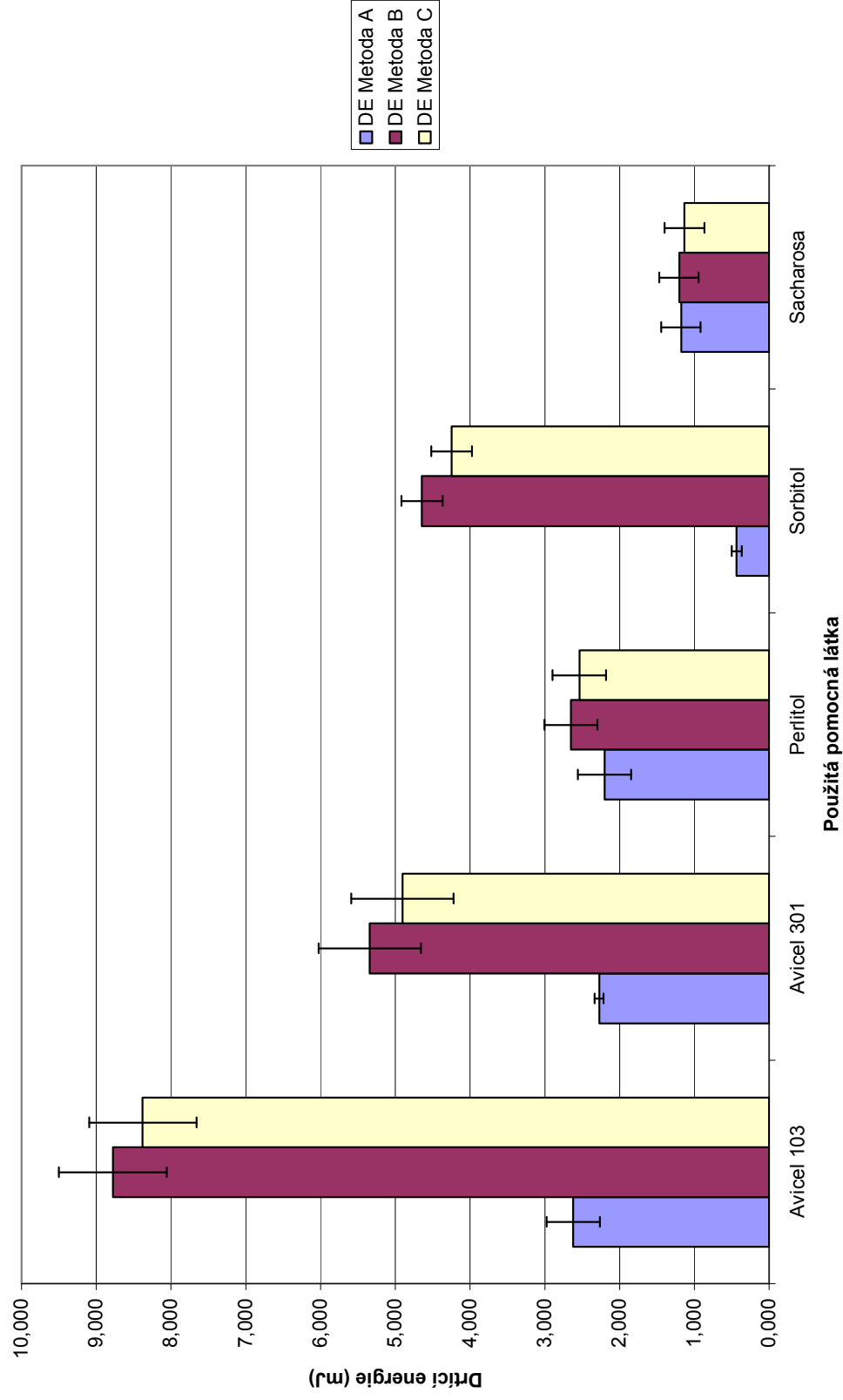
Graf č. 5. Objemová drtící síla (vztahy DS a  $4 / \pi \cdot D^2 \cdot h$ ) pro Avicel 301



Graf č. 6 Srovnání hodnot dráhy v závislosti na použité metodě výpočtu

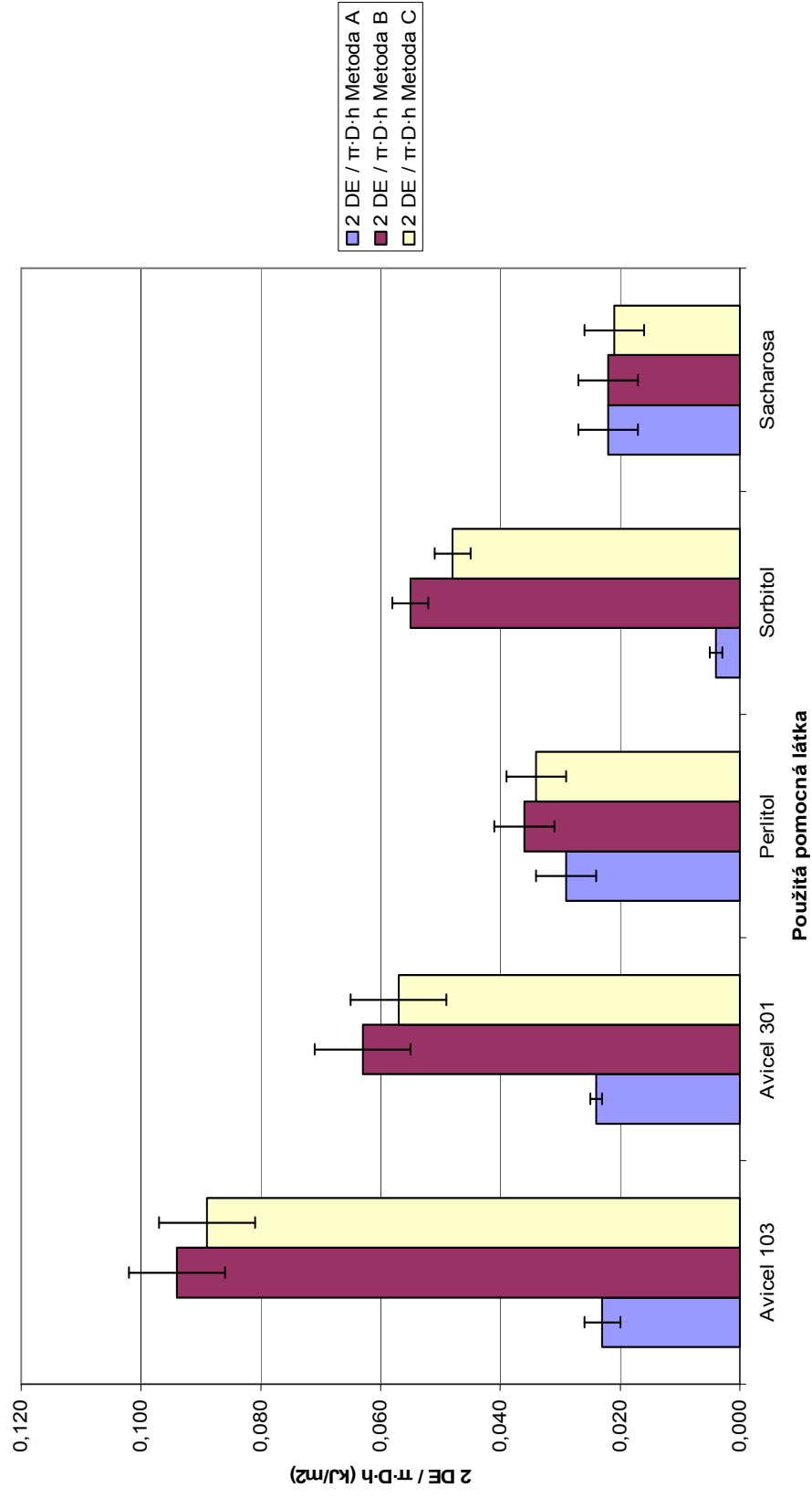


**Graf č. 7 Srovnání hodnot drtící energie v závislosti na použité metodě výpočtu**

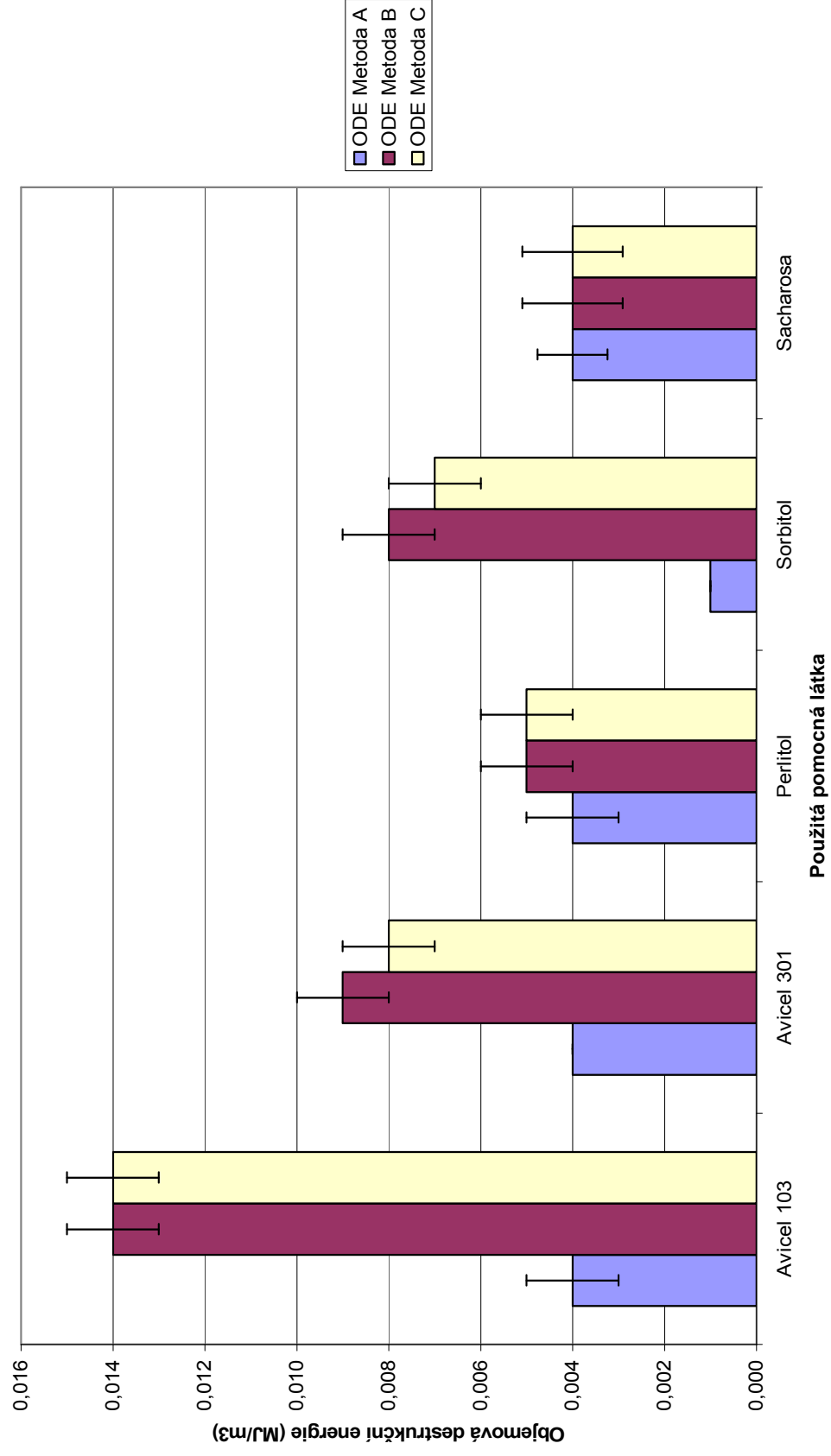




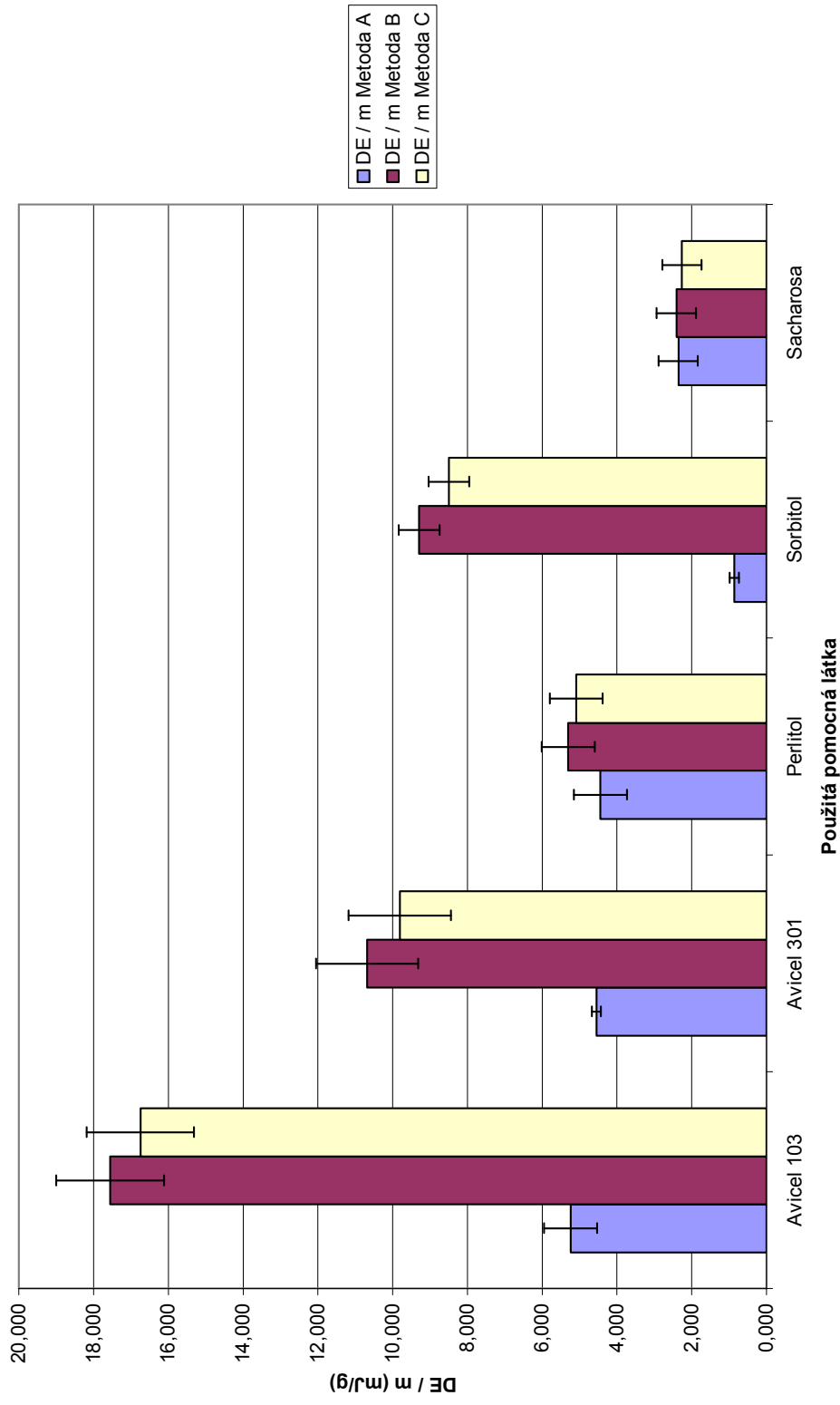
**Graf č. 8 Srovnání hodnot 2 DE /  $\pi \cdot D \cdot h$  v závislosti na použité metodě výpočtu**



**Graf č. 9 Srovnání hodnot objemové destrukční energie v závislosti na použité metodě výpočtu**



**Graf č. 10** Srovnání hodnot DE /m v závislosti na použité metodě výpočtu



## 5. Diskuse

### 5.1. Vztah mezi drtící silou a lisovací silou

Výsledky o vlivu lisovací síly na drtící síle jsou uvedeny v tabulkách číslo 1-5 a v grafu číslo 1.

Ze získaných výsledků vyplývá, že závislost sil je lineární v rozsahu od 4 do 15 kN. Můžeme předpokládat, že pomocná látka se formuje do tablety při lisovací síle nad 4 kN. U některých pomocných látek jsou zároveň při lisovací síle vyšší než 15 kN hodnoty drtící síly nižší, než by se dalo odvodit z lineárních křivek závislosti lisovací a drtící síly. Je to způsobeno tím, že při vyšší drtící síle dochází k drcení částic pomocné látky, čímž se snižuje počet vazeb mezi částicemi. K tomuto jevu dochází například u sorbitolu.

### 5.2. Vztah mezi lisovací silou a lisovacím tlakem

Rovnice pro vztah mezi drtící silou a lisovací silou a mezi drtící silou a lisovacím tlakem jsou uvedeny v tabulkách číslo 6 - 10. Obě rovnice mají stejnou hodnotu parametru  $q$ , což je úsek na ose  $y$ . Rozdílná hodnota je pouze u směrnice přímků. Rozdíl mezi lisovací silou a lisovacím tlakem je takový, že lisovací tlak se rovná lisovací síle dělené plochou tablety v době lisování, tj.  $\pi r^2$ . Parametr  $q$  je stejný. Při vydělení směrnice lisovacího tlaku hodnotou  $\pi r^2$  (to se rovná 132,728) dostáváme hodnotu směrnice, která se od původní směrnice závislosti drtící síly na lisovací síle odlišuje řádově o  $10^{-5}$  %, pouze u sacharosy je odchylka - 0,0104 %. Ostatní jsou v rozmezí +0,0000112826 % až + 0,0000487657 %.

### 5.3. Vliv lisovací síly na drtící sílu, radiální pevnost a objemovou drtící sílu

Protože výpočty pro lisovací tlak by byly pro všechny pomocné látky velmi podobné, byl tento vztah řešen pouze pro lisovací síly a pouze u jedné látky.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce číslo 1. Hodnoty objemové drtící síly a radiální pevnosti byly vypočteny z hodnot destrukční síly. Radiální pevnost vypočítáme násobením drtící síly hodnotou  $2/\pi D^2 h$  a objemovou drtící sílu vypočítáme násobením drtící síly hodnotou  $4/\pi D^2 h$ . V obou případech se výrazně mění výška tablety a nepatrně se mění D. Při vzrůstu lisovací síly se lineární hodnoty drtící síly násobí exponenciálními hodnotami výše uvedených vztahů. Teoreticky by pak mely mít závislosti radiální pevnosti resp. objemové drtící síly exponenciální průběh. Tento průběh však nebyl zjištěn z toho důvodu, že veličina, kterou byly násobeny hodnoty drtící síly, má desettisíckrát nižší hodnotu. Grafická závislost členů  $2/\pi D^2 h$  a  $4/\pi D^2 h$  na lisovací síle je uvedena v grafech číslo 2, 3, 4, 5.

#### **5.4. Vliv typu pomocné látky na drtící sílu a radiální pevnost**

Hodnocení drtící síly a radiální pevnosti u jednotlivých pomocných látek bylo provedeno na vzorku tablet lisovaných při lisovací síle 10 kN. V této práci byly hodnoceny 3 skupiny pomocných látek : avicely, sacharosa a monosacharidy sorbitol a manitol.

Krystalické látky, kromě sorbitolu, vykazovaly nižší pevnost než látky polymerní. Vyšší pevnost mikrokrytalických celulóz je způsobena vznikem velkého množství vodíkových vazeb mezi řetězci. Ke vzniku vodíkových vazeb přispívá i optimální poloha OH skupin v řetězci. Při porovnání sorbitolu a sacharosy byl zjištěn diametrální rozdíl v pevnosti. Sorbitol měl přibližně 12,3 násobně vyšší radiální pevnost. Podobný, i když ne tak velký, rozdíl byl zjištěn při porovnání sorbitolu a manitolu. Sorbitol měl přibližně 4,2 násobně vyšší radiální pevnost než manitol. Je to způsobeno tím, že sorbitol obsahuje větší množství vlhkosti, která se podílí na tvorbě vodíkových vazeb. Nejnižší pevnost vykazovala sacharosa, u které při lisování dochází také k drcení částic, to způsobuje poruchy ve struktuře tablety a tím její nižší pevnost.

## 5.5. Hodnocení kinetiky drcení pomocí parametrů destrukčního procesu

Kinetika drcení byla hodnocena několika parametry.  $d$ ,  $DE$ ,  $DE/m$ ,  $DE$  násobenou hodnotou  $2/\pi Dh$  a objemová destrukční energie. Pro porovnání jednotlivých typů látek byla konstantní lisovací síla určena pomocí tří metod. Viz tabulka číslo 11. Při metodě A lisovací síla při  $DS = 35$  N, při metodě B lisovací síla při  $RP = 0,6$  MPa a při metodě C lisovací síla při  $ODS = 0,1$  N/mm<sup>2</sup>. Výsledky vlivu typu pomocné látky na daném destrukčním parametru jsou uvedeny v tabulkách číslo 12 až 14 a grafech číslo 6 až 10. Nejméně standardní se zdá být metoda A. Je to dáno tím, že hodnota drtící síly 35 N představuje nejnižší hodnotu z hodnocených kritérií. Při této pevnosti nemusely být u všech látek lisovány dostatečně pevné výlisky. Jako optimální se jeví metoda B.

Základním hodnotícím parametrem je dráha. Ta se u měřených vzorků pohybovala v rozmezí od 0,036 mm (u sorbitolu) do 0,215 (Avicel 103). Jelikož je drtící energie násobkem dráhy a drtící síly, což je konstanta, dá se teoreticky předpokládat, že by měla mezi drtící energií a dráhou existovat vzájemná závislost.

Všemi třemi metodami byly získány stejné zákonitosti. Nejvyšší parametry byly u Avicelu 103, nižší pak u Avicelu 301, dále pak klesají u sorbitolu, pearlitolu a nejnižší byly u sacharosy.

## 6. Závěr

1. U studovaných látek je závislost drtící síly na lisovací síle lineární v rozsahu 4 – 17,5 kN lisovací síly.
2. Rozdíl mezi rovnicemi pro závislost drtící síly na lisovací síle a drtící síly na lisovacím tlaku je pro lisovací tlak  $1/\pi r^2$ . Rozdíl mezi vypočítaným a teoretickým vztahem se pohybuje v rozmezí +0,0000112826 % až + 0,0000487657 %. Pouze u sacharosu činí – 0,0104%.
3. Závislost drtící síly na lisovací síle má lineární průběh. Hodnoty členů u radiální pevnosti a objemové drtící síly, kterými násobíme drtící sílu, mají exponenciální charakter, ale jsou desettisíckrát nižší než u drtící síly, proto neovlivňují lineární průběh závislosti radiální pevnosti nebo objemové drtící síly na lisovací síle.
4. Hodnoty drtící síly klesají u pomocných látek v pořadí sorbitol, Avicel 103, Avicel 301, pearlitol, sacharosa  
Hodnoty radiální pevnosti klesají u pomocných látek v pořadí sorbitol, Avicel 103, Avicel 301, pearlitol, sacharosa
5. Zjišťované parametry kinetiky klesají u pomocných látek v pořadí Avicel 103, Avicel 301, sorbitol, pearlitol, sacharosa

## 7. Použitá literatura

1. ROWE, R. C. et al.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2006. s. 449 -453
2. ROWE, R. C. et al.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. London, Pharmaceutical Press, 2006. s. 718 - 721
3. Český lékopis 2005, Praha, Grada Publishing a.s.. 2005. s. 271
4. JAIN,S. : Mechanical proprieties of powders for compaction and tableting: an overview. Pharmaceutical Science & Technology Today, Vol.2, 1999. s. 20 - 31
5. JAIN,S. : Mechanical proprieties of powders for compaction and tableting: an overview. Pharmaceutical Science & Technology Today, Vol.2, 1999. s. 20 – 31
6. JAIN,S. : Mechanical proprieties of powders for compaction and tableting: an overview. Pharmaceutical Science & Technology Today, Vol.2, 1999. s. 20 – 31
7. KUENTZ, M., LEUENBERGER, H., LOKB,M. : Fracture in disordered media and tensile strength of microcrystalline cellulose tablets at low relative densities. International Journal of Pharmaceutics, Vol.182, 1999. s. 243 – 255
8. JONSÉN, P., HÄGGBLAD, H.-A., SOMMER, K. : Tensile strength and fracture energy of pressed metal powder by diametral compression test. Powder Technology, Vol. 176, 2007. s. 148 – 155
9. REES, J. E., RUE, P. J., RICHARDSON, S. C.,: Work of failure measurements on formulated tablets. Journal of Pharmaceutical Pharmacology, 1977. 29, s. 38



10. LAHRIB, H., WELLS, J.I. : Compression speed on polyethylene glycol And dicalcium phosphate tablets mixtures. International Journal of Pharmaceutics, 1998. 160, s. 197 – 206
11. REES, J. E., RUE, P. J.: Work required to cause failure of tablets in diametral compression. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1978. 4(2), s. 131-156
12. LAHRIB, H., WELLS, J.I. : Compression speed on polyethylene glycol And dicalcium phosphate tablets mixtures. International Journal of Pharmaceutics, 1998. 160, s. 197 – 206
13. ŘEHULA, M., ústní sdělení , 2008
14. ŘEHULA, M.: Hodnocení mechanické odolnosti tablet z mikrokrytalické celulosy pomocí energetických parametrů. Česká a slovenská farmacie, 2007. 56, s. 284-287
15. PONTIER, C., CHAMPION, E., VIANA, M., CHULIA, D., BERNACHE-ASSOLANT, D.: Use of cycles of compression to characterize the behaviour of apatitic phosphahate powders. Journal of the European Ceramic Society, 2002. 22, s. 1205-1216
16. LATE, S.G., YU, Y.-Y., BANGA, A.K. :Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. International Journal of Pharmaceutics, 2009. 365, s. 4-11
17. AOSHIMA, H., MIYAGISNIMA, A., NOZAWA, Y. a spol. : Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. International Journal of Pharmaceutics, 2005. 293, s. 25 – 34

18. LATE, S.G., YU, Y.-Y., BANGA, A.K. :Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009. 365, s. 4-11
19. YAMAMURA, T., OHTA, T., TAIRA, T. a spol. :Effect of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazone hydrochloride. *Internationale Journal of Pharmaceutics*, 2009. 370, s. 1 – 7
20. UĞURLU, T., TURKOG˘LU, M. : Hexagonal boron nitride as a tablet lubricant and a comparison with conventional lubricants. *Internationale Journal of Pharmaceutics*, 2008. 353, s. 45 – 51
21. AOSHIMA, H., MIYAGISNIMA, A., NOZAWA, Y. a spol. : Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2005. 293, s. 25 – 34
22. CHENG, W.-T., WANG, S.-L., LIN, S.-Y. : Effect of moisture content on solid-state interaction at the interface between magnesium stearate and captopril. *Applied Surface Science*, 2008. 255, s. 2782 – 2786
23. UĞURLU, T., TURKOG˘LU, M. : Hexagonal boron nitride as a tablet lubricant and a comparison with conventional lubricants. *Internationale Journal of Pharmaceutics*, 2008. 353, s. 45 – 51
24. YAMAMURA, T., OHTA, T., TAIRA, T. a spol. :Effect of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazone hydrochloride. *Internationale Journal of Pharmaceutics*, 2009. 370, s. 1 – 7
25. KUNO, Y., KOJIMA, M., NAKAGAMI, H. a spol. : Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2008. 69, s. 986 – 992

26. LATE, S.G., YU, Y.-Y., BANGA, A.K. :Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009. 365, s. 4-11
  
27. OHTA, K.M., FUJI, M., TAKEI, T., CHIKAZAWA, M. : Effect of geometric structure and surface wettability of glidant on tablet hardness. *Internationale Journal of Pharmaceutics*, 2003. 262, s. 75 - 82

## 8. Souhrn

Tato diplomová práce se zabývá parametry lisování, drcení a kinetiky tablet. Jedná se o drtící sílu, radiální pevnost, objemovou drtící sílu, dráhu, drtící energii, objemovou drtící energii a vztahy mezi lisovací silou a lisovacím tlakem, drtící silou a lisovací silou a vlivu lisovací síly na radiální pevnost, drtící sílu a objemovou drtící sílu. Tyto charakteristiky byly zkoumány na tabletách připravených z mikrokrystalické celulosy Avicel 103 a Avicel 301, sacharosy, sorbitolu a manitolu (Perlitol). Tablety byly vylisovány při různých lisovacích tlacích a následně rozdrceny. Parametry a vztahy mezi nimi vychází ze záznamu síla – dráha, který byl získán při procesu drcení.

Z výsledků vyplývá, že závislost mezi drtící silou a lisovací silou je lineární v rozsahu od 4 do 15 kN, proto se pro další výpočty použily hodnoty získané při těchto tlacích.

Parametry destrukčního procesu pro dané hodnoty drtící síly, radiální pevnosti a objemové destrukční energii byly nejvyšší u Avicelu 103 a dále klesaly v pořadí Avicel 301, sorbitol, pearlitol a sacharosa.

Radiální pevnost klesala v pořadí sorbitol, Avicel 103, Avicel 301, pearlitol a sacharosa.

## Summary

This diploma thesis is summarize the tablet's parameters such as pressing, crushing and the kinetics of the tablets. Moreover, the crushing force, tensile strenght, volume crushing force, trajectory, crushing energy, volume crushing energy and relations between compression force and compression pressure, crushing force and influence of compression force onto the tensile strenght, crushing force and volume crushing force. These characteristics have been investigated by using tablets made of microcrystalline celulosis called Avicel 103 and Avicel 301, saccharosis, sorbitole and mannitole (Pearlitole). Tablets were pressed with the using of various pressing pressures and then crushed. Parameters and relations inbetween them are followed by the force-trajectory data record, that has been acquired during the process of crushing.

As the results are, the dependance among crushing and pressing forces is linear in the latitude of 4 – 15 kN, therefore for other enumerations I used the values gained during these measurements.

Parameters of the destructing process for the numbers of crushing force, tensile strenght ans volume destruction energy were the highest with usage of Avicel 103 and then descending through Avicel 301, sorbitole, pearlitole and saccharose.

Tensile strenght was descending in order: sorbitole, Avicel 103, Avicel 301, pearlitol and saccharose.













