

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Lisovatelnost různých šarží léku simvastatin
Compressibility of different batches of the drug
simvastatin

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Hradec Králové, 2012

Adéla Havelková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

Ráda bych touto cestou poděkovala doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za cenné připomínky a odborné rady, kterými přispěl k vypracování této diplomové práce. Také bych chtěla poděkovat Mgr. Pavlu Ondrejčekovi, Mgr. Petře Svačinové a Lence Svobodové za konzultace, ochotu, vstřícnost a trpělivost při vypracování dílčích úkolů.

Zadání diplomové práce

V rámci studia teorie lisování tablet se na katedře farmaceutické technologie řeší problematika rovnice lisování, viskoelasticity tablet a energie lisování. Při studiu energie lisování se vychází ze záznamu síla-dráha. Hodnotí se energie předlisování a elastická a plastická energie. Velikosti hodnot těchto energií mají přímý vztah k vazbám vznikajícím při lisovacím procesu mezi částicemi nebo molekulami lisovaných částic.

V této diplomové práci se sledují energie lisování u různých šarží přípravku simvastatin.

Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá charakterizací energií lisování pomocí záznamu síla-dráha.

Teoretická část charakterizuje zkoumanou látku – simvastatin – a pomocné látky, které by se v neznámých vzorcích mohly vyskytovat. Dále jsou zde popsány jednotlivé energie lisovacího procesu, metody jejich hodnocení ze záznamu síla-dráha u různých látek a faktory, které ovlivňují lisovatelnost, a tím i energie lisování.

Cílem experimentální části práce bylo charakterizovat energetický profil pomocí záznamu síla-dráha u osmi šarží přípravku simvastatin a nalézt vhodnou metodu hodnocení. Od každé šarže přípravku byly s použitím přístroje T1 – FRO 50 lisovány tablety při třech lisovacích silách 5, 10 a 15 kN. Získané parametry E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} a PI byly hodnoceny pomocí tří metod: metodou odlehlých hodnot, metodou analýzy průměru jednoho faktoru a metodou analýzy průměru dvou faktorů. Nejvhodnější metodou pro hodnocení odchylných hodnot je metoda analýzy průměru dvou faktorů, a to díky jejímu komplexnímu charakteru. Tato metoda ukázala nižší hodnoty parametrů E_1 , E_2 , E_{lis} a PI u šarží E, G a H, což mohlo být způsobeno většími částicemi a vyšší vlhkostí granulátu.

Abstract

This thesis deals with the characterization of pressing energy using the force-displacement diagram.

The theoretical part defines the substance – simvastatin – and excipients which could occur in unknown samples. Also energies of pressing process, methods of assessment of force-displacement diagram for different substances and factors which affect pressability and thus the pressing energy are described there.

The aim of the experimental part of the thesis was to characterize the energy profile using force-displacement diagram of eight batches of preparation simvastatin and to find applicable method of assessment. Tablets were pressed from each batch of preparations using a T1-FRO 50 machine at three pressing forces 5, 10, and 15 kN. Obtained parameters E_2 , E_3 , E_{lis} and PI were evaluated using three methods: method of outlying values, method of analysis of average for one factor and method of analysis of average for two factors. The most suitable method for assessment of divergent values is the method of analysis of average for two factors thanks to its complex character. This method showed lower values of the parameters E_1 , E_2 , E_{lis} and PI for batches E, G and H which could be caused by larger particles and higher moisture of granulate.

Obsah

1.	Úvod	8
2.	Teoretická část	9
2.1	Charakterizace simvastatinu a pomocných látek	9
2.1.1	Simvastatin	9
2.1.2	Mikrokrystalická celulóza (Cellulosum microcristallinum)	11
2.1.3	Předbobtnalý škrob 1500 (Amylum pregelificatum)	12
2.1.4	Magnesium-stearát (Magnesii stearas, stearan hořečnatý)	12
2.1.5	Monohydrát laktosy (Lactosum monohydricum)	13
2.2	Energie lisování	14
2.3	Úkol práce	32
3.	Experimentální část	33
3.1	Použité suroviny	33
3.2	Použité přístroje a zařízení	34
3.3	Postup práce	36
3.3.1	Příprava tablet	36
3.3.2	Výpočet energií ze záznamu síla – dráha	38
3.3.3	Statistické metody	38
4.	Tabulky a grafy	40
4.1	Vysvětlivky k tabulkám a grafům	40
4.2	Tabulky	41
4.3	Grafy	61
5.	Diskuze	82
5.1	Hodnocení charakteristiky energií a použité statistické metody	82
5.1.1	Hodnocení šarží přípravku simvastatin pomocí analýzy odlehých hodnot	82
5.1.2	Hodnocení šarží přípravku simvastatin pomocí metody analýzy průměru pro jeden faktor	82
5.1.3	Hodnocení šarží přípravku simvastatin pomocí metody analýzy průměru pro dva faktory	83
5.2	Možné důvody odchýlných hodnot studovaných šarží tabletovin	83
6.	Shrnutí závěrů práce	84
7.	Seznam použité literatury	85

1. Úvod

Tablety patří k nejužívanějším lékovým formám. Vyznačují se nízkou cenou, vysokou stabilitou obsažených léčivých látek a schopností modifikovat uvolňování léčivé látky. Zabezpečují jak zrychlené uvolňování, tak i zpomalené nebo řízené uvolňování léčivé látky. Jsou určeny pro orální a perorální aplikaci, vaginální a rektální. Při orální a perorální aplikaci se používají tablety, ze kterých se připravuje roztok, a ten se aplikuje. Jiné tablety se nechají rozpustit v ústní dutině nebo se nechají rozpadnout v ústní dutině a pak se tyto rozpadlé části polykají. Nejčastěji se tablety přímo polykají, k těmto patří tablety neobalené, obalené, enterosolventní a retardety.

V průmyslové výrobě tablet dochází při lisování různých šarží jednoho přípravku k nestandardnosti výrobního procesu. Hlavní závadou je lepení některých šarží na trny, resp. víčkování tablet. Tato diplomová práce si klade za cíl zjistit u šarží přípravku simvastatin anomálie a vysvětlit jejich příčinu.

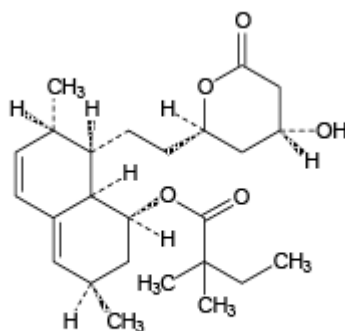
2. Teoretická část

2.1 Charakterizace simvastatinu a pomocných látek

Měli jsme k dispozici různé šarže tabletoviny na výrobu tablet o koncentraci simvastatinu 40 mg o neznámém složení pomocných látek. Dle SPC (Souhrnu údajů o přípravku) přípravku obsahujícího simvastatin téže firmy (Teva – Simgal 10, 20, 40 mg), od které jsme měli k dispozici vzorky, jsou jako základní pomocné látky, které by mohly mít nějaký vliv na lisovatelnost tabletoviny, uvedeny mikrokrystalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob 1500, magnesium-stearát a monohydrát laktosy. (1)

Tabletovina byla ve formě jemného bílého prášku, bez zápachu, na první pohled byly patrné rozdíly v sypanosti u některých šarží.

2.1.1 Simvastatin



$C_{25}H_{38}O_5$

M_r 418,57

CAS 79902-63-9

Je to bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, velmi snadno se rozpouští v dichlormethanu, snadno v ethanolu 96% a ve vodě je prakticky nerozpustný. (2)

Terapeutické indikace: primární hypercholesterolemie, smíšená hyperlipidémie, homozygotní familiární hypercholesterolemie, kardiovaskulární prevence – snížení mortality a morbidit u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním nebo diabetes mellitus

Dávkování a způsob podání: Rozmezí dávek je 5 – 80 mg/den podávaných perorálně v jedné dávce večer. Maximální dávka (80 mg) se doporučuje u pacientů se závažnou hypercholesterolemií a vysokým rizikem kardiovaskulárních komplikací. Simgal se užívá v monoterapii či kombinované terapii se sekvestranty žlučových kyselin (statin podat 2 hodiny před nebo 4 hodiny po podání sekvestrantů). Tablety nejsou určeny k půlení. Pokud lékař půlení doporučí, mělo by se k půlení použít nože (nepůlit prsty).

Kontraindikace: hypersenzitivita na simvastatin či pomocnou látku obsaženou v přípravku, aktivní onemocnění jater, těhotenství, kojení, současné podávání inhibitorů CYP3A4

Nežádoucí účinky: méně časté – poruchy spánku, deprese, ztráta paměti

vzácné – např. anémie, bolest hlavy, závratě, periferní neuropatie, zácpa, bolest břicha, dyspepsie, průjem, hepatitida, vyrážka, alopecie, myopatie, rhabdomyolýza, bolest svalů, svalové křeče, astenie, sexuální dysfunkce

velmi vzácné – jaterní selhání

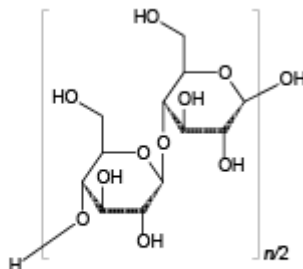
Farmakodynamické vlastnosti: Simvastatin patří do farmakoterapeutické skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy (3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reduktázy), ATC kód je C10AA01.

Mimo organismus je ve formě inaktivního laktonu, po perorálním podání je v játrech hydrolyzován na příslušnou aktivní formu β -hydroxykyseliny, která je silným inhibitorem enzymu HMG-CoA reduktázy. Funkcí tohoto enzymu je katalýza konverze HMG-CoA na mevalonát. Tento krok je časným a rychlost určujícím v biosyntéze cholesterolu. Pokud dojde k inhibici tohoto enzymu, dojde ve výsledku k snížení LDL-cholesterolu, zvýšení HDL-cholesterolu a snížení plazmatické hladiny triglyceridů.

Seznam pomocných látek (bez potahových soustav): kyselina askorbová, butylhydroxyanisol, monohydrát kyseliny citronové, mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob 1500, magnesium-stearát, monohydrát laktosy

Uchovávání: při teplotě do 25 °C v původním vnitřním obalu (ochrana před světlem a vlhkostí) (1)

2.1.2 Mikrokrystalická celuloza (*Cellulosum microcristalinum*)



Je to čištěná, částečně depolymerovaná celuloza, vyskytující se jako bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek bez chuti a zápachu, složený z porézních částic. Je prakticky nerozpustná ve vodě, acetonu, bezvodém ethanolu, toluenu, zředěných kyselinách a roztoku hydroxidu sodného. Je stabilní i přes hygroskopické vlastnosti. Prášek je třeba skladovat v uzavřených nádobách na suchém a chladném místě. (3, 4)

Vyrábí se působením zředěných roztoků minerálních kyselin na α -celulosu, která se získává jako buničina z vláknitého rostlinného materiálu. Výsledný produkt se rozmělní, přečistí filtrací a vodná suspenze se sprejově suší. Při změnách podmínek hydrolyzy, rozměňování či sušení vznikají různé typy mikrokrystalické celulosy s rozdílnými velikostmi částic a rozdílnými vlastnostmi. (4, 5)

Mikrokrystalická celuloza je široce využívána ve farmacii, kosmetice i potravinářském průmyslu. Díky největší schopnosti zhušťování, která vyplývá z dobré rovnováhy mezi vysokou plasticitou a viskoelasticitou a malou křehkostí, a schopnosti vytvářet pevné výlisky je nejlepší pomocnou látkou pro přímé lisování. Využití má hlavně jako plnivo a pojivo pro přímé lisování a při vlhké granulaci a extruzi a příznivě působí na rozpad tablety v organismu. S léčivými je plně kompatibilní, netoxická, manipulace nevyžaduje zvláštní opatření. (4, 5)

2.1.3 Předbobtnalý škrob 1500 (*Amylum pregelificatum*)

Je to bílý nebo žlutavě bílý hrubozrnný až jemný prášek, bez zápachu, s mírně charakteristickou chutí. Ve studené vodě bobtná. Je stabilní, ale kvůli hygrokopickým vlastnostem by měl být uchováván v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. (6, 7)

Připravuje se z bramborového, rýžového či kukuřičného škrobu nabobtnáním ve studené vodě či po zahřátí do úplného nebo částečného popraskání škrobových zrn, následně se suší. Dále se může ještě upravovat, aby měl lepší sypnost a snáze se lisoval. (6)

Předbobtnalý škrob se ve farmacii využívá při výrobě orálních tablet a kapslí jako pojivo, ředidlo a rozvolňovalo. Na rozdíl od škrobu může být použit pro přímé lisování, v takových případech má i lubrikační vlastnosti. Pokud se spolu s ním používají i další pomocné látky, je nutné přidat ještě nějaké jiné mazadlo, nejčastěji magnesium-stearát. Musí se zde ale dát pozor na koncentraci stearátu, kdy při jejím zvýšení může dojít k negativnímu ovlivnění pevnosti a rozpouštění tablety. (7)

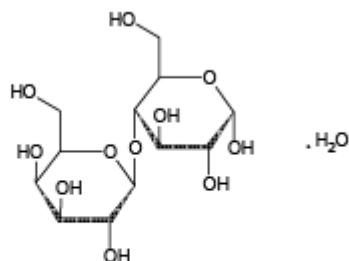
2.1.4 Magnesium-stearát (*Magnesii stearas, stearan hořečnatý*)

Jedná se o směs hořečnatých solí různých mastných kyselin (stearové, palmitové a malých množství ostatních mastných kyselin). Je to bílý nebo téměř bílý velmi jemný lehký prášek o nízké sypné hustotě, je slabě cítit po stearové kyselině, má charakteristickou chuť. Prášek je na omak mastný, lehce přilne k pokožce. Je prakticky nerozpustný ve vodě a bezvodém ethanolu. Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa, nesmí se používat v produktech obsahujících kyselinu acetylsalicylovou, některé vitaminy a většinu alkaloidů. I když je relativně stabilní, měl by se skladovat v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. (8, 9)

Vyrábí se synteticky dvěma způsoby: vzájemným působením vodných roztoků chloridu hořečnatého a stearanu sodného nebo interakcí hydroxidu, oxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při zvýšené teplotě. (9)

Magnesium-stearát je široce používán ve farmaceutickém, potravinářském i kosmetickém průmyslu. Používá se především jako kluzná látka při výrobě tablet a kapslí – podporuje plynulý tok tabletoviny do matrice. (9)

2.1.5 Monohdrát laktosy (*Lactosum monohydricum*)



Laktosa je přírodní disacharid složený z glukosy a galaktosy. Je to bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, bez zápachu s mírně nasládlou chutí. V pevném stavu se laktosa vyskytuje v různých isomerních formách (závisí na podmínkách krystalizace a sušení) – α -laktosa monohdrát, bezvodá α - a β -laktosa. Všechny tyto formy jsou stabilní. Je snadno, ale pomalu rozpustná ve vodě, v ethanolu 96% se prakticky nerozpouští. Při nesprávném skladování (teplo, vlhko) či v přítomnosti aminů a alkalických kluzných látek se může zbarvit dohněda. Čistota a stabilita zbarvení laktosy může být různá, barevnost je důležitá především při lisování bílých tablet. Měla by být skladována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. (10, 11)

Vyrábí se ze syrovátky kravského mléka, kravské mléko obsahuje 4,4 – 5,2 % laktosy. Přípravuje se krystalizací z přesycených roztoků při teplotách pod 93,5°C. Vznikají různé krystalické tvary. Toto je závislé na metodě srážení a krystalizace. (11)

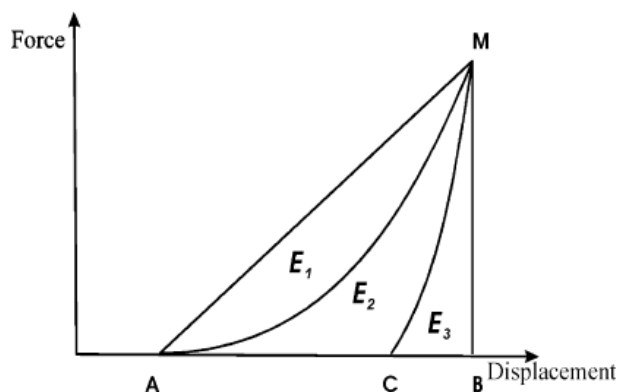
Ve farmacii se často používá jako pojivo, plnivo a ředidlo v kapslích a tabletách, méně v lyofilizátech a kojenecké výživě. Také se používá do suchých práškových inhalátorů jako nosič léčiva. Jsou dostupné různé druhy laktosy, které se liší např. velikostí částic a tokovými vlastnostmi. Každý druh má pak jiné použití. Např. jemnější prášek se používá při vlhké granulaci, usnadňuje lepší smíchání s jinými pomocnými látkami. Dále se laktosa používá i v kombinaci se sacharosou v poměru 1 : 3 jako

potahový roztok. Pokud je při přípravě perorálních prášků silně nebo velmi silně účinné léčivo předepsáno v množství menším než 0,05 g, používá se jeho trituration, což je směs léčivé látky s laktosou (inertní plnivo) v určitém definovaném poměru (1 : 9, 1 : 99, 1 : 999). (11, 12)

2.2 Energie lisování

Lisování tablet je náročný a nevratný dynamický proces, kdy při působení určité lisovací síly na vrstvu volně nasypané práškové tabletoviny v matici dojde k vytvoření pevného výlisku. Dle použitého materiálu a podmínek lisování se odvíjí výsledná kvalita tablet. Je snaha, aby energie potřebné na vylisování tablety byly co nejmenší. Protože není možné provádět veliké množství pokusů kvůli finanční a časové náročnosti, používá se různých matematických modelů k jejich výpočtu. Často používaným modelem k hodnocení průběhu lisování, a tím i ke studiu energie lisování, je záznam síla-dráha. Závislost mezi dráhou horního trnu a lisovací silou vyjadřuje energii potřebnou pro lisování. (13)

Proces lisování je možné rozdělit do tří fází. První fáze je tzv. fáze předlisování, kdy dochází k přibližování, přeskupování a zhušťování částic a vytlačování vzduchu. V této fázi nedochází k žádnému měřitelnému nárůstu lisovacího tlaku. Ve druhé fázi dochází ke zvýšení lisovacího tlaku až k požadovanému maximu, částice se plasticky deformují. Fáze 3 je charakteristická elastickým rozpínáním tablet. Tento proces je možné hodnotit pomocí energií lisování. Energie E_1 (plocha mezi body A – M) se spotřebuje při překonávání tření (závisí na použitém materiálu), E_2 (plocha A – M – C) je využita k tvoření vazeb v tabletě (energie plasticity, zůstává v tabletě po ukončení lisovacího procesu) a E_3 (plocha C – M – B) se uvolní z tablety po vylisování v důsledku elastické deformace (energie elasticity). Elastické rozpínání probíhá i několik hodin či dní po vylisování tablety. Veškerá vynaložená energie E_{max} je součtem všech energií, tzn. $E_{max} = E_1 + E_2 + E_3$. (13, 14)



Obr. 1: Záznam síla-dráha

Pouze u čistě plastického materiálu bychom mohli očekávat v záznamu linii M - B, u reálných materiálů se bude vyskytovat křivka M – C. Všechny energetické parametry (E_1 , E_2 , E_3) jsou vypočítány jako integrace ploch pod vzniklými křivkami.

Tablety vyráběné ve farmaceutickém průmyslu se většinou skládají ze směsi pomocných a účinných látek a energie lisování s použitým materiálem úzce souvisí. Výběrem a správnou kombinací pomocných látek můžeme energie lisování usměrnit potřebným směrem.

Dalšími důležitými parametry je energie lisování E_{lis} , což je součet energií E_2 a E_3 , a plasticita Pl , která se vypočítá dle vzorce:

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \times 100 \quad [\%].$$

Plasticita ukazuje na deformovatelnost materiálu během komprese. Jak už bylo řečeno, tableta se během skladování elasticky rozpíná, mění se její struktura a rozměry, což může ovlivnit např. pevnost tablety. Vzniklé vazby se mohou po vylisování tablety přerušovat a tableta má nedostatečnou pevnost. Proto se dále zjišťuje radiální pevnost tablety RP . Měří se drtící síla DS , při které dojde k destrukci tablet, a ta se přepočte podle následujícího vzorce na radiální pevnost, kde d je průměr tablety a h její výška:

$$RP = \frac{2 \times DS}{\pi \times d \times h} \quad [\text{MPa}].$$

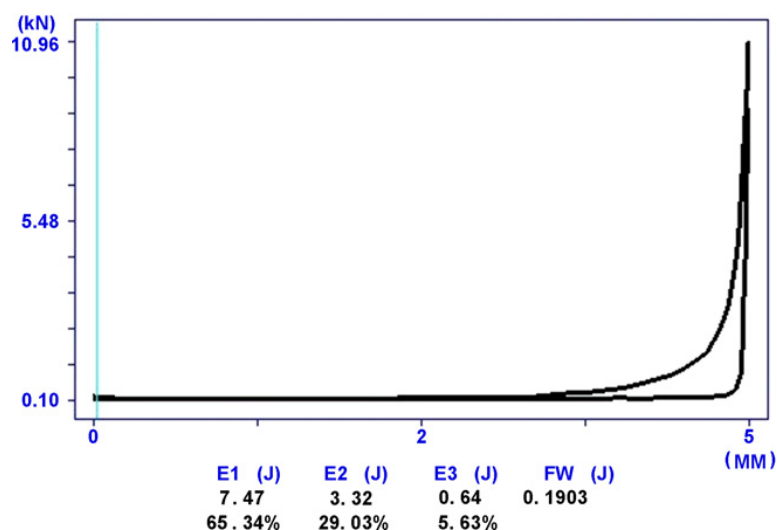
(14)

Mnoho autorů se už pokusilo popsat proces lisování. Často právě za použití hodnocení energetických parametrů ze záznamu síla-dráha. Toto se zdá totiž jako velmi výhodné a snadno srovnatelné.

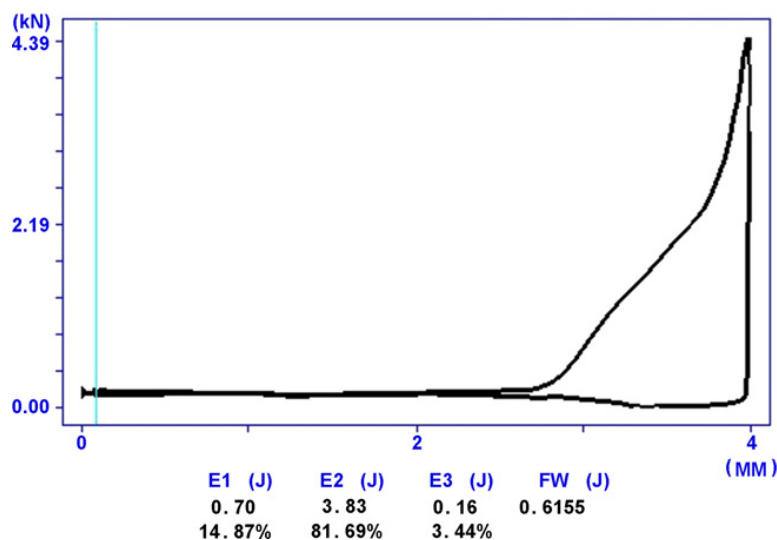
P. Kása et al. (14) se zabývali lisovatelností a chováním při stlačování dvousložkových směsí některých farmaceutických pomocných látek při přímém lisování. Cílem bylo zhodnotit profil křivky síla-dráha a vypočítat energetické parametry některých běžně používaných pomocných látek. Nejprve byly vylisovány tablety z jednotlivých pomocných látek – Avicel PH 102 (mikrokrytalická celulóza), Ludipress (přímo lisovatelná pomocná látka, základem je laktosa), Tablettose (aglomerát monohydrátu α -laktosy) a Pharmatose DCL-11 (sprejově sušený monohydrát α -laktosy). Poté byly namíchány směsi pomocných látek – Avicel PH 102/Ludipress, Avicel PH 102/Tablettose, Avicel PH 102/Pharmatose DCL-11. Jako kluzná látka byl ke všem směsím přidán 1% magnesium-stearát. Byly připraveny směsi v koncentracích 30/70, 40/60, 50/50 a 60/40 (% w/w). Tablety byly vylisovány na výstředníkovém tabletovacím stroji lisovací silou 10kN.

Ze záznamu síla-dráha u Avicelu PH 102 byly zjištěny nízké hodnoty tření a elastického rozpínání, plasticita byla 83,76%. U Tablettose byla křivka podobná, ale tření o něco menší a elastické pnutí dvakrát větší než u Avicelu PH 102 a plasticita také o něco menší (70,44%). Záznam Ludipressu je abnormální kvůli vysokému tření ve fázi předlisování, plasticita je vysoká (89,99%), ale z profilu křivky je jasné, že musí být vyřazena z úvah. Podobná situace se vyskytla u Pharmatose DCL-11, kdy bylo opět zjištěno vysoké tření v matrici ve fázi předlisování. Důvodem je tření jednak mezi jednotlivými částicemi, ale i horním a spodním lisovacím trnem. I přes vysokou plasticitu (95,96%) není lisovatelnost tohoto materiálu příliš vhodná. Ze záznamu Ludipressu a Pharmatose je patrné, že tablety byly vylisovány nižšími lisovacími silami než 10 kN. Ty nemohly být zvýšeny kvůli lepení tabletoviny na stěny matrice, a proto mohlo být vylisováno pouze několik tablet. Z toho vyplývá, že tyto dvě látky není možné lisovat bez přidavku další pomocné látky. Záznamy síla-dráha jsou velice důležité, protože kdybychom měli posuzovat energetické parametry bez tohoto grafického znázornění, mohli bychom dojít k nesprávnému závěru, jako např.

u Pharmatose, kdy nízké hodnoty E_1 a vyšší E_2 vypovídají o dobré lisovatelnosti, ale dle záznamu tomu tak není.



Obr. 2: Záznam síla-dráha u Avicelu PH 102



Obr. 3: Abnormální záznam síla-dráha u Pharmatose DCL-11

Dále byly studovány směsi suchého pojiva (Avicel PH 102), další pomocné látky a lubrikantu 1% stearanu hořečnatého. U Tablettose a Pharmatose DCL-11 pomohlo přidání suchého pojiva zlepšit lisovatelnost ve všech zkoumaných koncentracích, u Ludipressu byla jako nejvýhodnější určena koncentrace 50/50 (%,

w/w). Všechny záznamy si byly podobné a měly normální průběh, nebylo zjištěno žádné abnormální tření. Přidání Avicelu PH 102 prokazatelně zlepšilo lisovatelnost, a to především u Ludipressu a Pharmatose DCL-11. Nejvyšší hodnota E_1 byla naměřena u směsi Avicel PH 102/Ludipress, což znamená, že u této směsi bylo největší tření ve fázi předlisování, při nižších koncentracích Avicelu PH 102 než 50% nedošlo u této směsi k správnému vylisování tablety. U směsí Tablettose a 30%, 40% a 50% Avicelu PH 102 byla lisovatelnost dobrá, vyšší koncentrace Avicelu PH 102 nebyla výhodná. Pharmatose DCL-11 měla nejlepší lisovatelnost v kombinaci s 50% Avicel PH 102. Hodnoty E_3 se u všech směsí lišily minimálně. Plasticita byla u všech směsí podobná.

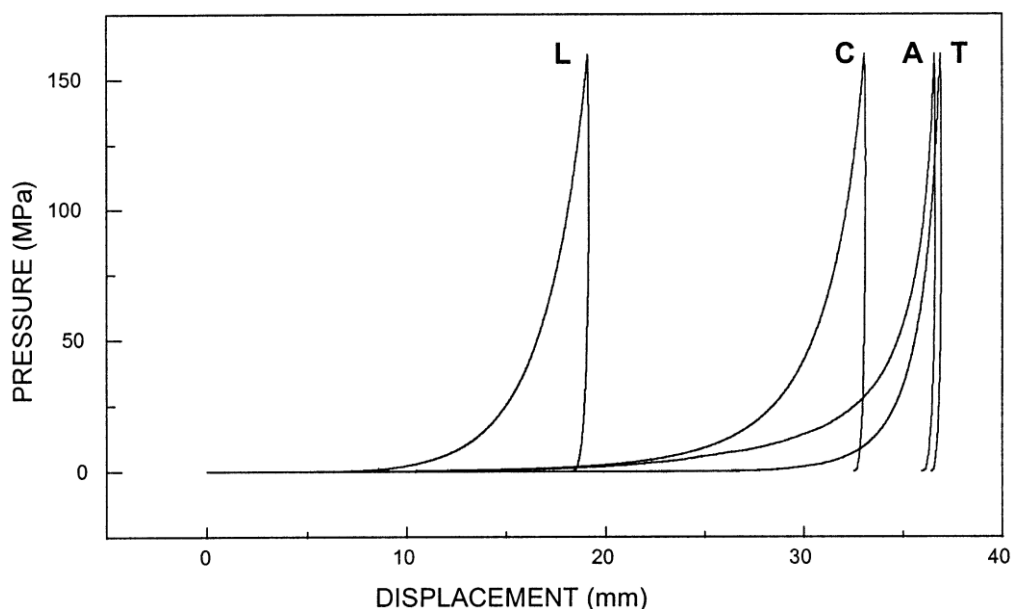
Dalšími autory, kteří se zabývali energetickým hodnocením lisovacího procesu, jsou J. Mužíková et al. (15). Studovali aglomerovaný monohydrát α -laktosy a bezvodou β -laktosu při přímém lisování tablet. Kromě porovnání energetického profilu lisování stanovovali i pevnost a dobu rozpadu tablet z granulovaného monohydrátu α -laktosy a bezvodé β -laktosy v závislosti na koncentraci lubrikantu stearanu hořečnatého a přídavku mikrokrytalické celulosy k oběma laktosám v poměru 1:3 (celulosa:laktosa).

K lisování byly použity tyto látky: jako přímo lisovatelné laktosy granulovaný monohydrát α -laktosy SuperTab 30GR a anhydrát β -laktosy SuperTab 22AN, mikrokrytalické celulosy Avicel PH 112 a Microcel MC 200 a mazadlo stearan hořečnatý. Bylo připraveno 10 tabletovin o různém složení a koncentracích těchto látek. SuperTab 30GR byl kombinován s Microcelem MC 200, Supertab 22AN s Avicel PH 112. Lubrikant se přidával v koncentracích 0,5% a 1%. Od každé tabletoviny se silou 11 kN vylisovalo 16 tablet. V počítačovém programu testXpert V 9.01 byl u 10 tablet z každé tabletoviny zaznamenán lisovací proces prostřednictvím záznamu síla-dráha. Program vyhodnotil a přímo ukázal energetický profil lisování. Jednalo se o energii E_1 , E_2 , E_3 , E_{max} a plasticitu Pl . Zbývajících 6 tablet bylo použito na zkoušku měření doby rozpadu tablet.

Celková energie E_{max} byla vyšší u tabletovin se SuperTabem 30GR, což je dáno hlavně vyššími hodnotami energie E_1 . Také energie E_2 byly vyšší u laktosy SuperTab

30GR, ale po přidání mikrokrytalické celulosy se rozdíl o něco snížil, totéž platilo i u E_1 . Tak jako u předchozí studie, i zde nebyly v energiích E_3 patrné větší rozdíly. U SuperTabu 30GR se stearanem byly hodnoty plasticity vyšší než u laktosy SuperTab 22AN. Přidáním mikrokrytalické celulosy se plasticita u obou laktos o něco zvýšila, což bylo výraznější u SuperTabu 22AN. Stearan hořecnatý lehce snižoval hodnoty energií E_1 , E_2 a E_{max} a plasticity.

Autoři M. G. Vachon a D. Chulia (16) sledovali energetické parametry při lisování práškových dvousložkových směsí. K lisování byla použita mikrokrytalická celuloza Avicel PH 10, monohydrát α -laktosy Pharma 200/70, bezvodý teofilin a Cellactose 80, což je krystalická směs složená z 25 % mikrokrytalické celulosy a 75 % monohydrátu α -laktosy. Byly lisovány tablety jak jednotlivých látek, tak i různých směsí těchto látek. Ze záznamu síla-dráha jednotlivých látek je patrné, že pro stlačení laktosy je potřeba relativně krátká doba pro vznik tablety, lisováním teofylinu a Avicelu došlo k podstatnému snížení jejich objemů. U Cellactose došlo k odklonu profilu od laktosy směrem k Avicelu, což ukazuje na výrazný vliv mechanických vlastností mikrokrytalické celulosy jako složky Cellactose.



Obr. 4: Záznam síla-dráha při lisování jednotlivých látek: [L] – α -laktosa monohydrát, [C] – Cellactose, [A] – Avicel PH 101, [T] – bezvodý teofylin

Poté se lisovaly různé směsi těchto látek. Porovnávaly se energie jednotlivých vzorků a směsí vypočtené z křivky síla-dráha. Nejnižší hodnoty energií E_1 a E_2 byly naměřeny u samotného teofylinu, nejvyšší u směsi 25 % Avicelu + 75 % laktosy. Elastická energie E_3 byla nejnižší u směsi 30 % teofylinu + 60 % Avicelu, k této energii se velmi blížila směs 20 % teofylinu + 80 % Avicelu a 50 % teofylinu + 50 % Avicelu. Nejvyšší hodnota E_3 byla naměřena u čisté laktosy.

V. Busignies et al. (17) studovali lisovatelnost tří pomocných látek – mikrokrystalické celulosy (Vivapur 12), laktosy (Fast Flo) a bezvodého fosforečnanu vápenatého (A TAB) – a jejich směsí. Jednotlivé látky mají rozdílné vlastnosti. A TAB se snadno rozpadá, Vivapur je charakteristický plastickou deformací a Fast Flo je někde na rozhraní mezi nimi. Látky byly nejprve lisovány samostatně a pak v binárních směsích (Vivapur 12/A TAB, Vivapur/Fast Flo, A TAB/Fast Flo) v různých hmotnostních poměrech (20/80, 35/65, 50/50, 65/35, 80/20; %, w/w).

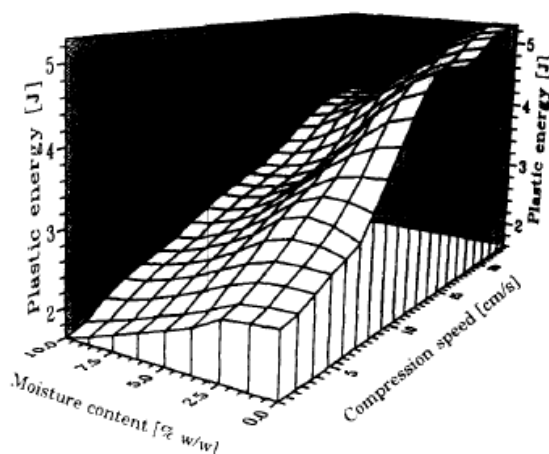
Ze záznamu síla-dráha lze rozpoznat, že první fáze procesu (přeskupování částic) je nejnižší pro Fast Flo a nejvýznamnější pro Vivapur 12. Všechny křivky síla-dráha binárních směsí se nacházely mezi těmito čistými látkami. Nejblíže k sobě byly křivky směsi A TAB / Fast Flo o různé koncentraci.

Plochy pod křivkou v záznamu síla-dráha definují vykonanou práci. Ta může být též vyjádřena jako energie [J]. Ke srovnání energetických parametrů jednotlivých látek a dvousložkových směsí zde byly použity energie vztažené na 1 g látky, jsou to tzv. energie specifické [J / g] – energie potřebná ke stlačení látky $E_{sp\ cp}$ a energie expanze vzniklé tablety $E_{sp\ exp}$. Nejméně spotřebované energie na výrobu tablet vykazoval A TAB, střední hodnoty byly zaznamenány u Fast Flo a nejvyšší u Vivapur 12. Největší expanzní energie byla naměřena u Vivapuru 12, A TAB a Fast Flo měly téměř shodné hodnoty. U binárních směsí byly naměřeny nejvyšší hodnoty $E_{sp\ cp}$ obecně u směsí Vivapur 12/Fast Flo a nejnižší u směsí A TAB/Fast Flo.

Autoři A. Nokhodchi et al. (19) studovali vliv vlhkosti na energii lisování u ibuprofenu. Prášek byl vysušen do konstantní hmotnosti při 50 °C. Vysušené vzorky byly vloženy do exsikátorů s různým stupněm relativní vzdušné vlhkosti od 5 do 98 %. Jednotlivé vzorky byly v určitých intervalech vyjmuty a převáženy. Bylo zjištěno, že se vlhkost ibuprofenu nezvýšila při vzdušné vlhkosti menší než 90 %. Poté byla zvýšena vlhkost vysušených vzorků pomocí sprejování apyrogenní vodou na obsah vlhkosti 1; 2,5; 3,5; 5; 7,5 a 10 % w/w. Tablety byly lisovány silou 10 kN různými rychlostmi, stěny matrice byly vyčištěny acetonem a lubrikovány 4% magnesium-stearátem v acetonu před každou kompresí.

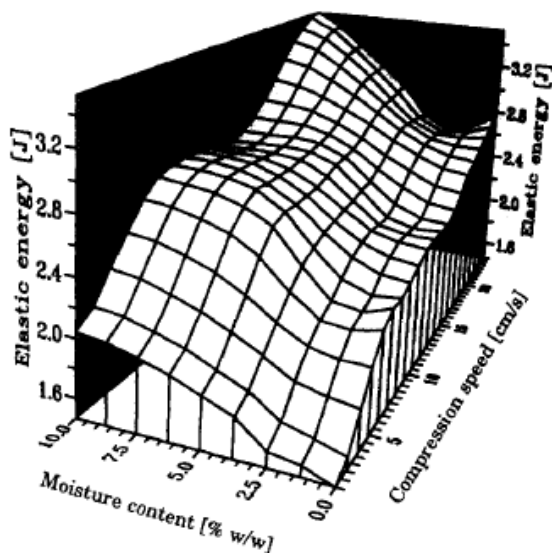
Bylo zjištěno, že při všech rychlostech lisování přispělo zvýšení vlhkosti k výraznému snížení síly potřebné na vysunutí tablety po vylisování. Z toho vyplývá, že vlhkost snižuje povrchovou energii částic a adhezi tablety na stěnu matrice. Vodní film působil při lisování i jako lubrikant.

Zvýšením vlhkosti na 2,5 % w/w se obecně zvyšovala plastická energie, při vyšší vlhkosti výrazně klesala. To je způsobeno zvýšením interakcí mezi částicemi při nízké vlhkosti, při vyšší vlhkosti dochází ke snížení těchto interakcí, protože více vody mezi částicemi snižuje tření. Dále se plastická energie zvyšovala při zvýšení rychlosti lisování.



Obr. 5: Vztah mezi vlhkostí, rychlostí lisování a plastickou energií ibuprofenu

Elastická energie se naopak při zvýšení vlhkosti na 2,5 % w/w snižovala, a to díky vytvoření filmu okolo částic, a při vyšší vlhkosti rostla kvůli snížení interakcí mezi částicemi.



Obr. 6: Vztah mezi vlhkostí, rychlostí komprese a elastickou energií ibuprofenu

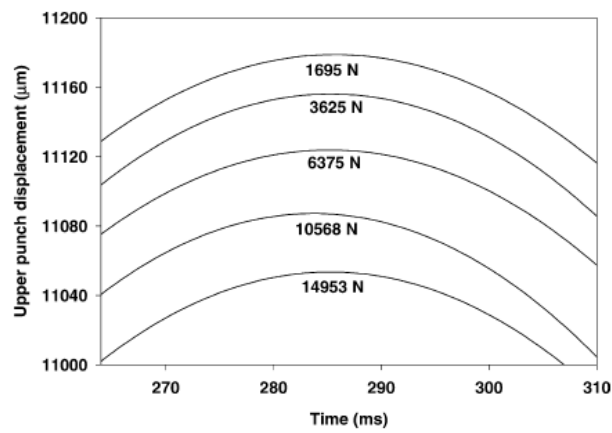
Ze studie vyplynulo, že energie lisování jsou výrazně závislé na vlhkosti tabletoviny a rychlosti lisování. Dále vlhkost ovlivňuje sílu potřebnou k vysunutí tablety po vylisování.

Studiem chování farmaceutických prášků při lisování dle záznamu síla-dráha se též zabývali autoři Antikainen a Yliruusi (19). Zkoumanými pomocnými látkami byl monohydrát α -laktosy, dva druhy mikrokrytalické celulosy Avicel PH-101 a Avicel PH-200, kukuřičný škrob a fosforečnan vápenatý. Jako mazadlo byl použit magnesium-stearát. Tablety byly lisovány na výstředníkovém tabletovacím lisu.

Měření síly ve výstředníkovém tabletovacím lisu je velmi citlivé a přesné, zachytí se i změny síly nižší než 0,1 %. Horší je to s měřením dráhy horního lisovacího trnu, kdy je přesnost více jak 10 μ m. Při konstantní rychlosti lisování se dráha horního lisovacího trnu jako funkce času v oblasti maxima použité síly podobá parabole. Tvar záznamu síla-dráha je ovlivněn vlastnostmi lisovaného materiálu, typem tabletovacího

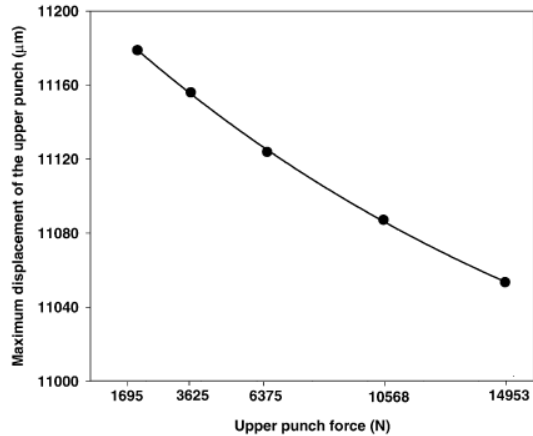
stroje a jeho nastavením. Proto musí být nastavení lisu konstantní, aby byly jednotlivé křivky síla-dráha různých pomocných látek porovnatelné.

V této studii byla matrice plněna ručně, což umožnilo konstantní nastavení přístroje při všech lisováních, a tvar křivky síla-dráha byl proto ovlivněn pouze vlastnostmi studovaného materiálu. Síla komprese byla odvislá od množství lisovaného materiálu. Pokud bylo zvýšeno množství tabletoviny v matrici, byla zvýšena i lisovací síla. Dle obrázku je zřejmé, že maximum dráhy horního trnu se snižuje při zvyšování kompresní síly, a to díky dalším deformacím v přístroji.



Obr. 7: Dráha horního lisovacího trnu jako funkce času při pěti lisovacích silách

Na dalším obrázku jsou zachyceny stejné hodnoty maxim dráhy horního trnu v závislosti na lisovací síle. Toto maximum exponenciálně klesá v závislosti na snižující se lisovací síle.

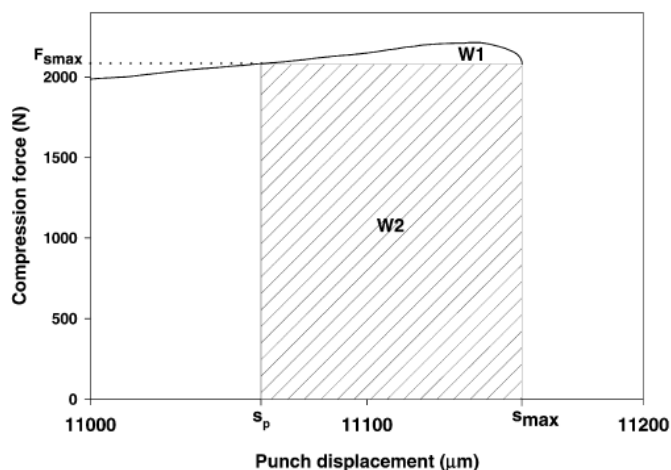


Obr. 8. Maxima dráhy horního trnu jako funkce lisovací síly

Při lisování se částice deformují jak plasticky, tak elasticky, dále dochází i k jejich drcení. Plasticita je časově závislý jev, drcení závisí na lisovacím tlaku. Maximálního lisovacího tlaku je dosaženo před maximem dráhy trnu. Ze záznamu síla-dráha se zjistil faktor plasticity (PF), který se vypočítal jako poměr dvou ploch pod křivkou (práce) dle vzorce:

$$PF = \frac{W_1}{W_1 + W_2} \times 100 \quad [\%],$$

kde W_1 odpovídá ploše podléhající stresové relaxaci ve fázi komprese a W_2 je plocha, která zůstává pod plochou W_1 v oblasti křivky síla-dráha.

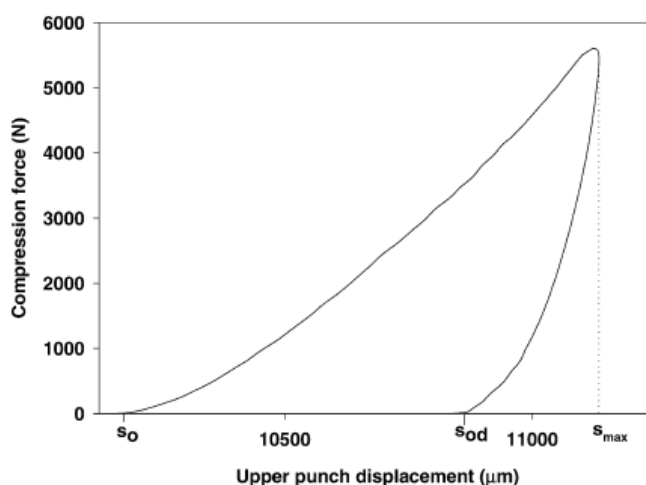


Obr. 9: Záznam síla-dráha poblíž maximální síly

Vzhledem ke stejné tloušťce tablet a rychlosti lisování u všech použitých materiálů je možné vzájemně porovnat elastické vlastnosti různých prášků. K tomu nám slouží faktor elasticity, který se vypočte podle vzorce:

$$EF = \frac{s_{max} - s_{od}}{s_{max} - s_0} \times 100 \quad [\%],$$

kde s_{max} je maximální dráha lisovacího trnu, s_0 dráha horního trnu, kdy je poprvé zaznamenána síla, s_{od} dráha horního trnu při dekompresní fázi, kdy síla klesla na nulu.



Obr. 10: Záznam síla dráha a hodnoty potřebné k výpočtu faktoru elasticity

Faktory plasticity a elasticity jsou závislé na použitém tlaku, v této studii se zkoumaly při tlacích v rozmezí 50 – 250 MPa, které jsou běžně používané při lisování tablet. Hodnoty faktoru plasticity se u všech materiálů při zvyšování tlaku exponenciálně snižují. Faktor plasticity jako funkce tlaku lze vyjádřit rovnicí:

$$PF(P) = Pl \times e^{-v_p \times P} \quad [\%],$$

kde Pl je teoretická maximální hodnota plasticity při nulovém tlaku, v_p rychlost, jakou klesá plasticita s rostoucím lisovacím tlakem.

Závislost elastického faktoru na lisovacím tlaku je popsána rovnicí, kde se kombinuje exponenciální (0 pro laktosu a fosforečnan vápenatý) a lineární funkce.

$$EF(P) = El_1 \times e^{-v_{deg} \times P} + v_{incr} \times P + El_0 \quad [\%]$$

$El_0 + El_1$ je teoretická elasticita při nulovém tlaku, v_{deg} rychlost, jakou klesá elasticita s klesajícím lisovacím tlakem, v_{incr} rychlost, jakou elasticita roste s vysokým lisovacím tlakem. Hodnoty elastického faktoru pro mikrokrytalickou celulosu a kukuřičný škrob zprvu exponenciálně klesají, po dosažení minima se lineárně zvyšují se zvyšujícím se tlakem lisování. U laktosu a fosforečnanu vápenatého byla pozorována pouze lineární fáze.

Při snížení lisovacího tlaku k nule se faktor plasticity blíží maximu, při zvýšení tlaku se naopak hodnoty faktoru plasticity blíží k nule. Z výsledků je patrné, že nejméně plastickým materiálem při nízkých lisovacích tlacích je fosforečnan vápenatý, ostatní látky mají faktory plasticity vysoké. Při zvýšení tlaku ale u laktosu dochází k drcení částic. Nejlepší plasticitu vykazuje Avicel PH-101, a to i při vysokých tlacích. Pravděpodobně kvůli vzduchu v tabletách se u mikrokrytalické celulosy a kukuřičného škrobu nejprve elasticita snižuje a poté zvyšuje. U těchto materiálů je vysoké riziko víčkování tablet při lisování na vysokorychlostním rotačním tabletovacím stroji. Vzduch v tabletách zůstává i při nízkém lisovacím tlaku. Nejnížší hodnoty elasticity u Avicelu PH-101 byly naměřeny při lisovacím tlaku 89,3 MPa, u Avicelu PH-200 při tlaku 90,8 MPa (aby byly tablety pevné, musí se lisovat při nízkých tlacích) a u kukuřičného škrobu při 167,6 MPa, který měl ze všech materiálů elasticitu nejvyšší. Jediný kukuřičný škrob netvoří pevné tablety při tlacích nižších než 78 MPa. U laktosu s rostoucím tlakem lineárně rostla i elasticita, a to nejrychleji ze všech studovaných materiálů. Tato metoda umožňuje porovnání parametrů u různých materiálů, a to především plasticitu, elasticitu a fragmentaci.

V. Velasco et al. (20) zkoumali vliv lubrikantů na křivku síla-dráha při lisování různých maltodextrinů. Získané energetické parametry byly studovány v závislosti na třech různých typech mazadla a dalších podmínkách lisování (koncentrace lubrikantu,

doba míchání, lisovací tlak). Pro přímé lisování byly použity dvě pomocné látky Maltrin M 150 a Maltrin M 510, k nim bylo přidána mazadlo magnesium-stearát, PRUV (stearyl fumarát sodný) nebo PRECIROL (glycerylpalmitostearát). Maltodextriny byly míseny se třemi koncentracemi lubrikantu (0,5; 1 a 2%) a ve dvou různých časech (2 a 10 minut). Tablety byly lisovány při třech různých tlacích (50, 100 a 200 MPa). Pro lepší orientaci byly vzorky (pro každé mazadlo zvlášť) označeny takto: vzorek A (koncentrace mazadla 0,5%; doba mísení 2 minuty), B (0,5%; 10 min), C (1%; 2 min), D (1%; 10 min), E (2%; 2min), F (2%; 10 min). Dále se ještě rozlišily podle lisovacího tlaku: 1 (200 MPa), 2 (100 MPa) a 3 (50 MPa). Vznikly tedy vzorky s označením A1, A2, A3, B1, B2, B3, atd., a to pro každý typ maltodextrinu a mazadla. Data byla analyzována studentovým t-testem a analýzou odchylek ANOVA.

Energie uvolněná z tablety po vylisování z důvodu elastické deformace (E_3) byla u obou maltodextrinů prakticky shodná, nebyl zde žádný statisticky významný rozdíl. Tablety s M 510 vykazovaly o něco menší tření než M 150. Ani u hodnoty E_2 vypočítané jako rozdíl energie potřebné k lisování a energie expanzní (E_3) nebyly mezi oběma maltodextriny výraznější rozdíly. I plasticita byla u obou dextrinů velmi podobná (rozdíly vymizí po přidání lubrikantu). Bez přidání lubrikantů mohl být vylisován pouze M 510 vzhledem k vysokému tření a adhezi maltodextrinu M 150. Přidáním lubrikantu došlo ke snížení E_2 , což bylo způsobeno nižším třením a nižší energií potřebnou na lisování. Všechna mazadla zvýšili expanzní energii. Nejnižší expanzní energie a tření vykazoval u M 510 lubrikant PRUV a magnesium-stearát a u M 150 magnesium-stearát. U PRECIROLu byla naměřena nižší E_2 než u ostatních lubrikantů. Bylo zjištěno, že PRECIROL je složen z malých částic, které obsadí více místa mezi částicemi maltodextrinu. Efekt koncentrace a doby míchání byl variabilní a odlišný u obou maltodextrinů. Energie E_2 a E_3 se zvyšovala s rostoucím lisovacím tlakem.

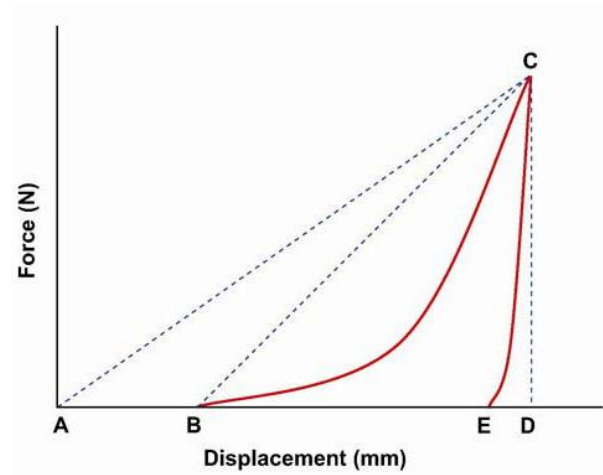
Z výsledků studie je patrné, že u směsi maltodextrinu M 150 a stearanu hořečnatého byla nejvyšší hodnota energie E_3 u vzorku D1 a nejnižší u F3, hodnota E_2 nejvyšší taktéž u D1 a nejnižší u C3. U maltodextrinu M 510 ve směsi se stearanem hořečnatým byly nejvyšší hodnoty E_3 u D1, nejnižší A3 a energie E_2 nejvyšší u A1, nejnižší u F3.

U kombinace maltodextrinu M 150 a kluzné látky PRUV vykazoval nejvyšší hodnotu E_3 vzorek D1 a nejnižší A3, hodnoty E_2 byly nejvyšší u A1 a nejnižší u F3. U maltodextrinu M 510 byla nejvyšší hodnota expanzní energie u F1 a nejnižší u D3, nejvyšší E_2 měl B1 a nejnižší B3.

U PRECIROLu s M 150 byla nejvyšší hodnota E_3 a E_2 u vzorku A1, nejnižší u F3. M 510 měl nejvyšší energii E_3 u vzorku D1, nejnižší u E_3 a hodnoty E_2 nejvyšší u A1, nejnižší A3.

Autoři Patel, Kaushal a Bansal (21) zkoumali lubrikační vlastnosti dvou typů stearanu hořečnatého ve směsi s dihydrátem fosforečnanu vápenatého (DCP; křehký, náchylný k fragmentaci) a mikrokrystalickou celulosou (Avicel PH102, MCC; plastický materiál). Tablety byly lisovány na rotačním tabletovacím lisu. Byly studovány tabletoviny připravené při třech různých dobách mísení (10, 20 a 30 minut) a lisované třemi různými rychlostmi (10,7; 13,8 a 17,5 otáček / min). Směs byla připravena z 92 % DCP a 8 % MCC, koncentrace stearanu hořečnatého byla 0,2% (w/w). Byl studován záznam síla-dráha, síla čas a vysunutí tablety.

Lisovací proces byl hodnocen dle křivky síla-dráha pomocí energií lisování. Oblast ACD popisuje energii lisování (mechanická energie, ME), oblast BCD energii lisování bez počáteční fáze zhušťování částic (teoretická energie, ThE), křivka BCD celkovou energii (bez fáze zhušťování částic a tření mezi nimi, TE), křivka BCB energii tření (tření mezi částicemi a mezi částicemi a stěnou matrice), křivka CDE elastickou energii (uvolněná po vylisování tablety) a křivka BCE energii plastickou.



Obr. 11: Obecný záznam síla-dráha

První fáze lisování (přeskupování částic při nízkém tlaku) může být popsána pomocí indexu zhušťování (PI ; transformace mechanické energie v energii teoretickou) a indexu tření (FI ; transformace energie teoretické v energii celkovou):

$$PI = 1 - \frac{ThE}{ME} \quad [J]$$

$$FI = 1 - \frac{TE}{ThE} \quad [J].$$

Při zhušťování částic hrají lubrikanty důležitou roli, což se projevuje změnami v hodnotách PI , FI a PE (energie zhušťování). Hodnoty PI se u obou vzorků stearanu hořečnatého zvyšovaly se zvyšující se dobou mísení (u prvního vzorku byly hodnoty vyšší). PI vyjadřuje schopnost zhušťování za vlivu tření mezi částicemi a tření v matici při nízkých tlacích lisování. FI představuje součet těchto druhů tření. Oblast ABC ze záznamu síla-dráha odpovídá energii zhušťování. Hodnoty FI a PE klesaly s vyšší dobou mísení (pokles nižší u prvního vzorku). Rozdíly v hodnotách FI a PE byly u obou vzorků patrné při době mísení 20 a 30 minut. Podle zjištěných hodnot má lepší vlastnosti první vzorek.

Lepší lubrikační vlastnosti prvního vzorku též naznačuje menší plocha pod křivkou v záznamu síla-čas. U obou vzorků se tato plocha snižovala s rostoucí dobou mísení. Též i poslední část studie (porovnání sil potřebných pro vysunutí tablety po

vylisování) ukázala lepší lubrikační schopnost prvního vzorku stearanu hořečnatého. Nižší hodnoty síly k vysunutí tablety byly způsobeny vyšší rychlostí tabletování a delší dobou mísení.

Rozdíl v lubrikačních vlastnostech obou vzorků je možné přičíst rozdílným vlastnostem částic jednotlivých typů stearanu hořečnatého.

Vlivem kompresního tlaku na lisovací proces se zabývali Lahrib a Wells (22). Byla studována směs těchto dvou látek: polyethylenglykol (PEG 10000; plastický materiál) a dihydrát fosforečnanu vápenatého (Emcompress, DCP; křehký materiál). Bylo připraveno několik směsí o různých koncentracích obou složek (DCP/PEG: 0/100, 20/80, 40/60, 60/40, 80/20, 100/0; %, w/w). Tablety se lisovaly na vysokorychlostním lisovacím stroji různými tlaky (41, 82, 123 a 164 MPa).

Čistý PEG má mnohem nižší porozitu než čistý DCP nebo jejich směs. Je vysoce plastický a přidáním do směsí může zlepšit lisovatelnost. Pevnost tablety v tahu se zvyšuje s přidáním PEGu (maxima dosahuje mezi 40 – 80 % PEG ve směsi při lisování maximálním tlakem). Se zvyšujícím se tlakem v rozmezí 41 – 82 MPa se u PEGu zvyšovala pevnost v tahu, při vyšších tlacích bylo méně výrazné. Vyšší koncentrace PEGu umožňuje lisovat menšími tlaky, a tím se snižuje opotřebení lisu.

Celková energie zahrnuje tření v matrici, plastickou a elastickou energii a energii potřebnou k vytvoření vazeb mezi částicemi. Tato energie se zvyšuje se zvýšením lisovacího tlaku. S obsahem PEGu se při nižších lisovacích tlacích celková energie zvyšuje. Většina energie byla využita pro deformaci tablety a vytvoření vazeb, což se odráží v nízké elastické a vyšší plastické energii. V grafu závislosti pevnosti v tahu na lisovacím tlaku se křivky jednotlivých směsí protínají při tlaku 105 MPa, kdy začínají převládat vlastnosti DCP. DCP je odolnější při zhušťování než PEG, proto jsou pro jeho lisování potřebné větší tlaky a energie. Při lisování se zvyšuje teplota uvnitř tablety, čímž se zvyšuje i plasticita a stresová relaxace a snižuje elasticita. Zvýšením lisovacího tlaku u DCP dochází ke zvýšení počtu křehkých vazeb uvnitř tablety. I když je kontaktní plocha větší než u PEGu, množství energie, která se podílí na vzniku vazeb,

je menší, tudíž jsou vazby mezi částicemi křehčí a tablety mají nižší pevnost. Plastická energie se zvyšuje s obsahem PEG, zvláště při lisovacích tlacích 41 a 82 MPa a tvoří pevné tablety. U DCP je plastická energie nejvyšší při tlacích 164 MPa. Bylo zjištěno, že při lisování tablet s velkým obsahem DCP bylo spotřebováno hodně energie, ale nevznikaly dostatečně pevné tablety. Nejlepší tablety byly vylisovány ze směsi 80 % PEG/20 % DCP, kdy při použití malých energií vznikaly dostatečně pevné tablety.

2.3 Úkol práce

V souvislosti s řešením problematiky teorie lisování tablet byl hlavní úkol této práce rozdělen na tyto dílčí úkoly:

- hodnocení šarží přípravku simvastatin pomocí analýzy odlehých hodnot
- hodnocení šarží přípravku simvastatin pomocí metody analýzy průměru pro jeden faktor
- hodnocení šarží přípravku simvastatin pomocí metody analýzy průměru pro dva faktory
- určení možných důvodů odchýlných hodnot u studovaných šarží

3. Experimentální část

3.1 Použité suroviny

Simvastatin různé šarže

Výrobce: Teva

Vzhled: bílý krystalický prášek

Vzorek A: Simvastatin USP 40 mg tabletovina

šarže: 6P202050, datum odběru: 19. 2. 2012

Vzorek B: Simvastatin 40 mg

šarže: 6P202088 – 1980983, datum odběru: 15. 2. 2012

Vzorek C: Simvastatin USP 40 mg

šarže: 6P202090 – 1980985, datum odběru: 16. 2. 2012

Vzorek D: Simvastatin USP 40 mg

šarže: 6P202091 – 1980986, datum odběru: 16. 2. 2012

Vzorek E: Simvastatin 40 mg

šarže: 6P202092, datum odběru: 17. 2. 2012

Vzorek F: Simvastatin 40 mg tabletovina z filomatiku

šarže: 6P202093, datum odběru: 17. 2. 2012

Vzorek G: Simvastatin 40 mg směsný vzorek tabletoviny z filomatiku

šarže: 6P202110, datum odběru: 18. 2. 2012

Vzorek H: Simvastatin 40 mg tabletovina z filomatiku

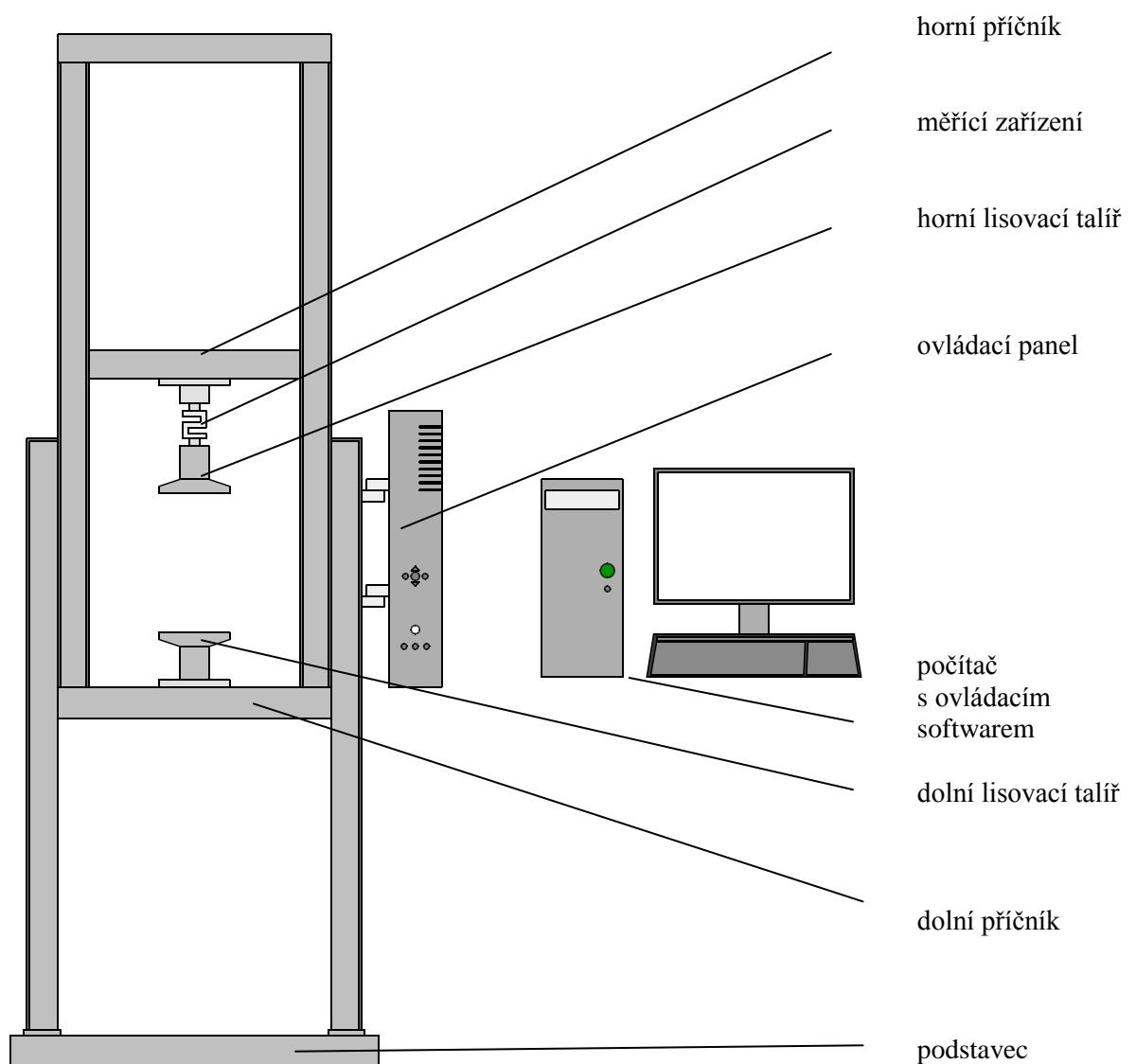
šarže: 6P202113, datum odběru: 19. 2. 2012

3.2 Použité přístroje a zařízení

Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, Německo

Popis: Zařízení testuje materiály v tlaku a tahu v rozsahu síly 0 – 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou a vzdálenosti čelistí. Přístroj lze využít pro lisování tablet či pro měření jejich pevnosti. Je připojen k počítači a ovládá se prostřednictvím programu testXpert.



Obr. 12: Přístroj T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Lisovací přípravek

Výrobce: Machine Factory Group Adamus HT, Štětín, Polsko

Popis: Skládá se z dvoudílného pláště, matrice, dolního a horního lisovacího trnu.

Analytické váhy HR-120 A&D Company

Výrobce: A&D Company, Japonsko

Popis: Lze navážít vzorek v rozmezí 10 mg až 120g s přesností 0,0001 g.

3.3 Postup práce

3.3.1 Příprava tablet

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím přístroji T1 – FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (Zwick GmbH&Co, Ulm, Německo) pomocí matrice Adamus HT, kdy byl do jejího těla nejprve zasunut spodní lisovací trn, ten byl poté zajištěn fixovací částí. Dále byl do matrice přenesen kvantitativně vzorek o hmotnosti 0,500 g s přesností navážky ± 5 mg. Vzorek byl pak mírně sklepán a následně byl zasunut horní lisovací trn. Takto kompletní matrice byla vložena mezi lisovací čelisti přístroje T1 – FRO 50. V připojeném počítači byly v programu testXpert nastaveny parametry lisování: předzatížení 2 N, rychlost předzatížení 2 mm/s, rychlost cyklu 2 mm/s a postupně i lisovací tlaky 5, 10 a 15 kN. Po uvedení přístroje do chodu se horní čelist lisu pohybovala směrem dolů až k matrici, kdy proběhlo slisování tablety příslušným lisovacím tlakem na výšku 13 mm. Poté se horní čelist automaticky vrátila zpět do původní polohy. Následně byla vybrána matrice s vylisovanou tabletou, oddělena fixační část spodního lisovacího trnu a vytlačen spodní lisovací trn a vylisovaná tableta.

Nejprve bylo ze vzorku A vylisováno 10 tablet silou 5 kN, pak 10 tablet silou 10 kN a dalších 10 tablet silou 15 kN. Tímto způsobem to probíhalo i u ostatních vzorků tabletoviny.

Výsledky měření jsou zachyceny v části Tabulky a grafy. Příklad protokolu je na obrázku číslo 13.

Zk. parametry:

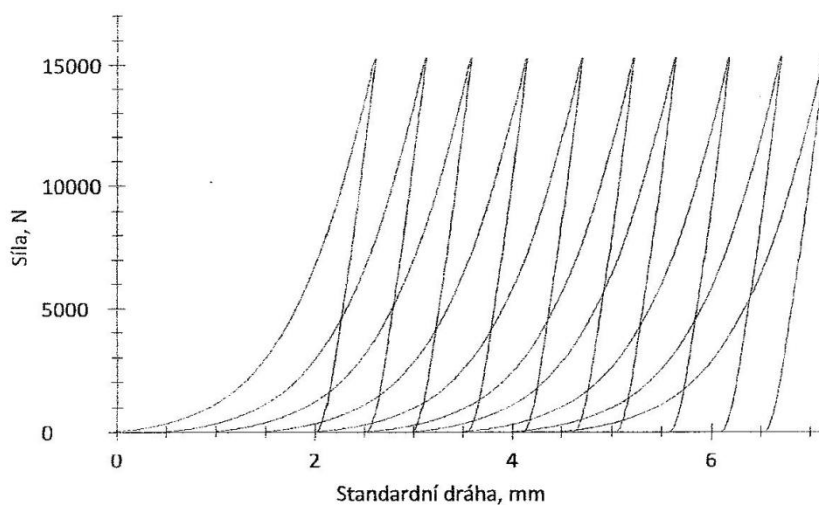
Zákazník :
Zkouše(a) : Adéla Havelková

Materiál : Sířvastatin A 15kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
1	15312,52	9,735	6,438	3,807	19,98	10,25	48,72	62,84	2,26	2,85
2	15297,16	9,800	6,442	3,798	20,04	10,24	48,90	62,91	2,26	2,86
3	15319,68	9,541	6,439	3,809	19,79	10,25	48,21	62,83	2,26	2,85
4	15323,80	9,974	6,498	3,785	20,26	10,28	49,24	63,19	2,27	2,87
5	15304,16	10,415	6,477	3,805	20,70	10,28	50,32	63,00	2,26	2,87
6	15314,82	10,569	6,492	3,807	20,87	10,30	50,65	63,04	2,26	2,86
7	15331,72	9,966	6,504	3,799	20,27	10,30	49,17	63,13	2,26	2,86
8	15323,84	10,295	6,497	3,801	20,59	10,30	49,99	63,09	2,25	2,86
9	15332,68	10,455	6,510	3,794	20,76	10,30	50,36	63,18	2,26	2,86
10	15315,47	9,950	6,483	3,825	20,26	10,31	49,12	62,89	2,25	2,85

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	Elis Nm	EP %	PI %	h při Fmax mm	h při odlehčení mm
x	15317,58	10,070	6,478	3,803	20,35	10,28	49,47	63,01	2,26	2,86
s	11,28	0,344	0,028	0,011	0,36	0,03	0,81	0,14	0,01	0,01
v	0,07	3,42	0,43	0,28	1,78	0,26	1,64	0,22	0,27	0,23

Obr. 13: Příklad protokolu

3.3.2 Výpočet energií ze záznamu síla – dráha

Počítačový program testXpert zaznamenával u každé tablety lisovací proces prostřednictvím záznamu síla-dráha a poskytl nám jednotlivé typy energií. Šlo o energii spotřebovanou na tření E_1 , energii akumulovanou tabletou po vylisování E_2 (plastická energie) a energii uvolněnou během lisování E_3 (elastická energie). Dalším důležitým parametrem byla energie lisování E_{lis} , což je součet energie akumulované tabletou při lisování a energie uvolněné během lisování $E_2 + E_3$, a plasticita Pl , která je spočítaná dle vzorce:

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \times 100 \quad [\%].$$

3.3.3 Statistické metody

Počítačový program testXpert statisticky zpracoval jednotlivé hodnoty energií a plasticity ihned při lisování tablet. Jednotlivé průměrné hodnoty energií a plasticity se směrodatnými odchylkami pro každou tabletovinu a tlak byly zaneseny do tabulky.

Vyhodnocení těchto dat se provedlo třemi analytickými metodami – metodou odlehlých hodnot (Dixonovým testem extrémních odchylek), metodou analýzy průměru pro jeden faktor a metodou analýzy průměru pro dva faktory (analýzou průměrů dle Otta).

1) Metoda odlehlých hodnot (23)

Nejprve jsme dle velikosti (vzestupně) seřadili naměřené hodnoty jednotlivých energií a plasticity pro každou lisovací sílu. Pro každý parametr (E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} a Pl) jsme tedy získaly tři řady seřazených hodnot. Pokud jsme měli podezření na zatížení hrubou chybou u největšího prvku souboru (x_n), postupovali jsme dle rovnice:

$$Q_n = \frac{x_n - x_{n-1}}{x_n - x_1}$$

Bylo-li toto podezření u prvku nejmenšího (x_1), počítali jsme pomocí rovnice:

$$Q_1 = \frac{x_2 - x_1}{x_n - x_1}$$

Zjištěné vypočítané hodnoty testovacích kritérií (Q_n , Q_l) jsme srovnali s kritickou hodnotou v tabulce, která byla nalezena dle zvolené hladiny významnosti ($p = 0,01$) a počtu prvků v souboru ($n = 8$). V tomto případě to byla hodnota **0,590**. Pokud byla vypočítaná hodnota vyšší než hodnota z tabulky, prvek byl ze souboru vyloučen (byl zatížen hrubou chybou).

2) Metoda analýzy průměru pro 1 faktor

Z průměrných hodnot směrodatných odchylek (\bar{s}) byly vypočítány regulační meze (pro hladinu významnosti 0,05) pro každý lisovací tlak u každého parametru dle následující rovnice, kde \bar{x} je průměr směrodatných odchylek, který je v grafech (grafy č. 1 – 15) vyznačen jako střed regulačních diagramů:

$$RM = \bar{x} \pm \frac{\bar{s}}{\sqrt{10}} \times 2,56$$

3) Metoda analýzy průměru pro 2 faktory (24)

Pro každý parametr (E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl) jsme vypočítali průměrnou hodnotu parametru a příslušnou průměrnou směrodatnou odchylku pro každou šarži (u každé šarže průměr z hodnot získaných při lisovacím tlaku 5, 10 a 15 kN) a každý lisovací tlak (u každého tlaku průměr z hodnot získaných u jednotlivých šarží). Poté jsme vypočítali celkovou průměrnou hodnotu X a celkovou průměrnou hodnotu směrodatné odchylky S pro každý parametr. Z těchto celkových průměrných hodnot jsme zjistili regulační meze (grafy č. 16 – 20).

Regulační meze pro jednotlivé šarže (RM_{ξ}) jsme vypočítali podle vzorce:

$$RM_{\xi} = X \pm \frac{S}{\sqrt{30}} \times 2,65$$

Regulační meze pro lisovací tlaky (RM_{LT}) jsme vypočítali dle vzorce:

$$RM_{LT} = X \pm \frac{S}{\sqrt{80}} \times 1,95$$

Výsledky metod jsou shrnuty v části Tabulky a grafy.

4. Tabulky a grafy

4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

DRM	dolní regulační mez
E_1	energie spotřebovaná na tření [J]
E_2	plastická energie (energie akumulovaná tabletou po vylisování) [J]
E_3	elastická energie (energie uvolněná z tablety po vylisování) [J]
E_{lis}	energie spotřebovaná na vylisování tablety (součet energií E_2 a E_3) [J]
HRM	horní regulační mez
Pl	plasticita [%]
s	směrodatná odchylka jednotlivých parametrů pro jednotlivé šarže a tlaky
X	celková průměrná hodnota určitého parametru
x	aritmetický průměr jednotlivých parametrů vypočítaný z 10 tablet pro jednotlivé šarže a tlaky
↑	zvýšená odchylná hodnota (statisticky významná odchylka)
↓	snížená odchylná hodnota (statisticky významná odchylka)

4.2 Tabulky

Tab. 1: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 5 kN

šarže A					
Tableta č.	E_1 [J]	E_2 [J]	E_3 [J]	E_{lis} [J]	PI [%]
1	2,027	2,247	0,526	2,770	81,040
2	2,231	2,274	0,521	2,780	81,350
3	2,137	2,249	0,520	2,770	81,240
4	2,091	2,248	0,520	2,770	81,210
5	2,240	2,258	0,515	2,770	81,430
6	2,024	2,233	0,519	2,750	81,140
7	2,130	2,260	0,518	2,780	81,360
8	2,135	2,262	0,519	2,780	81,340
9	2,202	2,256	0,517	2,770	81,360
10	2,014	2,248	0,518	2,770	81,250

Tab. 2: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 5 kN

šarže B					
Tableta č.	E_1 [J]	E_2 [J]	E_3 [J]	E_{lis} [J]	PI [%]
1	2,105	2,166	0,527	2,690	80,430
2	2,007	2,166	0,529	2,690	80,380
3	1,968	2,149	0,537	2,690	80,020
4	1,944	2,168	0,524	2,690	80,540
5	1,995	2,179	0,523	2,700	80,660
6	1,860	2,166	0,518	2,680	80,700
7	1,958	2,178	0,526	2,700	80,540
8	2,066	2,181	0,523	2,700	80,670
9	1,946	2,166	0,525	2,690	80,480
10	1,913	2,167	0,522	2,690	80,590

Tab. 3: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 5 kN

šarže C					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	PI
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	1,714	2,146	0,517	2,660	80,570
2	1,896	2,201	0,542	2,740	80,250
3	2,063	2,213	0,541	2,750	80,350
4	2,054	2,205	0,523	2,730	80,830
5	1,965	2,196	0,529	2,720	80,590
6	1,859	2,206	0,524	2,730	80,800
7	1,997	2,198	0,520	2,720	80,860
8	1,944	2,199	0,519	2,720	80,890
9	1,857	2,180	0,519	2,700	80,790
10	1,864	2,215	0,522	2,740	80,930

Tab. 4: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 5 kN

šarže D					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	PI
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	2,518	2,250	0,524	2,770	81,110
2	2,263	2,225	0,520	2,750	81,060
3	2,035	2,198	0,532	2,730	80,500
4	1,999	2,199	0,525	2,720	80,720
5	2,081	2,214	0,528	2,740	80,760
6	1,912	2,203	0,519	2,720	80,930
7	2,155	2,220	0,524	2,740	80,890
8	2,104	2,203	0,531	2,730	80,570
9	2,246	2,225	0,523	2,750	80,970
10	2,265	2,244	0,529	2,770	80,920

Tab. 5: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 5 kN

šarže E					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	PI
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	2,112	2,031	0,524	2,560	79,480
2	1,948	2,005	0,524	2,530	79,270
3	1,955	1,989	0,540	2,530	78,640
4	1,810	1,993	0,525	2,520	79,140
5	1,631	1,981	0,529	2,510	78,930
6	1,695	1,977	0,526	2,500	79,000
7	1,759	2,002	0,536	2,540	78,880
8	1,866	2,014	0,527	2,540	79,260
9	1,680	2,012	0,527	2,540	79,250
10	1,674	2,011	0,534	2,540	79,020

Tab. 6: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 5 kN

šarže F					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	PI
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	1,911	2,161	0,534	2,690	80,190
2	1,922	2,157	0,531	2,690	80,250
3	1,992	2,178	0,526	2,700	80,540
4	2,119	2,169	0,532	2,700	80,290
5	1,885	2,156	0,534	2,690	80,150
6	2,125	2,176	0,523	2,700	80,630
7	2,041	2,164	0,528	2,690	80,400
8	1,900	2,169	0,525	2,690	80,510
9	2,006	2,174	0,525	2,700	80,560
10	2,188	2,183	0,526	2,710	80,590

Tab. 7: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 5 kN

šarže G					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	PI
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	2,224	1,634	0,538	2,170	75,230
2	1,779	1,594	0,532	2,130	74,970
3	2,106	1,627	0,532	2,160	75,360
4	1,829	1,580	0,530	2,110	74,880
5	2,158	1,652	0,533	2,190	75,600
6	2,744	1,690	0,534	2,220	75,990
7	2,285	1,646	0,532	2,180	75,560
8	2,023	1,637	0,537	2,170	75,320
9	2,178	1,640	0,534	2,170	75,430
10	2,592	1,696	0,541	2,240	75,830

Tab. 8: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 5 kN

šarže H					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	PI
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	1,916	2,020	0,530	2,550	79,220
2	1,688	1,986	0,521	2,510	79,220
3	1,752	2,003	0,525	2,530	79,230
4	1,674	2,009	0,526	2,540	79,260
5	1,582	1,981	0,519	2,500	79,250
6	1,723	1,992	0,526	2,520	79,120
7	1,655	2,006	0,521	2,530	79,380
8	1,791	2,007	0,522	2,530	79,370
9	2,159	2,034	0,521	2,550	79,610
10	1,806	2,025	0,518	2,540	79,650

Tab. 9: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 10 kN

šarže A					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	PI
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	6,743	4,525	1,816	6,340	71,360
2	5,916	4,470	1,809	6,280	71,190
3	5,746	4,476	1,805	6,280	71,260
4	5,718	4,495	1,800	6,300	71,410
5	5,572	4,436	1,804	6,240	71,090
6	5,740	4,470	1,802	6,270	71,260
7	5,496	4,498	1,799	6,300	71,430
8	5,532	4,475	1,809	6,280	71,210
9	5,607	4,475	1,799	6,270	71,330
10	5,702	4,495	1,799	6,290	71,420

Tab. 10: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 10 kN

šarže B					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	PI
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	5,604	4,396	1,802	6,200	70,920
2	5,269	4,368	1,790	6,160	70,940
3	5,403	4,371	1,808	6,180	70,740
4	5,276	4,346	1,807	6,150	70,630
5	5,771	4,397	1,794	6,190	71,020
6	5,568	4,393	1,817	6,210	70,740
7	5,472	4,392	1,807	6,200	70,850
8	5,664	4,390	1,826	6,220	70,620
9	5,281	4,392	1,798	6,190	70,950
10	5,335	4,358	1,811	6,170	70,650

Tab. 11: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 10 kN

šarže C					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	5,403	4,367	1,818	6,190	70,600
2	5,534	4,423	1,799	6,220	71,090
3	5,132	4,410	1,791	6,200	71,120
4	5,205	4,387	1,812	6,200	70,770
5	5,548	4,432	1,817	6,250	70,920
6	5,622	4,406	1,808	6,210	70,910
7	5,712	4,459	1,809	6,270	71,150
8	6,095	4,479	1,805	6,280	71,280
9	5,441	4,405	1,813	6,220	70,840
10	5,952	4,446	1,831	6,280	70,830

Tab. 12: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 10 kN

šarže D					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	5,794	4,421	1,806	6,230	71,000
2	5,702	4,433	1,802	6,240	71,100
3	5,565	4,387	1,808	6,190	70,820
4	5,826	4,417	1,794	6,210	71,120
5	5,843	4,426	1,814	6,240	70,930
6	5,705	4,436	1,805	6,240	71,080
7	5,420	4,411	1,795	6,210	71,080
8	5,634	4,417	1,805	6,220	70,990
9	5,711	4,436	1,800	6,240	71,130
10	5,661	4,422	1,815	6,240	70,900

Tab. 13: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 10 kN

šarže E					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	5,055	4,101	1,816	5,920	69,320
2	4,821	4,076	1,815	5,890	69,190
3	4,769	4,096	1,810	5,910	69,360
4	4,868	4,105	1,814	5,920	69,360
5	5,034	4,110	1,817	5,930	69,340
6	4,883	4,115	1,802	5,920	69,540
7	5,574	4,120	1,835	5,960	69,190
8	4,760	4,093	1,819	5,910	69,230
9	4,972	4,137	1,818	5,950	69,470
10	4,670	4,089	1,820	5,910	69,200

Tab. 14: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 10 kN

šarže F					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	5,235	4,337	1,820	6,160	70,440
2	5,405	4,359	1,821	6,180	70,540
3	5,474	4,359	1,812	6,170	70,630
4	5,612	4,384	1,811	6,190	70,770
5	5,747	4,378	1,813	6,190	70,710
6	5,942	4,403	1,825	6,230	70,690
7	5,347	4,346	1,808	6,150	70,620
8	5,954	4,404	1,824	6,230	70,710
9	6,348	4,382	1,808	6,190	70,790
10	5,499	4,367	1,815	6,180	70,640

Tab. 15: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 10 kN

šarže G					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	6,400	3,653	1,819	5,470	66,760
2	5,714	3,636	1,812	5,450	66,740
3	4,602	3,520	1,829	5,350	65,810
4	6,613	3,648	1,818	5,470	66,740
5	6,181	3,598	1,843	5,440	66,130
6	6,839	3,685	1,812	5,500	67,030
7	5,225	3,634	1,833	5,470	66,480
8	4,765	3,558	1,806	5,360	66,330
9	4,573	3,574	1,808	5,380	66,410
10	4,562	3,569	1,829	5,400	66,110

Tab. 16: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 10 kN

šarže H					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	4,422	4,086	1,805	5,890	69,360
2	4,853	4,164	1,813	5,980	69,670
3	4,514	4,124	1,798	5,920	69,640
4	4,622	4,147	1,793	5,940	69,810
5	5,330	4,149	1,801	5,950	69,740
6	4,923	4,183	1,808	5,990	69,820
7	5,180	4,153	1,803	5,960	69,730
8	5,061	4,184	1,812	6,000	69,780
9	5,550	4,197	1,815	6,010	69,810
10	4,725	4,141	1,806	5,950	69,630

Tab. 17: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 15 kN

šarže A					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	9,735	6,438	3,807	10,250	62,840
2	9,800	6,442	3,798	10,240	62,910
3	9,541	6,439	3,809	10,250	62,830
4	9,974	6,498	3,785	10,280	63,190
5	10,415	6,477	3,805	10,280	63,000
6	10,569	6,492	3,807	10,300	63,040
7	9,966	6,504	3,799	10,300	63,130
8	10,295	6,497	3,801	10,300	63,090
9	10,455	6,510	3,794	10,300	63,180
10	9,950	6,483	3,825	10,310	62,890

Tab. 18: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 15 kN

šarže B					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	10,096	6,411	3,806	10,220	62,750
2	9,970	6,385	3,806	10,190	62,650
3	8,802	6,372	3,797	10,170	62,660
4	9,619	6,433	3,813	10,250	62,780
5	9,371	6,402	3,810	10,210	62,690
6	9,473	6,392	3,808	10,200	62,670
7	9,293	6,417	3,778	10,190	62,940
8	10,148	6,418	3,822	10,240	62,680
9	9,512	6,376	3,806	10,180	62,620
10	9,080	6,425	3,824	10,250	62,690

Tab. 19: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 15 kN

šarže C					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	9,453	6,333	3,811	10,140	62,430
2	9,249	6,394	3,835	10,230	62,510
3	9,746	6,372	3,842	10,210	62,380
4	9,793	6,385	3,800	10,190	62,690
5	9,671	6,420	3,818	10,240	62,710
6	9,381	6,372	3,851	10,220	62,330
7	10,858	6,452	3,855	10,310	62,600
8	10,320	6,430	3,840	10,270	62,610
9	10,054	6,401	3,809	10,210	62,690
10	9,802	6,424	3,811	10,230	62,770

Tab. 20: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 15 kN

šarže D					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	10,082	6,434	3,811	10,240	62,800
2	10,095	6,414	3,825	10,240	62,640
3	10,117	6,423	3,826	10,250	62,670
4	9,974	6,395	3,798	10,190	62,740
5	9,761	6,422	3,807	10,230	62,780
6	9,607	6,418	3,793	10,210	62,850
7	9,839	6,426	3,831	10,260	62,650
8	10,494	6,439	3,778	10,220	63,020
9	9,527	6,386	3,793	10,180	62,740
10	10,499	6,473	3,819	10,290	62,890

Tab. 21: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 15 kN

šarže E					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	8,723	6,027	3,799	9,830	61,340
2	8,528	6,032	3,829	9,860	61,170
3	8,918	6,031	3,823	9,850	61,210
4	9,530	6,053	3,816	9,870	61,330
5	8,742	6,056	3,821	9,880	61,310
6	9,531	6,057	3,840	9,900	61,200
7	9,208	6,062	3,827	9,890	61,300
8	8,516	6,050	3,843	9,890	61,160
9	8,840	6,061	3,811	9,870	61,400
10	8,226	6,038	3,850	9,890	61,060

Tab. 22: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 15 kN

šarže F					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	9,921	6,394	3,856	10,250	62,380
2	10,288	6,353	3,830	10,180	62,390
3	10,001	6,321	3,834	10,150	62,250
4	9,951	6,343	3,834	10,180	62,330
5	9,724	6,331	3,848	10,180	62,190
6	10,116	6,400	3,830	10,230	62,560
7	10,086	6,341	3,822	10,160	62,390
8	9,820	6,338	3,837	10,180	62,290
9	10,403	6,346	3,849	10,190	62,250
10	10,263	6,375	3,831	10,210	62,460

Tab. 23: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 15 kN

šarže G					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	7,523	5,461	3,808	9,270	58,920
2	8,127	5,483	3,837	9,320	58,830
3	7,770	5,454	3,842	9,300	58,670
4	10,646	5,601	3,828	9,430	59,400
5	8,064	5,452	3,819	9,270	58,810
6	9,295	5,544	3,821	9,370	59,200
7	8,147	5,515	3,817	9,330	59,100
8	9,134	5,629	3,877	9,510	59,220
9	8,084	5,508	3,806	9,310	59,140
10	7,873	5,492	3,823	9,320	58,960

Tab. 24: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl u tablet lisovaných při lisovacím tlaku 15 kN

šarže H					
Tableta	E_1	E_2	E_3	E_{lis}	Pl
č.	[J]	[J]	[J]	[J]	[%]
1	8,713	6,119	3,807	9,930	61,650
2	8,371	6,070	3,822	9,890	61,370
3	8,312	6,115	3,847	9,960	61,380
4	9,484	6,152	3,821	9,970	61,690
5	8,963	6,136	3,801	9,940	61,750
6	9,020	6,093	3,851	9,940	61,270
7	8,745	6,120	3,813	9,930	61,610
8	8,606	6,105	3,854	9,960	61,300
9	9,006	6,113	3,797	9,910	61,690
10	9,231	6,116	3,808	9,920	61,630

Tab. 25: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametr E_1 při lisovacích tlacích 5, 10 a 15 kN

E_1			
Lisovací tlak	Šarže	x	s
[kN]		[J]	[J]
5	A	2,123	0,084
	B	1,976	0,071
	C	1,921	0,106
	D	2,158	0,173
	E	1,813	0,156
	F	2,009	0,107
	G	2,192	0,301
	H	1,774	0,164
10	A	5,777	0,361
	B	5,464	0,180
	C	5,564	0,301
	D	5,686	0,127
	E	4,940	0,254
	F	5,656	0,342
	G	5,547	0,912
	H	4,918	0,365
15	A	10,070	0,344
	B	9,537	0,437
	C	9,805	0,417
	D	9,999	0,331
	E	8,876	0,433
	F	10,057	0,216
	G	8,466	0,951
	H	8,845	0,368

Tab. 26: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametr E_2 při lisovacích tlacích 5, 10 a 15 kN

E_2			
Lisovací tlak	Šarže	x	s
[kN]		[J]	[J]
5	A	2,254	0,011
	B	2,169	0,009
	C	2,196	0,020
	D	2,218	0,018
	E	2,002	0,017
	F	2,169	0,009
	G	1,640	0,036
	H	2,006	0,017
10	A	4,482	0,024
	B	4,380	0,018
	C	4,421	0,034
	D	4,421	0,015
	E	4,104	0,017
	F	4,372	0,022
	G	3,608	0,052
	H	4,153	0,032
15	A	6,478	0,028
	B	6,403	0,021
	C	6,398	0,035
	D	6,423	0,024
	E	6,047	0,013
	F	6,354	0,027
	G	5,514	0,061
	H	6,114	0,022

Tab. 27: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametr E_3 při lisovacích tlacích 5, 10 a 15 kN

E_3			
Lisovací tlak	Šarže	x	s
[kN]		[J]	[J]
5	A	0,519	0,003
	B	0,525	0,005
	C	0,526	0,009
	D	0,526	0,005
	E	0,529	0,006
	F	0,528	0,004
	G	0,534	0,003
	H	0,523	0,004
10	A	1,804	0,006
	B	1,806	0,011
	C	1,810	0,011
	D	1,804	0,007
	E	1,817	0,008
	F	1,816	0,006
	G	1,821	0,012
	H	1,805	0,007
15	A	3,803	0,011
	B	3,807	0,013
	C	3,827	0,020
	D	3,808	0,017
	E	3,826	0,015
	F	3,837	0,011
	G	3,828	0,020
	H	3,822	0,021

Tab. 28: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametr E_{lis} při lisovacích tlacích 5, 10 a 15 kN

E_{lis}			
Lisovací tlak	Šarže	x	s
[kN]		[J]	[J]
5	A	2,770	0,010
	B	2,690	0,010
	C	2,720	0,030
	D	2,740	0,020
	E	2,530	0,020
	F	2,700	0,010
	G	2,170	0,040
	H	2,530	0,020
10	A	6,290	0,030
	B	6,190	0,020
	C	6,230	0,040
	D	6,220	0,020
	E	5,920	0,020
	F	6,190	0,030
	G	5,430	0,050
	H	5,960	0,040
15	A	10,280	0,030
	B	10,210	0,030
	C	10,230	0,040
	D	10,230	0,030
	E	9,870	0,020
	F	10,190	0,030
	G	9,340	0,070
	H	9,940	0,020

Tab. 29: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametr PI při lisovacích tlacích 5, 10 a 15 kN

PI			
Lisovací tlak	Šarže	x	s
[kN]		[%]	[%]
5	A	81,270	0,120
	B	80,500	0,200
	C	80,690	0,240
	D	80,840	0,200
	E	79,090	0,240
	F	80,410	0,180
	G	75,420	0,350
	H	79,330	0,170
10	A	71,300	0,110
	B	70,810	0,150
	C	70,950	0,200
	D	71,010	0,100
	E	69,320	0,120
	F	70,650	0,110
	G	66,450	0,370
	H	69,700	0,140
15	A	63,010	0,140
	B	62,710	0,090
	C	62,570	0,150
	D	62,780	0,120
	E	61,250	0,100
	F	62,350	0,110
	G	59,020	0,220
	H	61,530	0,180

Tab. 30: Hodnocení metody odlehlých hodnot (uvedeny pouze odchýlné hodnoty)

		Šarže							
Lisovací tlak [kN]	Parametr	A	B	C	D	E	F	G	H
5	E ₁								
	E ₂							x (0,5901)	
	E ₃								
	E _{lis}							x (0,6000)	
	P1							x (0,6273)	
10	E ₁								
	E ₂								
	E ₃								
	E _{lis}								
	P1							x (0,5918)	
15	E ₁								
	E ₂								
	E ₃								
	E _{lis}								
	P1								

Tab. 31: Hodnocení metody analýzy průměru pro 1 faktor (odchylné hodnoty)

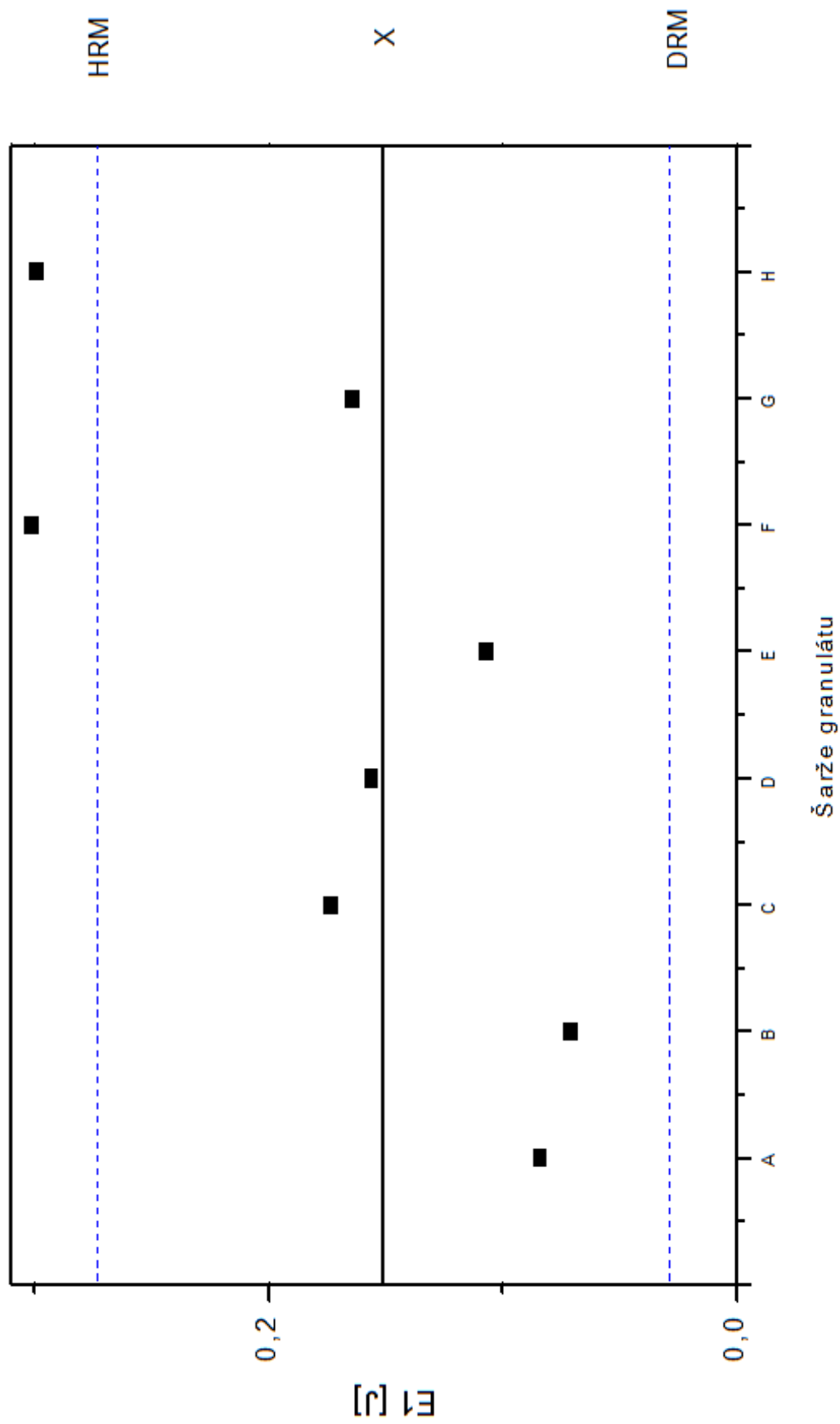
		Šarže							
Lisovací tlak [kN]	Parametr	A	B	C	D	E	F	G	H
5	E ₁						↑		↑
	E ₂							↑	
	E ₃			↑					
	E _{lis}							↑	
	Pl								
10	E ₁							↑	
	E ₂							↑	
	E ₃								
	E _{lis}								
	Pl							↑	
15	E ₁							↑	
	E ₂								
	E ₃								
	E _{lis}							↑	
	Pl								

Tab. 32: Hodnocení metody analýzy průměru pro 2 faktory (odchylné hodnoty)

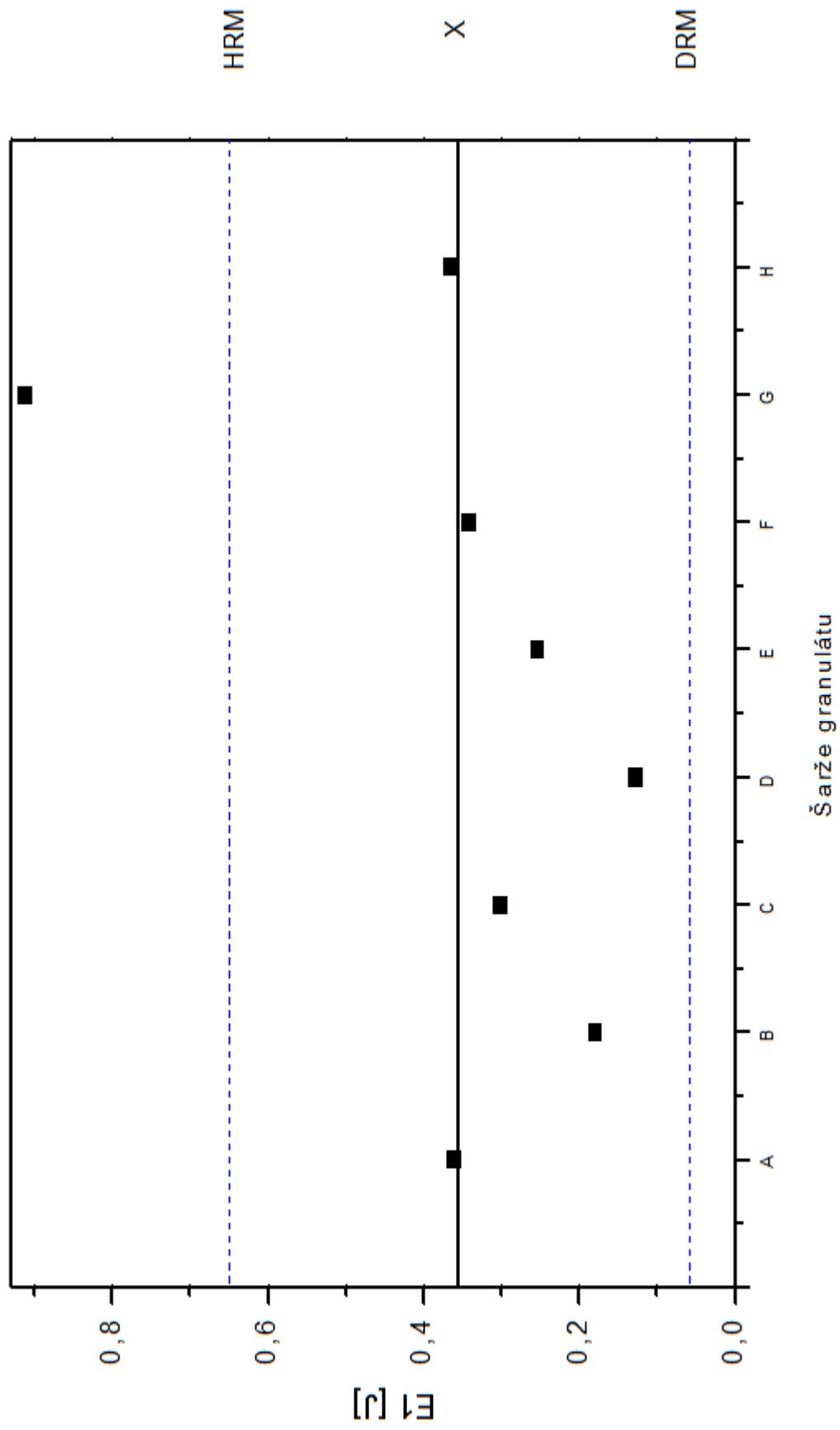
		Šarže							
Parametr	A	B	C	D	E	F	G	H	
E ₁					↓		↓	↓	
E ₂					↓		↓	↓	
E ₃									
E _{lis}					↓		↓	↓	
Pl					↓		↓	↓	

4.3 Grafy

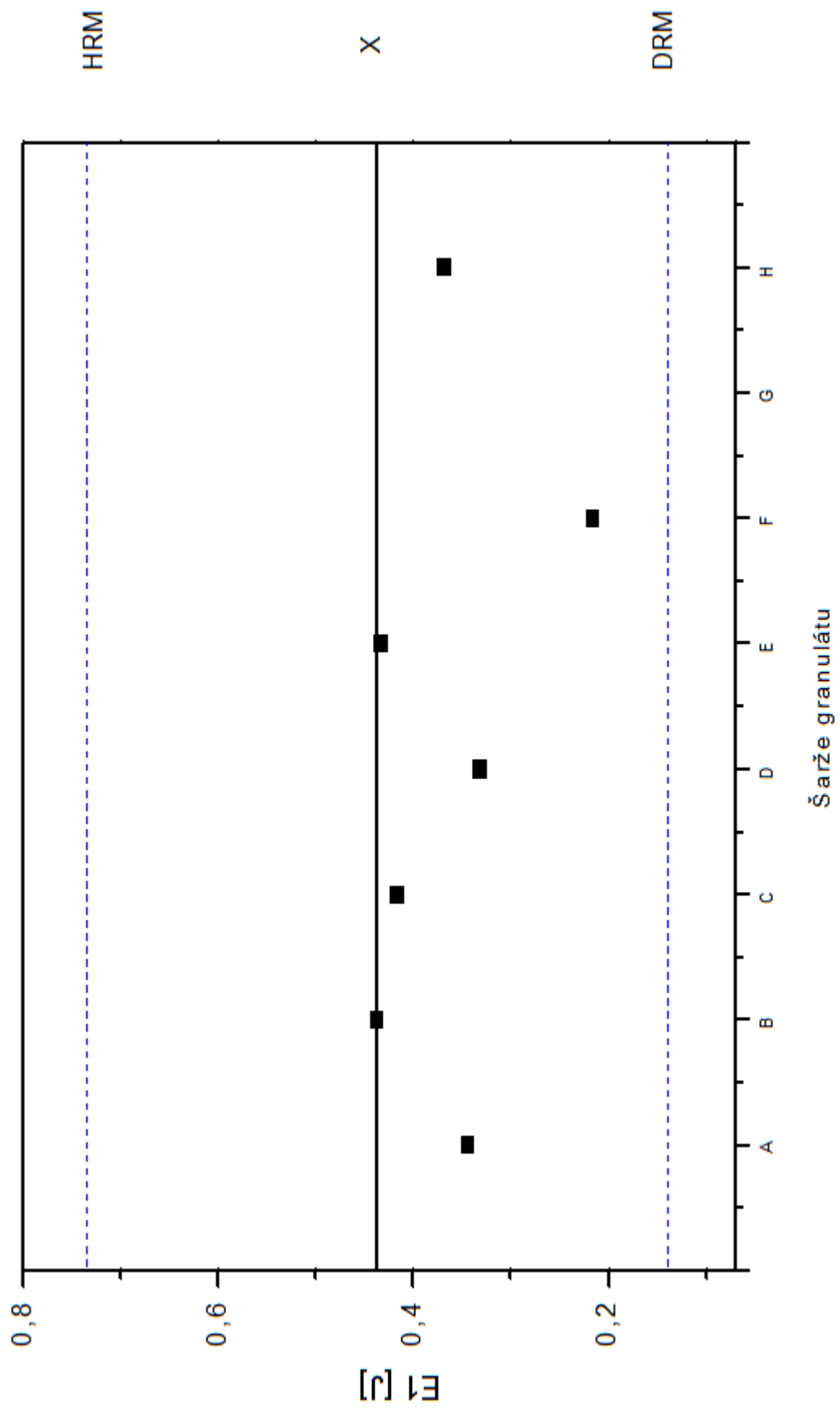
Graf 1: E1 při lisovacím tlaku 5kN



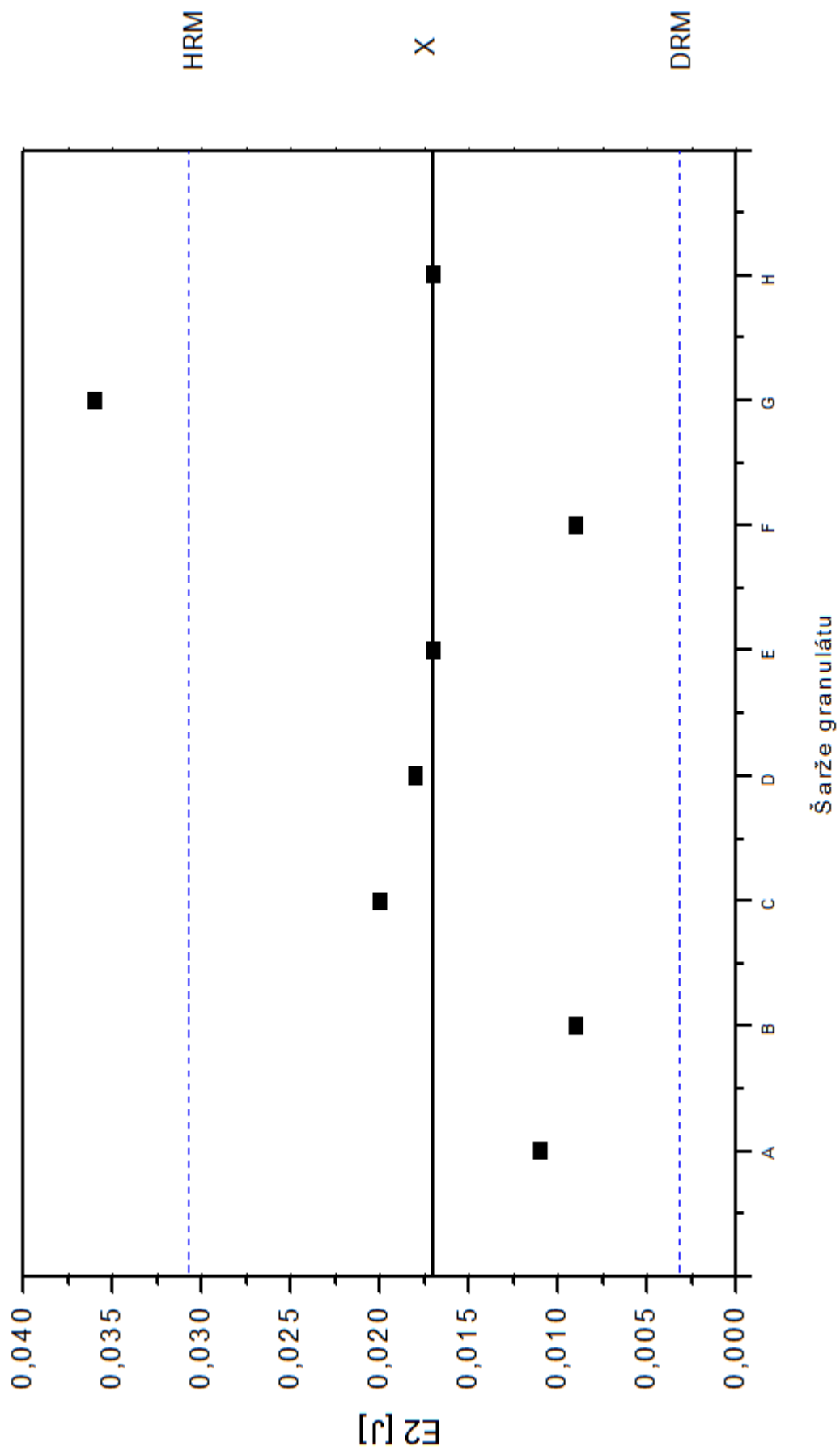
Graf 2: E1 při lisovacím tlaku 10kN



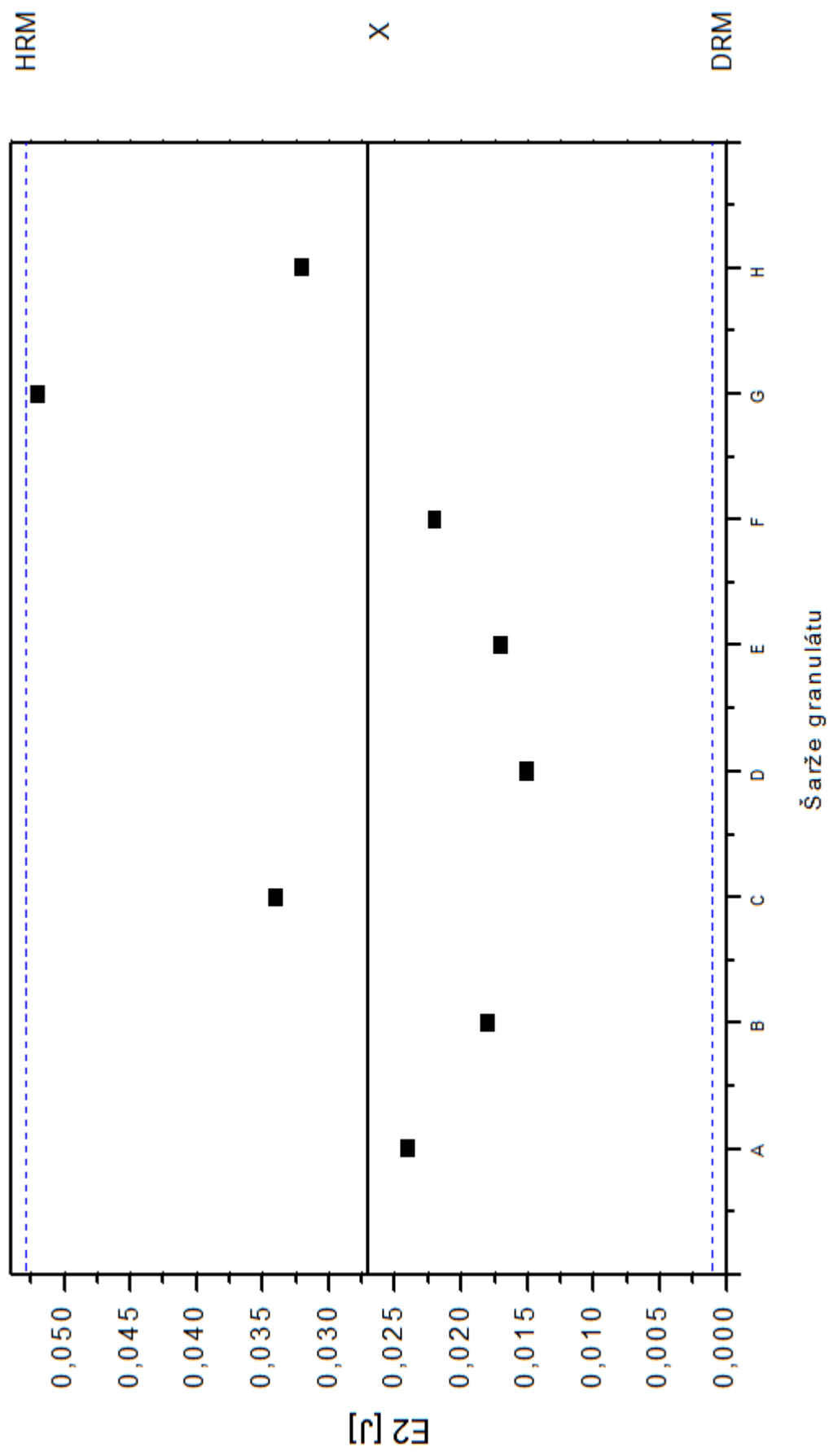
Graf 3: E1 při lisovacím tlaku 15kN



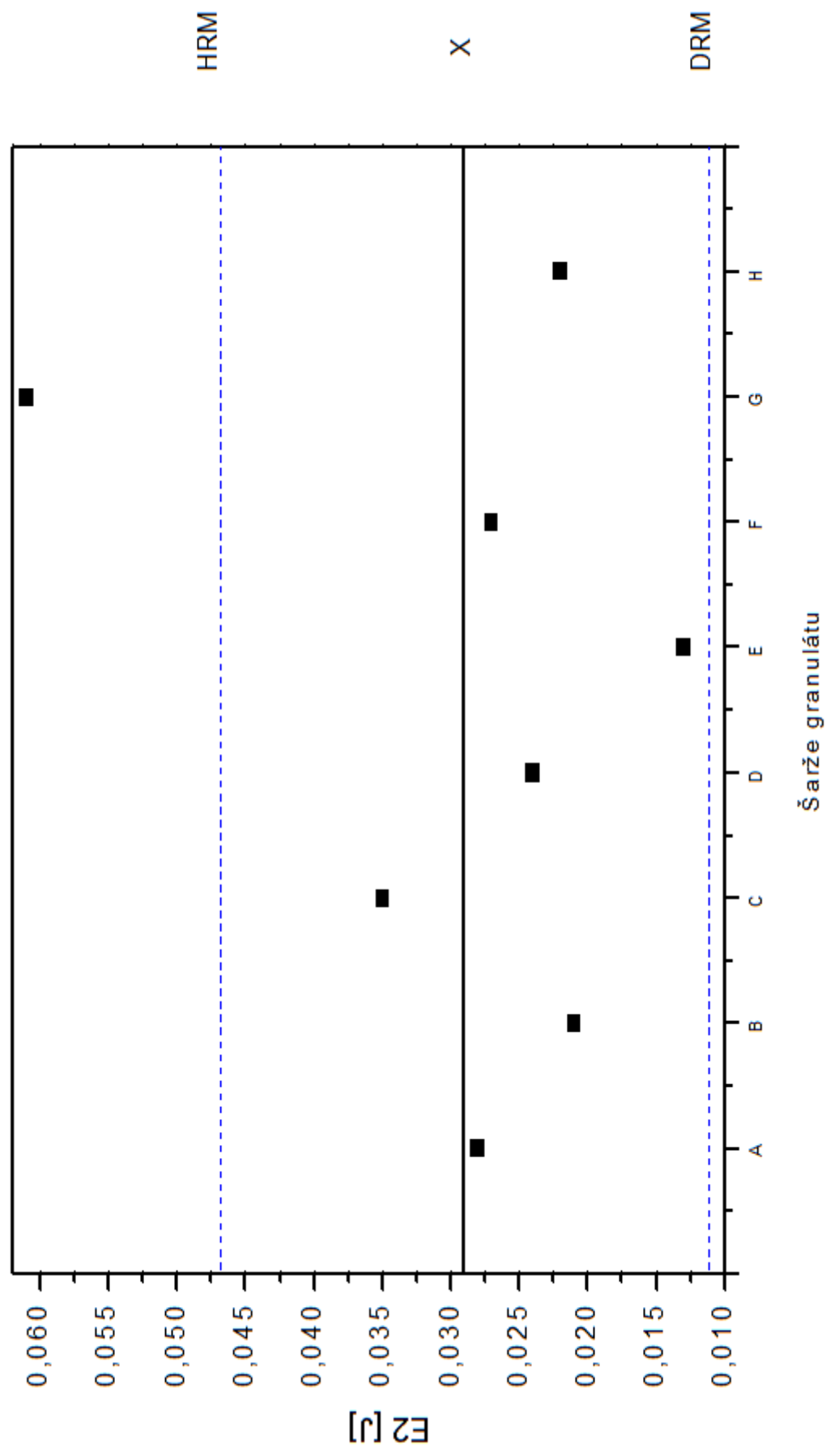
Graf 4: E2 při lisovacím tlaku 15kN



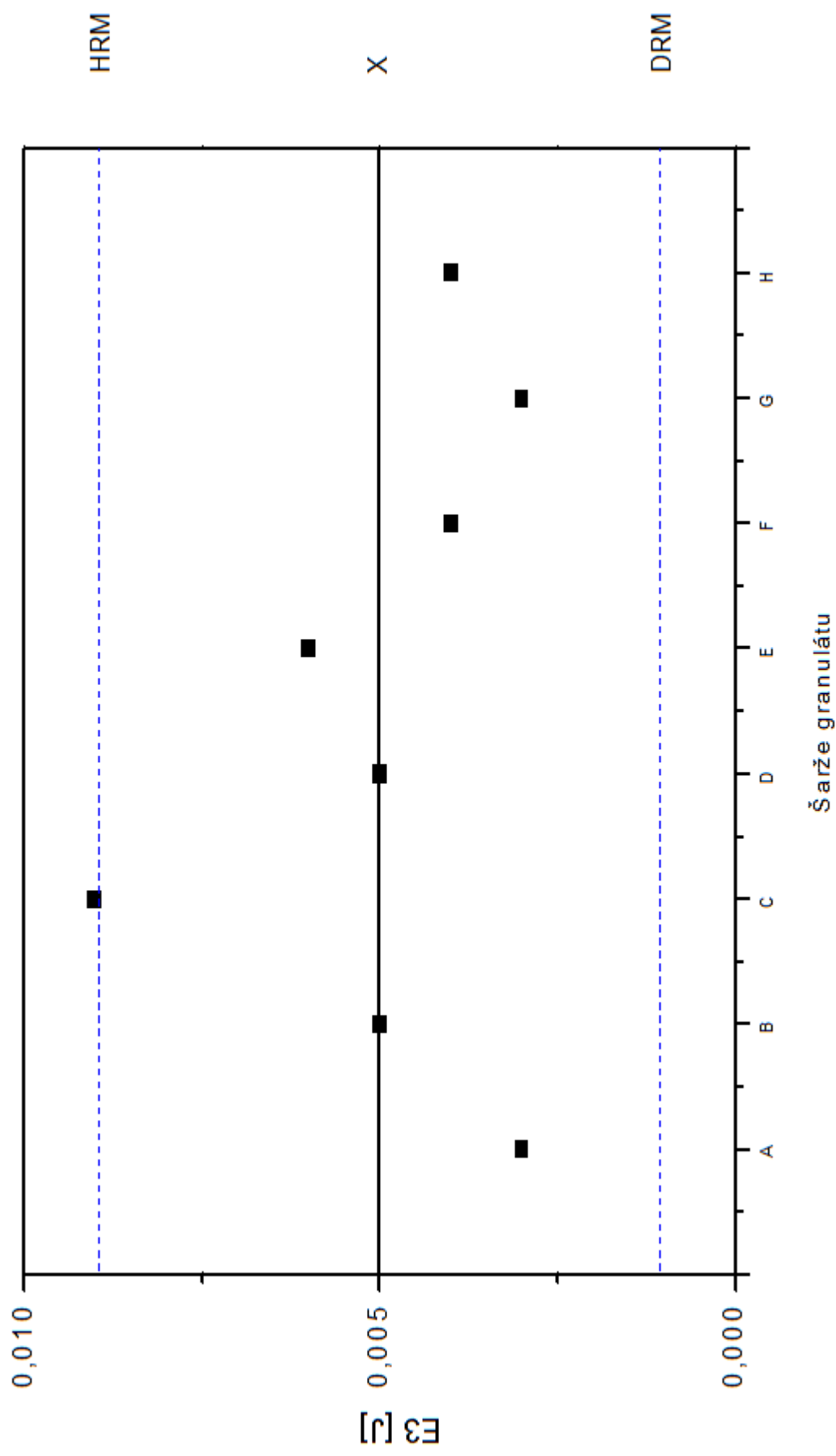
Graf 5: E2 při lisovacím tlaku 10kN



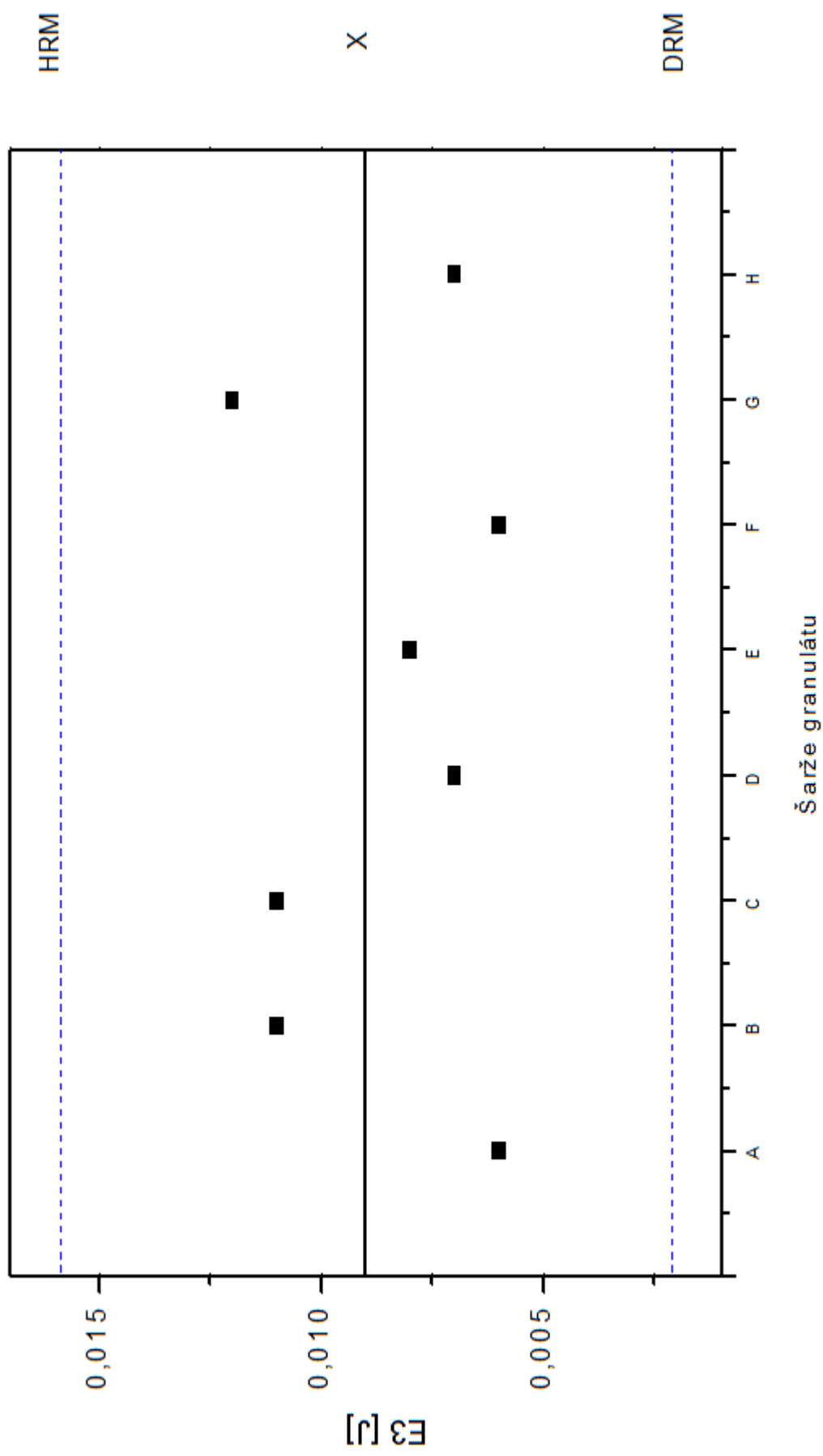
Graf 6: E2 při lisovacím tlaku 15kN



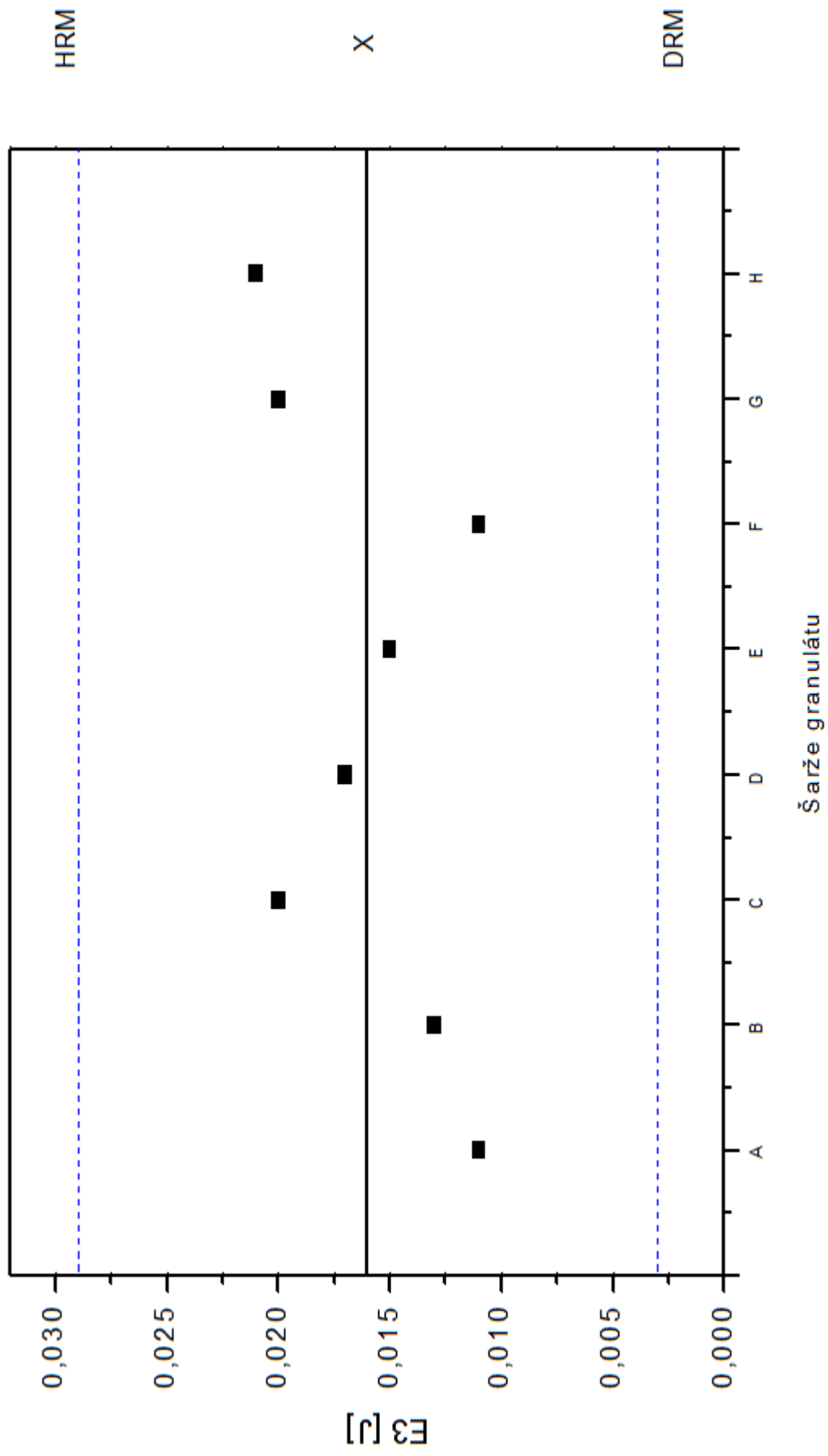
Graf 7: E3 při lisovacím tlaku 5kN



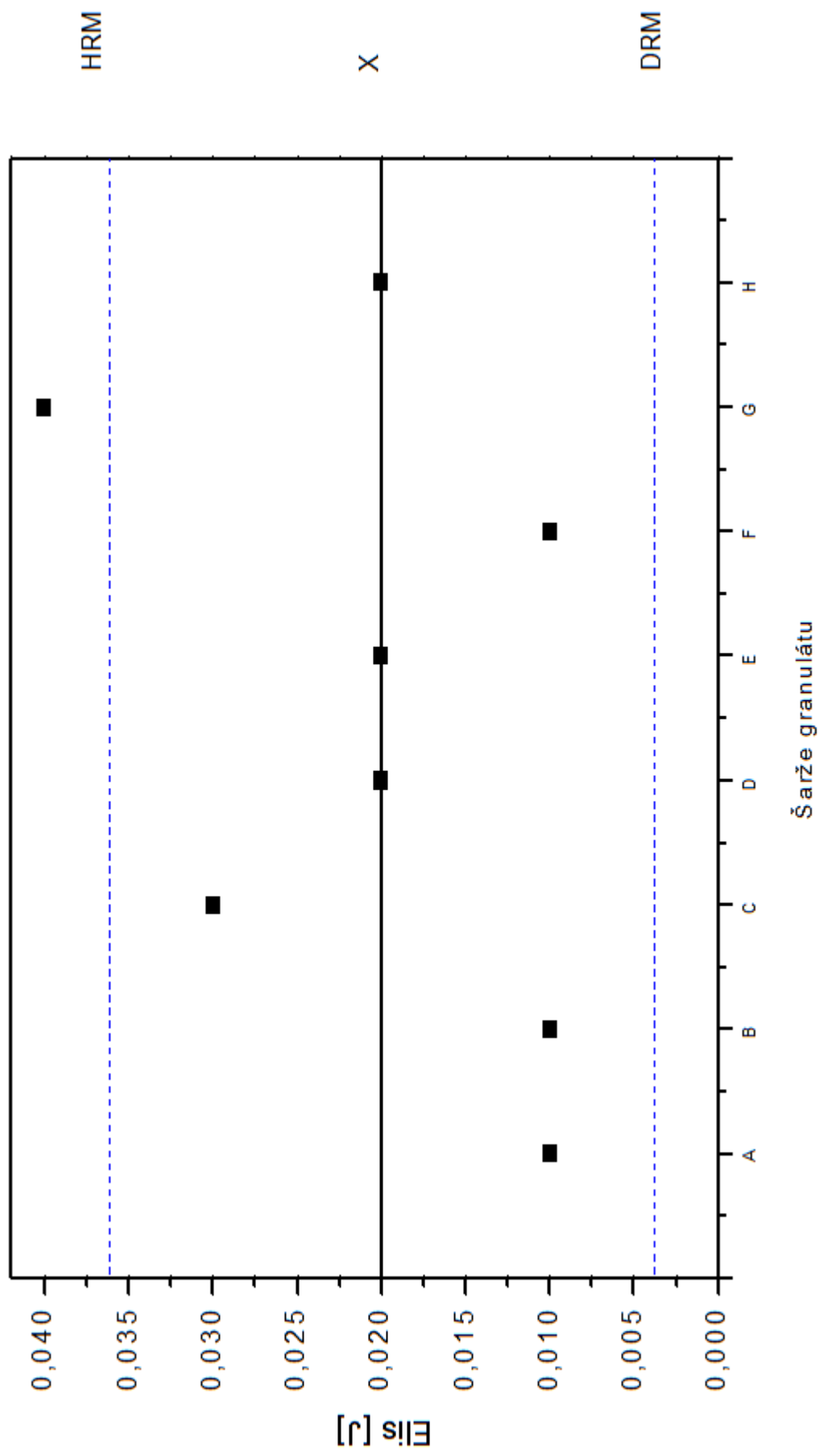
Graf 8: E3 při lisovacím tlaku 10kN



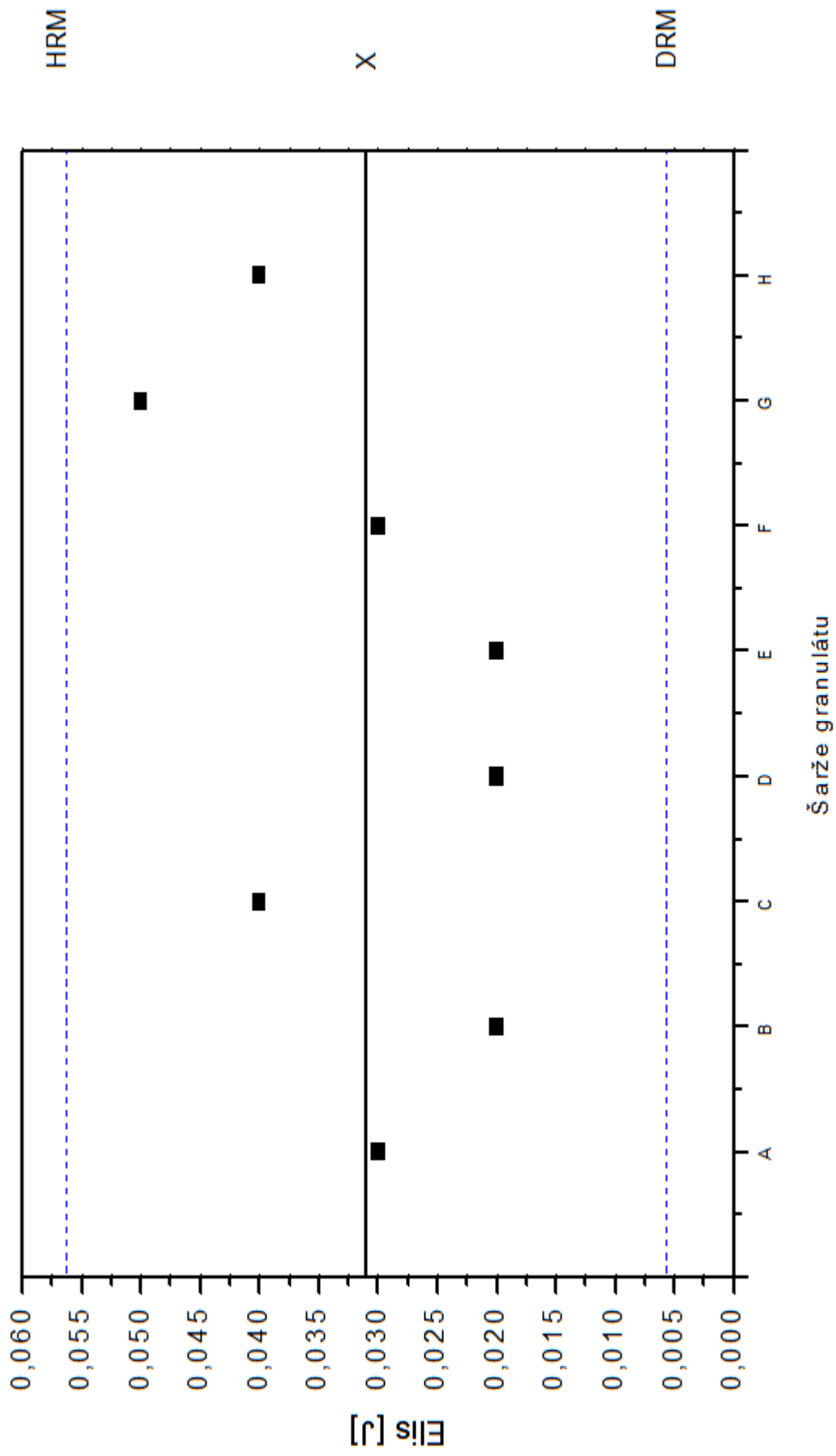
Graf 9: E3 při lisovacím tlaku 15kN



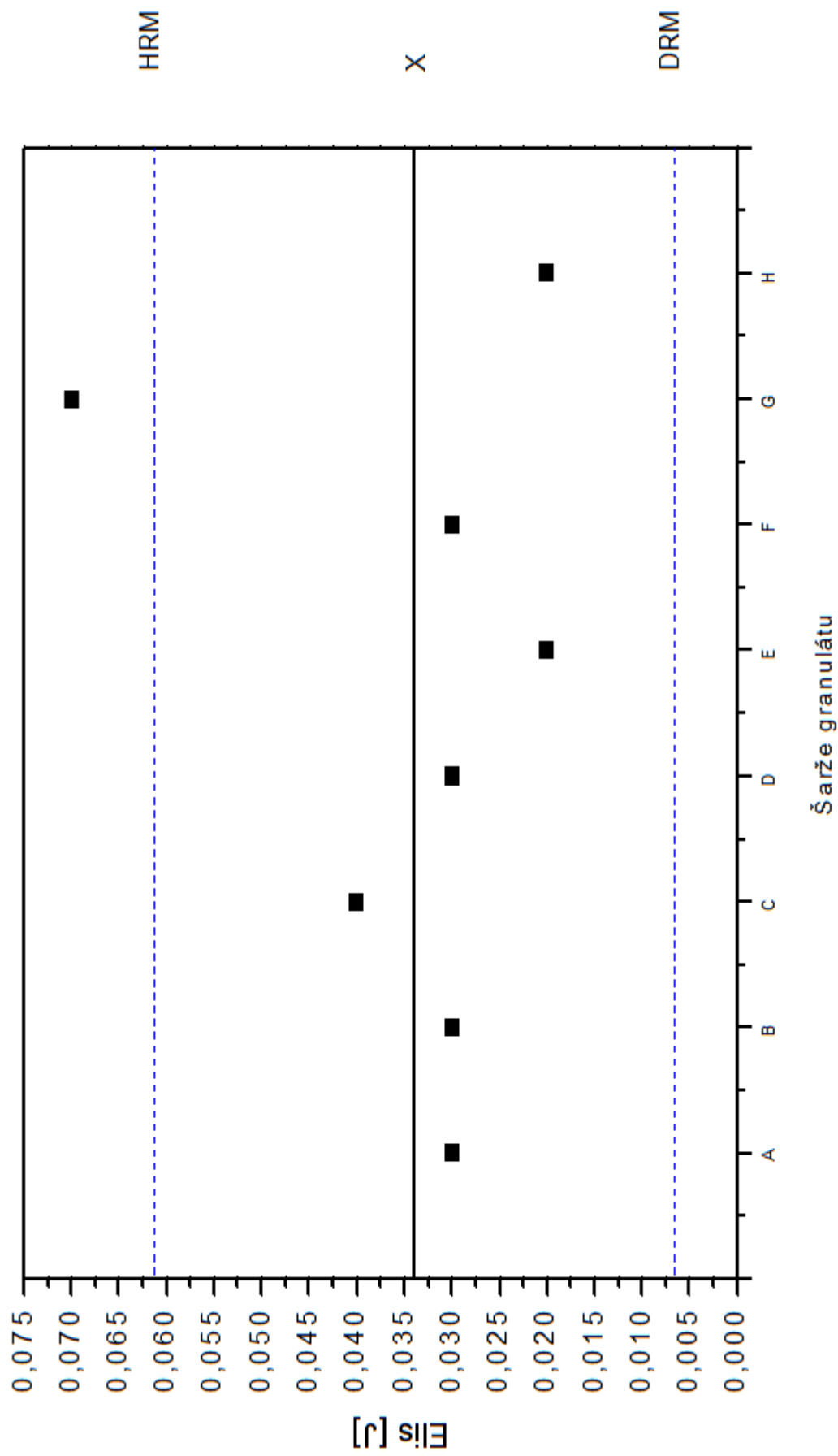
Graf 10: Elis při lisovacím tlaku 5kN



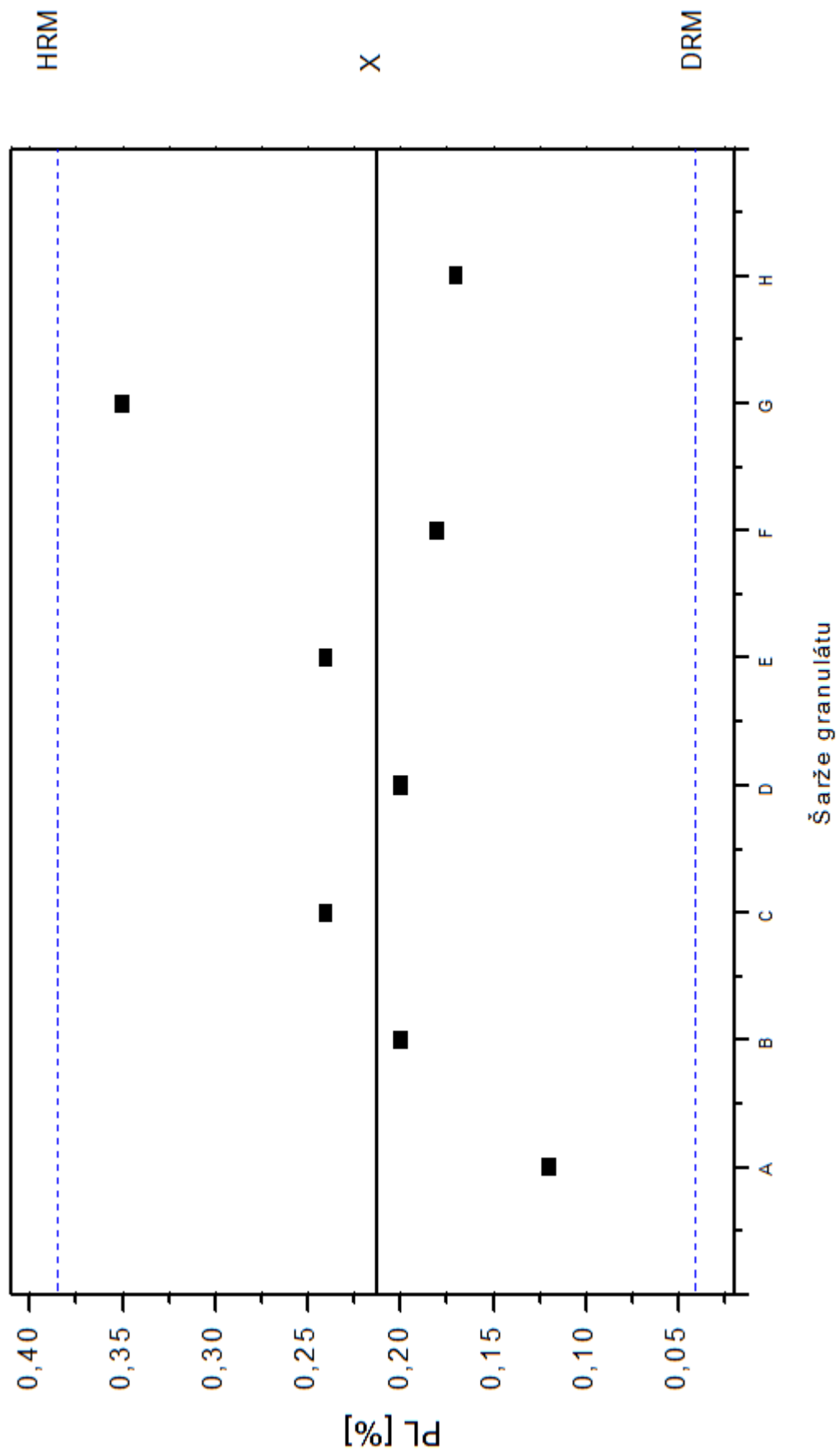
Graf 11: Elis při lisovacím tlaku 10kN



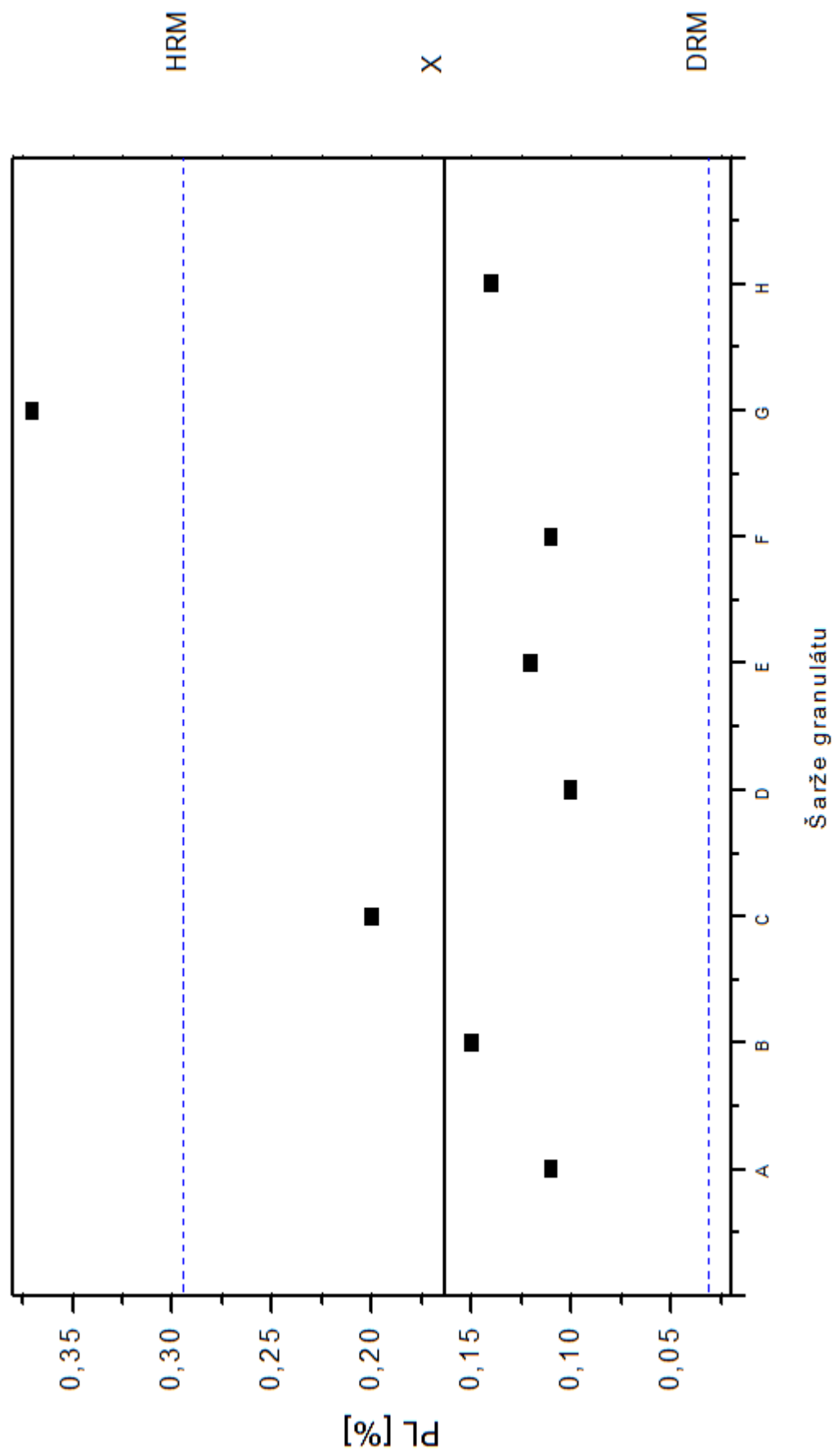
Graf 12: Elis při lisovacím tlaku 15kN



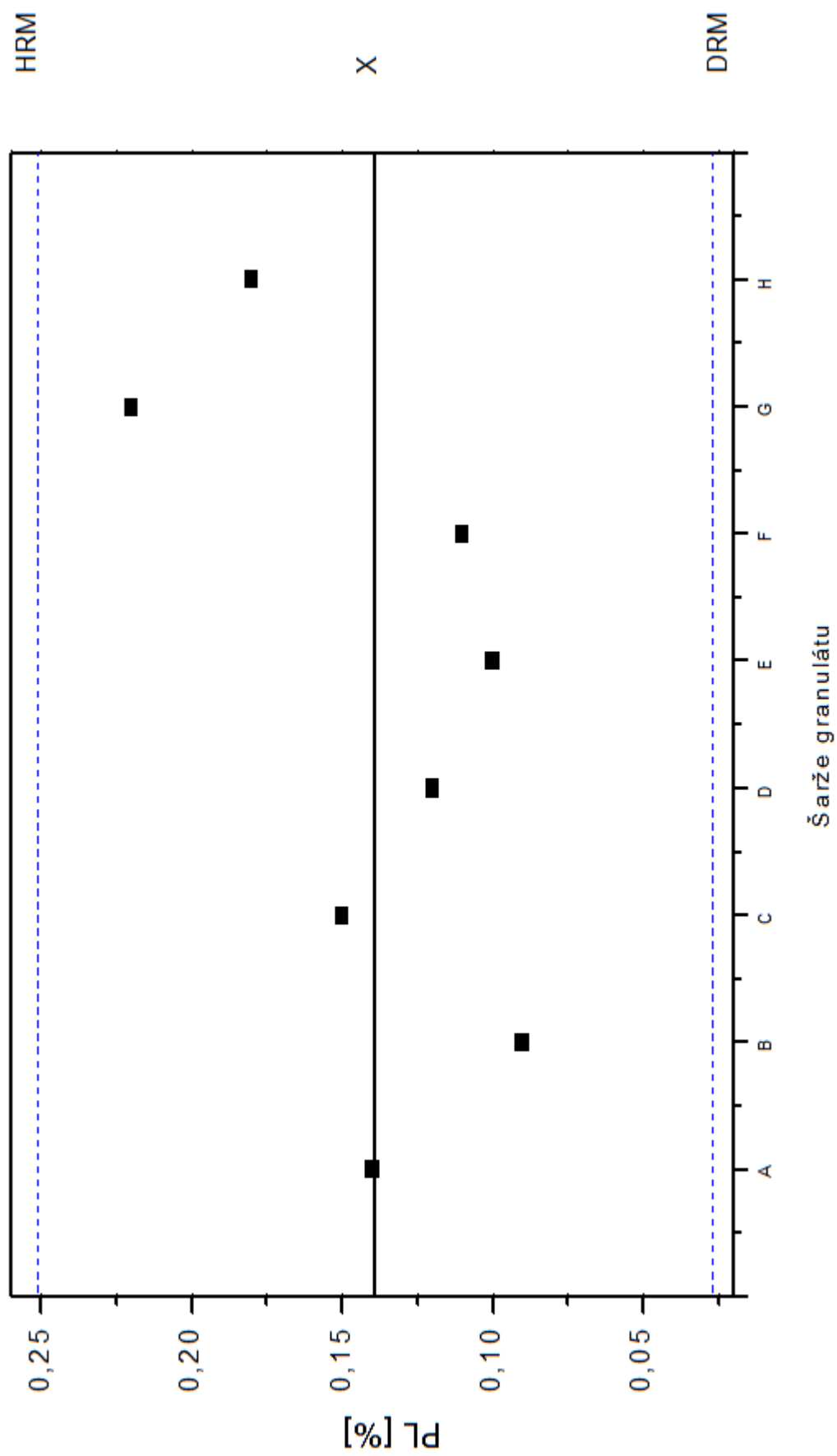
Graf 13: PL při lisovacím tlaku 5kN



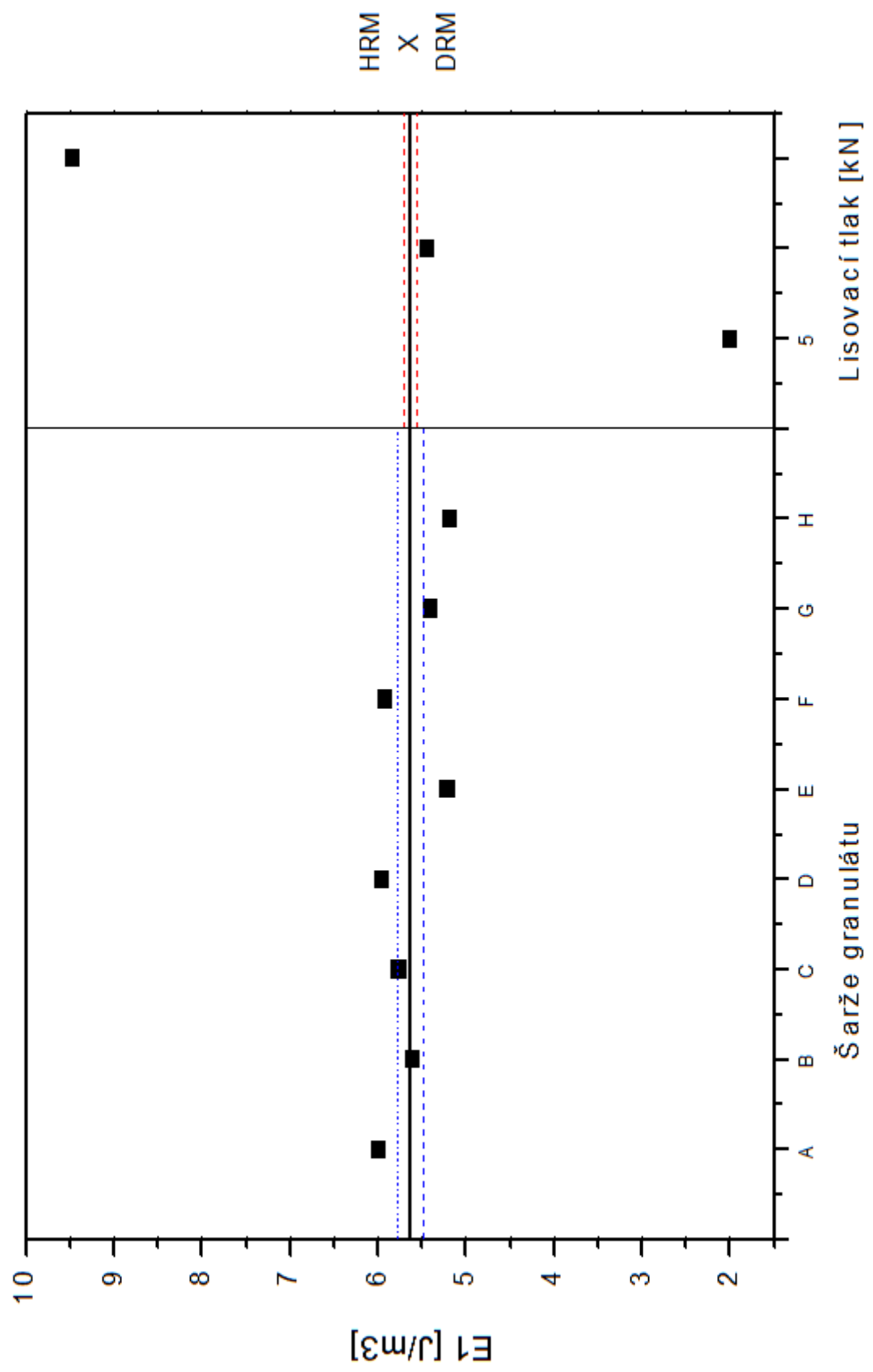
Graf 14: PL při lisovacím tlaku 10kN



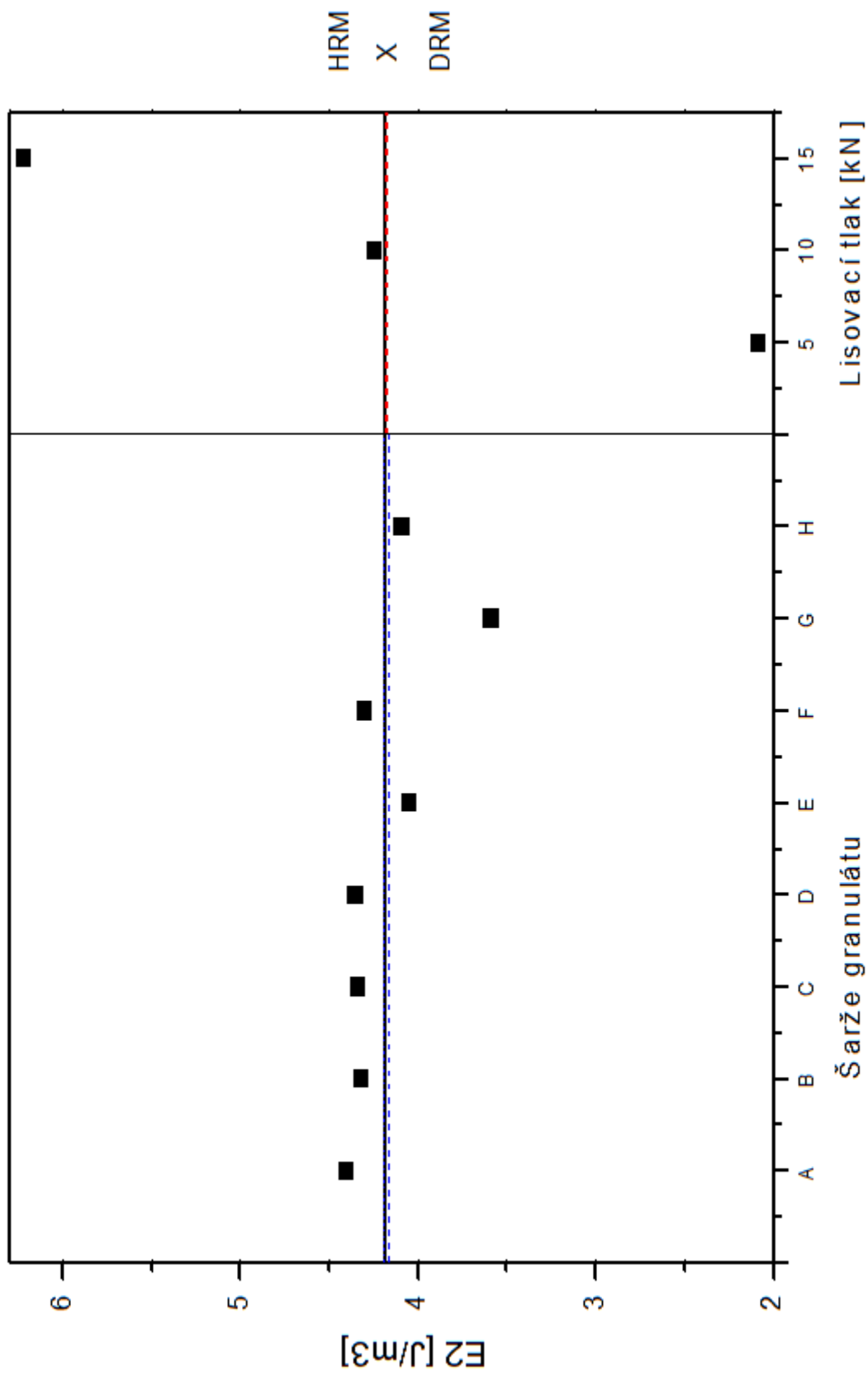
Graf 15: PL při lisovacím tlaku 15kN



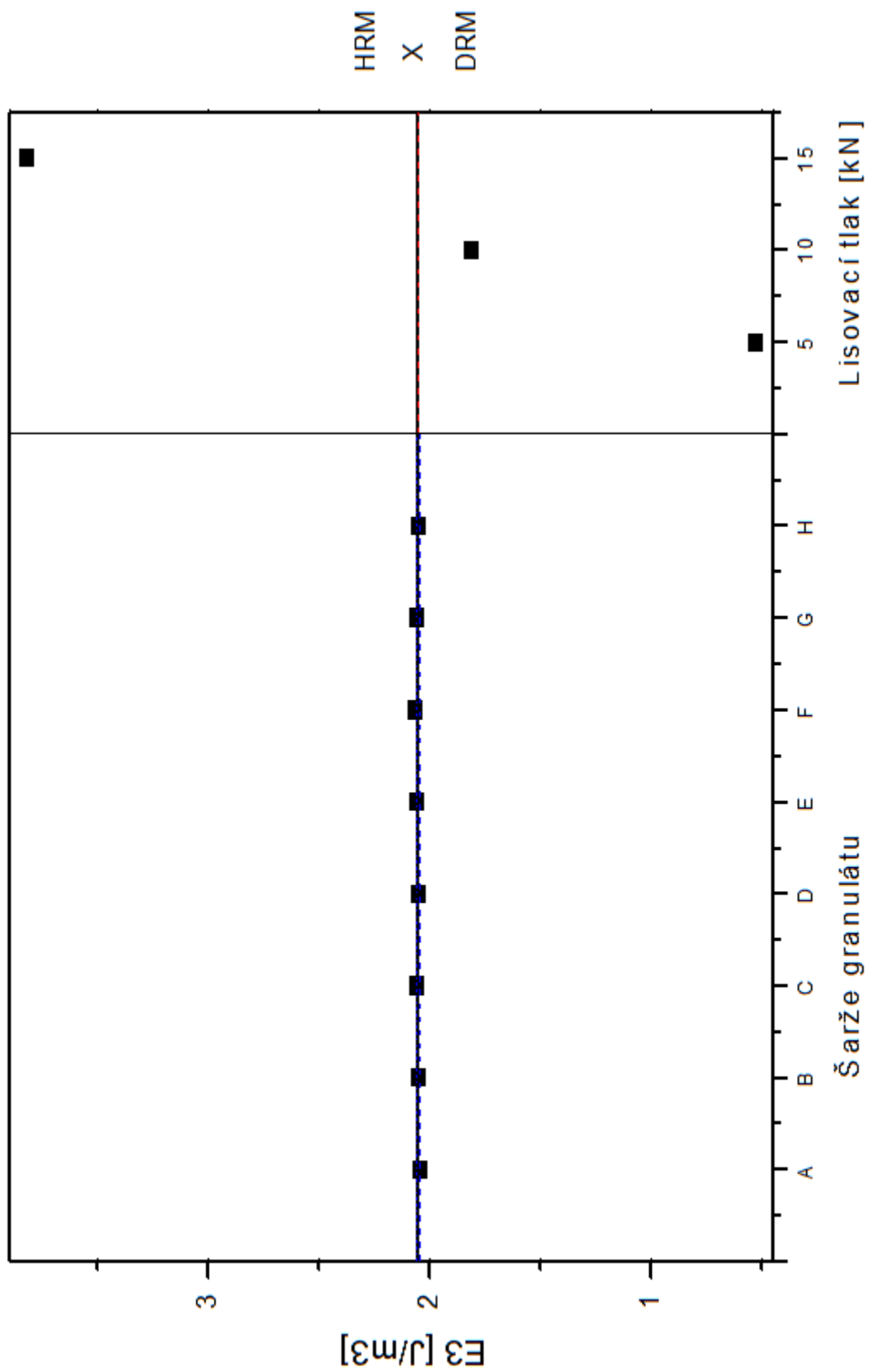
Graf 16:
 Vliv šarže granulátu a lisovacího tlaku na parametr E1



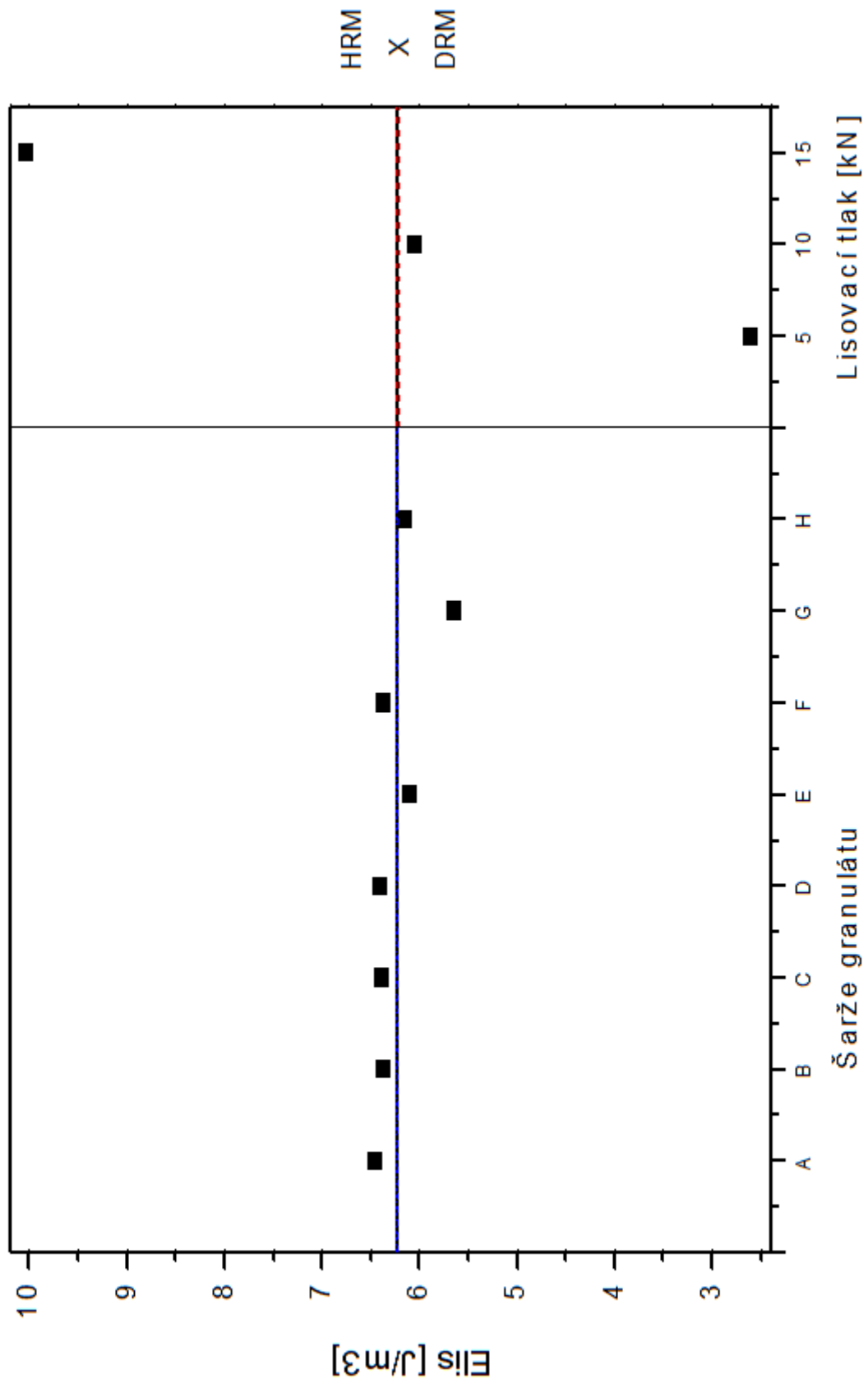
Graf 17:
 Vliv šarže granulátu a lisovacího tlaku na parametr E2



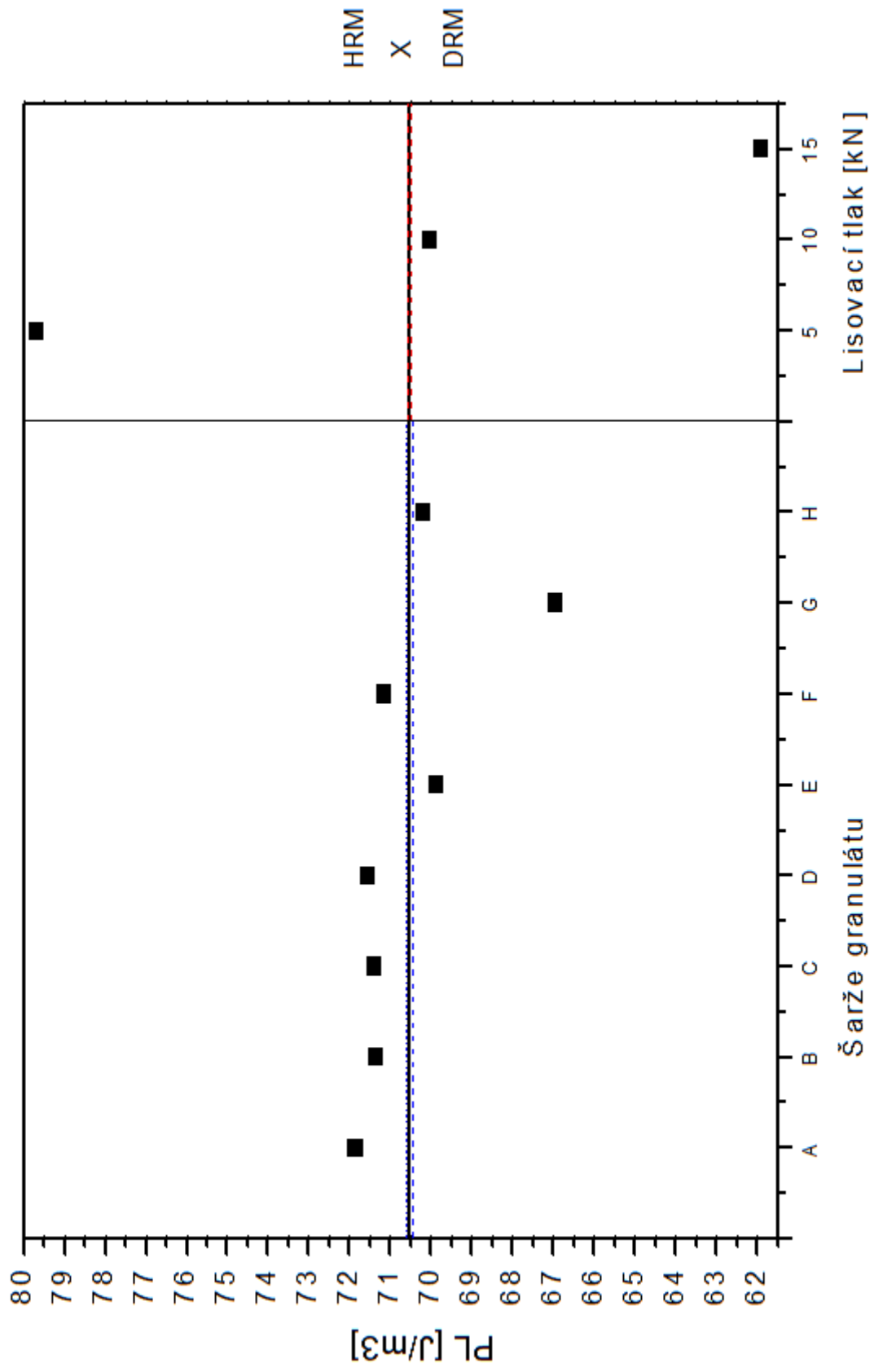
Graf 18:
 Vliv šarže granulátu a lisovacího tlaku na parametr E3



Graf 19:
 Vliv šarže granulátu a lisovacího tlaku na parametr Elis



Graf 20:
 Vliv šarže granulátu a lisovacího tlaku na parametr PL



5. Diskuze

5.1 Hodnocení charakteristiky energií a použité statistické metody

Pro hodnocení odlehlých hodnot byly použity 3 metody. První metodou byla analýza odlehlých hodnot. Tato metoda se používá v případech, kdy určitá hodnota je z neznámých důvodů odlišná od celkového souboru a může se ze souboru vyloučit. Další metodou byla analýza průměru pro jeden faktor, tj. pro číslo šarže. Ta hodnotí stav při třech lisovacích tlacích, tj. 5, 10 a 15 kN. Podává nám přesný stav při konkrétním lisovacím tlaku, nemá však komplexní charakter. Třetí metodou byla analýza průměru při hodnocení dvou faktorů, tj. čísla šarže a lisovacího tlaku. Tato metoda má výhodu v tom, že komplexně hodnotí sledované jakostní ukazatele nezávisle na použitém lisovacím tlaku.

Bylo celkově hodnoceno 5 energetických parametrů. Parametr E_I hodnotí fázi předlisování, tj. hodnotí zahušťování soustavy, sypané vlastnosti. Dalším parametrem je E_{lis} , který vyjadřuje součet energií E_2 a E_3 . Vyjadřuje plastické chování soustavy ve fázi komprese. Ve fázi regenerace se rozděluje na parametr E_2 , tj. na energii, která zůstane v tabletě a vyjadřuje plastickou energii, a na parametr E_3 , tj. na energii, která se uvolnila z tablety ve fázi regenerace. Tato energie se označuje jako elastické energie. Dále byla hodnocena plasticita, která vyjadřuje plastickou energii stejně jako E_2 , rovná se však podílu $E_2 / (E_2 + E_3)$.

5.1.1 Hodnocení šarží přípravku *simvastatin* pomocí analýzy odlehlých hodnot

Při tomto hodnocení se zjistily odchylné hodnoty energií pouze u šarže G, a to při lisovacím tlaku 5 kN u energií E_2 , E_{lis} a plasticity, a dále při lisovacím tlaku 10 kN u plasticity. Jedná se tedy ve všech případech o energie, které zahrnují E_2 , tj. energii, která zůstává po vylisování v tabletě.

5.1.2 Hodnocení šarží přípravku *simvastatin* pomocí metody analýzy průměru pro jeden faktor

Při této metodě byly zjištěny rozptýlené zvýšené hodnoty u lisovacího tlaku 5 kN. Zde byly zjištěny nárůsty energií u parametru E_I u šarže F a H, u parametru E_2

u šarže G a u parametru E_3 u šarže C. Jednalo se však o nízký lisovací tlak, kde ještě nemuselo být docíleno fáze plastické deformace. U lisovacího tlaku 10 kN byly zjištěny vyšší hodnoty u parametrů E_1 , E_2 a Pl a u lisovacího tlaku 15 kN u energie E_1 , a to vše u šarže G, tzn. i v tomto případě se jednalo stejně jako u první metody o stejnou šarži.

5.1.3 Hodnocení šarží přípravku simvastatin pomocí metody analýzy průměru pro dva faktory

V případě použití této metody, tj. metody s komplexním pohledem na studované vlivy, se ukázalo, že pokles energií E_1 , E_2 , E_{lis} a plasticity byl u šarží E, G a H. Pokles byl tedy zjištěn u daných tabletovin ve fázi předlisování a ve fázi plastické deformace.

Z těchto metod se dá usoudit, že třetí metoda podává komplexnější pohled na studium odlehlých hodnot a je tedy pro dané studium nejvhodnější.

5.2 Možné důvody odchylných hodnot studovaných šarží tabletovin

Celkově se dá říci, že všemi metodami byla zjištěna odchylka u tabletovin šarže G, u metody analýzy průměru dvou faktorů navíc ještě u tabletovin šarže E a H.

Při hodnocení pomocí analýzy průměru jednoho faktoru byly zjištěny zvýšené hodnoty u parametru E_1 , E_2 a Pl . V případě E_1 by to znamenalo, že nebyla rovnoměrně rozptýlena kluzná látka v tabletovině. To by znamenalo vyšší potřebu vyšší energie pro přeuspořádání částic. Zvýšená hodnota E_2 mohla být způsobena menšími částicemi granulátu, tj. větším povrchem, a tudíž potřebou větší energie. V daném případě by se dala předpokládat i vyšší pevnost lisovaných tablet.

Při hodnocení energií pomocí analýzy průměru dvou faktorů byl zjištěn pokles energií. V případě parametru E_1 by se mohlo jednat o existenci větších částic zrněného prášku, což by vedlo k nižšímu tření a nižší spotřebě energie. V případě parametru E_2 může být toto snížení energie způsobeno rovněž existencí větších zrn granulátu, což povede při menším mezipovrchu ke snížení energie. Rovněž i v tomto případě může být příčinou vyšší vlhkost, která povede ke snížení energie. Pravdivost dvou uvedených hypotéz bude ověřena až po dalším zkoumání tabletovin, tj. zjištěním velikosti částic zrněného prášku, popř. zjištěním homogenity kluzné látky v soustavě.

6. Shrnutí závěrů práce

Z výsledků této práce je možné vyvodit tyto závěry:

- 1) Při použití metody odlehklých hodnot byly zjištěny odchylky energií u tabletoviny šarže G.
- 2) Při použití metody analýzy průměru jednoho faktoru byly zjištěny vyšší hodnoty parametrů E_1 , E_2 a Pl u tabletoviny šarže G.
- 3) Při použití metody analýzy průměru dvou faktorů, tj. při komplexním pohledu na soustavu, byly zjištěny nižší hodnoty parametrů E_1 , E_2 , E_{lis} a Pl u tabletovin šarže E, G a H.
- 4) Při hodnocení energií pomocí metody analýzy průměru jednoho faktoru při lisovacím tlaku 10 kN byl zjištěn vzrůst jak E_1 , tak E_2 , popř. příslušných energií, které obsahují parametr E_2 . Parametr E_1 poukazuje na nehomogenní rozptýlení kluzné látky v tabletovině, což se projeví ve fázi přerozdělování částic větším třením a potřebou vyšší energie. Zvýšené hodnoty parametru E_2 mohou být způsobeny menšími částicemi granulátu, tj. větším povrchem, a tudíž potřebou větší energie. U tablet se dá předpokládat jejich větší pevnost.
- 5) Při hodnocení metodou analýzy průměru dvou parametrů byl zjištěn pokles hodnot E_1 i E_2 u tabletovin šarží E, G a H. Možný pokles energie E_1 může být způsoben existencí větších zrn granulátu. Rovněž i větší zrna granulátu mohou mít vliv na snížení energie E_2 .
- 6) Objektivnost výsledků hodnocení tabletovin metodou analýzy průměru jednoho faktoru a analýzy průměru dvou faktorů se prokáže při dalších hodnoceních tabletovin, především velikostí částic zrn, obsahu vlhkosti a dále stanovení stupně homogenity kluzné látky v tabletovině.

7. Seznam použité literatury

- (1) Teva Czech Industries s.r.o. *Souhrn údajů o přípravku: Simgal 10 mg, 20 mg, 40 mg*. [Online] 2011, p. 1 - 15. <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC24322.pdf> (accessed Apr 14, 2012)
- (2) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2009*. Grada Publishing, a.s.: Praha, CZ, 2009; pp. 3148.
- (3) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2009*. Grada Publishing, a.s.: Praha, CZ, 2009; pp. 1647.
- (4) Rowe, R. C.; Shesley, P. J.; Owen, S. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed.; Pharmaceutical Press: London, UK, American Pharmacists Association: Washington, US, 2006; pp. 132 – 135.
- (5) Komárek, P.; Rabišková, M. et al. *Technologie léků*. 3rd ed.; Galén: Praha, CZ, 2006; pp. 135 – 136.
- (6) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2009*. 1. Grada Publishing, a.s.: Praha, CZ, 2009; pp. 1364.
- (7) Rowe, R. C.; Shesley, P. J.; Owen, S. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed.; Pharmaceutical Press: London, UK, American Pharmacists Association: Washington, US, 2006; pp. 731 – 733.
- (8) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2009*. Grada Publishing, a.s.: Praha, CZ, 2009; pp. 2524.
- (9) Rowe, R. C.; Shesley, P. J.; Owen, S. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed.; Pharmaceutical Press: London, UK, American Pharmacists Association: Washington, US, 2006; pp. 430 – 432.
- (10) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR. *Český lékopis 2009*. Grada Publishing, a.s.: Praha, CZ, 2009; pp. 2439.
- (11) Rowe, R. C.; Shesley, P. J.; Owen, S. C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed.; Pharmaceutical Press: London, UK, American Pharmacists Association: Washington, US, 2006; pp. 389 – 395.

- (12) Mužíková, J. *Perorální prášky: Pulveres perorales*. [Praktická cvičení] **2011**. Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze. Farmaceutická fakulta.
- (13) Řehula, M. *Tablety*. [Přednášky] **2011**. Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze. Farmaceutická fakulta.
- (14) Kása, P.; Bajdik, J.; Zsigmond, Z.; Pintye-Hódi, K. Study of the Compaction Behaviour and Compressibility of Binary Mixtures of Some Pharmaceutical Excipients During Direct compression. *Chem. Eng. Process.* **2009**, *48*, 859 – 863.
- (15) Mužíková, J.; Neprašová, M.; Faschingbauer, H. Aglomerovaný monohydrát α -laktosy a bezvodá β -laktosa v přímém lisování tablet. *Chem. Listy.* **2012**, *106*, 36 – 40.
- (16) Vachon, M. G.; Chulia, D. The Use of Energy Indices in Estimating Powder Compaction Functionality of Mixtures in Pharmaceutical Tableting. *Int. J. Pharm.* **1999**, *177*, 183 – 200.
- (17) Busignies, V.; Leclerc, B.; Porion, P.; Evesque, P.; Couarraze, G.; Tchoreloff, P. Compaction Behaviour and New Predictive Approach to the Compressibility of Binary Mixtures of Pharmaceutical Excipients. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2006**, *64*, 66 – 74.
- (18) Nokhodchi, A.; Rubinstein, M. H.; Larhrib, H.; Guyot, J. C. The Effect of Moisture Content on the Energies Involved in the Compaction of Ibuprofen. *Int. J. Pharm.* **1995**, *120*, 13 – 20.
- (19) Antikainen, O.; Yliruusi, J. Determining the Compression Behaviour of Pharmaceutical Powders from the Force-distance Compression Profile. *Int. J. Pharm.* **2003**, *252*, 253 – 261.
- (20) Velasco, V.; Muñoz-Ruiz, A.; Monedero, C.; Jiménez-Castellanos, R. Force-displacement Parameters of Maltodextrins after the Addition of Lubricants. *Int. J. Pharm.* **1997**, *152*, 111 – 120.

- (21) Patel, S.; Kaushal, A. M.; Bansal, A. K. Lubrication Potential of Magnesium Stearate Studied on Instrumented Rotary Tablet Press. *AAPS PharmSciTech.* **2007**, *8* (4) Article 89, E1 – E8.
- (22) Larhrib, H.; Wells, J. I.: Polyethylene Glycol and Dicalcium Phosphate Mixtures: Effect of Tableting Pressure. *Int. J. Pharm.* **1997**, *159*, 75 – 83.
- (23) Reisenauer, R. *Metody matematické statistiky a jejich aplikace*. Státní nakladatelství technické literatury: Praha, CZ, 1965; pp. 102 – 103.
- (24) Ott, E. R. *Process Quality Control*. Mc Graw-Hill Book Company: USA, 1975; pp. 379.