

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra farmaceutické technologie**

**LISOVATELNOST TABLETOVINY  
S MIKROKRYSALICKOU CELULOSOU**

**COMPRESSIBILITY OF THE POWDER MIXTURE WITH  
MICROCRYSTALLINE CELLULOSE**

Diplomová práce

Hradec Králové, 2012

Petra Hrdinová

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 použita k získání jiného nebo stejného titulu.

Datum:

Podpis:

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli, Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc., za pomoc, cenné připomínky a odborné vedení při vypracování této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Pavlu Ondrejčekovi, Mgr. Petře Svačinové a paní Lence Svobodové za vstřícnost a ochotu a příjemné pracovní prostředí.

## **ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE**

Výzkum na katedře farmaceutické technologie je zaměřen na studium teorie lisování tablet. V rámci tohoto studia je řešena otázka energií lisování ze záznamu síla – dráha, hodnocení viskoelastivity lisovaných materiálů na základě testu stresové relaxace a dále rovnice lisování.

Obecně je nejvíce používána rovnice lisování podle Heckela. Na katedře farmaceutické technologie byla vypracována trojparametrická rovnice. Tato rovnice charakterizuje tři souběžně probíhající procesy, a to fázi předlisování, elastické deformace a plastické deformace. Oproti Heckelově rovnici vychází ze situace, kdy všechny tři procesy probíhají souběžně.

Předmětem této práce je sledování vlivu množství přidávaných plniv k modelovému granulátu na parametry lisovacího procesu.

## ABSTRAKT

Lisovací proces je možno hodnotit parametry, které se získávají ze záznamu síla–dráha, testu stresové relaxace nebo z rovnic lisování. Rovnice lisování vyjadřují závislost výšky, objemu nebo hustoty lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. V prezentované práci je lisovací proces charakterizován pomocí parametrů rovnice lisování.

Původní Heckelova rovnice uváděla rozmezí lisovacích tlaků, při kterých dochází k plastické deformaci materiálů. Zároveň charakterizovala lisovaný materiál pomocí rychlostní konstanty, vyjadřující rychlost redukce materiálu ve fázi plastické deformace. V této práci je využita trojexponenciální rovnice vytvořená na katedře farmaceutické technologie a vycházející z rovnice podle Coopera-Eatona. Oproti rovnici dle Coopera-Eatona inovovaná trojexponenciální rovnice nevychází z hodnot pravé hustoty a také podrobně interpretuje význam jednotlivých parametrů.

V práci se hodnotí směsi granulátu vyrobeného z monohydrátu laktosy a škrobu a mikrokrystalické celulosy ve směsích, kde je mikrokrystalická celuloza přidána v koncentraci 10, 20, 30, 40 %. Z výsledů práce vyplynulo, že se zvyšováním redukce objemu se zvyšuje objem spotřebované energie a snižuje se rychlost daného děje.

## **ABSTRACT**

Compressing process can be evaluated by the parameters that are acquired from the record of force–run, stress relaxation or compaction equation. Compaction equation expresses the dependency on height, volume or density compression moulded material by pressure. In these thesis is pressing process characterized by parameters of compaction equation. Original Heckel equation declared range of pressing pressures, which caused plastic deformation of materials. Simultaneously pressed material is characterized by rate constant, expressing the rate of reduction of material in the plastic deformation. In these thesis is used triple – exponential equation, which was created at the Department of Pharmaceutical Technology and which is based on Cooper–Eaton equation. In a comparison between the Cooper–Eaton equation, the triple–exponential equation is not based on genuine values of density and detailed interpretation of the meaning of individual parameters.

These thesis evaluates the granulate produced from a mixture of lactose monohydrate and microcrystalline cellulose and starch in mixtures where the microcrystalline cellulose is added at the concentration of 10, 20, 30, 40 %. The work results showed that with increasing reduction of volume, at the same time increases the volume of energy consumption and reduces the speed of action.

## OBSAH

1	Úvod.....	9
2	Teoretická část .....	10
2.1	Charakterizace studovaných pomocných látek .....	10
2.1.1	Charakterizace mikrokrytalické celulózy (MCC) .....	10
2.1.2	Charakterizace laktosy.....	11
2.1.3	Charakterizace kukuřičného škrobu .....	12
2.2	Lisování tablet.....	12
2.3	Lisovací rovnice.....	14
2.3.1	Rovnice podle Heckela .....	14
2.3.2	Rovnice podle Kawakity .....	15
2.3.3	Rovnice podle Coopera-Eatona.....	16
2.3.4	Trojexponenciální rovnice.....	16
2.3.5	Charakterizace lisovacího procesu.....	17
2.4	Úkol práce.....	22
3	Experimentální část.....	23
3.1	Použité suroviny .....	23
3.2	Použité přístroje a zařízení.....	23
3.3	Postup práce.....	25
3.3.1	Příprava směsí.....	25
3.3.2	Příprava tablet.....	25
3.3.3	Vyhodnocení parametrů rovnice lisování .....	27
3.3.4	Použitá statistická metoda.....	28
4	Tabulky a grafy .....	29
4.1	Vysvětlivky k tabulkám a grafům .....	29
4.2	Tabulky .....	30
4.3	Grafy.....	43
5	Diskuse .....	59

5.1	Hodnocení fáze předlisování.....	59
5.2	Hodnocení fáze elastické deformace.....	59
5.3	Hodnocení fáze plastické deformace .....	60
6	Shrnutí závěrů práce.....	61
6.1	Fáze předlisování.....	61
6.2	Fáze elastické deformace.....	61
6.3	Fáze plastické deformace .....	61
7	Seznam použité literatury.....	62

# 1 ÚVOD

Tablety patří mezi nejpoužívanější a nejrozšířenější lékovou formu. Jsou to výlisky určitého tvaru, které jsou pevné a tuhé. Jsou složeny z práškových nebo granulovaných léčivých látek a pomocných látek. Tablety mohou mít různý tvar, nejčastěji jsou ploché, válcovité nebo čokovité. Dále mohou mít půlčí rýhy k usnadnění jejich rozdělení. Tablety můžeme rozdělit na obalené a neobalené. Podle místa aplikace se dělí na orální a perorální, rektální a vaginální. Rozlišujeme několik skupin orálních a perorálních tablet, a to již zmiňované tablety neobalené a obalené, šumivé tablety, tablety pro přípravu roztoků, tablety pro přípravu disperze, enterosolventní tablety, tablety s řízeným uvolňováním, tablety působící v dutině ústní, sublingvální tablety, bukální tablety, žvýkací tablety, pastilky, lyofilizované tablety.

Mezi výhody této lékové formy patří jednoduchá, pohodlná aplikace a přesnost dávkování. Tablety umožňují maskovat zápach a nepříjemnou chuť léčiv, obsažená léčivá látka je stabilní. Naopak mezi jejich nevýhody patří pomalejší nástup účinku a ztížená aplikace u některých pacientů (děti, starší pacienti), nemožnost podání v případě onemocnění zažívacího traktu.

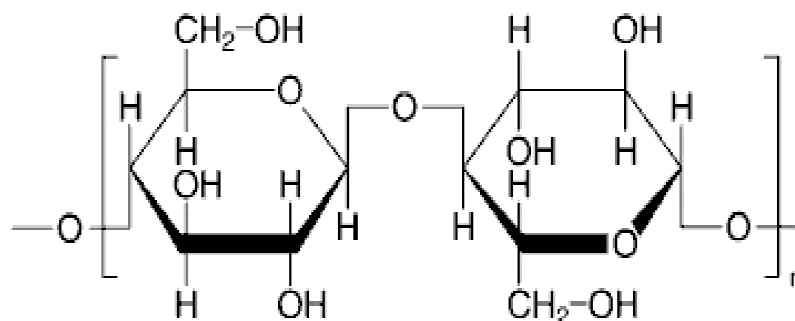
Tablety se vyrábějí lisováním, využívá se vlastnosti volně nasypaných granulovaných nebo práškových léčiv. Tyto se mohou zhušťovat do pevných výlisků působením tlaku. Výroba tablet je dnes plně automatizovaná a mechanizovaná. Cílem výzkumu je získání tablety optimálních vlastností. Proces lisování je vyjádřen pomocí matematických modelů, které představují: rovnice lisování, zjištění viskoelasticity, kinetika drcení tablet a test stresové relaxace.

Tato práce je zaměřena na hodnocení parametrů rovnice lisování u granulátu, který obsahuje různé množství mikrokrystalické celulosy.

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 Charakterizace studovaných pomocných látek

#### 2.1.1 Charakterizace mikrokrystalické celulózy (MCC)



Obr. č. 1: Strukturní vzorec mikrokrystalické celulózy

Mikrokrystalická celulóza (MCC) je polysacharid, sestávající z  $\beta$ -glukózy. Jednotlivé glukózové jednotky jsou spojené  $\beta$ -1,4-glykosidickou vazbou a tvoří dlouhé, nerozvětvené řetězce, nerozpustné ve vodě. Její molekulová hmotnost je přibližně 36 000.

MCC<sup>(1)</sup> je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza připravená působením minerálních kyselin na  $\alpha$ -celulosu. Jedná se o bílý nebo téměř bílý jemný, někdy zrnitý prášek, bez chuti a zápachu. Je prakticky nerozpustná ve vodě, acetonu, toluenu, etanolu 96 %, zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50 g/l).

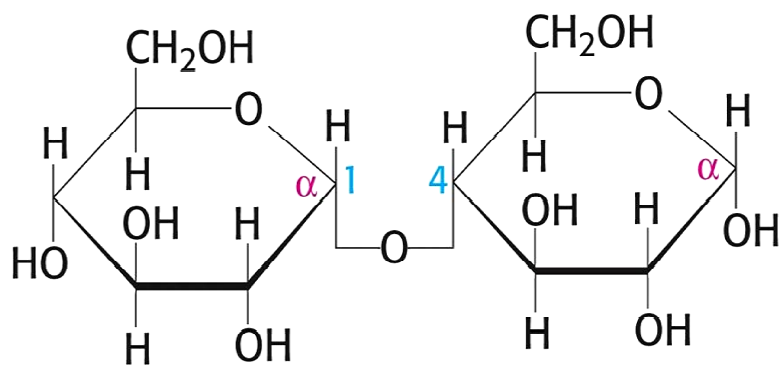
MCC<sup>(2)</sup> má krystalickou strukturu, složenou z pórovitých částic. Lze tudíž získat částice různé velikosti. K fyzikálním definovaným vlastnostem patří velikost částic, rozpustnost, index lomu, hustota, specifický povrch a teplota tání. MCC uchovávaná v uzavřených nádobách je stálá. Manipulace s MCC nevyžaduje zvláštní opatrnost, bezproblémová je i z hlediska toxicity. MCC má široké využití ve farmácii, používá se jako nejlepší pomocná látka pro přímé lisování tablet. MCC má největší schopnost zhušťování a vytváření pevných výlisků. Tato schopnost vyplývá z dobré rovnováhy mezi vysokou plasticitou a viskoelasticitou a malou křehkostí. Připravuje se z dřevní  $\alpha$ -celulózy kyselou hydrolyzou. Vzniklý mikrokrystalický

produkt se upravuje rozměňováním a sušením. Změnami podmínek hydrolýzy, rozměňováním a sušením je umožněn vznik více typů MCC, které mají rozdílnou velikost částic, obsah vody, zdánlivou hustotu a tokové vlastnosti. Schopnost zhušťovat se, dobrá lisovatelnost a mechanická odolnost výlisků závisí na obsahu vlhkosti, přidaných kluzných látkách, plnivech a také na lisovatelnosti samotného léčiva. Nejvýhodnější je průměrný obsah vlhkosti (5 %). Nižší nebo vyšší obsah vlhkosti vede ke snížení pevnosti vylisovaných tablet.

MCC se využívá především jako plnivo a pojivo při přípravě perorálních tablet, dále pro přímé lisování a také ji lze použít pro vlhkou granulaci. Komerčně je MCC dostupná v různých velikostech částic a pod rozličnými obchodními názvy, např. Avicel PH, Vivapur, Fibrocel, Celex.

### 2.1.2 Charakterizace laktosy

Laktosa je disacharid, označovaný také jako mléčný cukr. Skládá se z jednoduchých cukrů, galaktózy a glukózy, které jsou spojeny  $\beta$ -1,4-glykosidickou vazbou. Její strukturní vzorec je uveden na obrázku č. 2.



Obr. č. 2: Strukturní vzorec laktosy

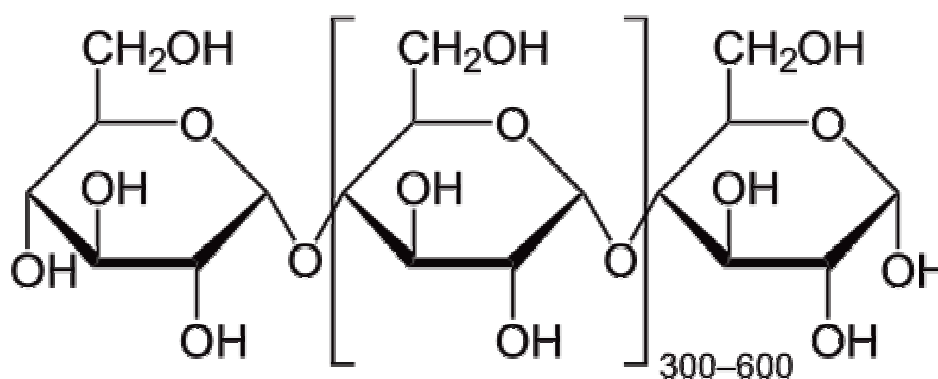
Laktosa<sup>(3)</sup> se vyrábí ze syrovátky kravského mléka. Mezi její vlastnosti patří dobrá rozpustnost ve vodě, naopak je špatně rozpustná v ethanolu 96%. Používá se jako plnivo při výrobě tablet, protože neovlivňuje vlastnosti léčivých látek, dobře se rozpadá a dané léčivo se tak rychle uvolňuje. Laktosa sušená rozprašováním má lepší pojivové a tokové vlastnosti, které jsou dány kulovitým tvarem částic.

Měla by tvořit 40–50 % tabletoviny. Pro přímé lisování je vhodná její kombinace s mikrokrystalickou celulosou.

### 2.1.3 Charakterizace kukuřičného škrobu

Škrob kukuřičný<sup>(4)</sup> se získává z obilky druhu *Zea mays*. Jedná se o matný, velmi jemný prášek bílé nebo nažloutlé barvy. Při tření vrže mezi prsty. Je prakticky nerozpustný ve studené vodě a v ethanolu 96%.

Jedná se o polysacharid obecného vzorce  $(C_6H_{12}O_6)_n$ , složený z glukózových jednotek spojených  $\alpha$ -glykosidickou vazbou. Molekula škrobu se skládá ze dvou základních částí – amylózy a amylopektinu. Strukturální vzorec amyλόzy je uveden na obrázku č. 3. Amylopektin tvoří přibližně 80 % škrobu a je ve vodě nerozpustný, zbylých 20 % připadá na složku rozpustnou ve vodě – amylozu.



Obr. č. 3: Strukturální vzorec amyλόzy

Škrob ve vodě bobtná, při zahřátí vytváří škrobový maz. Tato látka má široké využití v potravinářství, v kvasném průmyslu, při výrobě lepidel a v neposlední řadě ve farmacii. Zde se využívá jako plnivo, pojivo a regulátor vlhkosti při výrobě tablet.

## 2.2 Lisování tablet

Základní proces výroby tablet se nazývá lisování<sup>(5)</sup>. Při tomto procesu je využívána schopnost volně nasypných práškovitých částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevných výlisků. Lisovatelnost lze vysvětlit zvýšenou přilnavostí

styčných ploch a vzájemným zaklíněním částic. Tyto pochody probíhají za působení lisovací síly. Lisovatelnost ovlivňuje:

- **Krystalický tvar:** symetrický, pravidelný tvar krystalů je pro lisování výhodnější. Tyto látky krystalují v soustavě kubické. Naopak látky krystalující v soustavě jednoklonné a kosočtverečné se lisují obtížněji.
- **Velikost částic a zrn:** malá zrna jsou vhodnější pro vytvoření pevných výlisků. Tyto tablety se ale pomaleji rozpadají. Optimální velikost zrn je 0,25 – 0,30 mm. Prachový podíl by neměl převýšit 5–10 %.
- **Pórovitost:** granulát s velkými póry a s velkým obsahem vzduchu má špatnou lisovatelnost.
- **Teplota tání:** materiál, který má nižší teplotu tání se plasticky deformuje již při nízkém lisovacím tlaku. Dochází k lepení matrice na trny. K materiálům tajícím při teplotě nižší než 75°C se přidávají plniva, které zvýší jejich teplotu tání.
- **Vlhkost:** určitý obsah vlhkosti materiálu je pro dobré lisování nezbytný. Jako regulátor vlhkosti se používá škrob.

Lisovací proces lze rozdělit na čtyři stádia:

1. **Počáteční stádium:** materiál je volně nasypán do matrice.
2. **Stádium zhutnění:** díky počáteční působící síle dochází k rozdílnému uspořádání částic, vyplňují se interpartikulární prostory a zmenšuje se vzdálenost mezi nimi.
3. **Stádium elastické deformace:** poté, co částice vyplní interpartikulární prostory nemohou už dále ustoupit působící síle. Dochází ke zmenšování intrapartikulárních prostorů. Tabletovina se stává pevnější. Za normálních podmínek jsou přitažlivé síly atomů, iontů a molekul v rovnováze, ale při dalším působení lisovací síly získávají potenciální energii. Tento děj probíhá do určité hodnoty, tzv. hranice elasticity. Přerušením lisovací síly se částice vrátí do původní polohy.
4. **Stádium plastické deformace:** je charakterizováno trvalými změnami, tvar výlisku se již dále nemění. Nastává po překonání hranice elasticity.

V tomto stádiu může docházet k drcení částic, vytváření nových mezivrchů.

Tato stadia jsou pouze teoretická. Materiály použité při lisování jsou často směsí léčiv a různých pomocných látek, jejich jednotlivé částice se při působení lisovací síly chovají různě. U některých nedochází k deformaci, pouze k jinému uspořádání částic, další se mohou deformovat jen elasticky, další se drtí. Odchytky oproti teoretickému průběhu lisování vznikají také tím, že nedochází jen k působení razidel, ale dochází zde také například k tření o stěnu matrice a ke tření částic mezi sebou.

## 2.3 Lisovací rovnice

Rovnice lisování<sup>(6)</sup> hraje významnou roli při výrobě různých produktů. Využití nachází zejména při výrobě kovových částí, hnojiv, keramiky a samozřejmě ve farmacii. Lisovací rovnice je definována jako náchylnost materiálu zmenšit svůj objem při působení lisovacího tlaku, pokud je v uzavřeném prostoru. Je všeobecně známé, že lisovací proces probíhá v několika fázích.

V důsledku toho je nemožné, aby jedna jednoduchá rovnice pokryla celý průběh lisovacího procesu<sup>(7)</sup>. Tento problém byl vyřešen rozdělením lisovacího procesu na tři nebo čtyři zřetelné části a přidělením zvláštní rovnice pro každou fázi.

### 2.3.1 Rovnice podle Heckela

Tato rovnice je jedna z nejpoužívanějších rovnic ve farmaceutickém výzkumu. Byla navržena R. W. Heckelem<sup>(8)</sup> v roce 1961 a původně vyvinuta pro keramické a kovové materiály. Heckel považoval proces lisování analogický chemické reakci prvního řádu. Póry pokládal za reaktanty a vylisovaný materiál za konečný produkt. Kinetiku procesu lze popsat jako poměr mezi změnou hustoty danou stlačením a pórovitostí materiálu. Závěrečná podoba Heckelovy rovnice:

$$\ln\left(\frac{V}{V - V_{\max} \square}\right) = k_2 p + B_2$$

$V$  je objem tabletoviny,  $V_{max}$  objem tabletoviny při maximálním lisovacím tlaku a nulové porositě,  $p$  je lisovací tlak. Parametry  $k_2$  a  $B_2$  charakterizují lisovací proces. Fáze předlisování je charakterizována parametrem  $B_2$ . Rychlost objemové redukce ve fázi plastické deformace vyjadřuje rychlostní konstanta  $k_2$ . Je zároveň materiálovou konstantou lisovaného materiálu.

### 2.3.2 Rovnice podle Kawakity

Další rovnice, která získala pozornost na poli lisování materiálů, byla vyvinuta Kawakitou a Luddem<sup>(9)</sup> a vyjadřuje se jako:

$$\frac{P_1}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P_1}{a}$$

kde  $C$  je objemová redukce

$$C = \left( \frac{V_0 - V}{V_0} \right)$$

$a$  a  $b$  jsou konstanty. Děj  $Pa/C$  by měl udávat rovnou čáru, ze které by se daly odvodit konstanty  $a$  a  $b$ . To může být vysvětleno tím, že konstanta  $a$  je rovna hodnotě počáteční pórovitosti. V praxi bylo však zjištěno, že tato teoretická hodnota nesouhlasí s naměřenými výsledky a vyvrací linearitu původně myšleného děje. Konstanta  $b$  má rozměr převrácené hodnoty napětí, ale obecně můžeme říci, že nebyl nalezen podstatný vztah mezi touto hodnotou a mechanickými vlastnostmi použitých částic.

Kawakita a Ludge určili, že tato rovnice se nejlépe hodí pro měkké prášky, obsahující hodně vzduchu. Také konstatovali, že zvláštní pozornost je třeba věnovat měření počátečnímu objemu  $V_0$ . Odchyly od této rovnice by mohly být způsobeny právě kolísáním hodnoty počátečního objemu. Dnes je všeobecně uznáváno, že rovnice podle Kawakity se velmi dobře hodí pro užití při nízkém tlaku a velké pórovitosti materiálu.

### 2.3.3 Rovnice podle Coopera-Eatona

Rovnice podle Coopera-Eatona<sup>(10)</sup> je založena na předpokladu, že lisování tabletoviny je proces, který probíhá ve dvou fázích. První fází je vyplnění dutin, druhou fází pak fragmentace a deformace částic. Rovnice má následující tvar:

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_{\max}} = B_3 e^{-\frac{k_3}{p}} + B_4 e^{-\frac{k_4}{p}} + \gamma_0$$

$k_3, k_4, B_3, B_4$  jsou konstanty. Parametry na pravé straně rovnice se vztahují ke skluzu částic ve fázi předlisování a ve fázi elastické deformace. Tyto výsledky podpořil názor, že mez kluznosti kovových práškových látek jsou příbuzné lineárnímu uspořádání rovnice podle Heckela. Nevýhodou tohoto modelu je omezení použitelnosti pouze pro jednosložkové systémy.

### 2.3.4 Trojexponenciální rovnice

Trojexponenciální neboli trojparametrická rovnice, byla vyvinuta na Katedře farmaceutické technologie v Hradci Králové. Tato rovnice charakterizuje tři souběžně probíhající procesy a to fázi předlisování, elastické deformace a plastické deformace. Oproti Heckelově rovnici vychází ze situace, kdy všechny tři procesy probíhají souběžně. Rovnice vypadá následovně:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{t_1 p}} + A_2 e^{-\frac{1}{t_2 p}} + A_3 e^{-\frac{1}{t_3 p}} + \gamma_0$$

$V$  je objem tabletoviny při zadaném lisovacím tlaku,  $V_0$  představuje objem volně nasypané tabletoviny, na kterou zatím nepůsobí žádný tlak.  $V_\infty$  je objem výlisku při nekonečném lisovacím tlaku. Parametr  $A_1$  znázorňuje redukci interpartikulárních pórů, parametr  $A_2$  redukci intrapartikulárních pórů a parametr  $A_3$  redukci tuhé látky bez pórů. Parametr  $p$  je lisovací tlak. Parametry  $t_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) jsou rychlostní konstanty příslušných redukcí objemů.

### 2.3.5 Charakterizace lisovacího procesu

V současné době je snahou vyrábět tablety, které mají co nejlepší vlastnosti pro konečný léčebný efekt. Hodnocením vlastností plniv, pomocných látek, kluzných látek můžeme ovlivnit výsledné vlastnosti tablet. Toto hodnocení se mimo jiné provádí pomocí lisovacích rovnic.

#### 2.3.5.1 Vliv aglomerátů ve směsi MCC a uhličitanu vápenatého

María de Lourdes Garzón Serra a Leopoldo Villafuerte Nobles<sup>(11)</sup> zkoumali vliv aglomerovaných částic mikrokystalické celulosy a uhličitanu vápenatého na lisovací proces. Aglomerace je proces zvětšování velikosti částic, kdy malé částice jsou pohlceny většími částicemi a stávají se tak trvalými agregáty. Soudržnost a lisovatelnost materiálů se zlepšuje s přidáním pojiva. Obalením jednotlivých částic dosáhneme lepšího přilnutí částic k sobě a mohou tak utvořit shluky. Přítomnost aglomerátů a kluzné látky ve směsi MCC/CC mají pozitivní vliv na jejich pevnost při lisování. Pevnost materiálu je lepší ve směsi MCC/CC, samostatně vykazují látky horší vlastnosti. Tento pozitivní efekt se zmenšuje a dokonce mizí s klesajícím lisovacím tlakem. Velikost tohoto pozitivního efektu závisí na distribuci aglomerátů a částic uhličitanu vápenatého kolem částic mikrokystalické celulosy. Směsi byly granulovány PVP. Směs MCC/PVP vykazuje dobrou lisovatelnost. Směs CC/PVP vykazuje vyšší pevnost tablet při lisování. Lisovatelnost směsi MCC/CC/PVP byla stejná nebo vyšší než u samotné MCC, v závislosti na přidaném CC od 20–60%.

#### 2.3.5.2 Pevnost tablet s využitím tepelně ošetřených polyethylenglykolů (PEG)

Pevné disperze<sup>(12)</sup> vyžadují formulaci lékové formy, a to do tablet nebo kapslí. Pro lékovou formu je důležitý způsob přípravy, aby došlo k rychlému a dobrému uvolnění léčivé látky. Začlenění velkého množství nosičů přináší určité problémy. Hlavně PEG způsobuje tzv. „víčkování“ tablety.

Aby bylo možné vyrobit pevné disperze, které využívají PEG jako nosič, je nejprve nutné pochopit jejich strukturu a vlastnosti. PEG jsou ve vodě rozpustné syntetické polymery. Bylo dokázáno, že teplota tání a tuhnutí může mít velký vliv na strukturu pevného PEG 6000. Významné rozdíly v mechanické odolnosti PEG

závisí na jejich tepelném zpracování. Tablety připravené z čistých PEG jsou vysoce citlivé na tepelné změny. Cílem tohoto zkoumání bylo popsat zhuštění a lisovací vlastnosti různých PEG, které byly předem tepelně upraveny.

Výsledky ukazují rozdíly v pevných strukturách PEG, které byly tepelně upraveny oproti těm, které tepelně upraveny nebyly. Teploty tání tepelně ošetřených polymerů vzrostly. K zjištění rozdílů byly využity lisovací rovnice dle Kawakity, Heckela a Cooper-Eatona. Bylo sledováno 5 různých PEG. Ukázalo se, že nejlepší schopnost komprese má PEG 4000. PEG 10 000 má oproti ostatním vynikající pevnost v tahu. To bylo vysvětleno tím, že působením lisovacího tlaku dochází k velmi těsnému shromažďování částic k sobě a to má vliv na vznik pevnější vazby mezi částicemi, oproti ostatním zkoumaným PEG.

### **2.3.5.3 Vliv hydroxypropylcelulosy (HPC) na proces lisování**

Hydroxypropylcelulosa<sup>(13)</sup> (HPC) je velmi používanou pomocnou látkou pro pevné lékové formy. Pojiva jsou nezbytná pro vylepšení nepříznivých lisovacích vlastností většiny účinných látek a pro získání tablet s dobrou pevností a uvolněním účinné látky. Velmi jemné částice s HPC se nejvíce hodí pro lisování tablet pod velkým tlakem. Pravidelné částice HPC jsou vhodné pro usnadnění rozpustnosti ve vodě.

Selmezi a Alvares-Lorenzo et al. zdůraznili příznivé vlastnosti HPC. Po použití HPC jako pojiva měly tablety dobrou rozpadavost a vysokou mechanickou odolnost. Vyšší koncentrace HPC snižuje náchylnost lisovaného materiálu k „víčkování“ a zvyšuje pevnost tablet.

Katharina M. Picker-Feyer a Thomas Dürig porovnávali HPC s mikrokrytalickou celulosou, laktosou a dihydrátem fosforečnanu vápenatého. HPC dominuje vysokou mírou plastické deformace a vysokými hodnotami viskoelasticity. Lisovatelnost a plasticita se zvyšuje s klesající molekulovou hmotností a menší velikostí částic.

### **2.3.5.4 Vliv přímé komprese na pojiva**

Yeli Zhang, Yuet Law a Sibü Chakrabarti<sup>(14)</sup> zkoumali fyzikálně-chemické vlastnosti běžně používaných a přímým lisováním připravených pojiv. Mezi zkoumané látky patřila mikrokrytalická celulosa (MCC), laktosa, škrob, fosforečnan

vápenatý (DCP) a cukr. Výsledky byly analyzovány podle rovnic dle Heckela, Kawakity a Cooper-Eatona.

Při lisování metodou přímé komprese je výběr vhodného pojiva velmi důležitý. V současné době pouze pár materiálů splňuje podmínky klasifikace, aby mohla být nazvána jako pojiva vhodná pro přímou kompresi. Pochopení fyzikálně-chemických vlastností těchto pojiv je velmi důležité pro jejich správné použití. A proto cílem tohoto výzkumu bylo právě studium fyzikálně-chemických vlastností běžně používaných pojiv. Proces přímé komprese lze definovat jako působení tlaku horního a dolního lisovacího trnu, který tak působí na materiál uvnitř dutiny.

Velmi podstatnou vlastností pojiv je lisovatelnost, která je dána vlastnostmi materiálu. Cílem studie bylo zhodnotit lisovatelnost běžně používaných plniv. Hodnocena byla zejména funkčnost materiálů podle jejich pórovitosti ve vztahu k lisovacímu tlaku. Obecně je známo, že škrob obsahuje velké množství vlhkosti, oproti ostatním zkoumaným pojivům. DCP disponuje nejvyšší hustotou, dále je pak cukr, laktosa, škrob a MCC. Studie ukázala, že MCC má vynikající stlačitelnost a velmi dobrou kompaktní pevnost. Škrob, cukr a laktosa vykazovaly mírnou stlačitelnost a mírnou pevnost. Oproti tomu DPC disponoval špatnou stlačitelností a pevností. Tato studie potvrdila již předem zjištěné závazné mechanismy. MCC vystupuje jako plnivo, které má vynikající vlastnosti pro přímé lisování a dobrou plastickou deformaci.

### 2.3.5.5 Tvrdość farmaceutických polymerů

Martin Kuentz a Hans Leuenberger<sup>(15)</sup> zkoumali tvrdość farmaceutických polymerů podle nového modelu pevnosti. Jedná se o nový model pro tvrdość a pevnost tablet. Tento model zkoumá tvrdość materiálů v závislosti na relativní hustotě. Relativní hustota je vyjádřena dvěma parametry:  $P_{max}$  – maximální tvrdość při nulové pórovitosti,  $\rho_c$  – počáteční hodnota relativní hustoty. Model byl hodnocen na 12 různých farmaceutických polymerech. Kromě pevnosti v tahu a pružnosti, je tvrdość další důležitou mechanickou vlastností tablet. Podstatná je hlavně v objasnění procesu lisování.

Výsledky ukázaly, že ze třech typů mikrokryštalické celulósy (MCC) by bylo možné vyrábět tablety, které mají pórovitost větší než 66 %. Nejvyšší hustotu měly tablety z polyethylenglycolu (PEG), kde při působení nejvyššího tlaku došlo

k redukci objemu pouze o 3 %. Dále studie tvrdosti ukázala velké rozdíly při působení lisovací síly na použitý materiál. Nejkřehčí tablety vykazovaly pevnost pouze 1–10 MPa, zatímco nejtvrďší až 100 MPa.

#### **2.3.5.6 Lisovatelnost práškového hliníku s nanočásticemi oxidu hlinitého**

Vliv 5 % přidaných nanočástic oxidu hlinitého (35 nm) k práškovému hliníku zkoumali ve své práci Z. Razavi Hesabi, H.R. Hafizpour a A. Simce<sup>(16)</sup>. Směs byla připravena mícháním nebo mechanickým mletím.

Z výsledků práce vyplývá, že stlačitelnost směsi připravené mletím a mícháním vykazuje stejné vlastnosti, typické pro lisovatelnost kovových materiálů. Přidáním pevných nanočástic k práškovému hliníku má vliv na zhuštění částic ve fázi předlisování. K tomuto jevu dochází díky rozpadu shluků a aglomerátů, kdy se zmenšují prostory mezi jednotlivými částicemi. Prášek také vykazoval nižší schopnost plastické deformace. Mletý složený prášek ukázal menší míru zhuštění částic ve fázi předlisování než mletý prášek složený pouze z částic hliníku. Lze to vysvětlit stavbou částic a hustotou hliníku. Plastická deformace mletého složeného prášku je nižší, díky rozmístění nanočástic oxidu hlinitého, než mletého práškového hliníku.

#### **2.3.5.7 Vliv chemické struktury plniva na jeho lisovatelnost**

Ve farmaceutické praxi se používají dvě skupiny látek<sup>(17)</sup>. První skupinu představují krystalické anorganické nebo organické látky. Druhou skupinu představují polymerní látky. Podle naší interpretace se u farmaceutických krystalických látek lisovací proces skládá z redukce interpartikulárních pórů (póry mezi částicemi) a redukce tuhé látky bez pórů. Na rozdíl od krystalických látek částice farmaceutických polymerních látek ve své struktuře obsahují intrapartikulární póry (póry uvnitř částic). Z daného důvodu se proces lisování u těchto polymerních látek skládá ze tří souběžně probíhajících fází. První je redukce interpartikulárních pórů, druhý proces je redukce intrapartikulárních pórů a třetí proces je redukce tuhé látky bez pórů.

Všechny klasické modely lisování vycházejí ze stavu, kdy od nulového lisovacího tlaku začíná fáze předlisování, při určitém lisovacím tlaku tato fáze končí a současně začíná fáze plastické deformace. Nově navržené modely vycházejí ze sku-

tečnosti, že obě nebo všechny tři redukce objemu začínají od nulového lisovacího tlaku a dosahují maxima při různých lisovacích tlacích.

Při této studii byla zkoumána mikrokrystalická celulóza (MCC), prášková celulóza a hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC). Ze tří testovaných plniv je pro přímé lisování nejvhodnější MCC. Toto plnivo mělo nejvyšší obsah intrapartikulárních pórů, ve všech třech fázích mělo nejnižší hodnoty energií. Vykázalo zároveň nejlepší lisovatelnost, jelikož mělo nejnižší hodnotu „poločasu lisování“. Důvodem dobré lisovatelnosti MCC je tvorba vodíkových vazeb na extrémně velkém kontaktním povrchu přiblížených částic. Svou roli rovněž hraje optimální vlhkost 5 %, která se váže na amorfni část polymerů a podílí se na tvorbě vodíkových můstků. Prášková celulóza měla nižší lisovatelnost. Nejnižší lisovatelnost měla HPMC. S klesající lisovatelností u práškové celulózy a HPMC stoupala energie. HPMC má vyšší obsah intrapartikulárních pórů v důsledku rozvětvené struktury polymeru. Rovněž i u HPMC se tvoří mezi molekulami vodíkové vazby a uplatňuje se mechanické zahákování. Ve srovnání s práškovou celulosou u hydroxypropylmethylcelulózy hydrofobní methoxyskupiny zabraňují tvorbě vodíkových vazeb. Chemická struktura plniv má podstatný vliv na parametry charakterizující plastickou deformaci tablet. Projevila se na tvorbě vazeb mezi molekulami plniv.

## 2.4 Úkol práce

V souvislosti s řešením problematiky rovin lisování tablet s obsahem mikrokrystalické celulosy jsou v této práci řešeny následující úkoly:

1. hodnocení fáze předlisování
2. hodnocení elastické fáze
3. hodnocení plastické fáze

## **3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### **3.1 Použité suroviny**

#### **Granulát Huttlin**

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

Směs laktosy a kukuřičného škrobu se granulovala 3% vodným roztokem PVP 25. Roztok byl obarven modrou potravinářskou barvou, aby bylo dobře vizuálně vidět, že je granulát homogenní. Příprava granulátu probíhala na laboratorní jednotce Huttlin UNILAB-005 TJ.

#### **Směsi granulátu Huttlin a MCC**

Huttlin + 0 % mikrokrytalické celulosy

Huttlin + 10 % mikrokrytalické celulosy

Huttlin + 20 % mikrokrytalické celulosy

Huttlin + 30 % mikrokrytalické celulosy

Huttlin + 40 % mikrokrytalické celulosy

Výrobce: neuveden

Dodavatel: FAVEA, spol. s. r. o.; Kopřivnice, Česká Republika

Šarže: 00543

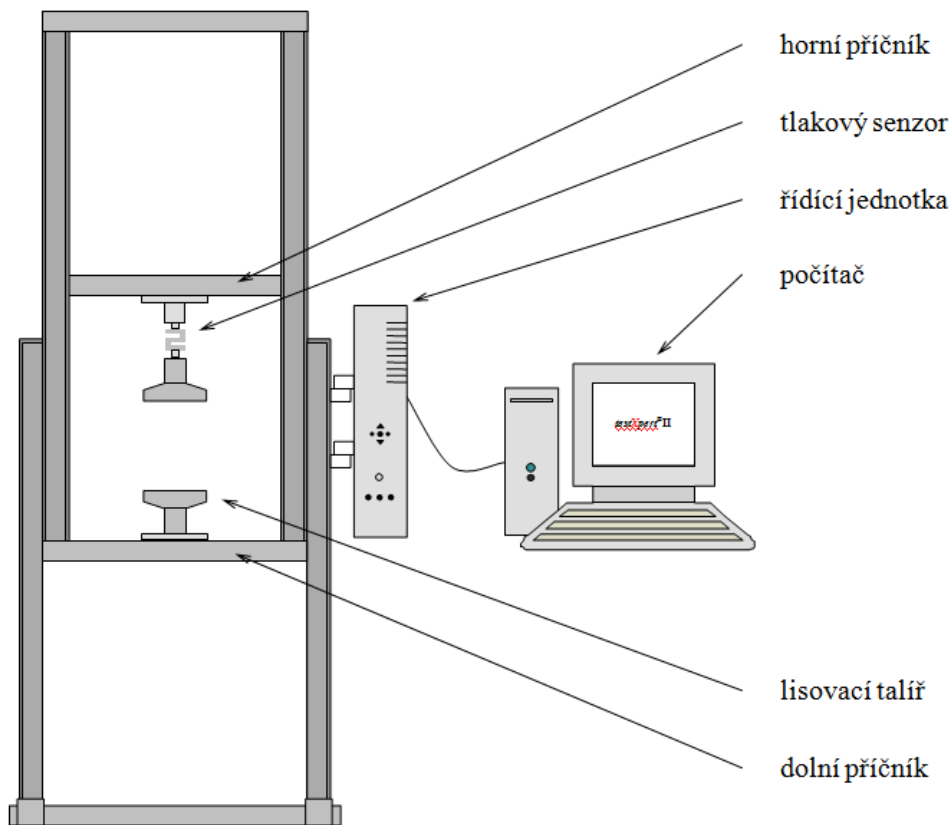
Vzhled: jemně zrnitý prášek světle modré barvy

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

#### **Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tahu a tlaku T1-FRO 50**

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, SRN

Popis (viz obrázek č. 4): Přístroj je schopen vyvinout sílu v tahu a tlaku v rozsahu 0–50 kN. Lze kontinuálně měnit rychlost zatěžování a destrukční sílu. K zařízení byl připojen počítač. Pro přenos výsledků měření se používal program TestXpert. Přístroj je možné použít pro lisování tablet, dále také pro měření pevnosti tablet.



Obr. č. 4: Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tahu a tlaku T1-FRO 50

### **Analytické váhy HR - 120, A&D Company**

Výrobce: A&D Company, Japonsko

Popis: Analytické váhy, které umožňují navážení vzorku v rozmezí 0,10 mg až 120 g. Jejich přesnost je deklarována na 0,0001 g.

### **Lisovací přípravek**

Výrobce: Machine Factory group Adamus HT, Polsko

### **Mísící krychle Erweka AR 401**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

## 3.3 Postup práce

### 3.3.1 Příprava směsí

Jednotlivé směsi byly již dodány hotové. Byly připraveny tak, aby obsahovaly 0, 10, 20, 30 nebo 40 % mikrokrytalické celulosy. Podle koncentrace přidané mikrokrytalické celulosy bylo tedy naváženo 100, 90, 80, 70 a 60 g základního granulátu (laktosa a kukuřičný škrob v poměru 9:1). Celkové množství směsi každého vzorku bylo 100 g. Poté se směsi míchaly v mísící krychli Erweka po dobu 5 minut při 105 otáčkách/min.

### 3.3.2 Příprava tablet

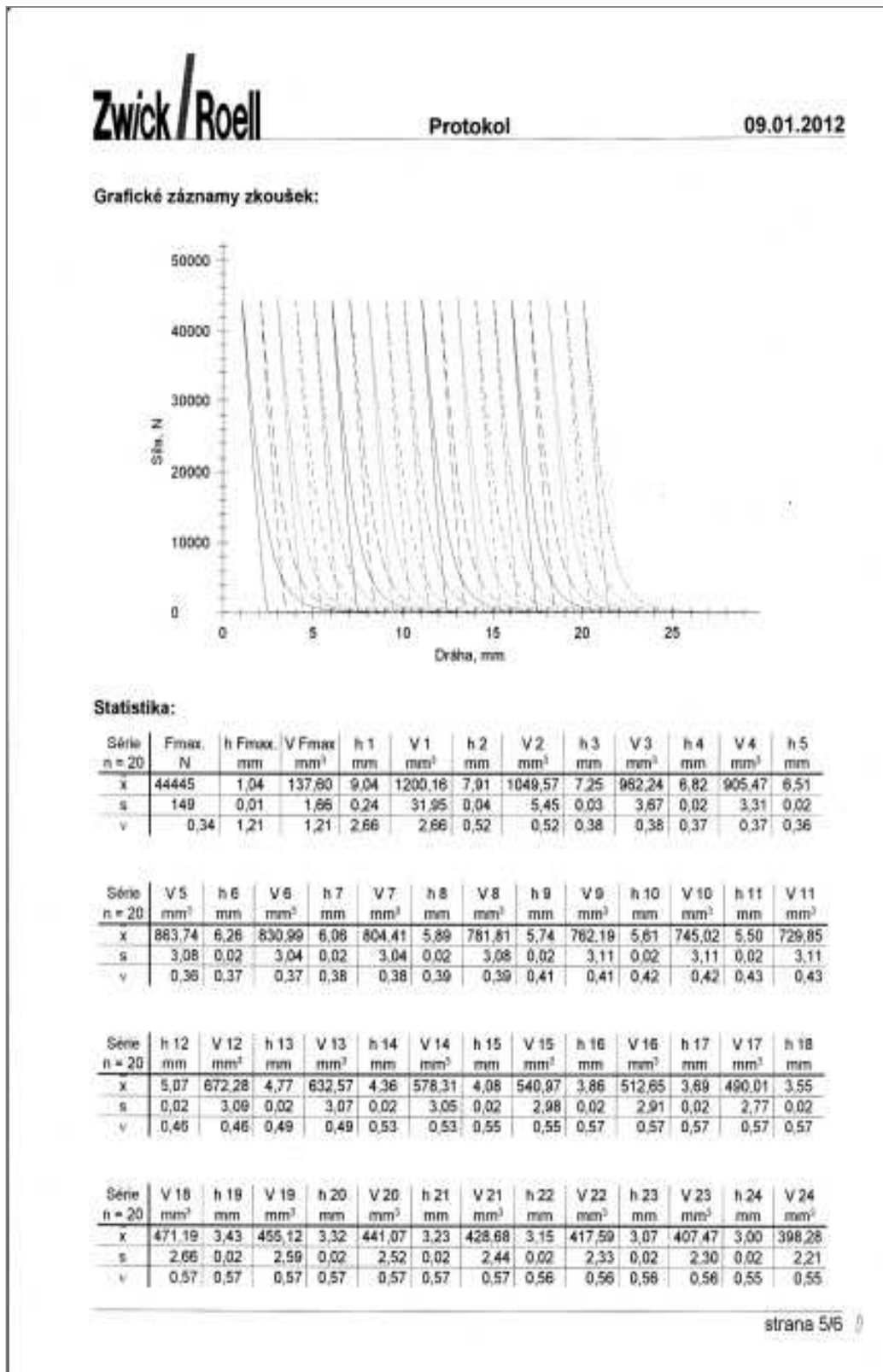
Tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 500 mg byly lisovány na přístroji pro zkoušení tablet v tahu a tlaku T1-FRO 50 (Zwick GmbH, SRN). Lisování probíhalo v lisovacím přípravku Adamus HT, která se skládá z horního a dolního lisovacího trnu a zajišťovacího mechanismu. Nejprve byl spodní lisovací trn zasunut do kovové matrice a zafixován pomocí zajišťovací části. Následně bylo naváženo 0,5000 g vzorku z dodaných granulátů. Přesnost navážky byla  $\pm 2$  mg.

Vzorek byl kvantitativně převeden do lisovacího přípravku Adamus HT a lehce sklepán. Nakonec byl vložen horní lisovací trn. Takto naplněná matrice se umístila mezi čelisti zařízení T1-FRO 50. Tablety byly lisovány při tomto nastavení stroje: vzdálenost čelistí 115 mm, odlehčení cyklu 10 mm, rychlost cyklu 2 mm/s, standardní síla 42 000 N, předzatížení 2 N, rychlost předzatížení 2 mm/s.

Bylo lisováno při padesáti lisovacích tlacích: 2, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000, 2 500, 3 000, 3 500, 4 000, 4 500, 5 000, 5 500, 6 000, 6 500, 7 000, 7 500, 8 000, 8 500, 9 000, 10 000, 11 000, 12 000, 13 000, 14 000, 15 000, 16 000, 17 000, 18 000, 19 000, 20 000, 22 000, 24 000, 26 000, 28 000, 30 000, 32 000, 34 000, 36 000, 38 000 a 40 000 N.

Zařízení bylo uvedeno do chodu pomocí tlačítka START v programu TestExpert. Horní čelist se pohybovala směrem dolů a tlakem na horní lisovací trn byla vylisována tableta. Lisovací zařízení pracovalo podle nastavených parametrů. Po dokončení lisování tablety došlo k automatickému oddálení horní čelisti. Lisovací přípravek Adamus HT se vyjmul, odjistil se spodní lisovací trn a uvolnila se vyliso-

vaná tableta. Poté byl přípravek Adamus HT vyčištěn kouskem gázy, aby nedocházelo k ulpívání granulátu na jeho stěně. Tímto způsobem bylo vylišováno 20 tablet od každého vzorku.



Obr. č. 5: Záznam lisovací rovnice měřeného vzorku v programu TestXpert.

### 3.3.3 Vyhodnocení parametrů rovnice lisování

Během měření byly všechny výsledky zaznamenány počítačem. Pro výpočet parametrů lisovací rovnice<sup>(17)</sup> byla použita trojexponenciální rovnice (1).

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{t_1^p}} + A_2 e^{-\frac{1}{t_2^p}} + A_3 e^{-\frac{1}{t_3^p}} + y_0 \quad (1)$$

$V_\infty/V_0$  je vyjádřeno parametrem  $y_0$  a představuje redukci tuhé látky při nekonečně velkém lisovacím tlaku. Celkový objem získaného lisovaného materiálu při nulovém tlaku získáme součtem parametrů  $a_1, a_2, a_3$  a  $y_0$ . Součet redukce objemů  $a_1, a_2, a_3$  byl pro lepší srovnání přepočítán na hodnotu 1,0. Takto jsme získali hodnoty  $A_1, A_2, A_3$ . Hodnoty  $t_1, t_2, t_3$  vyjadřují změny lisovacího tlaku a jsou použity pro výpočet parametru  $P_{Hi}$  – tzv. „poločasu lisování“ a pro výpočet energií  $E_i$ . „Poločasy lisování“  $P_{Hi}$  vypočítáme podle vzorce (2). Tyto „poločasy“ nám vyjadřují lisovací tlak, při němž dojde k polovině redukce objemu interpartikulárních pórů ( $P_{H1}$ ), intrapartikulárních pórů ( $P_{H2}$ ) nebo redukce objemu tuhé fáze ( $P_{H3}$ ). „Poločasy lisování“ byly zavedeny pro lepší charakteristiku materiálů. Fáze redukce tuhé fáze charakterizuje samotnou lisovatelnost materiálu. Čím nižší hodnoty dosahuje, tím snáze se materiál lisuje.

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

Parametr  $E_\infty$  vyjadřuje celkovou energetickou náročnost, tedy energii potřebnou k úplnému stlačení jednotkového objemu. Vypočítá se dle vzorce (3).

$$E_\infty = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (A_i \cdot p_i) \quad (3)$$

Parametry  $E_i$  udávají energii spotřebovanou příslušnou fází lisovacího procesu. Počítají se podle vzorce (4).

$$E_i = V_0 \cdot (A_i \cdot p_i) \quad (4)$$

Posledním parametrem je parametr  $R_i$ , který udává relativní energetické podíly všech tří procesů vyjádřené v procentech. Je možno ho spočítat podle vzorce (5).

$$R_i = \frac{A_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 (A_i \cdot t_i)} \cdot 100 \quad (5)$$

### 3.3.4 Použitá statistická metoda

Získané hodnoty byly vyhodnoceny v programu Origin verze 7.5. Výsledky byly dále zpracovány pomocí metody analýzy průměru podle Otta<sup>(18)</sup>.

Směrodatná odchylka se vypočte podle následujícího vzorce (6).

$$s = \frac{S}{\sqrt{n}} \quad (6)$$

- $s$  směrodatná odchylka podle Otta
- $S$  směrodatná odchylka jednotlivých parametrů
- $n$  počet tablet

Určení regulačních mezí podle vztahu (7).

$$RM = \bar{x} \pm 2,35 \cdot s \quad (7)$$

- RM regulační mez
- $\bar{x}$  průměr z průměrů určitého parametru jednotlivých vzorků
- $\bar{s}$  průměr z průměrů směrodatných odchylek vypočítaných dle vztahu (7)

## 4 TABULKY A GRAFY

### 4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

$a_{1-3}$	objemová redukce
$A_1$	redukce částic ve fázi předlisování
$A_2$	redukce částic ve fázi elastické deformace
$A_3$	redukce částic ve fázi plastické deformace
$E$	celková energie spotřebovaná při stlačení celého objemu tabletoviny [MJ/m <sup>3</sup> ]
$E_1$	energie spotřebovaná ve fázi předlisování [MJ/m <sup>3</sup> ]
$E_2$	energie spotřebovaná ve fázi elastické deformaci [MJ/m <sup>3</sup> ]
$E_3$	energie spotřebovaná ve fázi plastické deformace [MJ/m <sup>3</sup> ]
$P_{H1}$	redukce poloviny objemu interpartikulárních částic [MPa]
$P_{H2}$	redukce poloviny objemu intrapartikulárních částic [MPa]
$P_{H3}$	redukce poloviny objemu tuhé fáze částic [MPa]
$R_1$	relativní energetický podíl fáze předlisování [%]
$R_2$	relativní energetický podíl fáze elastické deformace [%]
$R_3$	relativní energetický podíl fáze plastické deformace [%]
$s$	směrodatná odchylka daného parametru
$t_{1-3}$	změna lisovacího tlaku [MPa]
$x$	průměrná hodnota určitého parametru vypočítaná z 20 tablet
$y_0$	redukce tuhé látky při nekonečně velkém lisovacím tlaku
–	tableta nebyla hodnocena

## 4.2 Tabulky

Tabulka č. 1a) Parametry lisovací rovnice tablet s obsahem 0%  
MCC

Parametr	Huttlin + 0%									
	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9	Tableta 10
a <sub>1</sub> [/]	0,280	0,280	0,290	0,290	0,290	0,280	0,290	0,290	0,290	0,290
a <sub>1</sub> [/]	0,300	0,290	0,290	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300
a <sub>1</sub> [/]	0,320	0,330	0,330	0,320	0,320	0,320	0,320	0,320	0,320	0,320
A <sub>1</sub> [/]	0,310	0,310	0,320	0,320	0,320	0,310	0,320	0,320	0,320	0,320
A <sub>2</sub> [/]	0,330	0,320	0,320	0,320	0,330	0,340	0,330	0,320	0,330	0,330
A <sub>3</sub> [/]	0,350	0,370	0,360	0,360	0,350	0,350	0,350	0,360	0,350	0,350
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	69370,510	71386,640	72363,320	73469,030	65983,690	69735,080	74332,110	73224,770	69400,760	73190,490
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	293,010	346,710	324,880	303,950	272,440	303,800	315,560	302,940	286,920	291,670
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	3783,840	3681,470	3693,550	3587,500	3417,550	3873,570	3706,240	3575,580	3809,350	3656,480
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	65293,660	67358,470	68344,890	69577,570	62293,700	65557,710	70310,310	69346,250	65304,490	69242,340
p <sub>H1</sub> [MPa]	0,520	0,650	0,590	0,540	0,480	0,550	0,560	0,540	0,510	0,510
p <sub>H2</sub> [MPa]	6,290	6,730	6,730	6,280	5,840	6,460	6,460	6,280	6,430	6,320
p <sub>H3</sub> [MPa]	103,080	106,470	109,530	111,090	99,080	104,550	113,030	111,090	104,660	111,140
R <sub>1</sub> [%]	0,420	0,490	0,450	0,410	0,410	0,440	0,420	0,410	0,410	0,400
R <sub>2</sub> [%]	5,450	5,160	5,100	4,880	5,180	5,550	4,990	4,880	5,490	5,000
R <sub>3</sub> [%]	94,120	94,360	94,450	94,700	94,410	94,010	94,590	94,700	94,100	94,610
t <sub>1</sub> [MPa]	0,750	0,930	0,850	0,780	0,700	0,790	0,810	0,780	0,740	0,740
t <sub>2</sub> [MPa]	9,080	9,710	9,710	9,060	8,420	9,310	9,320	9,060	9,270	9,120
t <sub>3</sub> [MPa]	148,710	153,600	158,020	160,260	142,940	150,840	163,060	160,260	150,990	160,340
Y <sub>0</sub> [/]	0,100	0,100	0,090	0,090	0,100	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090

Tabuľka č. 1b) Parametry lisovaciai rovnice tablet s obsahom 0%

Parametr	Huttlin + 0%																		
	Tableta 11	Tableta 12	Tableta 13	Tableta 14	Tableta 15	Tableta 16	Tableta 17	Tableta 18	Tableta 19	Tableta 20									
a <sub>1</sub> [/]	0,280	0,280	0,300	0,280	0,300	0,290	0,280	0,280	0,290	0,290									
a <sub>1</sub> [/]	0,300	0,290	0,280	0,300	0,280	0,290	0,300	0,300	0,300	0,300									
a <sub>1</sub> [/]	0,330	0,330	0,350	0,330	0,340	0,330	0,330	0,330	0,330	0,320									
A <sub>1</sub> [/]	0,310	0,310	0,320	0,310	0,320	0,320	0,310	0,310	0,310	0,320									
A <sub>2</sub> [/]	0,330	0,320	0,300	0,330	0,310	0,320	0,320	0,330	0,320	0,330									
A <sub>3</sub> [/]	0,360	0,370	0,380	0,370	0,370	0,360	0,370	0,360	0,360	0,350									
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	74953,500	75503,640	87615,200	72229,090	80128,260	72446,060	74676,790	74325,910	77513,890	75980,770									
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	354,230	373,570	508,740	311,610	452,440	342,620	324,800	324,160	343,490	312,740									
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	4050,760	3975,280	4420,590	3735,810	4072,600	3701,720	3767,600	3892,300	3926,830	3825,200									
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	70548,510	71154,790	82685,870	68181,670	75603,220	68401,720	70584,390	70109,450	73243,570	71842,830									
p <sub>H1</sub> [MPa]	0,660	0,710	0,980	0,600	0,840	0,620	0,620	0,610	0,640	0,550									
p <sub>H2</sub> [MPa]	7,110	7,270	9,180	6,720	7,950	6,790	6,790	6,980	7,110	6,620									
p <sub>H3</sub> [MPa]	113,260	113,670	136,050	109,250	123,990	110,100	112,750	113,610	117,920	116,000									
R <sub>1</sub> [%]	0,470	0,490	0,580	0,430	0,560	0,470	0,430	0,440	0,440	0,410									
R <sub>2</sub> [%]	5,400	5,270	5,050	5,170	5,080	5,110	5,050	5,240	5,070	5,030									
R <sub>3</sub> [%]	94,120	94,240	94,370	94,400	94,350	94,420	94,520	94,330	94,490	94,550									
t <sub>1</sub> [MPa]	0,950	1,020	1,410	0,860	1,220	0,890	0,890	0,880	0,930	0,790									
t <sub>2</sub> [MPa]	10,260	10,490	13,250	9,690	11,460	9,800	9,790	10,060	10,260	9,550									
t <sub>3</sub> [MPa]	163,400	163,990	196,270	157,610	178,870	158,850	162,670	163,910	170,130	167,350									
Y <sub>0</sub> [/]	0,090	0,090	0,070	0,090	0,080	0,090	0,090	0,090	0,080	0,080									

Tabulka č. 2a) Parametry lisovací rovnice tablet s obsahem 10%  
MCC

Parametr	Huttiin + 10%									
	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9	Tableta 10
a <sub>1</sub> [/]	0,250	0,260	0,270	0,270	0,270	0,270	0,270	0,270	0,270	0,270
a <sub>1</sub> [/]	0,300	0,300	0,310	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,290
a <sub>1</sub> [/]	0,350	0,340	0,320	0,330	0,340	0,320	0,330	0,330	0,340	0,350
A <sub>1</sub> [/]	0,280	0,290	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,290	0,290
A <sub>2</sub> [/]	0,330	0,330	0,340	0,330	0,330	0,340	0,340	0,340	0,330	0,320
A <sub>3</sub> [/]	0,390	0,370	0,360	0,370	0,380	0,360	0,370	0,370	0,380	0,380
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	73601,660	72133,940	74621,180	73482,910	73069,670	67801,470	73179,890	73096,130	84675,140	79781,720
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	341,140	343,870	270,410	300,050	318,850	270,400	287,590	279,880	372,830	402,630
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	3804,530	3925,660	3837,890	3875,830	3913,020	3737,140	3999,950	3998,110	4484,750	4170,130
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	69455,990	67864,410	70512,890	69307,030	68837,800	63793,940	68892,340	68818,140	79817,560	75208,960
p <sub>H1</sub> [MPa]	0,740	0,700	0,510	0,580	0,640	0,510	0,560	0,540	0,760	0,830
p <sub>H2</sub> [MPa]	6,970	7,020	6,390	6,730	7,040	6,180	6,850	6,840	8,160	7,830
p <sub>H3</sub> [MPa]	109,610	107,920	112,180	109,540	107,710	100,390	108,910	108,800	127,180	119,120
R <sub>1</sub> [%]	0,460	0,480	0,360	0,410	0,440	0,400	0,390	0,380	0,440	0,500
R <sub>2</sub> [%]	5,170	5,440	5,140	5,270	5,360	5,510	5,470	5,470	5,300	5,230
R <sub>3</sub> [%]	94,370	94,080	94,490	94,320	94,210	94,090	94,140	94,150	94,260	94,270
t <sub>1</sub> [MPa]	1,070	1,010	0,740	0,840	0,920	0,730	0,810	0,790	1,100	1,190
t <sub>2</sub> [MPa]	10,060	10,130	9,220	9,710	10,150	8,920	9,890	9,870	11,780	11,290
t <sub>3</sub> [MPa]	158,140	155,700	161,850	158,040	155,400	144,830	157,120	156,970	183,490	171,850
y <sub>0</sub> [/]	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090	0,100	0,090	0,090	0,080	0,080

Tabulka č. 2b) Parametry lisovací rovnice tablet s obsahem 10%  
MCC

Parametr	Huttlin + 10%																		
	Tableta 11	Tableta 12	Tableta 13	Tableta 14	Tableta 15	Tableta 16	Tableta 17	Tableta 18	Tableta 19	Tableta 20									
a <sub>1</sub> [/]	0,260	0,280	0,250	0,260	0,260	0,270	0,250	0,260	0,270	0,260									
a <sub>1</sub> [/]	0,310	0,290	0,310	0,300	0,290	0,300	0,310	0,300	0,300	0,300									
a <sub>1</sub> [/]	0,330	0,340	0,340	0,350	0,350	0,340	0,340	0,340	0,340	0,340									
A <sub>1</sub> [/]	0,290	0,310	0,280	0,280	0,290	0,300	0,280	0,290	0,290	0,290									
A <sub>2</sub> [/]	0,340	0,320	0,340	0,330	0,330	0,330	0,340	0,340	0,330	0,330									
A <sub>3</sub> [/]	0,370	0,370	0,380	0,390	0,390	0,380	0,380	0,370	0,380	0,380									
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	72242,000	78340,120	71544,130	78135,950	75597,770	77905,190	68462,720	71278,000	81823,790	70089,890									
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	295,900	363,060	288,970	379,940	405,570	402,390	266,180	297,100	376,080	304,200									
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	3850,330	4002,690	3776,050	4294,030	4147,880	4241,220	3517,370	3918,660	4467,920	3677,260									
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	68095,770	73974,380	67479,110	73461,980	71044,320	73261,580	64679,170	67062,230	76979,790	66108,440									
p <sub>H1</sub> [MPa]	0,600	0,680	0,610	0,810	0,870	0,810	0,560	0,590	0,760	0,610									
p <sub>H2</sub> [MPa]	6,600	7,320	6,460	7,900	7,830	7,830	6,080	6,730	8,030	6,400									
p <sub>H3</sub> [MPa]	107,780	116,280	104,570	116,120	112,610	117,230	100,090	104,950	121,560	101,390									
R <sub>1</sub> [%]	0,410	0,460	0,400	0,490	0,540	0,520	0,390	0,420	0,460	0,430									
R <sub>2</sub> [%]	5,330	5,110	5,280	5,500	5,490	5,440	5,140	5,500	5,460	5,250									
R <sub>3</sub> [%]	94,260	94,430	94,320	94,020	93,980	94,040	94,470	94,090	94,080	94,320									
t <sub>1</sub> [MPa]	0,860	0,980	0,890	1,170	1,250	1,170	0,810	0,860	1,090	0,890									
t <sub>2</sub> [MPa]	9,530	10,550	9,320	11,400	11,300	11,300	8,780	9,710	11,590	9,230									
t <sub>3</sub> [MPa]	155,500	167,760	150,860	167,530	162,460	169,130	144,390	151,410	175,370	146,280									
y <sub>0</sub> [/]	0,090	0,080	0,090	0,090	0,090	0,090	0,100	0,090	0,080	0,100									

Tabulka č. 3a) Parametry lisovací rovnice tablet s obsahem 20%  
MCC

Parametr	Huttlin + 20%									
	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9	Tableta 10
a <sub>1</sub> [/]	0,260	0,250	0,260	0,260	0,250	0,260	0,250	0,270	0,240	0,260
a <sub>1</sub> [/]	0,310	0,320	0,310	0,310	0,310	0,300	0,310	0,310	0,310	0,300
a <sub>1</sub> [/]	0,340	0,330	0,330	0,340	0,340	0,340	0,340	0,330	0,350	0,330
A <sub>1</sub> [/]	0,290	0,280	0,290	0,280	0,270	0,290	0,280	0,290	0,270	0,290
A <sub>2</sub> [/]	0,340	0,350	0,340	0,340	0,350	0,330	0,350	0,340	0,350	0,340
A <sub>3</sub> [/]	0,370	0,370	0,370	0,380	0,380	0,380	0,380	0,370	0,380	0,370
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	77462,060	71981,710	67558,900	75653,000	70311,790	77827,850	70065,170	73550,030	70080,390	70087,650
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	338,960	272,600	261,880	337,440	281,360	357,230	287,430	317,200	267,960	323,130
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	4390,870	4025,270	3760,420	4297,130	3949,610	4268,110	3903,480	4165,930	3705,630	4064,040
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	72732,230	67683,840	63536,600	71018,430	66080,830	73202,510	65874,270	69066,900	66106,800	65700,480
p <sub>H1</sub> [MPa]	0,680	0,560	0,520	0,710	0,610	0,730	0,610	0,620	0,590	0,660
p <sub>H2</sub> [MPa]	7,560	6,660	6,220	7,540	6,650	7,610	6,660	7,100	6,310	7,030
p <sub>H3</sub> [MPa]	114,180	106,470	97,710	112,000	103,050	113,900	102,240	109,010	101,780	102,960
R <sub>1</sub> [%]	0,440	0,380	0,390	0,450	0,400	0,460	0,410	0,430	0,380	0,460
R <sub>2</sub> [%]	5,670	5,590	5,570	5,680	5,620	5,480	5,570	5,660	5,290	5,800
R <sub>3</sub> [%]	93,890	94,030	94,050	93,870	93,980	94,060	94,020	93,900	94,330	93,740
t <sub>1</sub> [MPa]	0,980	0,810	0,750	1,030	0,870	1,050	0,890	0,900	0,850	0,950
t <sub>2</sub> [MPa]	10,910	9,610	8,970	10,880	9,590	10,970	9,610	10,240	9,100	10,150
t <sub>3</sub> [MPa]	164,720	153,610	140,960	161,580	148,670	164,330	147,500	157,270	146,840	148,540
Y <sub>0</sub> [/]	0,080	0,090	0,100	0,090	0,090	0,080	0,100	0,090	0,090	0,100

Tabulka č. 3b) Parametry lisovací rovnice tablet s obsahem 20%

Parametr	Huttiin + 20%												
	Tableta 11	Tableta 12	Tableta 13	Tableta 14	Tableta 15	Tableta 16	Tableta 17	Tableta 18	Tableta 19	Tableta 20			
a <sub>1</sub> [ / ]	0,260	0,250	0,260	0,260	0,250	-	0,260	0,260	0,250	0,290			
a <sub>1</sub> [ / ]	0,300	0,300	0,290	0,300	0,310	-	0,300	0,300	0,310	0,300			
a <sub>1</sub> [ / ]	0,350	0,360	0,370	0,340	0,350	-	0,340	0,340	0,350	0,320			
A <sub>1</sub> [ / ]	0,280	0,280	0,290	0,290	0,270	-	0,290	0,290	0,280	0,320			
A <sub>2</sub> [ / ]	0,330	0,330	0,320	0,330	0,340	-	0,340	0,330	0,340	0,330			
A <sub>3</sub> [ / ]	0,380	0,400	0,400	0,380	0,390	-	0,380	0,380	0,380	0,350			
E [ MJ/m <sup>3</sup> ]	75837,780	75472,250	80997,130	75378,390	78215,020	-	73635,730	80399,990	76388,830	77751,350			
E <sub>1</sub> [ MJ/m <sup>3</sup> ]	373,090	415,320	427,900	337,510	334,440	-	353,400	397,610	340,780	325,140			
E <sub>2</sub> [ MJ/m <sup>3</sup> ]	4250,350	4394,590	4361,260	4267,110	4396,130	-	4259,770	4482,170	4142,380	3902,840			
E <sub>3</sub> [ MJ/m <sup>3</sup> ]	71214,350	70662,340	76207,970	70773,770	73484,460	-	69022,560	75520,200	71905,670	73523,370			
p <sub>H1</sub> [ MPa ]	0,790	0,930	0,980	0,700	0,750	-	0,730	0,830	0,730	0,570			
p <sub>H2</sub> [ MPa ]	7,630	8,270	8,940	7,560	7,870	-	7,550	8,150	7,300	6,780			
p <sub>H3</sub> [ MPa ]	112,060	110,470	124,750	110,490	114,970	-	108,970	119,450	111,930	118,110			
R <sub>1</sub> [ % ]	0,490	0,550	0,530	0,450	0,430	-	0,480	0,490	0,450	0,420			
R <sub>2</sub> [ % ]	5,600	5,820	5,380	5,660	5,620	-	5,780	5,570	5,420	5,020			
R <sub>3</sub> [ % ]	93,900	93,630	94,090	93,890	93,950	-	93,740	93,930	94,130	94,560			
t <sub>1</sub> [ MPa ]	1,140	1,350	1,410	1,000	1,080	-	1,050	1,200	1,050	0,820			
t <sub>2</sub> [ MPa ]	11,010	11,940	12,890	10,910	11,350	-	10,900	11,760	10,540	9,780			
t <sub>3</sub> [ MPa ]	161,670	159,380	179,970	159,400	165,870	-	157,200	172,340	161,480	170,400			
y <sub>0</sub> [ / ]	0,090	0,090	0,070	0,090	0,090	-	0,090	0,080	0,080	0,080			

Tabulka č. 4a) Parametry lisovací rovnice tablet s obsahem 30%  
MCC

Parametr	Huttlin + 30%									
	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9	Tableta 10
a <sub>1</sub> [/]	0,250	-	0,260	0,240	-	0,260	0,280	0,260	-	0,230
a <sub>1</sub> [/]	0,310	-	0,310	0,320	-	0,310	0,300	0,310	-	0,320
a <sub>1</sub> [/]	0,340	-	0,340	0,350	-	0,340	0,330	0,330	-	0,350
A <sub>1</sub> [/]	0,280	-	0,280	0,270	-	0,280	0,310	0,290	-	0,260
A <sub>2</sub> [/]	0,350	-	0,340	0,350	-	0,340	0,330	0,350	-	0,360
A <sub>3</sub> [/]	0,380	-	0,380	0,380	-	0,380	0,360	0,370	-	0,390
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	74458,890	-	75285,940	74339,390	-	76727,980	74134,870	70806,110	-	79844,200
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	330,630	-	348,650	324,540	-	350,490	360,420	303,660	-	323,590
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	4271,580	-	4311,250	4318,260	-	4473,060	4398,560	4061,850	-	4553,450
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	69856,680	-	70626,040	69696,580	-	71904,440	69375,890	66440,600	-	74967,160
p <sub>H1</sub> [MPa]	0,710	-	0,730	0,730	-	0,730	0,660	0,610	-	0,780
p <sub>H2</sub> [MPa]	7,330	-	7,530	7,360	-	7,790	7,470	6,680	-	7,880
p <sub>H3</sub> [MPa]	109,280	-	110,820	108,290	-	113,070	109,920	104,070	-	118,620
R <sub>1</sub> [%]	0,440	-	0,460	0,440	-	0,460	0,490	0,430	-	0,410
R <sub>2</sub> [%]	5,740	-	5,730	5,810	-	5,830	5,930	5,740	-	5,700
R <sub>3</sub> [%]	93,820	-	93,810	93,750	-	93,710	93,580	93,830	-	93,890
t <sub>1</sub> [MPa]	1,020	-	1,060	1,050	-	1,060	0,960	0,880	-	1,120
t <sub>2</sub> [MPa]	10,580	-	10,860	10,620	-	11,240	10,770	9,640	-	11,360
t <sub>3</sub> [MPa]	157,660	-	159,880	156,230	-	163,130	158,570	150,140	-	171,130
y <sub>0</sub> [/]	0,090	-	0,090	0,090	-	0,080	0,080	0,090	-	0,080

Tabulka č. 4b) Parametry lisovací rovnice tablet s obsahem 30%

Parametr	Hutlin + 30%												
	Tableta 11	Tableta 12	Tableta 13	Tableta 14	Tableta 15	Tableta 16	Tableta 17	Tableta 18	Tableta 19	Tableta 20			
a <sub>1</sub> [/]	0,270	0,270	0,260	-	0,260	-	0,260	0,260	0,250	-			
a <sub>1</sub> [/]	0,300	0,310	0,310	-	0,310	-	0,310	0,310	0,320	-			
a <sub>1</sub> [/]	0,340	0,330	0,340	-	0,350	-	0,340	0,340	0,340	-			
A <sub>1</sub> [/]	0,290	0,300	0,280	-	0,280	-	0,290	0,280	0,270	-			
A <sub>2</sub> [/]	0,330	0,340	0,340	-	0,340	-	0,340	0,340	0,350	-			
A <sub>3</sub> [/]	0,380	0,360	0,380	-	0,380	-	0,370	0,380	0,380	-			
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	77476,680	78011,940	74669,830	-	79562,730	-	73729,080	76633,520	74911,970	-			
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	438,440	322,240	340,240	-	374,410	-	367,480	350,050	341,200	-			
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	4540,180	4669,620	4466,570	-	4583,050	-	4391,250	4467,550	4463,040	-			
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	72498,060	73020,080	69863,030	-	74605,280	-	68970,360	71815,910	70107,730	-			
p <sub>H1</sub> [MPa]	0,890	0,630	0,710	-	0,800	-	0,750	0,730	0,750	-			
p <sub>H2</sub> [MPa]	8,200	7,900	7,730	-	8,070	-	7,590	7,790	7,650	-			
p <sub>H3</sub> [MPa]	114,620	116,870	110,400	-	118,370	-	108,260	113,070	110,470	-			
R <sub>1</sub> [%]	0,570	0,410	0,460	-	0,470	-	0,500	0,460	0,460	-			
R <sub>2</sub> [%]	5,860	5,990	5,980	-	5,760	-	5,960	5,830	5,960	-			
R <sub>3</sub> [%]	93,570	93,600	93,560	-	93,770	-	93,550	93,710	93,590	-			
t <sub>1</sub> [MPa]	1,280	0,910	1,030	-	1,150	-	1,080	1,060	1,080	-			
t <sub>2</sub> [MPa]	11,840	11,400	11,150	-	11,650	-	10,950	11,240	11,030	-			
t <sub>3</sub> [MPa]	165,360	168,610	159,270	-	170,770	-	156,180	163,130	159,370	-			
Y <sub>0</sub> [/]	0,080	0,080	0,090	-	0,080	-	0,090	0,080	0,090	-			

Tabulka č. 5a) Parametry lisovací rovnice tablet s obsahem 40%

Parametr	Hutlin + 40%										
	Tableta 1	Tableta 2	Tableta 3	Tableta 4	Tableta 5	Tableta 6	Tableta 7	Tableta 8	Tableta 9	Tableta 10	
a <sub>1</sub> [/]	-	-	0,250	0,240	-	0,250	0,250	0,250	-	0,250	-
a <sub>1</sub> [/]	-	-	0,330	0,330	-	0,310	0,310	0,310	-	0,320	-
a <sub>1</sub> [/]	-	-	0,330	0,350	-	0,340	0,340	0,340	-	0,330	-
A <sub>1</sub> [/]	-	-	0,270	0,260	-	0,280	0,280	0,280	-	0,280	-
A <sub>2</sub> [/]	-	-	0,360	0,360	-	0,340	0,340	0,350	-	0,350	-
A <sub>3</sub> [/]	-	-	0,370	0,380	-	0,370	0,370	0,380	-	0,370	-
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	-	-	74824,580	77510,730	-	70071,860	73642,190	73642,190	-	69666,760	-
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	-	-	313,200	300,680	-	343,270	317,670	317,670	-	296,990	-
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	-	-	4768,380	4612,010	-	4406,580	4505,580	4505,580	-	4387,720	-
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	-	-	69743,000	72598,040	-	65322,010	68818,940	68818,940	-	64982,040	-
pH <sub>1</sub> [MPa]	-	-	0,670	0,690	-	0,720	0,690	0,690	-	0,620	-
pH <sub>2</sub> [MPa]	-	-	7,790	7,630	-	7,570	7,710	7,710	-	7,220	-
pH <sub>3</sub> [MPa]	-	-	110,980	114,000	-	102,860	108,290	108,290	-	101,770	-
R <sub>1</sub> [%]	-	-	0,420	0,390	-	0,490	0,430	0,430	-	0,430	-
R <sub>2</sub> [%]	-	-	6,370	5,950	-	6,290	6,120	6,120	-	6,300	-
R <sub>3</sub> [%]	-	-	93,210	93,660	-	93,220	93,450	93,450	-	93,280	-
t <sub>1</sub> [MPa]	-	-	0,970	1,000	-	1,040	0,990	0,990	-	0,900	-
t <sub>2</sub> [MPa]	-	-	11,240	11,010	-	10,920	11,130	11,130	-	10,410	-
t <sub>3</sub> [MPa]	-	-	160,120	164,470	-	148,400	156,220	156,220	-	146,820	-
y <sub>0</sub> [/]	-	-	0,080	0,080	-	0,090	0,090	0,090	-	0,090	-

Tabulka č. 5b) Parametry lisovací rovnice tablet s obsahem 40% MCC

Parametr	Huttlin + 40%																			
	Tableta 11	Tableta 12	Tableta 13	Tableta 14	Tableta 15	Tableta 16	Tableta 17	Tableta 18	Tableta 19	Tableta 20										
a <sub>1</sub> [/]	0,230	0,250	0,230	-	0,300	-	-	0,240	0,260	0,240										
a <sub>1</sub> [/]	0,330	0,320	0,330	-	0,280	-	-	0,320	0,310	0,320										
a <sub>1</sub> [/]	0,350	0,350	0,350	-	0,340	-	-	0,350	0,340	0,350										
A <sub>1</sub> [/]	0,260	0,270	0,250	-	0,320	-	-	0,260	0,290	0,260										
A <sub>2</sub> [/]	0,360	0,350	0,360	-	0,310	-	-	0,350	0,340	0,350										
A <sub>3</sub> [/]	0,380	0,380	0,380	-	0,370	-	-	0,380	0,370	0,380										
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	73895,880	78921,220	73217,960	-	81138,620	-	-	75290,340	73729,080	75345,600										
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	275,680	342,180	258,340	-	464,810	-	-	313,880	367,480	312,080										
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	4464,470	4643,510	4256,940	-	4112,820	-	-	4466,080	4391,250	4545,410										
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	69155,730	73935,530	68702,670	-	76561,000	-	-	70510,370	68970,360	70488,120										
pH <sub>1</sub> [MPa]	0,640	0,760	0,610	-	0,870	-	-	0,710	0,750	0,710										
pH <sub>2</sub> [MPa]	7,320	7,940	7,020	-	8,060	-	-	7,560	7,590	7,700										
pH <sub>3</sub> [MPa]	107,510	116,340	107,190	-	125,200	-	-	109,950	108,260	110,400										
R <sub>1</sub> [%]	0,370	0,430	0,350	-	0,570	-	-	0,420	0,500	0,410										
R <sub>2</sub> [%]	6,040	5,880	5,810	-	5,070	-	-	5,930	5,960	6,030										
R <sub>3</sub> [%]	93,590	93,680	93,830	-	94,360	-	-	93,650	93,550	93,550										
t <sub>1</sub> [MPa]	0,920	1,090	0,880	-	1,250	-	-	1,030	1,080	1,020										
t <sub>2</sub> [MPa]	10,570	11,450	10,130	-	11,640	-	-	10,900	10,950	11,110										
t <sub>3</sub> [MPa]	155,100	167,840	154,640	-	180,630	-	-	158,620	156,180	159,280										
Y <sub>0</sub> [/]	0,090	0,080	0,090	-	0,080	-	-	0,080	0,090	0,080										

Tabulka č. 6: Vliv obsahu MCC na parametr  $a_{1-3}$

I

Parametr	0%		10%		20%		30%		40%	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
$a_1$	0,288	0,006	0,264	0,008	0,258	0,011	0,257	0,011	0,248	0,017
$a_2$	0,295	0,006	0,301	0,005	0,305	0,006	0,312	0,006	0,317	0,013
$a_3$	0,328	0,009	0,338	0,008	0,342	0,010	0,341	0,008	0,342	0,006

Tabulka č. 7: Vliv obsahu MCC na parametr  $A_{1-3}$

Parametr	0%		10%		20%		30%		40%	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
$A_1$	0,316	0,005	0,293	0,008	0,285	0,011	0,282	0,012	0,274	0,018
$A_2$	0,324	0,009	0,333	0,007	0,337	0,008	0,343	0,006	0,349	0,015
$A_3$	0,360	0,007	0,374	0,008	0,378	0,010	0,375	0,008	0,377	0,006

Tabulka č. 8: Vliv obsahu MCC na parametr E a E<sub>1-3</sub>

Parametr	0%		10%		20%		30%		40%	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
E [MJ/m <sup>3</sup> ]	73891,480	4384,300	74543,160	4266,130	74666,050	3709,900	75756,650	2360,530	74771,240	3156,380
E <sub>1</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	334,520	55,080	328,350	47,510	334,230	46,320	348,290	31,170	325,520	50,590
E <sub>2</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	3807,690	211,450	3982,020	247,110	4157,220	222,230	4426,380	147,220	4463,400	167,270
E <sub>3</sub> [MJ/m <sup>3</sup> ]	69749,270	4166,220	70232,790	4005,110	70174,610	3500,980	70981,990	2225,190	69982,320	3132,630

Tabulka č. 9: Vliv obsahu MCC na parametr P<sub>H1</sub>

Parametr	0%		10%		20%		30%		40%	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
p <sub>H1</sub> [MPa]	0,610	0,120	0,660	0,110	0,700	0,120	0,730	0,070	0,700	0,070
p <sub>H2</sub> [MPa]	6,820	0,700	7,060	0,640	7,340	0,680	7,640	0,360	7,590	0,280
p <sub>H3</sub> [MPa]	112,020	7,710	110,700	7,000	110,240	6,620	111,870	4,020	110,230	5,960

Tabulka č. 10: Vliv obsahu MCC na parametr  $R_{1-3}$

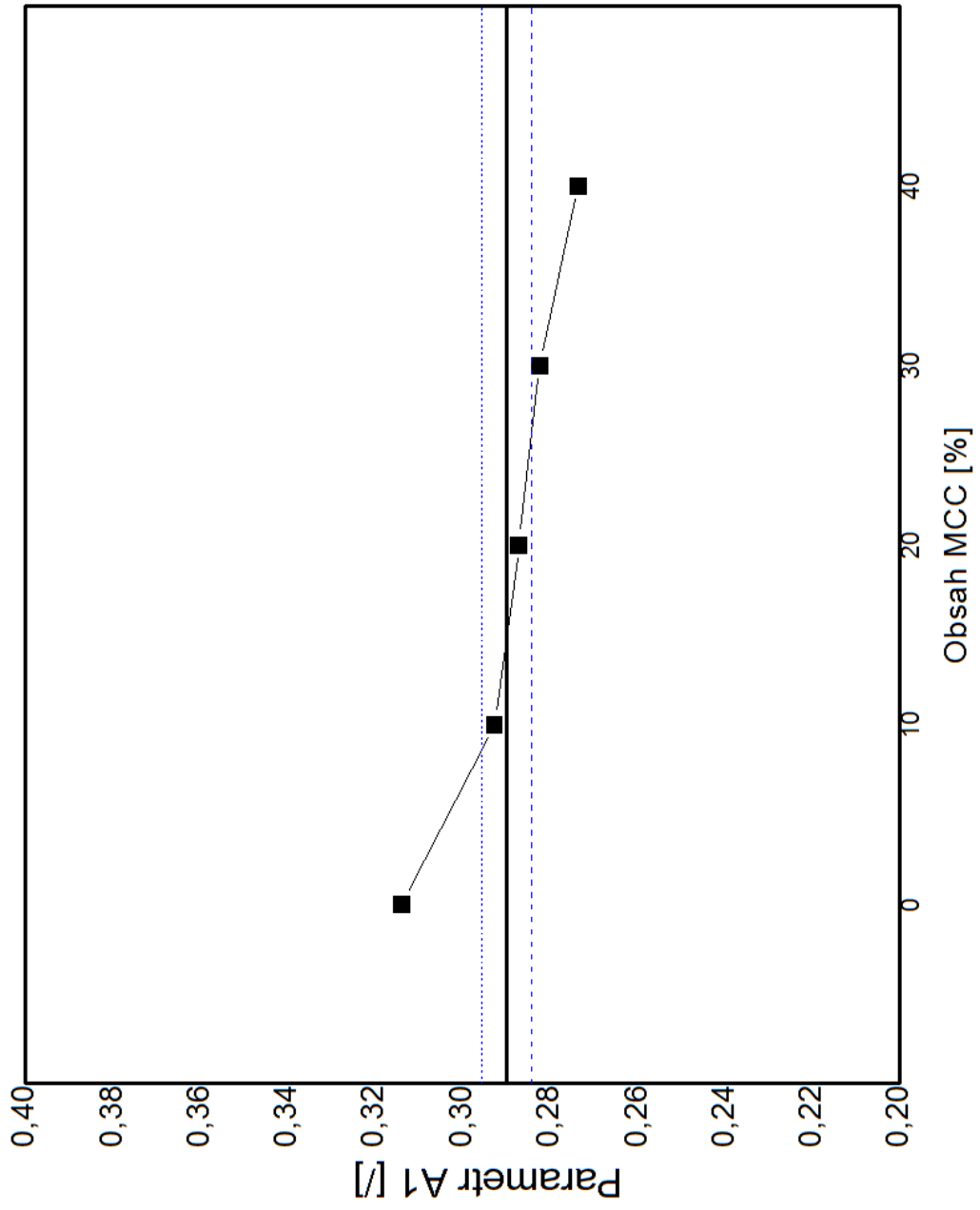
Parametr	0%		10%		20%		30%		40%	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
$R_1$ [%]	0,450	0,050	0,440	0,050	0,450	0,050	0,460	0,040	0,430	0,060
$R_2$ [%]	5,160	0,190	5,340	0,130	5,570	0,190	5,840	0,100	5,980	0,320
$R_3$ [%]	94,390	0,190	94,220	0,150	93,980	0,200	93,700	0,110	93,590	0,300

Tabulka č. 11: Vliv obsahu MCC na parametr  $t_{1-3}$

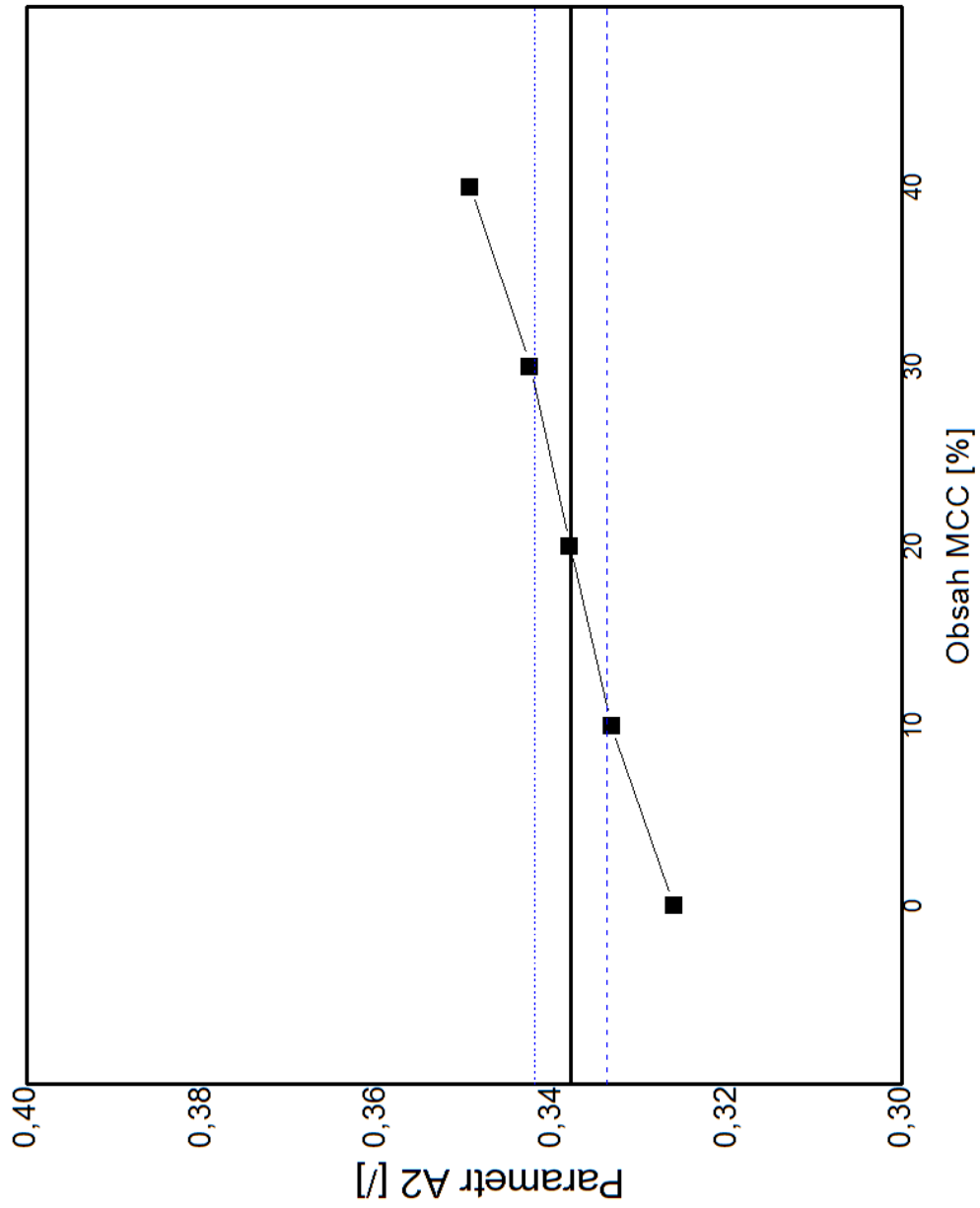
Parametr	0%		10%		20%		30%		40%	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
$t_1$ [MPa]	0,886	0,167	0,958	0,158	1,009	0,171	1,053	0,096	1,015	0,095
$t_2$ [MPa]	9,833	1,011	10,186	0,924	10,585	0,987	11,023	0,520	10,954	0,407
$t_3$ [MPa]	161,604	11,118	159,704	10,101	159,039	9,550	161,388	5,793	159,026	8,603

### 4.3 Grafy

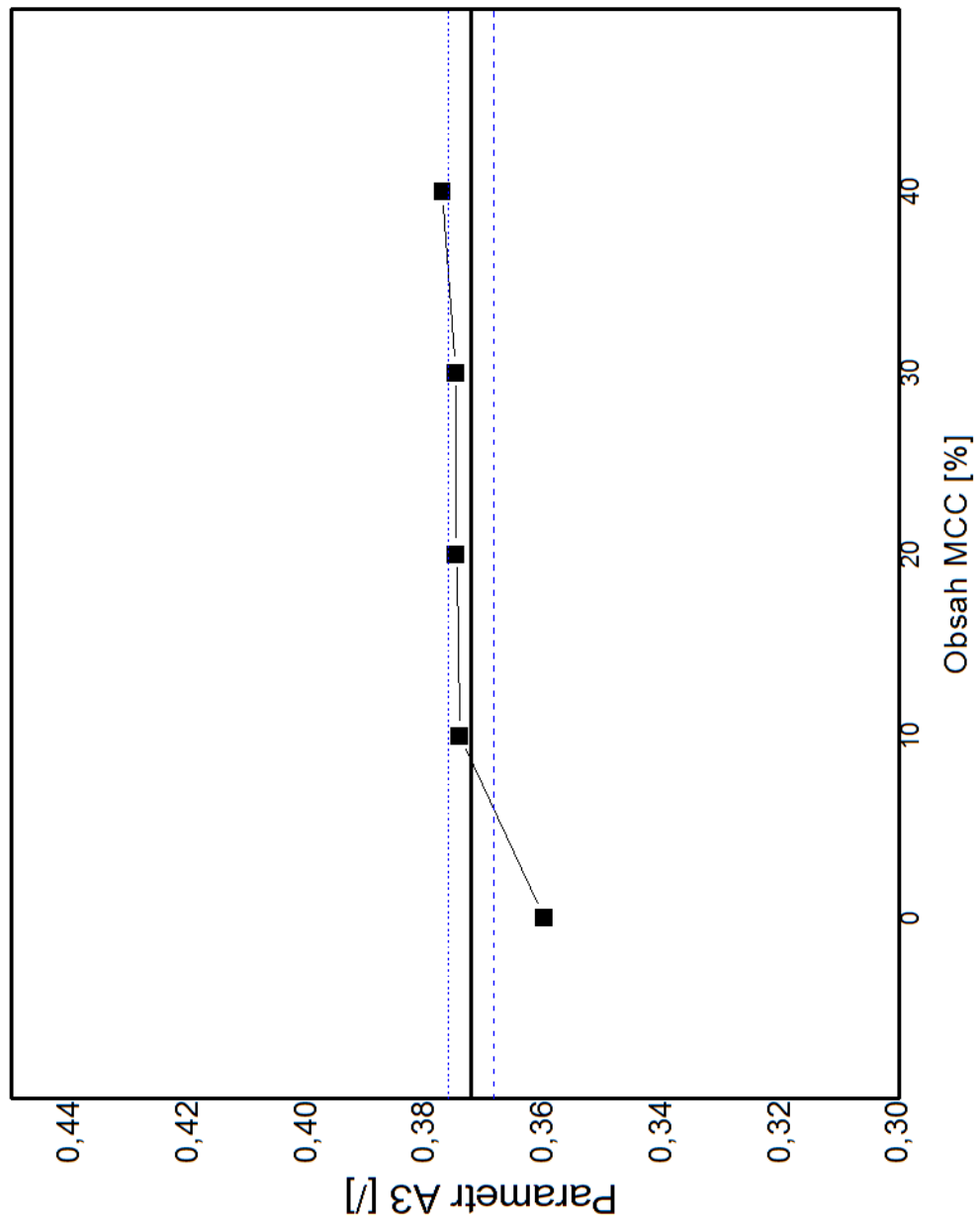
Graf č.1: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru A1



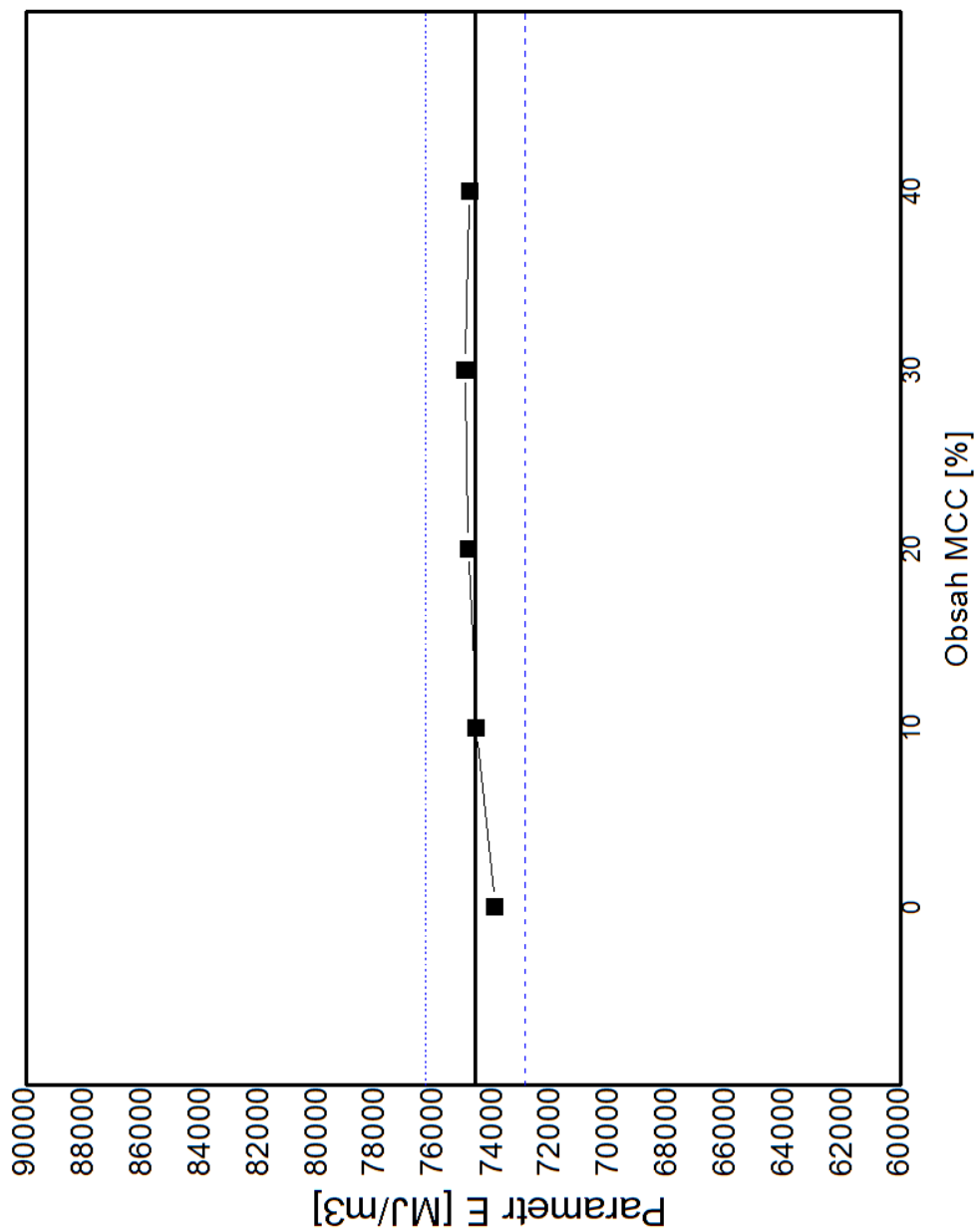
Graf č. 2: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru A2



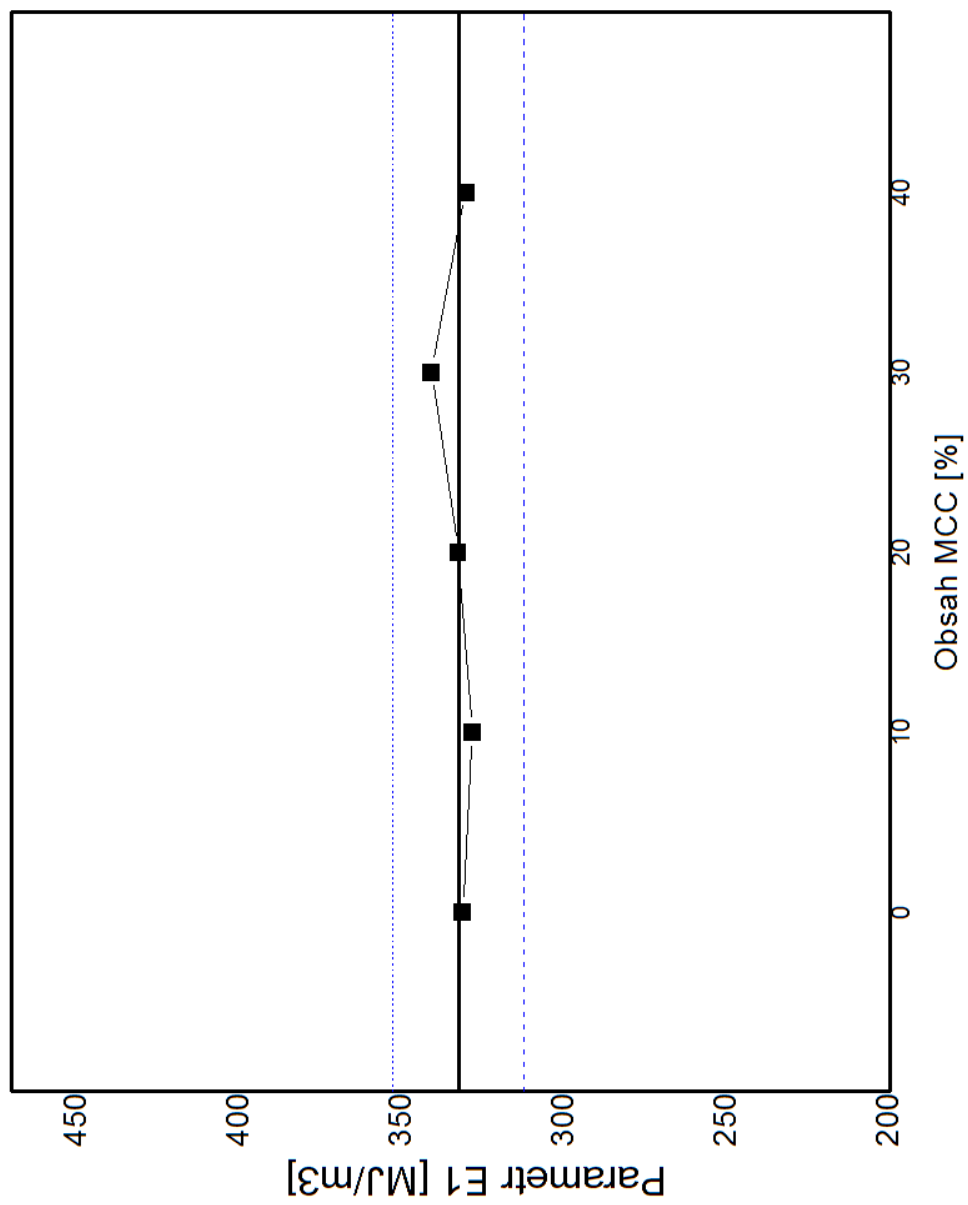
Graf č. 3: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru A3



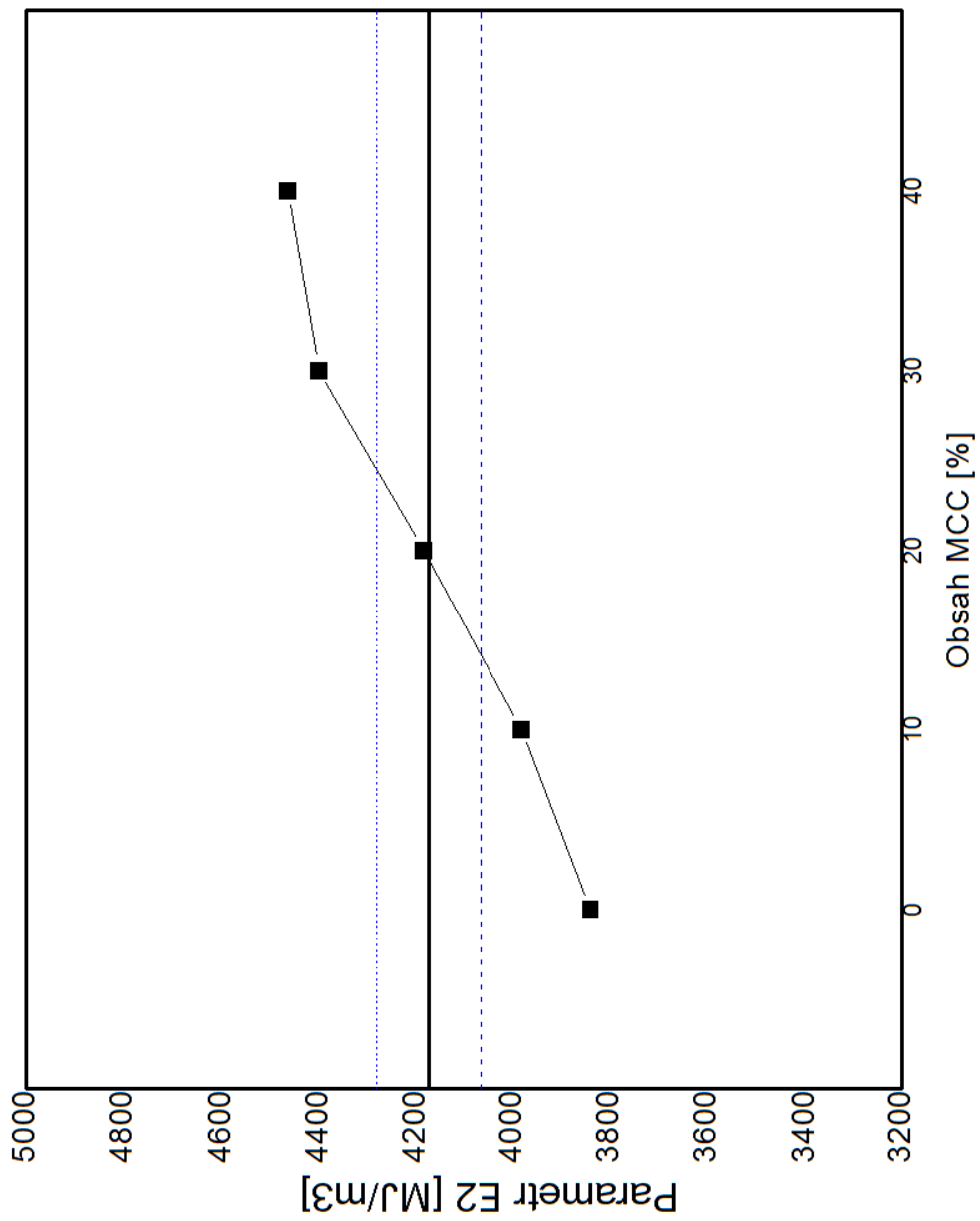
Graf č. 4: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru E



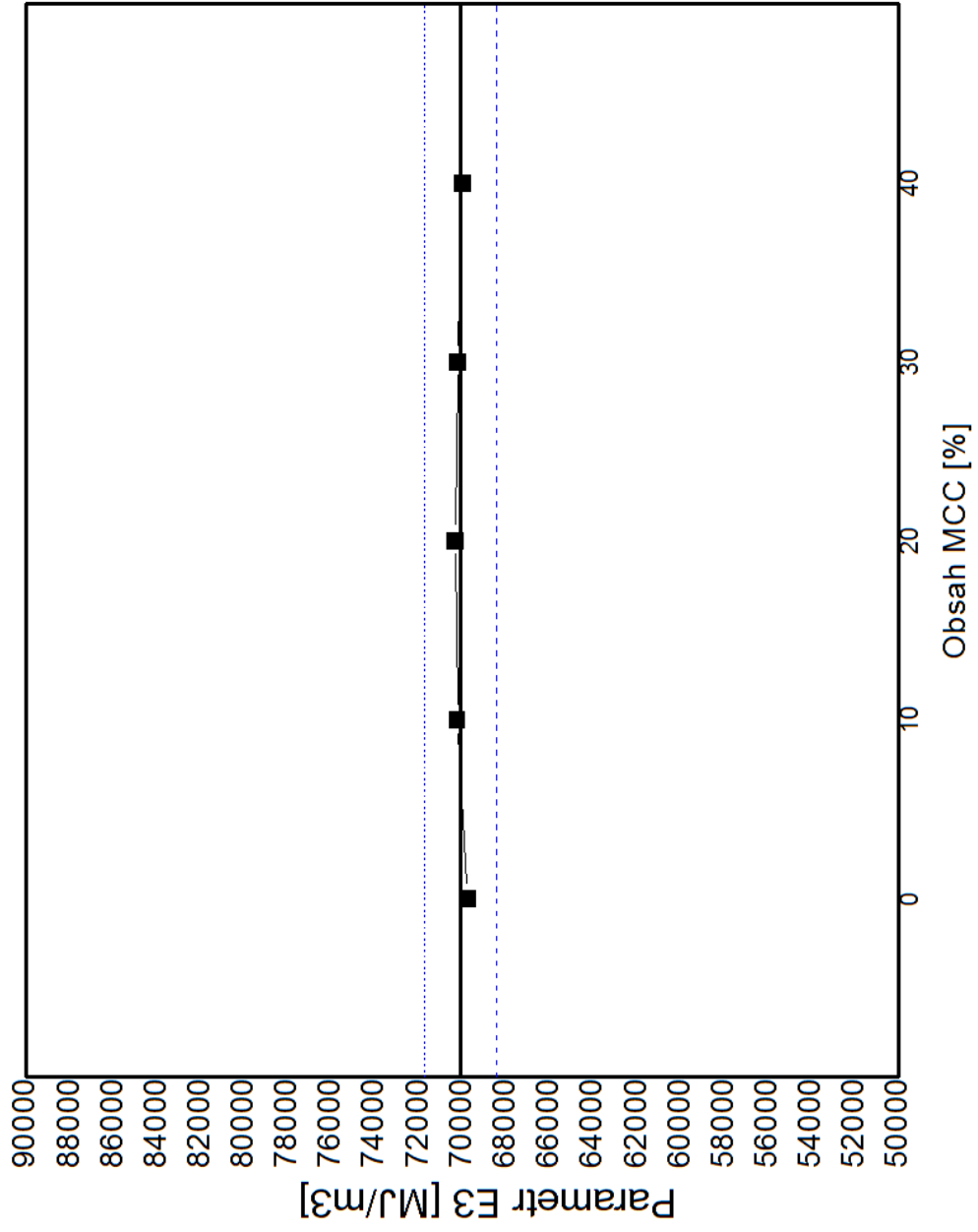
Graf č. 5: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru E1



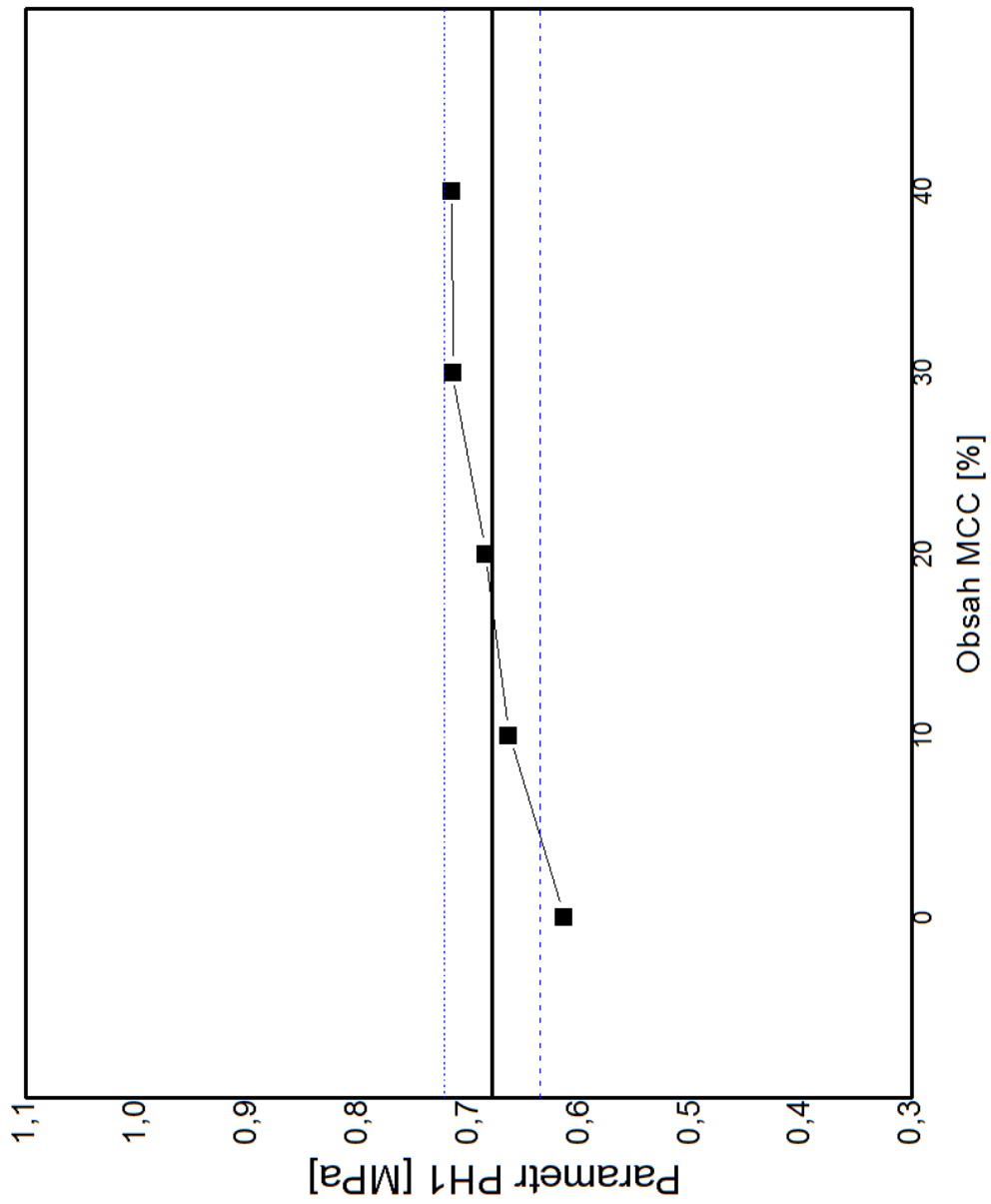
Graf č. 6: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru E2



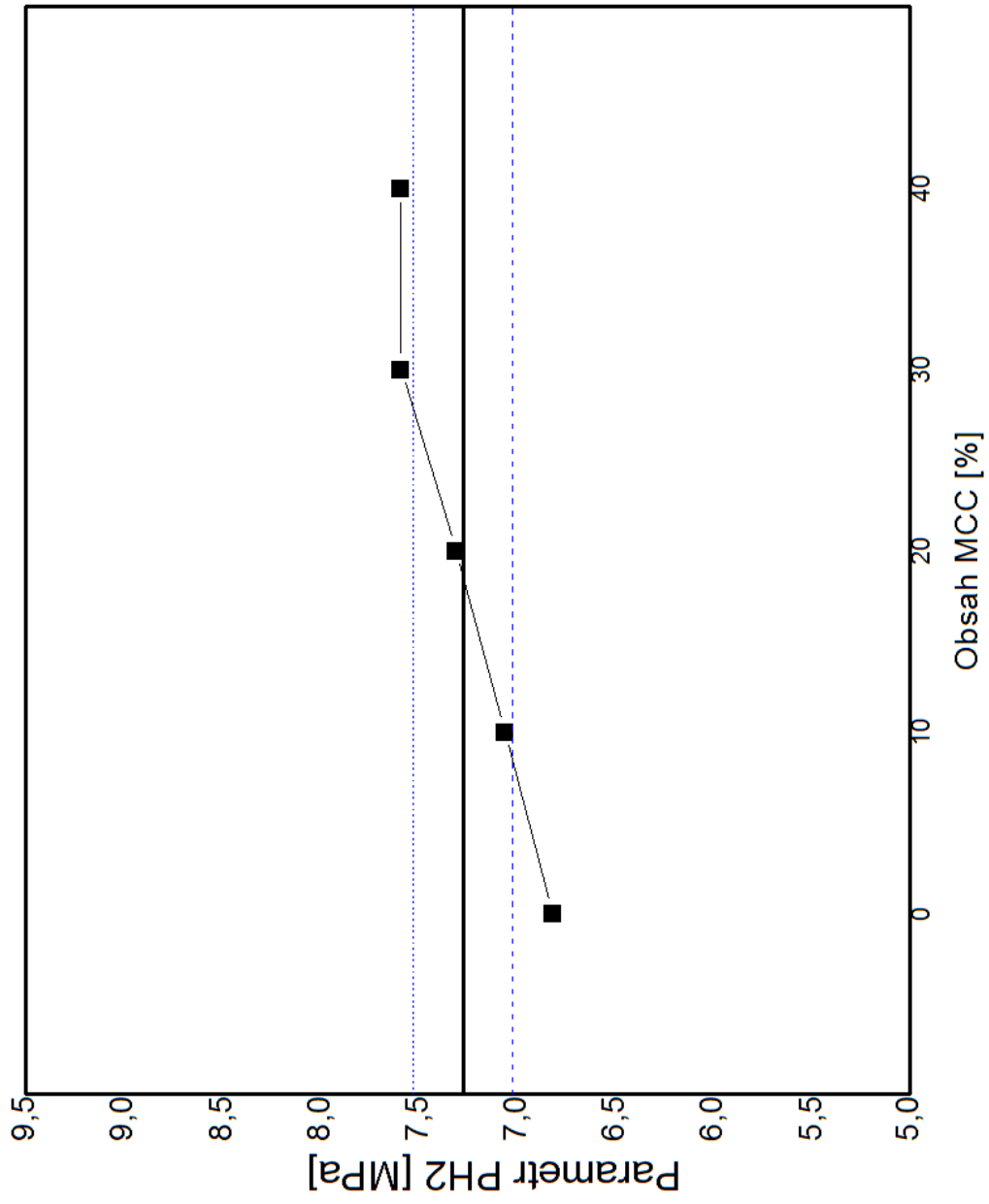
Graf č.7: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru E3



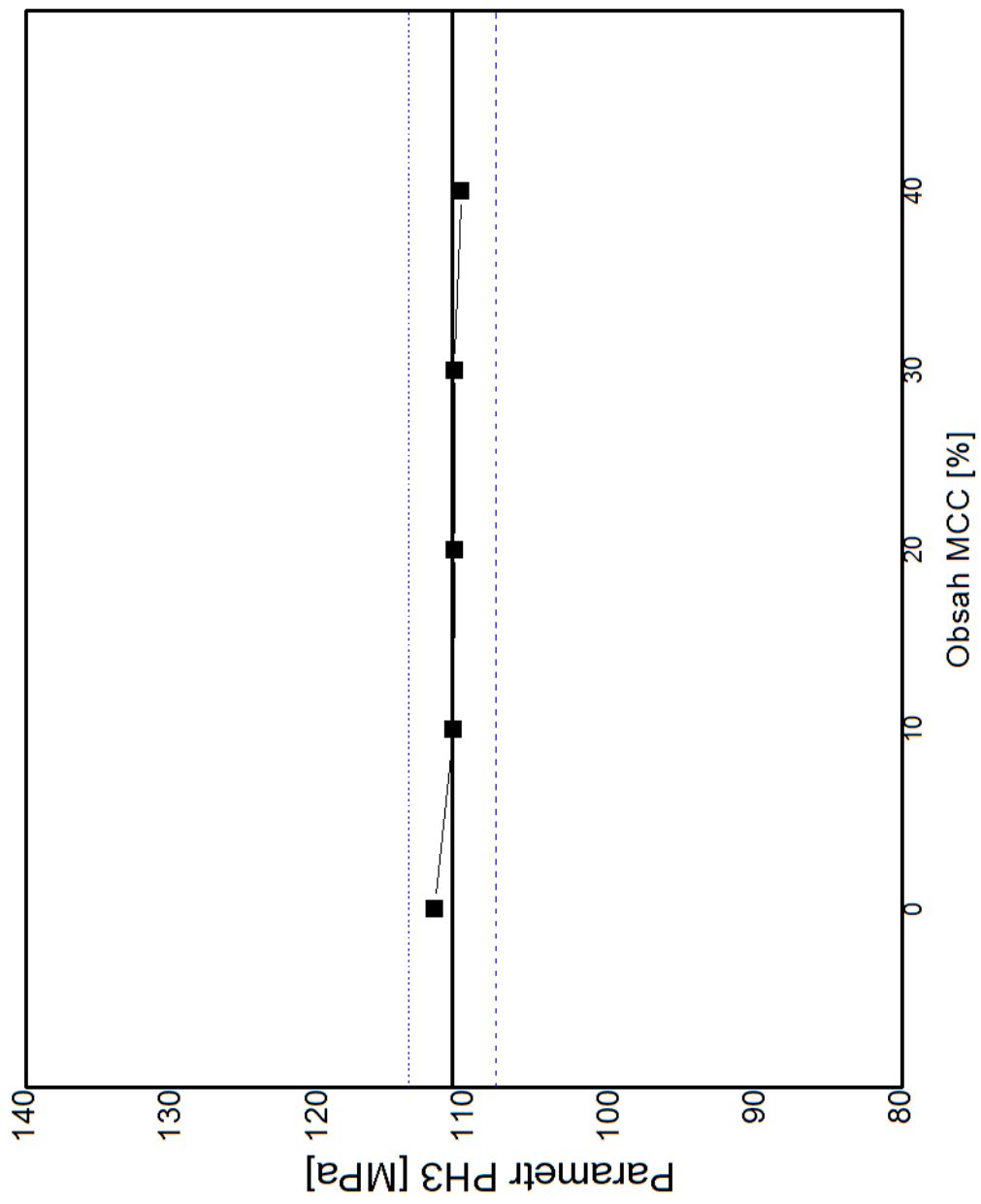
Graf č.8: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru PH1



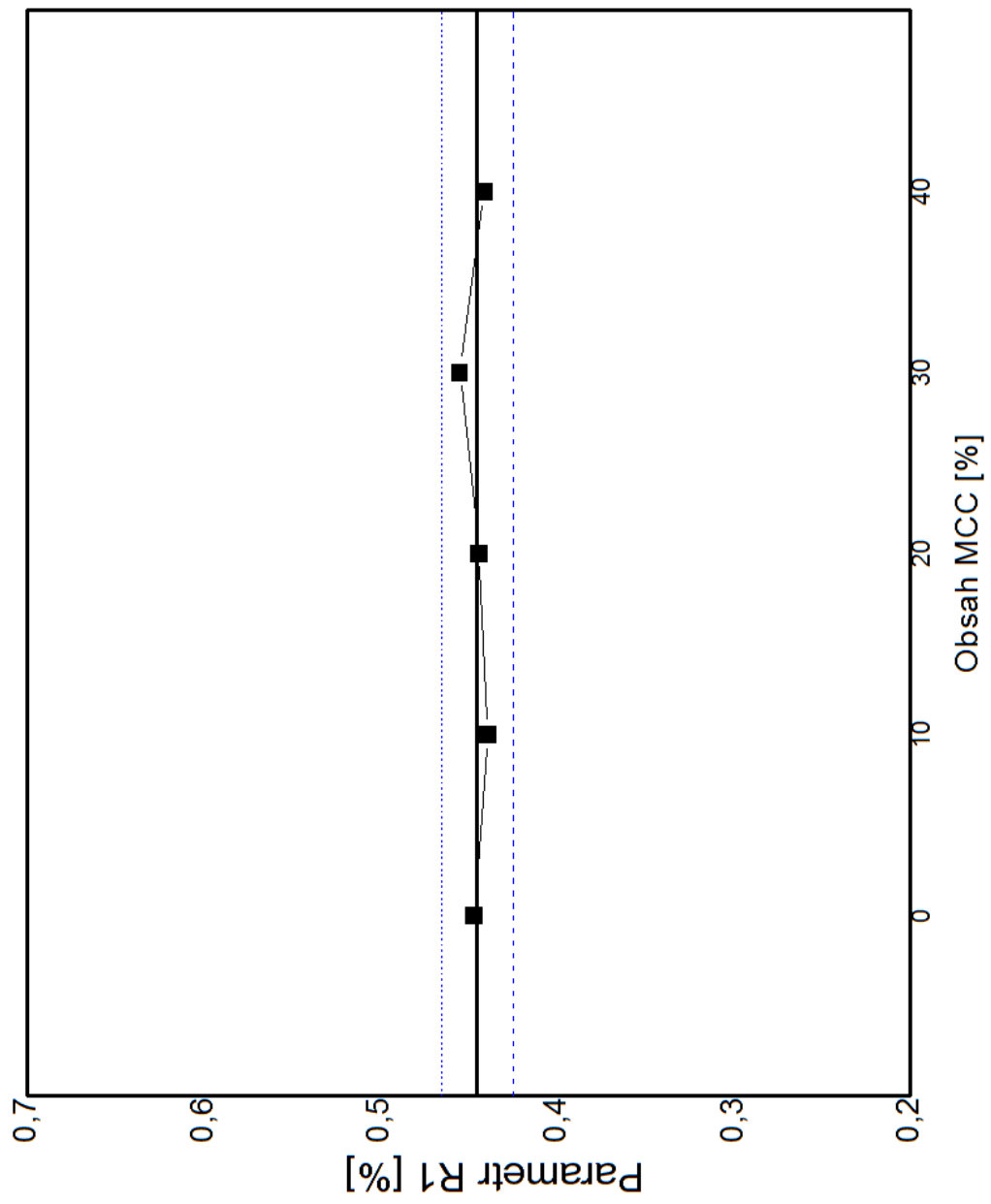
Graf č.9: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru PH2



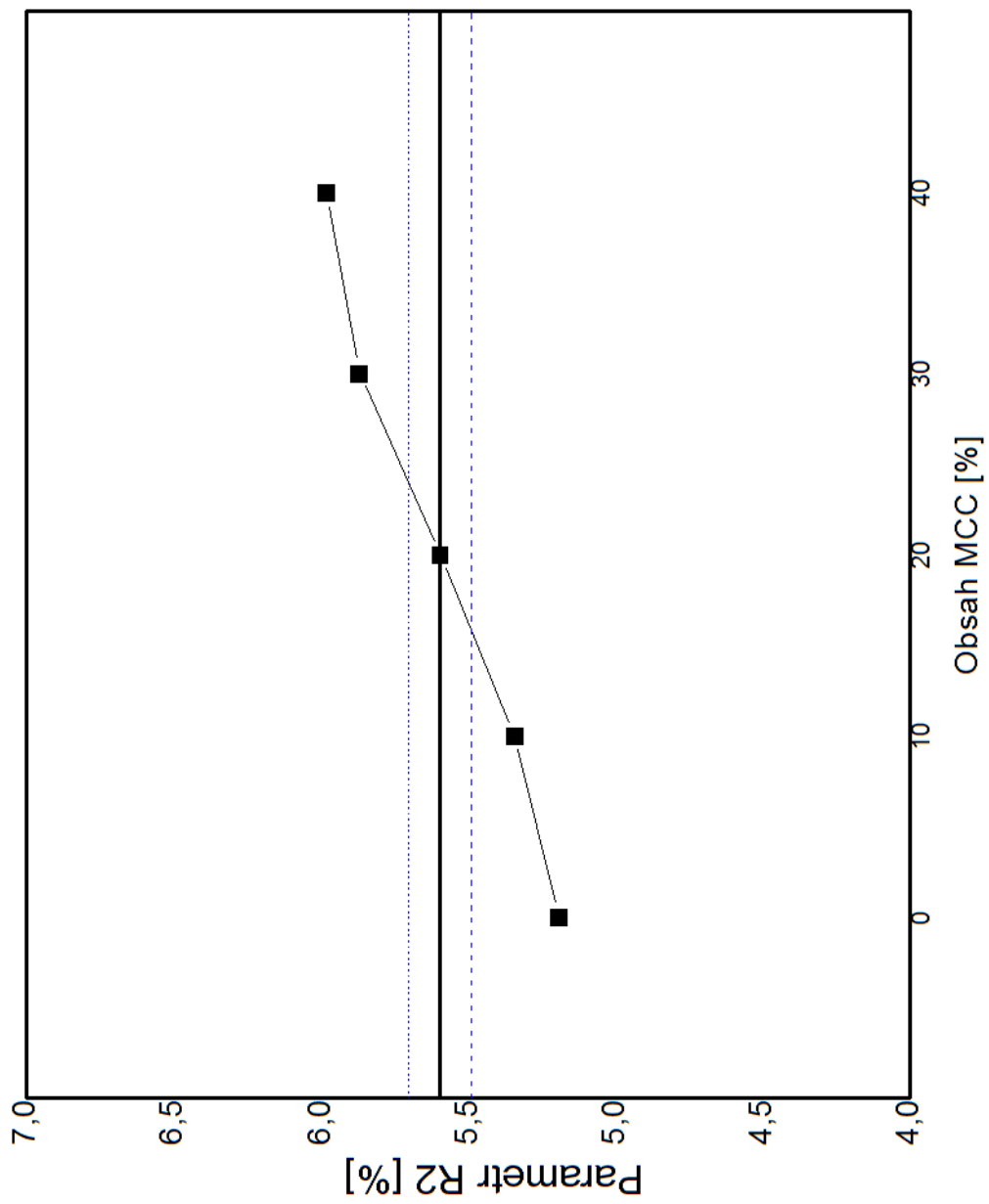
Graf č.10: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru PH3



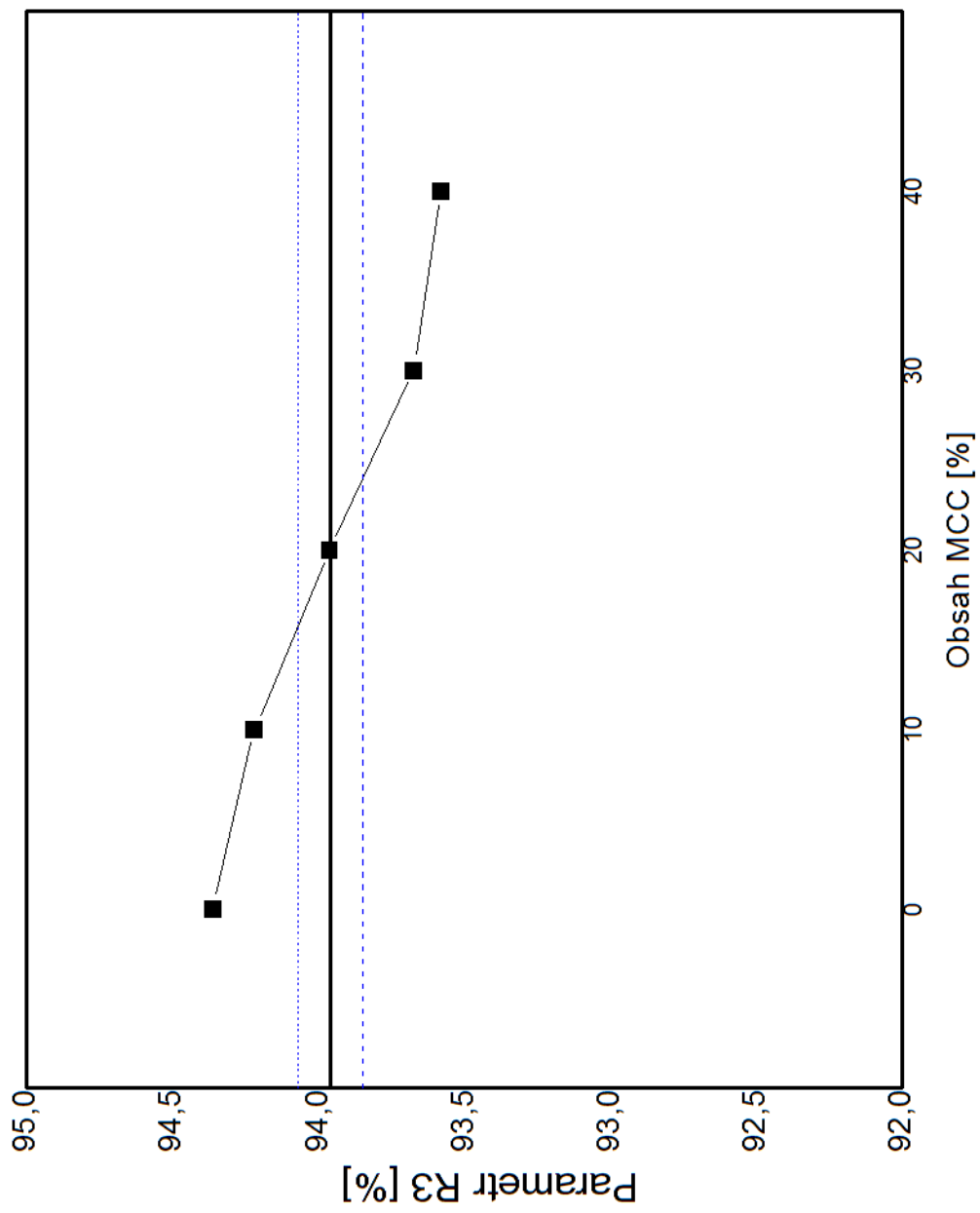
Graf č.11: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru R1



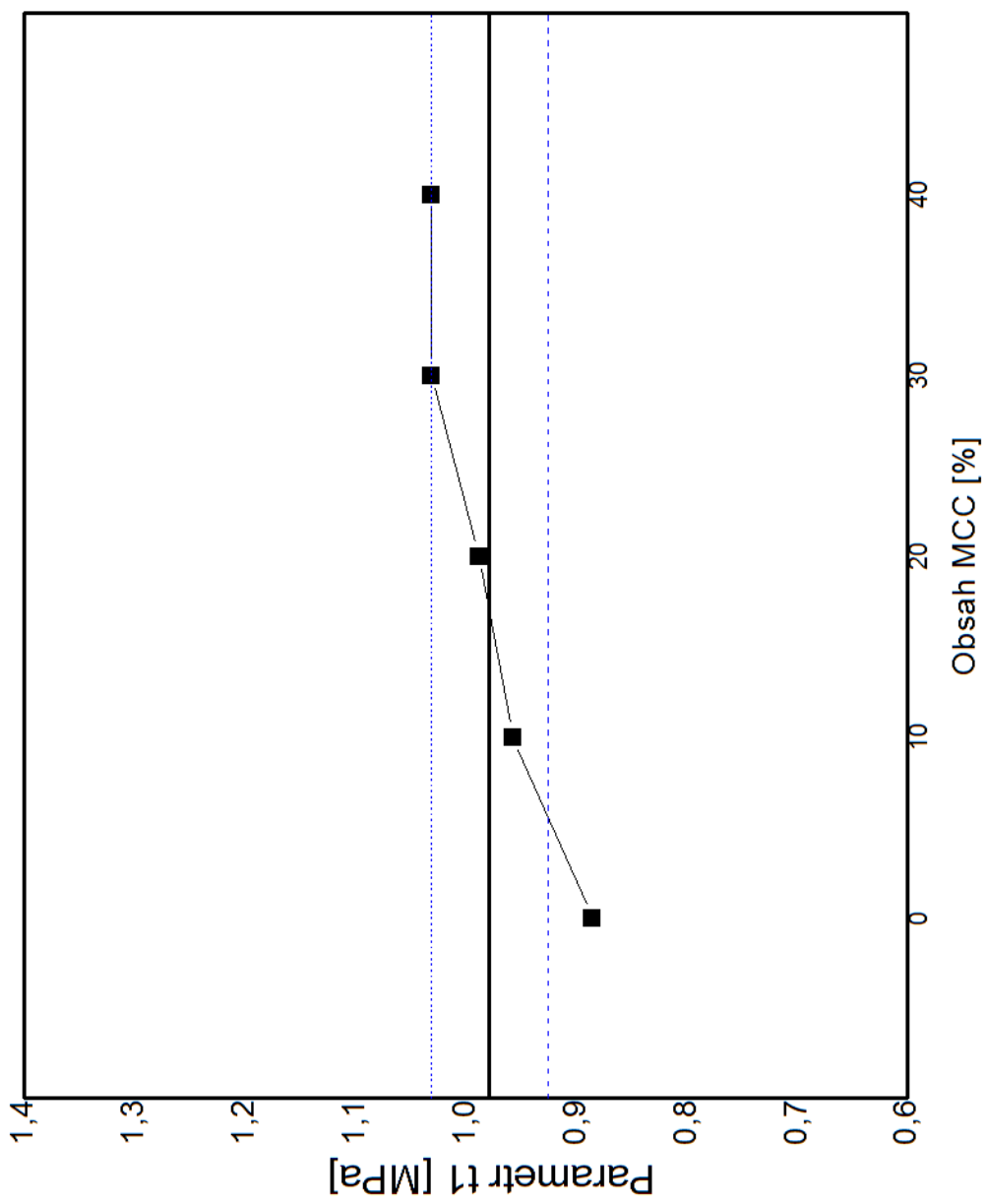
Graf č.12: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru R2



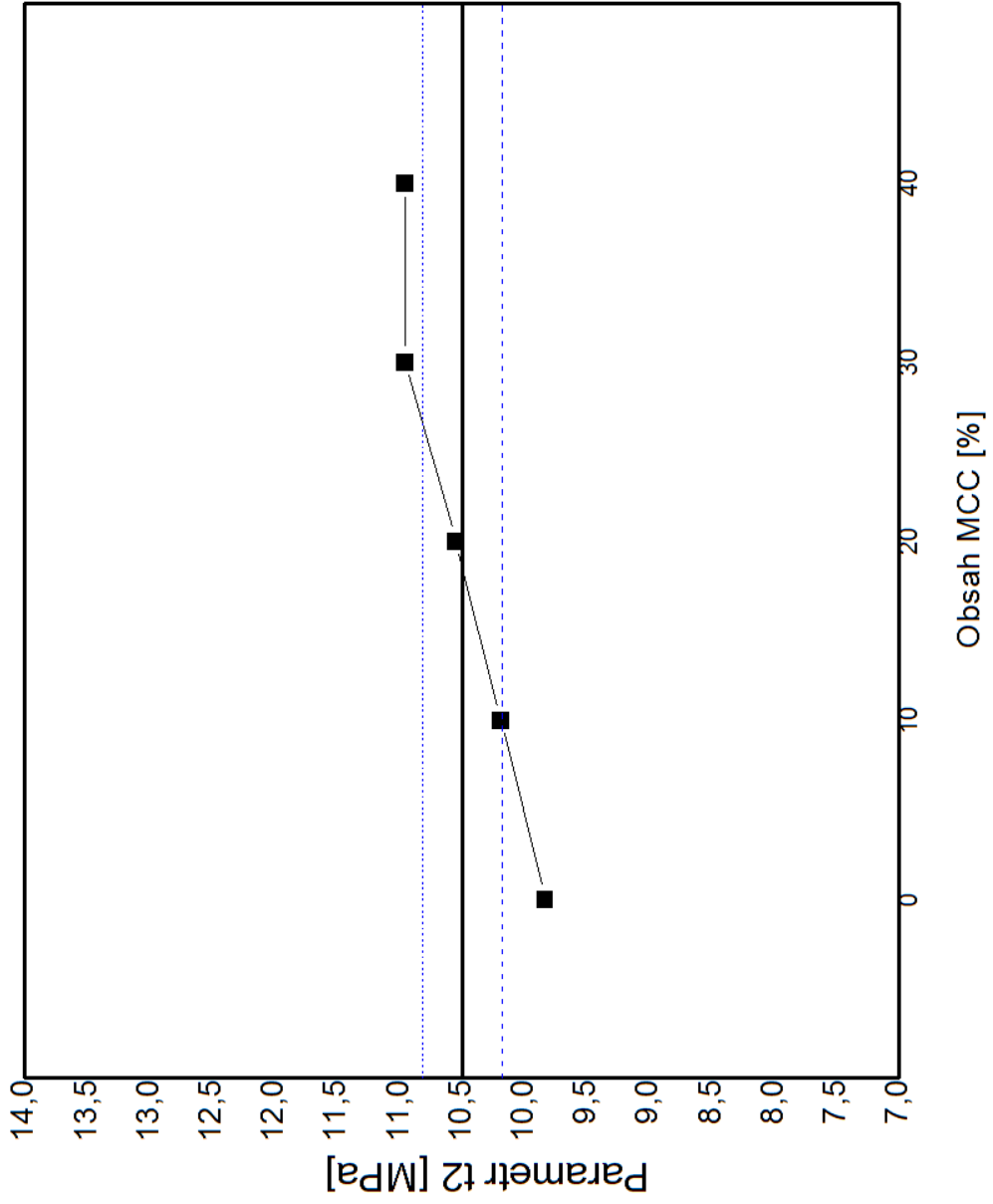
Graf č.13: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru R3



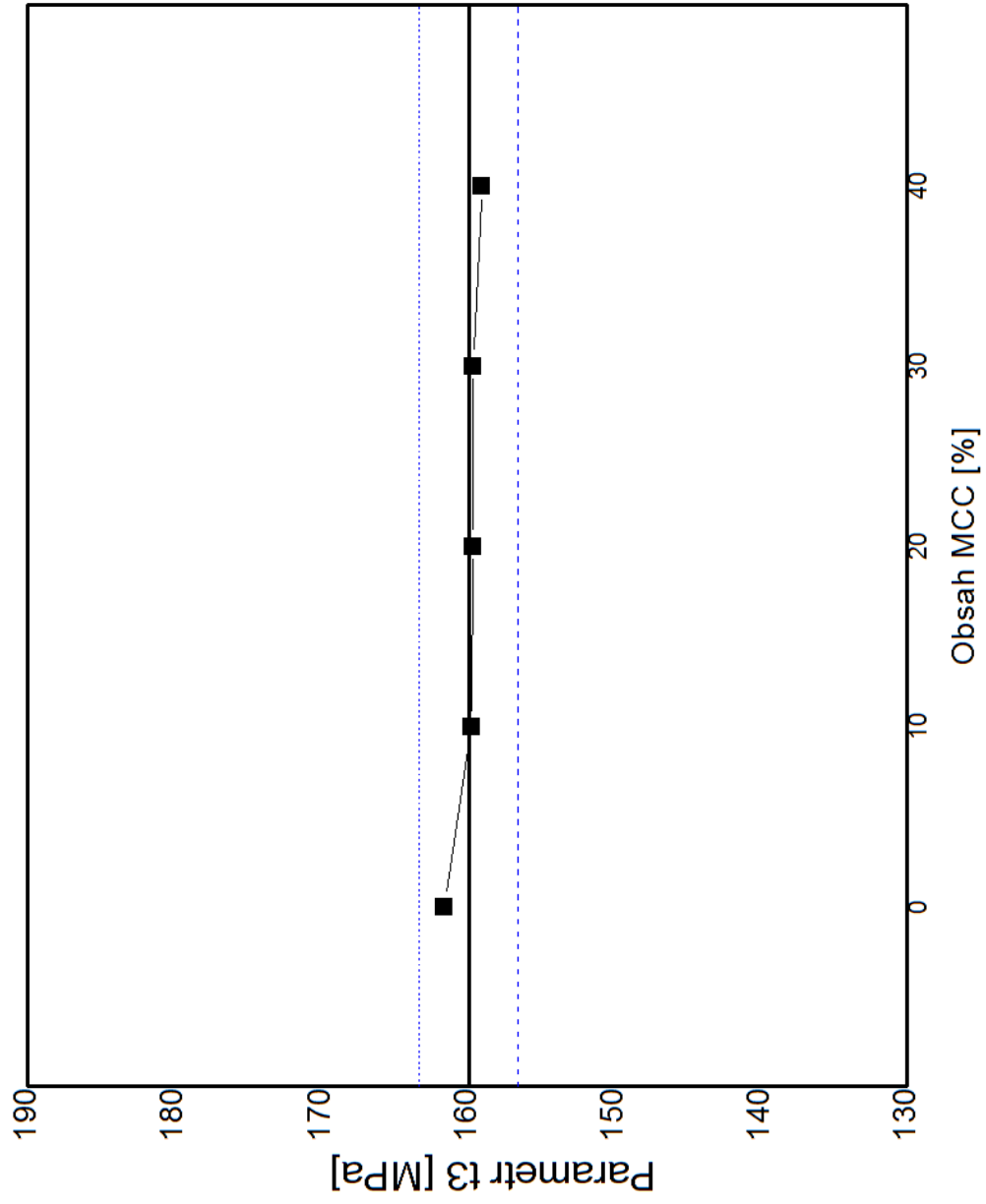
Graf č.14: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru t1



Graf č.15: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru t2



Graf č.16: Vliv obsahu MCC na hodnoty parametru t3



## 5 DISKUSE

### 5.1 Hodnocení fáze předlisování

První fází lisovacího procesu je fáze předlisování. Tato fáze začíná naplněním matrice tabletovinou a končí úplným vytlačení vzduchu z tabletoviny. Výsledkem je přímý kontakt povrchu lisovaných částic. Tato fáze je závislá na velikosti a na povrchu lisovaných částic.

Prvním hodnoceným parametrem je parametr  $A_1$ . Je vyjádřen redukcí objemu v této fázi lisovacího procesu. Se stoupajícím objemem mikrokystalické celulosy dochází k významnému poklesu parametru  $A_1$ . Z daného vyplývá, že mezi částicemi granulátu je větší objem vzduchu, než je tomu mezi částicemi sledované pomocné látky. Souběžně s uvedeným dochází k mírnému snižování parametru  $A_1$ , přičemž toto snižování objemu nemá vliv na spotřebovanou energii  $E_1$  nebo  $R_1$ . Tyto výsledky energií pravděpodobně souvisí se stejnou pravou hustotou granulátu a mikrokystalické celulosy, které se pohybují kolem  $1,5 \text{ g/cm}^3$ . Dalším hodnoceným parametrem je parametr  $t_1$  a  $p_{H1}$ . Parametr  $t_1$  nám udává směrnici redukce objemu tabletoviny, zatímco parametr  $p_{H1}$  poločas daného děje. Oba parametry se od 0% do 30 % zvyšují a od této koncentrace plniva se již nemění. S přidávaným množstvím pomocné látky klesá objemová redukce a současně tato redukce probíhá rychleji. Pokud klesá objemová redukce a celý proces se zrychluje, měl by klesat i poločas uvedeného děje  $p_{Hi}$ . V našem případě se uvedená hodnota nepatrně zvyšuje. S ohledem na to, že hodnoty parametru jsou v rozmezí 0,6–0,7 MPa, jedná se pouze o minimální efekt, který nemá praktický význam na lisování tablet.

### 5.2 Hodnocení fáze elastické deformace

Ve fázi elastické deformace dochází k dalšímu sbližování částic lisovaného materiálu, na který působí lisovací síla. Částice se mohou vrátit do původního stavu, pokud přestaneme působit danou silou. Jedná se o reverzibilní děj.

V této fázi s rostoucím množstvím mikrokystalické celulosy dochází ke zvyšování parametru  $A_2$ . Nebo-li zvyšuje se redukce tabletoviny v dané fázi. Je to způsobeno obsahem intragranulárního vzduchu v částicích mikrokystalické celulosy.

Uvedený děj zvyšuje spotřebovanou energii a zároveň se zvyšuje i rychlost daného děje. V této fázi lisovacího procesu nedochází k pohybu granulek, ale dochází pouze ke stlačování a vytlačování vzduchu. Proto se zvyšováním redukce tabletoviny se zvyšuje i rychlost daného procesu.

### **5.3 Hodnocení fáze plastické deformace**

Fáze plastické deformace je rozhodující fází pro výsledné vlastnosti tablety. V této fázi jsou částice již tak blízko u sebe, že působením další lisovací síly dochází k tvorbě vazeb. Vazby se tvoří jak na úrovni molekul, tak na úrovni částic. Na úrovni částic se vytvářejí vazby na základě elektrostatických nábojů, na úrovni molekul pak van der Waalovy vazby, vodíkové vazby, vodíkové můstky. U polymerních látek se vytváří zahakování molekul. Pro krystalické látky je typická fragmentace částic s následnou tvorbou konkrétních typů vazeb.

S rostoucím množstvím mikrokrytalické celulosy stoupá redukce objemu v dané fázi, současně se snižuje spotřebovaná energie. Spotřeba energie je spojena s mechanismem tvorby vazeb. Laktosa obsažená v granulátu se ve fázi plastické deformace nejdříve fragmentuje a fragmenty se spojují vodíkovými vazbami. Naopak molekuly mikrokrytalické celulosy se pouze spojují vodíkovými vazbami. Z daného důvodu laktosa spotřebuje mnohem více energie než mikrokrytalická celulosa. S rostoucím množstvím mikrokrytalické celulosy se současně zvyšuje i rychlost daného děje. Příčinnou je hodnota plasticity<sup>(19)</sup> lisovaných materiálů. Mikrokrytalická celulosa má 2 x vyšší plasticitu než laktosa obsažená v granulátu. S rostoucím množstvím mikrokrytalické celulosy se rovněž zvyšuje poločas  $t_3$ .

## 6 SHRUTÍ ZÁVĚRŮ PRÁCE

### 6.1 Fáze předlisování

S rostoucím množstvím mikrokrytalické celulosy se mírně snižuje redukce objemu tabletoviny v této fázi. Nedochozí ke změnám energie v důsledku stejných hodnot pravé hustoty granulátu a mikrokrytalické celulosy. Rychlost tohoto procesu se zvyšuje.  $P_{H1}$  nemá prakticky význam.

### 6.2 Fáze elastické deformace

Ve fázi elastické deformace s rostoucím množstvím mikrokrytalické celulosy v tabletě stoupá redukce objemu v dané fázi, dochází zároveň k zvyšování spotřebované energie v této fázi a zároveň dochází ke zvyšování rychlosti daného procesu. Celá tato fáze je ovlivněna redukcí intrapartikulárního vzduchu v částicích mikrokrytalické celulosy. Parametr  $P_{H2}$  nemá praktický význam. V této druhé fázi lisovacího procesu dochází působením lisovací síly k dalšímu přibližování částic. Tento děj je však reverzibilní po eliminaci lisovací síly se částice dostávají do původního stavu.

### 6.3 Fáze plastické deformace

Ve fázi plastické deformace se s růstem množství mikrokrytalické celulosy zvyšuje redukce objemu, zároveň se snižuje energie potřebná pro tyto děje a zvyšuje se rychlost daného děje i hodnoty poločasu. A za další, obecně platí, že se zvyšováním redukce objemu se zvyšuje objem spotřebované energie, snižuje se rychlost daného děje. Odchylné výsledky jsou pak způsobeny konkrétními vlastnostmi studovaných materiálů, jako je např. obsah intrapartikulárního vzduchu, hodnoty plasticity nebo mechanismy tvorby vazeb.

## 7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

(1) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, s. 1647.

(2) Rowe, R. C., Shesley, P. J., Owen, S. C.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5. vydání. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmaceutical Association, 2006, 918 s, ISBN 0-85369-618-7 (UK) ISBN 1-58212-058-7 (USA), s. 132–135.

(3) Chalabala, M. et al.: Technologie léků, 2. vydání, Praha: Galén, 2001, 408 s, ISBN 80-7262-128-9, s. 137.

(4) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, s. 2547.

(5) Chalabala, M. et al. : Technologie léků, 2. vydání, Praha: Galén, 2001, 408 s, ISBN 80-7262-128-9, s.

(6) Comoglu, T.: An overview of compaction equations. International Journal of Pharmaceutics, 2007, vol. 36, s. 123–133.

(7) Denny, P. J.: Compaction equations: comparison of the Heckel and Kawakita equations. Powder Technology, 2002, vol. 127, s. 162–172.

(8) Heckel, R. W.: Density pressure relationship in powder compaction. Trans Metallurgical Soc of AIME, 1961, vol. 221, s. 671–675.

(9) Kawakita, K., Lüdde, K. H.: Some considerations on powder compression equations. Powder Technology, 1970–1971, vol. 4, s. 61.

(10) Shapiro, I.: Compaction of powders. XII. Evaluation of published compaction equations for modeling purposes. Adv Powder Metall Part Mater, 1997, vol. 1, s. 22.

(11) Serra, M. G., Robles, L. V.: Compactibility of agglomerated mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, vol. 258, s. 153–163.

(12) Lin, Ch. W., Cham, T. M.: Compression behavior and tensile strength of heat-treated polyethylene glycols. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, vol. 118, s. 169–179.

(13) Picker – Freyer, K. M., Dürig T.: Physical Mechanical and Tablet Formation Properties of Hydroxypropylcellulose: In Pure Form and in Mixtures. *The American Association of Pharmaceutical Scientists*, 2007, vol. 8, s. 82–90.

(14) Zhang, Y., Law, Y., Chakrabarti, S.: Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders. *The American Association of Pharmaceutical Scientists*, 2003, vol. 4, s. 489–499.

(15) Kuentz, M., Leuenberger H.: A new model for the hardness of a compacted particle system, applied to tablets of pharmaceutical polymers. *Powder Technology*, 2000, vol. 111, s. 145–153.

(16) Hesabi, Z. R., Hafizpour, H. R., Simchi, A.: An investigation on the compressibility of aluminium/nano – alumina composite powder prepared by blending and mechanical milling. *Materials Science & Engineering*, 2007, vol. A-454–455, s. 89–98.

(17) Rysl, T., Řehula, M., Adámek, R., Klemnera, P.: Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chemické listy*, 2011, vol. 105, s. 634–639.

(18) Ott, E. R.: *Proces Quality Control*. McGraw-Hill, Inc., USA, 1975, s. 379. ISBN 0-07-047923-2.

(19) Adámek, R., Řehula, M., Rysl, T.: Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet a léčiv. *Chemické listy*, 2011, vol. 105, s. 691–696.