

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium mikronizovaných poloxamerů jako mazadel v přímém
lisování tablet

2013

Barbora Vyhlídalová

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.

Za odborné vedení, ochotu, péči a cennou pomoc při vypracování této diplomové práce děkuji paní *PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D.* Dále děkuji paní *Lence Svobodové* za pomoc při zpracování experimentální části.

V Hradci Králové, 29.4.2013

Barbora Vyhlídalová

OBSAH

1. ABSTRAKT, ABSTRACT.....	5
2. ZADÁNÍ.....	6
3. ÚVOD.....	7
4. TEORETICKÁ ČÁST.....	8
4.1. Přímé lisování tablet.....	8
4.2. Pomocné látky pro přímé lisování.....	10
4.2.1. <i>Sprejově sušená laktosa</i>	11
4.2.2. <i>Mikrokrystalická celulóza</i>	13
4.3. Mazadla – funkce, mechanismus působení.....	14
4.3.1. <i>Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet</i>	15
4.3.2. <i>Stearan hořečnatý</i>	18
4.3.3. <i>Poloxamery</i>	18
4.3.3.1. <i>Poloxamer 188</i>	20
4.3.3.2. <i>Poloxamer 407</i>	21
4.4. Energetický profil lisování.....	22
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	25
5.1. Použité suroviny.....	25
5.2. Použité přístroje a zařízení.....	26
5.3. Postup práce.....	27
5.3.1. <i>Příprava tabletovin</i>	28
5.3.2. <i>Lisování tablet, energetické hodnocení lisovacího procesu, měření vytlačovací síly</i>	28
5.3.3. <i>Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu</i>	29
6. TABULKY A GRAFY.....	32
6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	32
6.2. Tabulky.....	34
6.2.1. <i>Energetické hodnocení lisovacího procesu, vytlačovací síla</i>	34
6.2.2. <i>Pevnost tablet v tahu</i>	38
6.2.3. <i>Hodnocené parametry při různých podmínkách mísení</i>	43
6.3. Grafy.....	46
7. DISKUZE.....	55
7.1. Vliv mazadel na hodnocené parametry u látky Flowlac 100.....	55

7.1.1.	<i>Hodnocení směsí Flowlacu 100 s mazadly získaných mísením po dobu 2,5 min rychlostí 17 ot./min.....</i>	55
7.1.2.	<i>Hodnocení směsí Flowlacu 100 s mazadly získaných při různých podmínkách mísení.....</i>	56
7.2.	Vliv mazadel na hodnocené parametry u látky Mikrocel MC-102.....	57
7.2.1.	<i>Hodnocení směsí Mikrocelu MC-102 s mazadly získaných mísením po dobu 2,5 min rychlostí 17 ot./min.....</i>	57
7.2.2.	<i>Hodnocení směsí Mikrocelu MC-102 s mazadly získaných při různých podmínkách mísení.....</i>	58
8.	ZÁVĚR.....	59
9.	LITERATURA.....	60

1. ABSTRAKT

V práci byly hodnoceny mikronizované poloxamery L μ trol[®]micro 127 (poloxamer 407) a L μ trol[®]micro 68 (poloxamer 188) jako mazadla v kombinaci se suchými pojivy mikrokrystalickou celulosou a sprejově sušenou laktosou. Jako srovnávací mazadlo byl použit stearan hořečnatý. Sledovanými parametry byly energie na tření, plasticita, vytlačovací síla a pevnost tablet v tahu. Vlivové faktory byly koncentrace mazadel, lisovací síla, mísící parametry. Mazací efekt mikronizovaných poloxamerů byl menší než stearanu hořečnatého. Vyšší koncentrace poloxamerů snížila pevnost tablet z mikrokrystalické celulosy. Mísící parametry ovlivnily parametry lisování směsí suchých pojiv s mikronizovanými poloxamery více než se stearanem hořečnatým a to především v případě sprejově sušené laktosy. Pevnost tablet s mikronizovanými poloxamery byla ovlivněna mísícími parametry více v případě mikrokrystalické celulosy.

ABSTRACT

The study evaluates the micronized poloxamers L μ trol[®]micro 127 (poloxamer 407) and L μ trol[®]micro 68 (poloxamer 188) as lubricants in combination with the dry binders microcrystalline cellulose and spray-dried lactose. Magnesium stearate was employed as the comparative lubricant. The parameters under study included energy for friction, plasticity, ejection force, and tensile strength of tablets. The factors of influence were the concentration of lubricants, compression force, and mixing parameters. The lubricating effect of micronized poloxamers was smaller than that of magnesium stearate. Higher concentrations of poloxamers decreased the tensile strength of tablets from microcrystalline cellulose. Parameters of mixing of dry binders with poloxamers influenced the tested parameters of compression more than those with magnesium stearate, in particular in the case of spray-dried lactose. In microcrystalline cellulose, they influenced more the tensile strength of tablets.

2. ZADÁNÍ

Cílem práce bylo testování poloxameru 188 a poloxameru 407 jako mazadel v kombinaci s přímo lisovatelnými suchými pojivy sprejově sušenou laktosou Flowlac[®] 100 a mikrokrytalickou celulosou Mikrocel[®] MC-102. Vlivovými faktory byla koncentrace mazadel, lisovací síla, doba a frekvence mísení se suchým pojivem. Hodnotila se energetická bilance lisování, vytlačovací síla a pevnost tablet. Všechny parametry se porovnávaly s běžně používaným mazadlem stearanem hořečnatým.

3. ÚVOD

Mazadla jsou nezbytné pomocné látky pro výrobu tablet. Jejich funkcí je snižovat tření při lisování, zabránit lepení tabletoviny na lisovací trny a matrici a dále umožnit lehké vysunutí tablety z lisu po vylisování. Tyto pomocné látky se používají při výrobě tablet z granulátu i při technologii přímého lisování, kde v některých případech jejich přítomnost snižuje výslednou pevnost tablet, což je samozřejmě negativní moment jejich použití. Jako mazadla se nejčastěji používají hydrofobní látky, jako jsou mastné kyseliny a alkoholy, soli a estery mastných kyselin a oleje. Příklady jsou stearan hořečnatý, vápenatý, zinečnatý, kyselina stearová, palmitová, stearylalkohol, hydrogenovaný ricinový olej. Nejčastěji používané a prokazatelně nejefektivnější mazadlo je stearan hořečnatý, s jehož účinkem jsou ostatní mazadla srovnávána. Stearan hořečnatý se nepoužije pouze v případě možné inkompatibility s léčivem nebo pokud je na škodu jeho hydrofobita či vysoký vliv na pevnost tablet. Hydrofobní mazadla nelze použít například v šumivých tabletách, kde by příliš prodlužovala dobu rozpadu. V tomto případě se používají mazadla rozpustná ve vodě, jako například některé polyethylenglykoly, kyselina fumarová, laurylsíran sodný.¹ Nověji jsou využívány také ve vodě rozpustné mikronizované poloxamery poloxamer 407 a poloxamer 188, firemní označení je Lutrol[®] micro 68 a Lutrol[®] micro 127. Studium těchto mazadel se zabývá i tato práce, která studuje výše uvedené látky (poloxamery) v kombinaci se dvěma suchými pojivy, sprejově sušenou laktosou a mikrokrystalickou celulosou. Testované parametry jsou srovnávány se stearem hořečnatým.

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1. PŘÍMÉ LISOVÁNÍ^{2,3,4,5}

Přímé lisování je výroba tablet bez předchozího zpracování částic pevné látky, tedy bez předchozích granulačních a agregačních procesů. Tabletovina připravená k lisování obsahuje účinnou látku smísenou s jednou nebo více pomocnými látkami.^{2,3} Přímé lisování představuje metodu volby v přítomnosti termolabilních látek či látek citlivých na vlhkost, a přestože nabízí mnoho výhod, stále nedosáhla takové popularity jako metoda vlhké granulace.⁴ Výhody výroby tablet přímým lisováním jsou dobře známy. Pozoruhodným rysem přímého lisování je jeho zdánlivá jednoduchost. Je zde redukován počet kroků při výrobě tablet, tato metoda je levnější, méně časově a energeticky náročná.²

Proces přímého lisování probíhá tak, že jsou všechny složky smíseny a poté lisovány. Téměř vždy musí být přidáno mazadlo, dále tablety obsahují suchá pojiva, kluzné látky, někdy látky ovlivňující uvolňování léčivé látky. Všechny výrobní postupy jsou zakončeny aplikací tlaku na částice uzavřené v určitém omezeném prostoru. Chování těchto částic se pak odráží ve formování a vlastnostech tablet.⁵

Před rokem 1960 výroba tablet z práškových látek vyžadovala granulaci. Cílem granulace je produkce tabletoviny s dobrou sypností a akceptovatelnou lisovatelností. O metodě přímého lisování se začalo poprvé mluvit v roce 1962. Před zavedením sprejově sušené laktosy v roce 1962 a mikrokrystalické celulosy v roce 1964 nebyly na trhu žádné vhodné pomocné látky pro přímé lisování, proto do té doby byla dominantní metodou vlhká granulace. Nyní je například v USA 50 % tablet produkováno přímým lisováním.³

Pokud bychom srovnávali výrobní postupy, tedy vlhkou a suchou granulaci a přímé lisování, tak se všechny metody shodují ve čtyřech základních krocích, což je navažování, smísení, přidání mazadla a samotné lisování. Pouze tyto čtyři kroky charakterizují přímé lisování, vlhká a suchá granulace zahrnují další stupně výroby. U vlhké granulace to je vlhčení, hnětení, samotná granulace, sušení a prosévání. U suché pak briketování a prosévání.³

Předpokladem procesu přímého lisování je, že všechny materiály mohou být koupeny nebo vyrobeny dle specifikací, které umožňují jejich jednoduché smísení před

samotným tabletováním. U vlhké granulace jsou původní vlastnosti surovin modifikovány. Snížená proveditelnost přímého lisování tablet je u látek, které mají horší lisovatelnost, špatnou sypnost nebo nevyhovující hustotu. Pokud hrozí riziko segregace částic, je třeba minimalizovat rozdíly ve velikosti částic nebo rozdíly v hustotě účinných pomocných látek. U přímého lisování může být také problémem účinná látka ve vysokých dávkách. Pokud bychom přidávali další pomocné látky, vznikaly by příliš velké tablety.³

*Shrnutí výhod a nevýhod přímého lisování:*⁴

Výhody:

- Menší počet kroků ve srovnání s vlhkou granulací, menší počet výrobních zařízení, a tím tedy snížená potřeba času a energie na produkci tablet
- Možnost lisovat látky citlivé na teplo i vlhkost
- V některých případech jsou připraveny tabletoviny s vyšší rychlostí uvolňování léčivé látky na rozdíl od vlhké granulace
- Je třeba méně pomocných látek

Nevýhody:

- Riziko segregace – může být sníženo upravením velikosti částic a hustoty účinné látky a pomocných látek
- Obsah účinné látky je limitován přibližně 30 % nebo 50 mg
- Nemusí být aplikovatelné pro materiály s nízkou sypnou hustotou
- Není vhodné pro látky se špatnou sypností
- Vznik statického náboje na částicích účinné látky nebo látkách pomocných může vést k aglomeraci částic
- Vyšší cena pomocných látek

4.2. POMOCNÉ LÁTKY PRO PŘÍMÉ LISOVÁNÍ^{2,3,4}

Pomocné látky tvoří v podstatě veškerý obsah tablety kromě látky účinné, jedná se zejména o suchá pojiva, která v tabletě plní funkci pojiva i plniva. Dále mazadla a kluzné látky a někdy jsou také přidávány látky ovlivňující rychlost uvolňování léčiva.²

Každá nová pomocná látka musí být posuzována z hlediska bezpečnosti stejně rozsáhle a s využitím stejných nákladů jako látka účinná. V případě účinné látky budou tyto náklady pravděpodobně kompenzovány, to však neplatí u látek pomocných. Vzhledem k nákladům na hodnocení bezpečnosti se zdá, že vývoj nových chemických látek pouze pro použití jako pomocné látky není ekonomicky výhodný. Proto je velmi pravděpodobné, že další vývoj pomocných látek bude mít podobu chemické nebo fyzikální modifikace látek stávajících nebo použití kombinací již existujících materiálů se zlepšením nebo rozšířením jejich funkcí. Ve vzácných případech mohou být materiály považované za účinné látky použity jako látky pomocné (příkladem je pentahydrát laktátu vápenatého nebo inulin).²

U pomocných látek pro přímé lisování je důležité, aby se velikost částic podobala velikosti částic účinné látky, a došlo tak k zabránění případné segregace. Dále musí mít vyšší sypnou hustotu a kvalita vlastností šarží musí být reprodukovatelná.⁴

Nejvíce zastoupenou látkou v přímo lisovatelné tabletovině je suché pojivo. Suchá pojiva jsou ve většině případů běžné materiály, které jsou fyzikálně modifikované během výroby s cílem zajistit vyšší sypnost a lisovatelnost. Jak již bylo řečeno výše, plní funkci pojiva i plniva zároveň. Mnoho faktorů ovlivňuje výběr optimálního suchého pojiva. Tyto faktory kolísají od primárních vlastností prášku, kde se jedná o velikost částic a jejich tvar, sypnou hustotu a rozpustnost, přes charakteristiky důležité pro tvorbu výlisku jako je dobrá sypnost a lisovatelnost, k faktorům ovlivňujícím stabilitu (vlhkost), až k ceně, dostupnosti a státnímu schválení.³

Existuje několik možností pro klasifikaci suchých pojiv. Jednoduchá metoda je založená na aplikaci – pojiva pro dispergovatelné tablety, tablety určené k polknutí, pastilky, žvýkácké tablety a tablety s modifikovaným uvolňováním. Další metodou je rozdělení dle jejich chemické struktury. Nevýhodou této metody je, že materiály chemicky podobné mohou mít velmi rozdílné vlastnosti. Nicméně i přesto je tato metoda velmi rozšířená a tvoří rámec materiálů pro přímé lisování. Další klasifikace

vznikla na základě chování částic při lisovacím procesu, tedy na základě fyzikálně – mechanických vlastností suchých pojiv. Vznikly tak tři třídy – křehké materiály s vysokým sklonem k fragmentaci, která nastává již při nízkém lisovacím tlaku. Dále materiály, které částečně fragmentují a částečně jsou plastické a poslední skupinou jsou materiály plastické.²

Podle chemické struktury můžeme rozlišit skupinu celulosy (mikrokrytalická celuloza, prášková celuloza), škrobu a jeho derivátů (přírodní škroby, modifikované škroby), anorganických solí (fosforečnan vápenatý, dihydrát síranu vápenatého), polyoly (sorbitol, mannitol), laktosa a její deriváty (monohydrát α -laktosy, bezvodá α -laktosa, bezvodá β -laktosa, sprejově sušená laktosa, aglomerovaná laktosa), další cukry (dextrosa, dextrans), směsná suchá pojiva (Ludipress, Cellactosa).²

4.2.1. SPREJOVĚ SUŠENÁ LAKTOSA⁶

Sprejově sušená laktosa je první produkt vyrobený pro přímé lisování a hrála významnou roli v přijetí přímého lisování jako cenné tabletovací techniky. Tato pomocná látka je produktem sprejového sušení suspenze monohydrátu α -laktosy v nasyceném vodném roztoku laktosy. Může být považována za souběžně vytvářený produkt, protože suspenze se skládá ze dvou fází - částic monohydrátu α -laktosy a roztoku laktosy. V roztoku se vyskytuje laktosa v rovnovážném stavu o přibližně 60% β -laktosy a 40% α -laktosy, přičemž se tyto dva stereoizomery odlišují dle pozice hydroxylové skupiny na uhlíkovém atomu v glukosovém kruhu laktosy. Poměr α -laktosy a β -laktosy je v podstatě stále stejný při sprejovém sušení, zvláště u vyšších teplot. Výsledná sprejově sušená laktosa se skládá z přibližně 80 – 85% mikrokrytalů monohydrátu α -laktosy a z 15 - 20% amorfni laktosy. Tato amorfni laktosa vzniká rychlou dehydratací rozpuštěné laktosy v suspenzi během sprejového sušení. Sprejově sušená laktosa obsahuje okolo 5% vlhkosti, malou část z toho představuje volná vlhkost, zbytek je voda vzniklá krystalizací monohydrátu α -laktosy. Firemními produkty jsou Lactose-316 Fast Flo, SuperTab 11SD a 14SD, FlowLac 90 a 100, Lactopress Spray – dried.⁶

Procesem sprejového sušení vznikají částice dokonale kulovitěho tvaru, což má za následek jejich vynikající sypnost. Vazebné vlastnosti sprejově sušené laktosy jsou

dobré, i když existují informace, že různé sprejově sušené produkty od různých dodavatelů se chovají různě. Její lisovatelnost je ovlivněna velikostí částic monohydrátu α – laktosy a množstvím amorfnní laktosy. Vzhledem k tomu, že monohydrát α -laktosy má špatné vazebné vlastnosti, amorfnní část této pomocné látky zde vazebné vlastnosti zlepšuje. Z toho důvodu byly zkoumány lisovací vlastnosti u čisté amorfnní laktosy. Plně amorfnní laktosa připravena sprejovým sušením vykazovala zvýšenou lisovatelnost po absorpci vody a tloušťka výlisku se současně s tím snižovala. Z těchto pozorování byl vyvozen závěr, že plně amorfnní laktosa se deformuje především plastickým tokem. Na rozdíl od plně amorfnní laktosy lisovatelnost sprejově sušené laktosy (obsahující 15 - 20% amorfnní laktosy) není ovlivněna absorpcí vlhkosti a citlivost k mazadlu byla nižší. Další výzkum na celé řadě experimentů ukázal, že lisovatelnost vzorků byla funkcí velikosti primárních částic monohydrátu α -laktosy a množství amorfnní laktosy. Amorfnní laktosa zde vytvářela vazebnou vrstvu na povrchu částic.⁶

Lisovací vlastnosti sprejově sušené laktosy se také zlepšují se snižujícím se průměrem částic. Na základě studie byly vylepšeny vlastnosti výlisku tím, že se snížila velikost primárních částic z 34 na 20 μm . Sprejově sušená laktosa připravovaná z primárních částic o průměru 20 μm má lepší vazebné vlastnosti než normální sprejově sušená laktosa. Zvýšená lisovatelnost monohydrátu α -laktosy při snižující se velikosti primárních částic byla vysvětlena jako následek zvětšujícího se povrchu pro vazby a také jako změna z křehkosti na tažnost.⁶

Přítomnost amorfnní laktosy ve sprejově sušené laktose se může stát problematickou, je-li skladována v otevřených nádobách při relativní vlhkosti nad 50%. V tomto případě amorfnní část pomalu krystalizuje na monohydrát α -laktosy, snižují se vazebné vlastnosti. Nedávno však bylo zjištěno, že za jistých podmínek teploty a vlhkosti může dojít k rapidní krystalizaci amorfnní laktosy. Pak se amorfnní část krystalizuje na ustálenou směs α / β krystalické podoby laktosy se stejným poměrem α a β laktosy jako v amorfnní formě. Lisovatelnost této stabilizované sprejově sušené laktosy byla srovnatelná s hodnotami originální sprejově sušené laktosy obsahující amorfnní laktosu.⁶

4.2.2. MIKROKRYSALICKÁ CELULOSA^{6,7,8,9}

Mikrokrystalická celulóza je charakterizována jako čištěná a částečně depolymerizovaná celulóza, která se připravuje z α – celulózy. Celulosová vlákna se skládají z obrovského množství mikrovláken, u kterých se rozlišuje amorfni a pružná část celulosových řetězců, nazývajících se parakrystalická. Druhou část tvoří těsné svazky celulosových řetězců, které jsou lineárně uspořádané a jsou označovány jako část krystalická. Řízenou hydrolyzou je docíleno odstranění parakrystalické části, po purifikaci filtrací a sprejovém sušení jsou získány pouze suché porézní mikrokrystaly.⁶

Mikrokrystalická celulóza se vyskytuje jako bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek, bez chuti a bez zápachu, složený z porézních částic nebo jako aglomerovaný produkt. Je prakticky nerozpustná ve vodě, v acetonu, v bezvodém etanolu, dále pak v toluenu, ve zředěných kyselinách a lehce rozpustná v roztoku hydroxidu sodného.^{6,7}

Poprvé se objevila na trhu jako přímo lisovatelný produkt v roce 1964 pod názvem Avicel[®] PH v různých velikostních stupních, z nichž každý měl odlišné vlastnosti (velikost částic, rozdílná vlhkost, sypaná a setřesná hustota).⁶ Nejčastěji se používá typ PH 101, a to jak na přímé lisování, tak na vlhkou granulaci. Typ PH 102 se v lisovatelnosti neliší od typu PH 101, má však větší částice, a proto může být vhodný v přímém lisování velmi jemných prachů. Nízký obsah vlhkosti u typu PH 103 ho předurčuje na lisování materiálů, které jsou na vlhkost citlivé. PH 105 má nejmenší částice, a proto se hodí na lisování hrubších granulátů nebo krystalických produktů.⁸

Mikrokrystalická celulóza je celosvětově nejpreferovanější pomocná látka používaná v přímém lisování. Tato popularita je dána vynikajícími vazebnými vlastnostmi. Výhodami je vznik pevných tablet při nízkém lisovacím tlaku, nízký oděr tablet, vynikající plnění matrice. Funguje i jako rozvolňovadlo, mazadlo a má vysoký diluční potenciál v přímo lisovatelných tabletech.^{6,9}

Mikrokrystalická celulóza je během přímého lisování deformována tlakem několika mechanismy. Elastická fáze je dominantní při nízkých lisovacích silách, což je vysvětleno dutou mikrofibrilární strukturou. Při vyšších lisovacích silách dochází k další deformaci nebo deformaci trvalé způsobené nespecifickou plastickou fází.⁶

Dalším firemním produktem je také Mikrocel[®]. Mikrokrystalická celulóza Mikrocel[®] je složena z agregátů porézních, plastických a dobře lisovatelných částic,

částice se vyskytují v různých velikostech a tedy i různých typech Mikrocelu. Typy Mikrocelů se liší svými vlastnostmi. Mikrocel MC – 101 se sice může použít v přímém lisování, ale zejména je využíván při vlhké granulaci. Mikrocel MC – 102 je nejpopulárnějším typem Mikrocelu využívaným pro přímé lisování. Mikrocel MC – 500 je zajímavý tím, že má největší průměrnou velikost částic, a to 270 μm , proto se přidává k léčivům, které mají velmi špatnou sypnost. Mikrocel MC – 103 a Mikrocel MC – 122 se využívají u látek citlivých na vlhkost, jejich obsah vlhkosti je nejnižší.⁹

4.3. MAZADLA – FUNKCE, MECHANISMUS PŮSOBENÍ^{1,10,11,19}

Funkcí mazadel je snižování tření mezi tabletou a stěnou matrice během lisování tablety a usnadňování vysunutí tablety z lisu po jejím vylisování. Zabraňují také lepení tablety na stěny matrice a lisovací trny. Mazadla se označují i jako antiadhezivní látky a mají často funkci látek kluzných.^{1,10}

Vzhledem k hydrofobnímu charakteru většina mazadel působí prodloužení času rozpadu a zpomalují rozpouštění, dále mění charakter povrchu částic, ovlivňují vazebné síly mezi nimi a výsledkem jsou méně pevné tablety.¹⁰

Přilnavost tabletoviny se obvykle odvíjí od nějaké nedokonalosti trnu, která pak působí jako kontaktní místo pro postupné ulpívání prášku. Není pochyb o tom, že dokonale hladké lisovací trny jsou účinnou prevencí před těmito problémy. Další častou příčinou lepení tabletoviny na trny může být přítomná vlhkost. Vlhkost na lisovacích trnech může rozpustit malé množství rozpustných sloučenin, a tak může vznikat lepkavý a možná hygroskopický film.¹

Antiadhezivní látky neboli mazadla mohou působit dvojitým mechanismem. První z nich je kapalinový (hydromechanický) – tenká vrstva kapaliny, ve které je mazadlo, odděluje povrch tablety a povrch kovu. Příkladem tohoto mechanismu mohou být minerální oleje, jež se však při výrobě tablet používají jen zřídka, zanechávají na povrchu tablet mastné skvrny. Druhý mechanismus se nazývá stykový. Mazací účinek zde vyplývá z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů.^{10,11}

Existují dva přístupy k redukci adhesivních interakcí během vysunutí tablety z matrice. První z nich je redukce vnitřních adhesivních interakcí, interakcí na mezifázi mezi práškovým materiálem tablet a kovovým povrchem. Druhým je snížení kontaktní oblasti mezi práškovými částicemi tablety a stěnou matrice nebo tabletou a povrchem horního nebo dolního lisovacího trnu.¹¹

Mezi nejčastěji využívaná a tedy ve vodě nerozpustná mazadla patří soli kovů mastných kyselin (sem se zařazuje stearan hořečnatý, hlinitý, vápenatý, sodný a zinečnatý a také stearyl fumarát sodný), dále kyselina stearová, mastek, estery mastných kyselin (glycerol palmitostearát, glycerol monostearát), hydrogenované rostlinné oleje. Pokud se má tableta rozpustit na čirý roztok, používají se méně účinná ve vodě rozpustná mazadla. Příkladem je benzoan sodný, polyetylglykoly 4000 a 6000, kyselina fumarová, DL - leucin nebo laurylsíran sodný.^{1,10}

Ideální mazadlo by mělo snižovat sílu potřebnou k vysunutí tablety, mělo by být použito pouze v malém množství a nemělo by mít nežádoucí účinky na formování tablety. Početná hodnocení ukázala, že žádné universální mazadlo není v současné době k dispozici.¹⁹

4.3.1. VLIV MAZADEL NA VLASTNOSTI PŘÍMO LISOVATELNÝCH TABLET^{11,12,13,14,15}

Typ mazadla, jeho koncentrace, podmínky procesu mísení a jeho začlenění do procesu ovlivňuje lisování tablety. Přítomnost mazadla ovlivňuje vlastnosti tablet jako je pevnost, rozpad tablety, uvolňování léčivé látky a biodostupnost léčiva.¹¹

Při určité lisovací síle pevnost tablet závisí na oblasti kontaktu mezi částicemi materiálu tablety a přitažlivými silami, které jsou mezi částicemi v celé obklopující oblasti. Jemné částice mazadla mohou ovlivňovat vazebné síly mezi lisovanými částicemi a tak zasahovat do pevnosti výsledné tablety. Dopad mazadla na mechanickou pevnost tablety je závislý na vazebných mechanismech a koncentraci mazadla. Je obecně známé, že stearan hořečnatý má větší negativní efekt na pevnost tablet s více deformovatelnými materiály než s křehkými. Pokud se smísí stearan hořečnatý s mikrokrytalickou celulosou, je pevnost tablet snižována se zvýšeným množstvím mazadla. Podobné výsledky byly získány, i pokud byla mikrokrytalická celuloza

smíšena s jinými mazadly. Nepříznivý dopad byl také zaznamenán při smísení stearanu hořečnatého s jinými pojivy jako je laktosa nebo pregelatinizovaný škrob.¹¹

Mnoho studií ukazuje na to, jak stearan hořečnatý působí na uvolňování léčivé látky z tablet. Mazadla mají negativní účinky na okamžité uvolňování léčivé látky z tablet, u hydrofobních mazadel (stearan hořečnatý) se projevují tyto negativní účinky výrazněji. Dostatečné množství experimentálních poznatků vedlo k teoretickému závěru, že pozorovaný škodlivý efekt mazadel na disoluci se vztahuje na jejich velký povrch, který v kombinaci s jejich hydrofobností brání pronikání vody.¹¹

Na to, jak mazadla ovlivňují biologickou dostupnost, není mnoho studií, proto je obtížné plně pochopit účinek mazadla na in vivo chování těchto tablet. Existuje však studie¹², ve které byl prodloužen čas mísení z 15 minut na 60 minut u stearanu hořečnatého (0,8 %) se sulfadiazinem, pak vzrostl čas uvolňování pro 50 % účinné látky z 27,8 minut na 591,5 minut. Ačkoli rozdíl v disoluci byl významný, celkové množství sulfadiazinu vyloučeného močí se snížilo pouze z 448,0 mg na 413,6 mg. Na druhou stranu ve studii Rubinsteina, Eastwooda¹³ u tablet vyrobených z 40 mg furosemidu a 0,5 % nebo 2 % stearanu hořečnatého nebyly změny v rozpadu tablet tak značné, zvýšily se pouze z 42 s na 51 s. Zde ovšem existovaly značné rozdíly v biodostupnosti, bylo překvapující, že tablety s 2 % stearanu hořečnatého měly o 25 % vyšší biodostupnost než tablety s 0,5 % stejného mazadla.

Faktory ovlivňující tvorbu filmu mazadla:^{14,15}

Původ a vlastnosti suchého pojiva – tvorba filmu mazadla je závislá na distribuci částic mazadla na povrchu částic suchého pojiva. To znamená, že je pro rychlost tvorby filmu důležitá velikost částic suchého pojiva a také jejich sypnost.¹⁴

Hodnota LSR (lubricant sensitivity ratio) charakterizuje citlivost látky vůči mazadlům a vypočítáme ji dle vztahu (1):

$$LSR = (BF_u - BF_1) / BF_u \quad (1)$$

BF_upevnost tablety připravené bez mazadla

BF₁pevnost tablety připravené s mazadlem

Jedná se tedy o poměr vyjadřující pokles pevnosti tablety v důsledku přidání mazadla vztažené k pevnosti tablety bez mazadla. Čím více se hodnota LSR blíží 1, tím je citlivost látky k mazadlům vyšší a tím více se snižuje pevnost tablety.¹⁵

Citlivost suchého pojiva k mazadlům (stearanu hořečnatého) závisí na druhu komprese a vazebných mechanismech. Vazebné vlastnosti křehkých materiálů téměř nebyly ovlivněny mazadly. Tento jev byl odůvodněn předpokladem, že povrchy bez mazadel jsou vytvářeny fragmentací v průběhu zpevňování částicového systému. Na druhou stranu, maximální efekt stearanu hořečnatého byl objeven u suchých pojiv, které podléhají kompletní plastické deformaci bez jakékoli fragmentace v průběhu lisovacího procesu. Většina suchých pojiv však podléhá jak plastické deformaci, tak fragmentaci, takže citlivost k mazadlům závisí na míře fragmentace.¹⁴

Typ, koncentrace a specifický povrch mazadla – na výslednou pevnost tablet má vliv typ mazadla, jeho koncentrace a specifický povrch. Při použití nízké koncentrace mazadla, a pokud se nezmění podmínky mísení, bude pokles pevnosti tablety menší pro daný čas míchání, ve srovnání s vyšší koncentrací mazadla. Specifický povrch je často považován za nejkritičtější parametr, který nepříznivě ovlivňuje vlastnosti tablet. Čím je specifický povrch větší, tím více se sníží pevnost tablety. Mazadla s větším specifickým povrchem jsou také více citlivá ke změněným časům mísení.¹⁴

Morfologie a krystalické modifikace mazadla - kromě chemických rozdílů jsou strukturální a krystalické vlastnosti pravděpodobně důležitými kritérii při určování rychlosti a rozsahu pokrytí povrchu. Komerční stearan hořečnatý má větší rozsah pokrytí než čistý produkt. Špatná tvorba filmu u čistého produktu je přičítána jeho krystalické struktuře (jehlice).¹⁴

Podmínky mísení - prodloužená doba mísení způsobuje, že je větší množství mazadla transferováno z volné frakce na povrch filmu. Pevnost tablet s přítomností mazadla se snižuje se zvyšující se dobou mísení, což je způsobeno vznikem filmu mazadla, který zasahuje do vazby částic.¹⁴

4.3.2. STEARAN HOŘEČNATÝ ¹⁶

Stearan hořečnatý je jemný bílý prášek o nízké sypné hustotě. Může být precipitovaný nebo mletý, je charakteristický slabým zápachem po kyselině stearové a svou chutí. Je na dotek mastný a snadno přilne k pokožce.

Jedná se o mazadlo do tablet v koncentracích 0,25 – 5,0 %. Využití nachází kromě farmaceutické technologie také v kosmetice a potravinářství.

Empirický vzorec: $C_{36}H_{70}MgO_4$

Strukturní vzorec: $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

Molekulová hmotnost: 591,34

Sypná hustota: 0,159 g/cm³

Setřesná hustota: 0,286 g/cm³

Skutečná hustota: 1,092 g/cm³

Specifický povrch: 1,6 14,8 m²/g

Rozpustnost: prakticky nerozpustný v ethanolu, 95% ethanolu, etheru a vodě, mírně rozpustný v horkém benzenu a horkém 95% ethanolu

Stearan hořečnatý se připravuje reakcí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo reakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při zvýšené teplotě.

Jde o hydrofobní mazadlo, z čehož plyne, že prodlužuje dobu rozpadu tablet, snižuje uvolňování léčivé látky a také snižuje pevnost tablet. ¹⁶

4.3.3. POLOXAMERY ^{17,18,19}

Tyto produkty jsou charakterizované jako triblokové kopolymery typu ABA, skládající se z centrálního hydrofobního bloku polypropylenoxidu, který je mezi dvěma hydrofilními bloky polyethylenoxidu. Jsou získávány postupnou polymerací

propylenoxidu a etylenoxidu. Je možné kombinovat bloky různých molekulových hmotností, což znamená, že vlastnosti výsledných polymerů se mohou výrazně lišit.¹⁸

Empirický vzorec: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a (\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a \text{H}$ ¹⁷

Poloxamery jsou skupinou povrchově aktivních látek široce rozšířených ve farmaceutickém průmyslu s dlouhou historií využití v oblasti solubilizace. V posledních letech vzrůstá počet špatně rozpustných látek, u kterých je nezbytné přidání solubilizátorů pro jejich biologickou dostupnost. Nyní se vyskytuje i mikronizovaná forma těchto sloučenin, což přináší určité výhody. Mezi tyto výhody řadíme efektivní solubilizaci, vyšší biodostupnost, snížené množství aplikované účinné látky, nízkou toxicitu, perfektní obsahovou stejnoměrnost, průměrná velikost částic je ve stejném rozsahu jako velikost částic účinné látky, vzniká tedy homogenní směs pro granulaci nebo přímé lisování, dále není třeba mikronizace účinných látek pro lepší rozpustnost. Tyto aspekty tak optimalizují systémové účinky a minimalizují nežádoucí účinky léčivé látky.^{17,18}

Tato mikronizovaná forma Lutrol[®] micro nachází využití jako látka usnadňující uvolňování účinné látky z tablet nebo kapslí, mazadlo pro látky inkompatibilní se stearamem hořečnatým (například ibuprofen), ve vodě rozpustné mazadlo pro šumivé tablety, leštidlo pro potahované tablety, dispergační činidlo, smáčedlo.¹⁷

Bylo dokázáno, že mikronizované poloxamery mají vynikající mazací vlastnosti ve srovnání se stearovou kyselinou bez negativních vlastností na pevnost tablet, jejich oděr, rozpad a uvolňování léčivé látky. Nebylo zjištěno, že by doba mísení měla významný vliv na vlastnosti tablet. Úspěšné využití poloxamerů jako mazadel bylo zaznamenáno u šumivých tablet, protože tam je žádoucí, aby se rozpadaly ve vodě a vznikal čirý roztok. Mazadlo by tedy mělo být rozpustné ve vodě, což výrazně omezuje výběr mazadla. Pomocné látky s lipofilními i hydrofilními vlastnostmi poskytují tedy dobré vnitřní mazání pro šumivé tablety.¹⁹

V porovnávací studii měl nejlepší mazací vlastnosti stearan hořečnatý, následovaný mikronizovaným poloxamerem 407, mikronizovaným poloxamerem 188 a stearovou kyselinou. Stearan hořečnatý snížil pevnost tablet se vzrůstající koncentrací a dobou mísení, zatímco mikronizované poloxamery neměly negativní efekt na pevnost tablet.

Bylo zjištěno, že doba mísení u poloxamerů není rozhodujícím faktorem na rozdíl od ostatních mazadel.¹⁹

Jako mazadla se používají mikronizované formy poloxameru 188 (Lutrol® micro 68) a poloxameru 407 (Lutrol® micro 127). V obou případech se jedná o bílý prášek, který se připravuje alkalicky katalyzovanou polymerizací propylenoxidu, následovanou ethoxylací polyoxypropylenové jednotky s následnou neutralizací. Tyto produkty obsahují butylhydroxytoluen jako antioxidant a slabě zapáchají. Oba dva produkty jsou snadno rozpustné ve vodě a 95% etanolu a dalších polárních rozpouštědlech. Jsou nerozpustné v etheru, parafinu a mastných olejích.¹⁷

4.3.3.1. POLOXAMER 188^{17,18}

Poloxamer 188 se v kapalných perorálních, topických a parenterálních lékových formách využívá především jako emulgátor, solubilizátor a stabilizátor suspenzí. V pevných lékových formách naopak jako smáčedlo, látka zvyšující plasticitu a tok materiálu a jako látka zvyšující rozpustnost a biodostupnost léčivé látky. V posledních letech byly zveřejněny publikace o použití poloxameru 188 jako stabilizátoru přípravků kontrastních médií například pro rentgenové vyšetření gastrointestinálního traktu, počítačovou tomografii neboli CT vyšetření, magnetickou rezonanci. Dále nachází využití jako látka maskující nepříjemnou chuť či zápach účinných látek, může být použit samostatně nebo v kombinaci s hydrofobními sloučeninami. Vzrůstající zájem je o kapalnou lékovou formu, které jsou při tělesné teplotě schopné tvořit gel. Poloxamer 188 se používá v kombinacích s těmito gel tvořícími poloxamery, například výrazně ovlivňuje termoreologické vlastnosti poloxameru 407.¹⁸

Zředěný vodný roztok je charakteristický tokem newtonské kapaliny, který se mění na plastický při koncentraci poloxameru 188 okolo 60%, maximální viskozity dosahuje při teplotě 60 – 75°C.¹⁷

Molekulová hmotnost: 7680 – 9510 g/mol

Procentuální zastoupení polyetylenoxidu: 79,9 – 83,7%¹⁷

Jeho mikronizovaná forma pod firemním názvem Lutrol® micro 68 se používá jako mazadlo u účinných látek, které jsou inkompatibilní se stearanem hořečnatým (jako je

například ibuprofen). Právě u ibuprofenu současně velmi významně ovlivňuje disoluci. Pouhým smísením ibuprofenu a Lutrolu[®] micro 68 dochází k výraznému zvýšení rychlosti uvolňování léčivé látky. Podobné chování bylo sledováno u 17 β -estradiolu, kde po přidání Lutrolu[®] micro 68 vzrostlo množství uvolněné účinné látky po 20 minutách z 15% na přibližně 50%. Dále také nachází využití jako mazadlo pro šumivé tablety.¹⁷

4.3.3.2. POLOXAMER 407^{17,20}

Důležitou vlastností poloxameru 407 je schopnost tvořit termoreversibilní gely, jejichž reologické vlastnosti závisí na jejich koncentraci. Zředěné vodné roztoky jsou typické tokem newtonských kapalin, při koncentraci více než 15% poloxameru 407 se tok mění na plastický a výrazně se mění tekutost a viskozita. Maximální viskozity dosahuje při teplotách od 30°C do 60°C.^{17,20}

Molekulová hmotnost: 9840 – 14600 g/mol

Procentuální zastoupení polyetylenoxidu: 71,5 – 74,9%¹⁷

Zvýšené nebo modifikované uvolňování špatně rozpustné látky v pevné disperzi bylo získáno tavením poloxameru 407 a přidáním účinných látek k roztavenému poloxameru. Poté došlo k smíchání například se stearanem hořečnatým nebo Avicalem PH101 a byly získány lékové formy s modifikovaným uvolňováním. Uvolňování léčivých látek závisí na parametrech poloxameru 407 jako jsou koncentrace, teplota a pH.²⁰

Zajímavé je také využití přípravků s poloxamerem 407 na krytí popálenin a v léčbě otevřených poranění založené na gelech s přídatkem nebo bez přídatku baktericidní či bakteriostatické látky, růstových faktorů a hemostatických prostředků. Dále se poloxamer 407 používá v dentálních přípravcích či očních lékových formách. Poloxamer 407 také snižuje přilnavost *Pseudomonas aeruginosa* u nových hydrofilních kontaktních čoček u 94%, je netoxický, stabilní, ve vodě rozpustný a postrádá protimikrobní aktivitu. Může se stát potenciálním kandidátem k snížení výskytu keratitidy vyvolané kontaktními čočkami.²⁰

Pevné lipidové nanočástice jsou alternativní intravenózní koloidní nosičové systémy. Aby se zabránilo vychytávání částic retikuloendoteliálním systémem po intravenózní aplikaci, je jejich povrch modifikován hydrofilním polymerem poloxamerem 407. Bylo zjištěno, že povrchové vlastnosti mají významný vliv na distribuci nanočástic v těle.²⁰

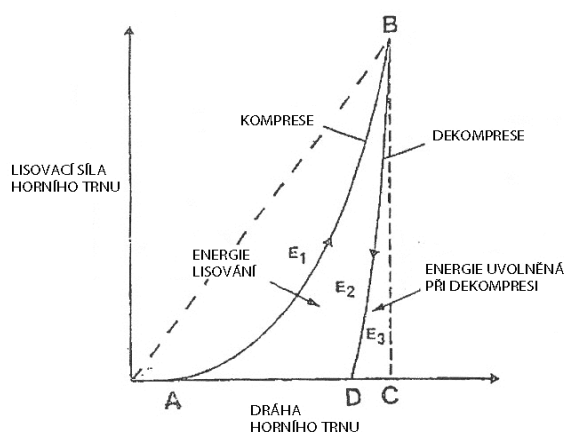
Mikronizovaná forma poloxameru 407 (Lutrol[®] micro 127) nachází využití jako mazadlo pro látky, které jsou inkompatibilní se stearem hořečnatým a pro svoji rozpustnost ve vodě je využívána také jako mazadlo pro šumivé tablety.¹⁷

4.4. ENERGETICKÝ PROFIL LISOVÁNÍ²¹

Měření závislosti „síla – dráha“ je jednou z nejpoužívanějších metod studia lisovacího procesu během tabletování. Tato závislost vychází z měření síly a dráhy horního lisovacího trnu. Určitá energie je důležitá pro lisování materiálů a formování pevných výlisků.

Teoreticky je možné získat data o záznamech „síla – dráha“ z různých typů zařízení diskutovaných v literatuře. Jedná se o hydraulický lis, výstředníkový lis, rotorový lis a kompaktní simulátory.

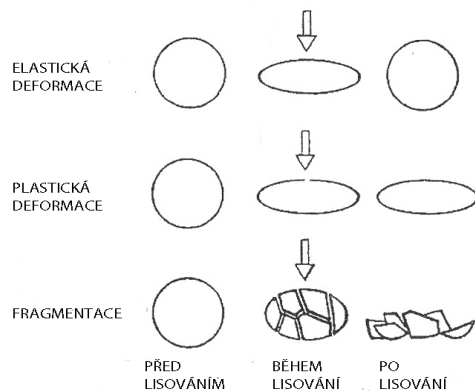
Obrázek č.1 znázorňuje závislost síly horního lisovacího trnu na dráze horního lisovacího trnu během komprese a dekomprese včetně oblastí $E_1 - E_3$ použitých v charakteristice lisovacího procesu. Energie komprese je reprezentována celkovou oblastí ABC. Část této práce (energie) je obnovena během dekomprese jako práce provedená horním lisovacím trnem a je charakterizována oblastí DBC. Oblast ABD by měla reprezentovat skutečnou energii použitou k formování kompaktního výlisku.



Obrázek č. 1 Schematické znázornění závislosti lisovací síly horního trnu na dráze horního trnu během komprese a dekomprese ²¹

Běžně jsou v popisu průběhu lisování používány oblasti E_1 , E_2 a E_3 a součet těchto energií $E_{\max} = E_1 + E_2 + E_3$. Energie E_1 je energie potřebná na tření, u energie E_2 se jedná o energii akumulovanou kompaktním výliskem a energie E_3 je uvolněná při ukončení komprese, tedy při dekompresi. Na základě zkušeností autorů by E_1 měla být co nejmenší a poměry $(E_2 + E_3) / E_1$ a také E_2 / E_3 by měly být co největší.

Zjednodušený popis procesu lisování zahrnuje tři fáze – elastickou deformaci, plastickou deformaci a fragmentaci (obrázek č. 2). Energie potřebná k deformaci elastického materiálu bude kompletně kompenzována během fáze dekomprese a nebude zde žádná energie použita k tvorbě kompaktního výlisku. Na rozdíl od elastické deformace, při plastické deformaci již je využita energie, a to s fragmentací nebo bez ní. U materiálů, které jsou nevratně deformované, se dá očekávat potřeba velké vstupní energie.



Obrázek č. 2 Schematické znázornění procesu, který probíhá během lisování ²¹

Plasticitu P_l můžeme vypočítat dle vzorce $P_l = 100 E_2 / (E_2 + E_3)$, což je poměr práce potřebné k formování vylisku a celkové práce lisování. Pokud jsou hodnoty plasticity vysoké, tak je většina vložené energie transformována na nereversibilní deformaci materiálu.

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1. POUŽITÉ SUROVINY

Flowlac® 100 (Meggles – Pharma, SRN), č. šarže: L 0221 A 4921

sprejově sušená laktosa

distribuce velikosti částic: < 32 μm: ≤ 10 %; < 100 μm: 20-45 %; < 200 μm: ≥ 80 %

obsah vlhkosti: 5,06 %

sypná hustota: 0,62 g/ml

setřesná hustota: 0,71 g/ml

Microcel MC-102 (Blanver, Brazílie), č. šarže: 0000106471

mikrokrytalická celulóza

distribuce velikosti částic: > 74 μm: 50,3%; > 250 μm: 0%

obsah vlhkosti: 3,2%

sypná hustota: 0,48 g/ml

setřesná hustota: 0,71 g/ml

Stearan hořčantý (AcrosOrganics, USA), č. šarže: A 011241701

specifický povrch: 1,6 m²/g

Lutrol[®] micro 127 (BASF, SRN), č. šarže: WO 36381

poloxamer 407

specifický povrch: 0,4 m²/g

Lutrol[®] micro 68 (BASF, SRN), č. šarže: WO 37393

poloxamer 188

specifický povrch: 0,7 m²/g

5.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ

Analytické váhy AND HR – 102

Výrobce: A&D Company, Limited, Japan

Analytické váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,1mg

Digitální váhy KERN 440 – 33 N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH

Digitální váhy s váživostí do 200g a citlivostí 0,01 g

Mísicí krychle KB 15S

Výrobce – Fy Erweka, SRN

Krychle je vyrobena z nerez oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,5l, rychlost otáček můžeme nastavit.

Materiálový testovací stroj T1 – FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i v tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito zvláštního přípravku složeného z matrice s dvojitým pláštěm a zajišťovací součástí, dále pak byl použit horní a dolní lisovací trn.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko

Přístroj poháněný motorem, určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci radiálně uložené tablety s konstantní rychlostí zatěžování.

5.3. POSTUP PRÁCE

Postup práce zahrnoval několik kroků. Nejprve byly připraveny jednotlivé tabletoviny, poté byly tablety lisovány, přičemž se hodnotil energetický profil lisovacího procesu a byla měřena vytlačovací síla. Na závěr byla měřena destrukční síla a počítána pevnost tablet v tahu.

Výsledky byly statisticky zpracovány. Hodnoty energií, plasticity a vytlačovací síly statisticky zpracoval počítačový program testXpert V 9,01 přímo během lisování. Pro výpočet pevnosti a její statistické zpracování byly využity programy Excel a QC Expert. V případě nejednoznačného rozdílu v hodnotách byl použitý nepárový t – test na hladině významnosti 0,05.

5.3.1. PŘÍPRAVA TABLETOVIN

1. V první fázi práce byly použity následující tabletoviny:

- Flowlac 100
- Flowlac 100 + 1% a 2% mazadel (stearan hořčnatý, poloxamer 188, poloxamer 407)
- Mikrocel MC-102
- Mikrocel MC-102 + 1% a 2% mazadel (stearan hořčnatý, poloxamer 188, poloxamer 407)

Suchá pojiva se mísila s mazadly 2,5 minuty frekvencí 17 otáček/min v mísící krychli KB 15S. Množství připravených tabletovacích směsí bylo 20 g.

2. Pro druhou fázi práce byly použity následující tabletoviny:

- Flowlac 100 + 1% mazadel (stearan hořčnatý, poloxamer 188, poloxamer 407)
- Mikrocel MC-102 + 1% mazadel (stearan hořčnatý, poloxamer 188, poloxamer 407)

Suchá pojiva se mísila s mazadly dvěma různými způsoby. Mísení probíhalo při dvojnásobné době 5 minut frekvencí 17 otáček/min, dále při dvojnásobné frekvenci mísení 34 otáček/min po dobu 2,5 minuty. Množství připravených tabletovacích směsí bylo 15 g.

5.3.2. LISOVÁNÍ TABLET, ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU, MĚŘENÍ VYTLAČOVACÍ SÍLY

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím stroji T1 – FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell pomocí speciální lisovací matrice a to vždy při dvou lisovacích silách. Tablety s pojivem Flowlac 100 při lisovacích silách 12 kN a 17 kN, tablety s Mikrocelem MC-102 při lisovacích silách 4 kN a 5 kN. V případech, kdy byly změněny podmínky s dobou mísení či frekvencí mísení, lisovaly se tablety pouze při vyšší lisovací síle, tedy při 5 kN a 17 kN. Od každé směsi bylo lisováno 6 tablet pro každou lisovací sílu. Hmotnost tablet byla 0,4990 – 0,5010 g, jejich průměr pak 13 mm.

Lisování probíhalo následujícím způsobem: navážka byla kvantitativně přenesena do matrice, ve které je zasunutý dolní lisovací trn, jenž je fixován zajišťovací součástí. Poté byla tabletovina mírně sklepana a zasunut horní lisovací trn. Matrice byla vložena mezi čelisti lisu a lisování tablety bylo zahájeno. U všech tablet byl vyhodnocen energetický profil lisování, vyčíslení jednotlivých typů bylo prováděno pomocí počítačového programu testXpert V 9,01, příklad protokolu je uveden na obrázku č. 3. Jednalo se o energii E1, tedy energii spotřebovanou na tření, dále energii E2, což je energie vyjadřující energii akumulovanou v tabletě po vylisování a energii E3, která charakterizuje energii uvolněnou během dekomprese. Dále byla vyhodnocena Emax, která je součtem energií E1, E2 a E3 a také hodnota plasticity Pl, která se vypočítá ze vzorce $Pl = 100 \cdot E2 / (E2 + E3)$. Po vyhodnocení energetického profilu lisování byla vyndána zajišťovací součástka dolního trnu a byla vyhodnocena pomocí počítačového programu testXpert V 9,01 i vytláčovací síla (viz obr. 4). Matrice byla důkladně a standardním postupem očištěna.

5.3.3. MĚŘENÍ DESTRUKČNÍ SÍLY, VÝPOČET PEVNOSTI TABLET V TAHU

Destrukční síla se měřila vždy nejdříve po 24 hodinách po vylisování a to u šesti tablet z každé série. Měření probíhalo na Schleunigerově přístroji, který vyhodnotil rozměry tablety, a to jak její výšku, tak průměr a následně byla změřena destrukční síla potřebná k rozdrčení tablety. Destrukční síla je udávána v Newtonech [N].

Výpočet pevnosti se prováděl dosazením získaných hodnot do následujícího vzorce(2):²²

$$P = 2F / \pi dh \quad (2)$$

P - pevnost tablety v tahu [MPa]

F – destrukční síla [N]

d – průměr tablet [mm]

h – výška tablet [mm]

Zk. parametry:

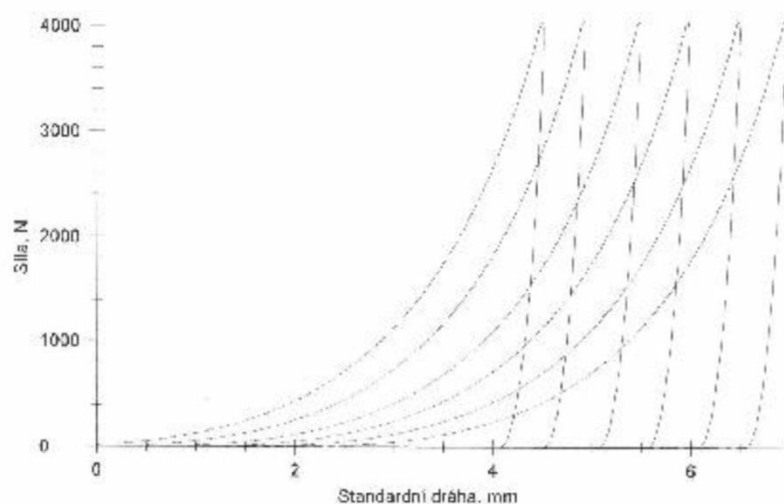
Zákazník :
Zkoušel(a) :

Materiál : Mikrocel 102 - Polox.A 2% 4kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčnik Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	PI %
1	4038,83	4,48	4,506	4,067	0,491	9,06	4,56	89,23
2	4049,19	4,40	4,468	3,962	0,484	8,91	4,45	89,11
3	4045,02	4,47	4,622	3,932	0,483	9,04	4,41	89,07
4	4041,36	4,46	4,533	3,996	0,488	9,02	4,48	89,12
5	4040,87	4,47	4,550	3,994	0,485	9,03	4,48	89,16
6	4048,60	4,44	4,553	3,942	0,489	8,98	4,43	88,98

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 6	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	PI %
\bar{x}	4043,65	4,46	4,539	3,982	0,487	9,01	4,47	89,11
s	3,94	0,03	0,052	0,049	0,003	0,05	0,05	0,09
v	0,10	0,67	1,15	1,24	0,68	0,59	1,15	0,10

Parametry:

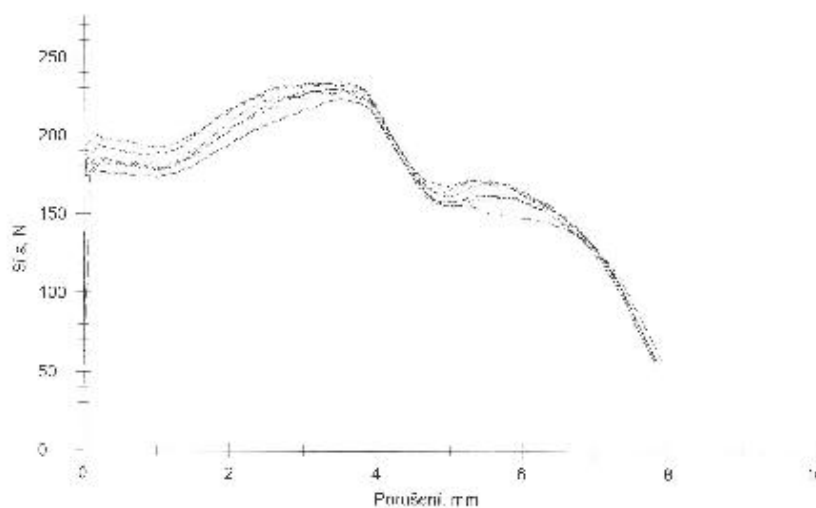
Číslo objednávky: Zákazník :
 Šarže Materiál :
 Norma Průtahoměr :
 Zkoušel(a) Snímáče síly :

 Pářížatřžení : 2 N
 Rychlost předzatřžení : 10 mm/min
 Rychlost zkoušky, vřídící parametry: 10 mm/min

Výsledky:

Nr	d0 mm	Fmax. N	Lmax mm
1	13	224,00	3,50
2	13	228,23	3,52
3	13	229,98	3,44
4	13	230,42	3,50
5	13	234,61	3,53
6	13	233,67	3,15

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 6	d0 mm	Fmax. N	Lmax mm
x	13	230,15	3,44
s	0,000	3,84	0,15
y	0,00	1,67	4,28

Obrázek č. 4 Protokol vyhodnocení vytlačovací síly

6. TABULKY A GRAFY

6.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM

EH	energetické hodnocení lisovacího procesu
E1	energie potřebná na tření
E2	energie akumulovaná tabletou
E3	energie uvolněná při dekompresi
Pl	plasticita
s_{E1}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie na tření
s_{E2}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie akumulované tabletou
s_{E3}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie uvolněné při dekompresi
s_{Pl}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr plasticity
st	stearan hořčičnatý
P407	poloxamer 407
P188	poloxamer 188
F_v	vytlačovací síla
\bar{F}_v	průměrná hodnota vytlačovací síly
s_{F_v}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr vytlačovací síly
h	výška tablet
F	destrukční síla
P	pevnost tablet v tahu
\bar{P}	průměrná hodnota pevnosti tablet v tahu
s_P	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti

IS_p interval spolehlivosti pro průměr pevnosti (spolehlivost 95 %)
PM parametry mísení

6.2. TABULKY

6.2.1. ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU, VYTLAČOVACÍ SÍLA

Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 1: **EH - Flowlac 100, lisovací síla 12kN**

mazadlo	E1 [J] (SE1)	E2 [J] (SE2)	E3 [J] (SE3)	PI [%] (SPI)
1% st	10,942 0,442	5,024 0,041	2,604 0,023	65,86 0,22
2% st	10,028 0,398	4,965 0,074	2,626 0,010	65,41 0,40
1% P407	10,413 0,230	5,148 0,058	2,554 0,011	66,84 0,27
2% P407	9,836 0,164	5,212 0,030	2,580 0,017	66,89 0,23
1% P188	10,167 0,267	5,247 0,095	2,563 0,008	67,17 0,43
2% P188	10,238 0,254	5,090 0,066	2,593 0,020	66,25 0,32

Tab. č. 2: **EH - Flowlac 100, lisovací síla 17kN**

mazadlo	E1 [J] (SE1)	E2 [J] (SE2)	E3 [J] (SE3)	PI [%] (SPI)
1% st	16,122 0,444	6,877 0,061	4,892 0,020	58,43 0,26
2% st	14,939 0,311	6,603 0,107	4,905 0,034	57,38 0,41
1% P407	16,946 0,438	6,991 0,140	4,802 0,027	59,28 0,35
2% P407	16,141 0,439	6,891 0,087	4,902 0,010	58,43 0,31
1% P188	15,461 0,485	7,138 0,127	4,859 0,027	59,50 0,37
2% P188	15,680 0,391	6,806 0,134	4,880 0,045	58,24 0,52

Tab. č. 3: **EH - Mikrocel MC-102, lisovací síla 4kN**

mazadlo	E1 [J] (S_{E1})	E2 [J] (S_{E2})	E3 [J] (S_{E3})	PI [%] (S_{PI})
bez mazadla	5,037 0,129	4,148 0,022	0,487 0,008	89,49 0,18
1% st	4,536 0,280	3,969 0,017	0,493 0,007	88,94 0,15
2% st	4,255 0,082	3,786 0,024	0,480 0,005	88,74 0,14
1% P407	4,605 0,175	4,011 0,017	0,486 0,005	89,20 0,13
2% P407	4,539 0,052	3,982 0,049	0,487 0,003	89,11 0,09
1% P188	4,524 0,099	4,009 0,019	0,488 0,004	89,14 0,12
2% P188	4,593 0,117	3,944 0,019	0,492 0,007	88,91 0,16

Tab. č. 4: **EH - Mikrocel MC-102, lisovací síla 5kN**

mazadlo	E1 [J] (S_{E1})	E2 [J] (S_{E2})	E3 [J] (S_{E3})	PI [%] (S_{PI})
bez mazadla	6,890 0,133	5,120 0,048	0,675 0,034	88,36 0,45
1% st	6,200 0,101	4,845 0,012	0,663 0,005	87,96 0,09
2% st	5,900 0,169	4,674 0,027	0,654 0,005	87,73 0,10
1% P407	6,365 0,080	4,961 0,020	0,663 0,005	88,22 0,10
2% P407	6,363 0,152	4,940 0,051	0,661 0,006	88,21 0,19
1% P188	6,351 0,141	4,956 0,024	0,671 0,005	88,08 0,09
2% P188	6,274 0,118	4,887 0,044	0,668 0,007	87,98 0,20

Měření vytlačovací síly

Tab. č. 5: **F_v - Flowlac 100, lisovací síla 12kN**

mazadlo	1% st	2% st	1% P407	2% P407	1% P188	2% P188
F _v [N]	50,56	49,61	204,79	110,68	212,20	120,17
	55,04	48,59	215,18	106,86	212,71	122,60
	53,38	49,41	211,87	111,46	199,28	117,67
	53,18	51,40	207,06	105,87	198,94	116,54
	51,56	51,89	211,72	107,08	198,56	122,96
	57,49	50,74	208,77	109,10	204,74	117,08
ø F _v [N]	53,53	50,27	209,90	108,51	204,41	119,50
(s F _v)	2,48	1,27	3,76	2,26	6,63	2,83

Tab. č. 6: **F_v - Flowlac 100, lisovací síla 17kN**

mazadlo	1% st	2% st	1% P407	2% P407	1% P188	2% P188
F _v [N]	76,65	66,44	304,77	121,61	237,26	179,28
	77,81	63,49	292,14	125,91	233,68	177,28
	77,10	70,27	265,51	130,00	247,22	173,04
	74,03	67,32	309,17	118,23	241,45	176,62
	69,02	68,67	283,48	125,16	231,50	179,55
	69,59	69,20	319,56	121,43	243,21	177,64
ø F _v [N]	74,03	67,56	295,77	123,72	239,05	177,23
(s F _v)	3,88	2,41	19,53	4,15	5,98	2,35

Tab. č. 7: **F_v - Mikrocel MC-102, lisovací síla 4kN**

mazadlo	bez mazadla	1% st	2% st	1% P407	2% P407	1% P188	2% P188
F _v [N]	25,72	10,83	9,17	12,03	15,77	21,47	23,58
	25,28	11,16	8,99	12,17	16,83	21,23	22,32
	25,80	11,28	8,63	12,39	16,28	20,79	22,79
	26,02	10,48	9,40	12,62	16,61	21,79	23,26
	26,29	11,01	9,52	12,69	17,38	21,11	22,94
	26,50	11,54	9,49	12,60	16,33	21,07	23,15
ø F _v [N]	25,94	11,05	9,20	12,42	16,53	21,24	23,01
(s F _v)	0,43	0,37	0,34	0,27	0,55	0,35	0,43

Tab. č. 8: **F_v - Mikrocel MC-102, lisovací síla 5kN**

mazadlo	bez mazadla	1% st	2% st	1% P407	2% P407	1% P188	2% P188
F _v [N]	30,80	11,99	10,44	15,33	24,64	25,50	27,57
	30,60	11,69	10,26	15,68	24,74	26,55	27,02
	28,99	11,90	10,61	15,64	24,78	26,55	26,57
	29,46	11,34	10,39	15,90	25,70	26,46	26,62
	29,20	12,30	10,79	15,25	23,88	26,45	26,67
	30,93	11,41	10,28	14,94	25,42	26,44	27,25
ø F _v [N]	30,00	11,77	10,46	15,46	24,86	26,33	26,95
(s F _v)	0,87	0,36	0,21	0,35	0,64	0,41	0,40

6.2.2. PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 9: **P - Flowlac 100 + 1% st**

lisovací síla 12kN				lisovací síla 17kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,93	38	0,6351	$\sigma_P = 0,6283$ $s_P = 0,0419$ $IS_p = 0,0440$	2,86	56	0,9589	$\sigma_P = 0,9817$ $s_P = 0,0769$ $IS_p = 0,0807$
2,95	42	0,6972		2,87	64	1,0920	
2,91	34	0,5722		2,88	59	1,0032	
2,97	39	0,6431		2,87	51	0,8702	
2,95	37	0,6142		2,86	60	1,0274	
2,98	37	0,6080		2,87	55	0,9385	

Tab. č. 10: **P - Flowlac 100 + 2% st**

lisovací síla 12kN				lisovací síla 17kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,97	39	0,6431	$\sigma_P = 0,6538$ $s_P = 0,0491$ $IS_p = 0,0516$	2,85	53	0,9107	$\sigma_P = 1,0136$ $s_P = 0,0728$ $IS_p = 0,0765$
2,94	38	0,6330		2,85	58	0,9966	
2,96	35	0,5790		2,84	57	0,9829	
2,97	44	0,7255		2,85	60	1,0310	
2,96	40	0,6618		2,86	60	1,0274	
2,95	41	0,6806		2,81	65	1,1328	

Tab. č. 11: **P - Flowlac 100 + 1% P407**

lisovací síla 12kN				lisovací síla 17kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,01	45	0,7321	$\sigma_P = 0,8072$ $s_P = 0,0417$ $IS_p = 0,0437$	2,87	61	1,0408	$\sigma_P = 1,1019$ $s_P = 0,0539$ $IS_p = 0,0566$
2,96	50	0,8272		2,91	61	1,0265	
2,97	51	0,8409		2,88	67	1,1393	
2,98	51	0,8381		2,86	67	1,1472	
2,99	48	0,7862		2,89	66	1,1184	
2,97	48	0,7914		2,88	67	1,1393	

Tab. č. 12: **P - Flowlac 100 + 2% P407**

lisovací síla 12kN				lisovací síla 17kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\sigma_P = 0,8208$ $s_P = 0,0205$ $IS_p = 0,0216$	h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\sigma_P = 1,2131$ $s_P = 0,0556$ $IS_p = 0,0584$
3,04	50	0,8054		2,90	74	1,2496	
2,96	50	0,8272		2,90	68	1,1483	
2,97	50	0,8244		2,91	71	1,1948	
2,97	52	0,8574		2,88	74	1,2583	
2,98	49	0,8052		2,89	68	1,1523	
3,04	50	0,8054		2,88	75	1,2753	

Tab. č. 13: **P - Flowlac 100 + 1% P188**

lisovací síla 12kN				lisovací síla 17kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\sigma_P = 0,7524$ $s_P = 0,0528$ $IS_p = 0,0554$	h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\sigma_P = 1,1576$ $s_P = 0,0684$ $IS_p = 0,0717$
2,98	41	0,6738		2,86	69	1,1815	
2,99	47	0,7698		2,86	62	1,0616	
3,00	43	0,7019		2,87	67	1,1432	
2,97	49	0,8079		2,90	68	1,1483	
2,99	47	0,7698		2,88	67	1,1393	
2,97	48	0,7914		2,85	74	1,2715	

Tab. č. 14: **P - Flowlac 100 + 2% P188**

lisovací síla 12kN				lisovací síla 17kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\sigma_P = 0,7362$ $s_P = 0,0539$ $IS_p = 0,0566$	h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\sigma_P = 1,1574$ $s_P = 0,0445$ $IS_p = 0,0468$
2,99	41	0,6715		2,86	67	1,1472	
2,96	44	0,7279		2,86	66	1,1301	
2,96	47	0,7776		2,86	65	1,1130	
2,98	47	0,7724		2,87	70	1,1944	
2,98	41	0,6738		2,87	72	1,2285	
2,96	48	0,7941		2,90	67	1,1314	

Tab. č. 15: **P - Mikrocel MC-102**

lisovací síla 4kN				lisovací síla 5kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,16	84	0,9888	$\sigma_P = 0,9616$ $s_P = 0,0224$ $IS_p = 0,0235$	3,98	117	1,4396	$\sigma_P = 1,4011$ $s_P = 0,0284$ $IS_p = 0,0298$
4,18	84	0,9841		3,94	111	1,3796	
4,21	80	0,9306		3,91	114	1,4278	
4,20	81	0,9444		4,00	114	1,3957	
4,23	83	0,9609		4,02	112	1,3644	
4,23	83	0,9609		3,99	114	1,3992	

Tab. č. 16: **P - Mikrocel MC-102 + 1% st**

lisovací síla 4kN				lisovací síla 5kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,12	40	0,4754	$\sigma_P = 0,4854$ $s_P = 0,0165$ $IS_p = 0,0173$	3,90	62	0,7785	$\sigma_P = 0,7868$ $s_P = 0,0139$ $IS_p = 0,0146$
4,10	40	0,4778		3,89	62	0,7805	
4,07	40	0,4813		3,86	61	0,7739	
4,10	40	0,4778		3,89	63	0,7931	
4,07	40	0,4813		3,86	64	0,8120	
4,06	43	0,5187		3,88	62	0,7825	

Tab. č. 17: **P - Mikrocel MC-102 +2% st**

lisovací síla 4kN				lisovací síla 5kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,01	33	0,4030	$\sigma_P = 0,3683$ $s_P = 0,0188$ $IS_p = 0,0196$	3,82	42	0,5384	$\sigma_P = 0,5622$ $s_P = 0,0212$ $IS_p = 0,0222$
4,10	30	0,3583		3,85	46	0,5851	
4,06	30	0,3619		3,79	42	0,5427	
4,03	30	0,3645		3,84	43	0,5484	
4,07	29	0,3489		3,82	45	0,5769	
4,07	31	0,3730		3,79	45	0,5814	

Tab. č. 18: **P - Mikrocel MC-102 + 1% P407**

lisovací síla 4kN				lisovací síla 5kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,17	56	0,6576	$\sigma_P = 0,6706$ $s_P = 0,0140$ $IS_p = 0,0146$	3,92	82	1,0244	$\sigma_P = 0,9976$ $s_P = 0,0157$ $IS_p = 0,0165$
4,16	58	0,6828		3,92	80	0,9994	
4,18	59	0,6912		3,98	81	0,9966	
4,19	57	0,6662		3,94	79	0,9819	
4,18	56	0,6561		3,94	79	0,9819	
4,17	57	0,6694		4,01	82	1,0014	

Tab. č. 19: **P - Mikrocel MC-102 + 2% P407**

lisovací síla 4kN				lisovací síla 5kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,15	53	0,6254	$\sigma_P = 0,6345$ $s_P = 0,0233$ $IS_p = 0,0244$	3,95	74	0,9174	$\sigma_P = 0,9129$ $s_P = 0,0242$ $IS_p = 0,0255$
4,08	56	0,6721		3,95	75	0,9298	
4,08	54	0,6481		3,95	76	0,9422	
4,14	52	0,6151		3,94	74	0,9198	
4,15	54	0,6372		3,96	71	0,8780	
4,18	52	0,6092		3,96	72	0,8904	

Tab. č. 20: **P - Mikrocel MC-102 + 1% P188**

lisovací síla 4kN				lisovací síla 5kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,13	54	0,6403	$\sigma_P = 0,5439$ $s_P = 0,0483$ $IS_p = 0,0506$	3,96	71	0,8780	$\sigma_P = 0,7918$ $s_P = 0,0482$ $IS_p = 0,0506$
4,20	46	0,5363		3,98	66	0,8121	
4,21	46	0,5351		3,99	63	0,7732	
4,23	44	0,5094		4,01	62	0,7572	
4,23	45	0,5210		4,01	61	0,7449	
4,23	45	0,5210		3,99	64	0,7855	

Tab. č. 21: **P - Mikrocel MC-102 + 2% P188**

lisovací síla 4kN				lisovací síla 5kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]		h [mm]	F [N]	P [MPa]	
4,15	44	0,5192		3,91	63	0,7890	
4,15	40	0,4720	$\sigma_P = 0,4471$	3,92	56	0,6996	$\sigma_P = 0,6189$
4,17	39	0,4580	$s_P = 0,0474$	3,99	46	0,5646	$s_P = 0,1035$
4,18	37	0,4335	$IS_P = 0,0497$	3,97	47	0,5798	$IS_P = 0,1086$
4,22	36	0,4178		3,99	46	0,5646	
4,23	33	0,3820		3,99	42	0,5155	

6.2.3. HODNOCENÉ PARAMETRY PŘI RŮZNÝCH PODMÍNKÁCH MÍSENÍ

Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 22: **EH - Flowlac 100 + 1% st, lisovací síla 17kN**

PM	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	PI [%]
	(SE1)	(SE2)	(SE3)	(SPI)
2,5min;17ot/min	16,122	6,877	4,892	58,43
	0,444	0,061	0,020	0,26
5min;17ot/min	14,993	6,819	4,888	58,25
	0,439	0,086	0,043	0,26
2,5min;34ot/min	15,800	6,835	4,928	58,11
	0,552	0,097	0,024	0,30

Tab. č. 23: **EH - Flowlac 100 + 1% P407, lisovací síla 17kN**

PM	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	PI [%]
	(SE1)	(SE2)	(SE3)	(SPI)
2,5min;17ot/min	16,946	6,991	4,802	59,28
	0,438	0,140	0,027	0,35
5min;17ot/min	16,562	6,820	4,921	58,09
	0,313	0,101	0,024	0,45
2,5min;34ot/min	16,243	6,958	4,909	58,63
	0,188	0,096	0,018	0,36

Tab. č. 24: **EH - Flowlac 100 + 1% P188, lisovací síla 17kN**

PM	E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	PI [%]
	(SE1)	(SE2)	(SE3)	(SPI)
2,5min;17ot/min	15,461	7,138	4,859	59,50
	0,485	0,127	0,027	0,37
5min;17ot/min	16,762	6,765	4,873	58,12
	0,301	0,067	0,018	0,23
2,5min;34ot/min	15,888	7,069	4,894	59,09
	0,388	0,099	0,022	0,32

Tab. č. 25: **EH - Mikrocel MC-102 + 1% st, lisovací síla 5kN**

PM	E1 [J] (S_{E1})	E2 [J] (S_{E2})	E3 [J] (S_{E3})	PI [%] (S_{PI})
2,5min;17ot/min	6,200 0,101	4,845 0,012	0,663 0,005	87,96 0,09
5min;17ot/min	5,924 0,149	4,767 0,031	0,650 0,004	88,00 0,10
2,5min;34ot/min	5,694 0,164	4,670 0,026	0,659 0,005	87,63 0,11

Tab. č. 26: **EH - Mikrocel MC-102 + 1% P407, lisovací síla 5kN**

PM	E1 [J] (S_{E1})	E2 [J] (S_{E2})	E3 [J] (S_{E3})	PI [%] (S_{PI})
2,5min;17ot/min	6,365 0,080	4,961 0,020	0,663 0,005	88,22 0,10
5min;17ot/min	6,747 0,166	4,989 0,038	0,650 0,004	88,47 0,11
2,5min;34ot/min	6,596 0,203	4,978 0,018	0,664 0,003	88,24 0,08

Tab. č. 27: **EH - Mikrocel MC-102 + 1% P188, lisovací síla 5kN**

PM	E1 [J] (S_{E1})	E2 [J] (S_{E2})	E3 [J] (S_{E3})	PI [%] (S_{PI})
2,5min;17ot/min	6,351 0,141	4,956 0,024	0,671 0,005	88,08 0,09
5min;17ot/min	6,705 0,131	4,992 0,029	0,654 0,004	88,42 0,06
2,5min;34ot/min	6,474 0,100	4,989 0,030	0,664 0,003	88,26 0,08

Vytlačovací síla a pevnost tablet v tahu

Tab. č. 28: **F_v, P - Flowlac 100, lisovací síla 17kN**

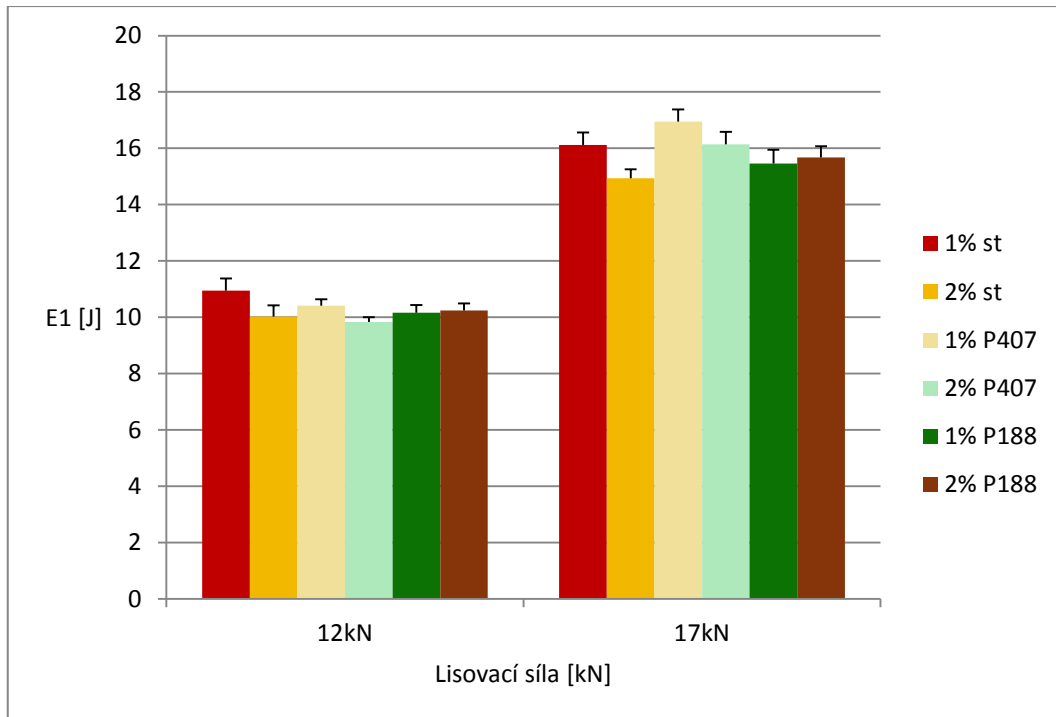
PM	1% st		1% P407		1% P188	
	F _v [N]	P [MPa]	F _v [N]	P [MPa]	F _v [N]	P [MPa]
	(s F _v)	(s P)	(s F _v)	(s P)	(s F _v)	(s P)
2,5min;17ot/min	74,03	0,9817	295,77	1,1019	239,05	1,1576
	3,88	0,0769	19,53	0,0539	5,98	0,0684
5min;17ot/min	63,10	1,0334	161,27	1,1752	230,15	1,0674
	1,71	0,0553	2,52	0,0699	3,51	0,0311
2,5min;34ot/min	61,29	1,0226	162,49	1,1324	189,75	1,1685
	0,93	0,0623	2,54	0,1016	5,63	0,0647

Tab. č. 29: **F_v, P - Mikrocel MC-102, lisovací síla 5kN**

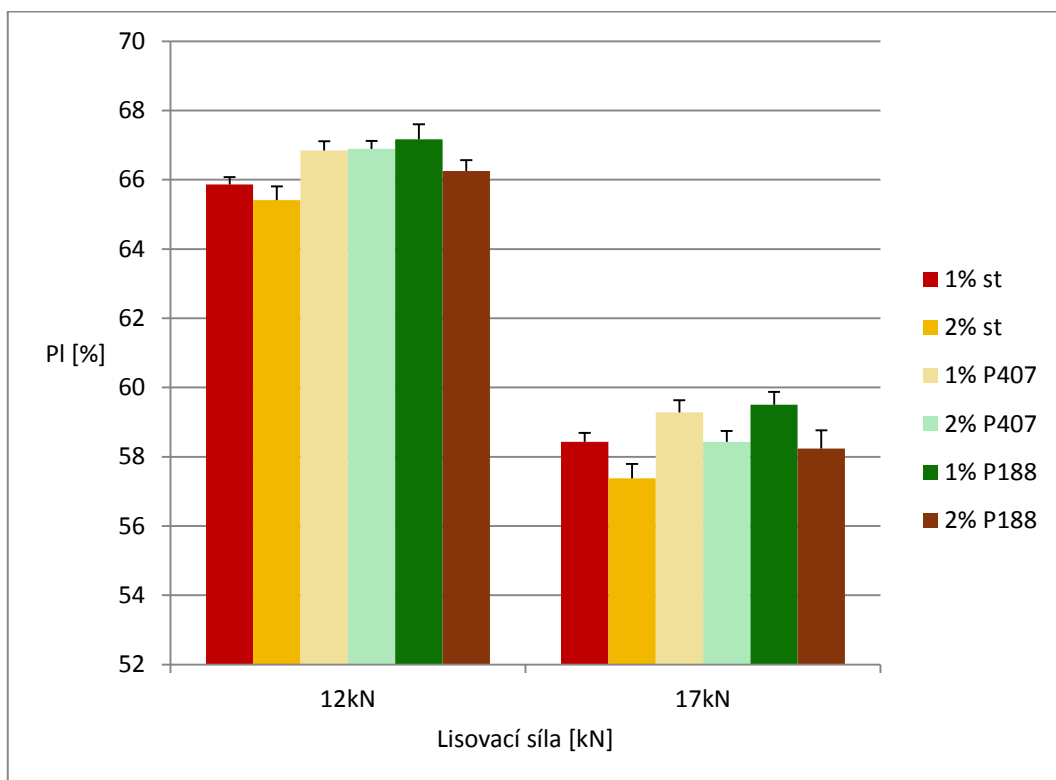
PM	1% st		1% P407		1% P188	
	F _v [N]	P [MPa]	F _v [N]	P [MPa]	F _v [N]	P [MPa]
	(s F _v)	(s P)	(s F _v)	(s P)	(s F _v)	(s P)
2,5min;17ot/min	11,77	0,7868	15,46	0,9976	26,33	0,7918
	0,36	0,0139	0,35	0,0157	0,41	0,0482
5min;17ot/min	12,10	0,6305	20,65	0,9187	23,36	0,9099
	0,51	0,0285	1,33	0,0292	0,55	0,0143
2,5min;34ot/min	10,67	0,5019	16,66	0,8293	18,88	0,8118
	0,37	0,0180	0,34	0,0115	0,27	0,0207

6.3. GRAFY

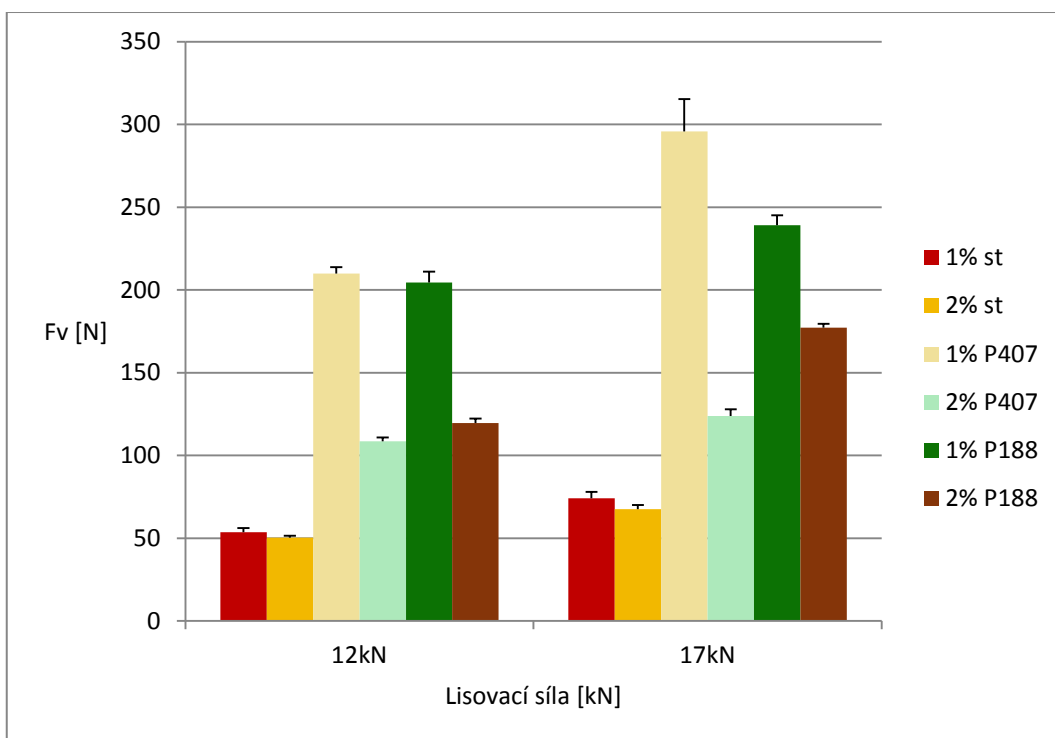
Graf č.1: **Energie na tření – Flowlac 100 s mazadly**



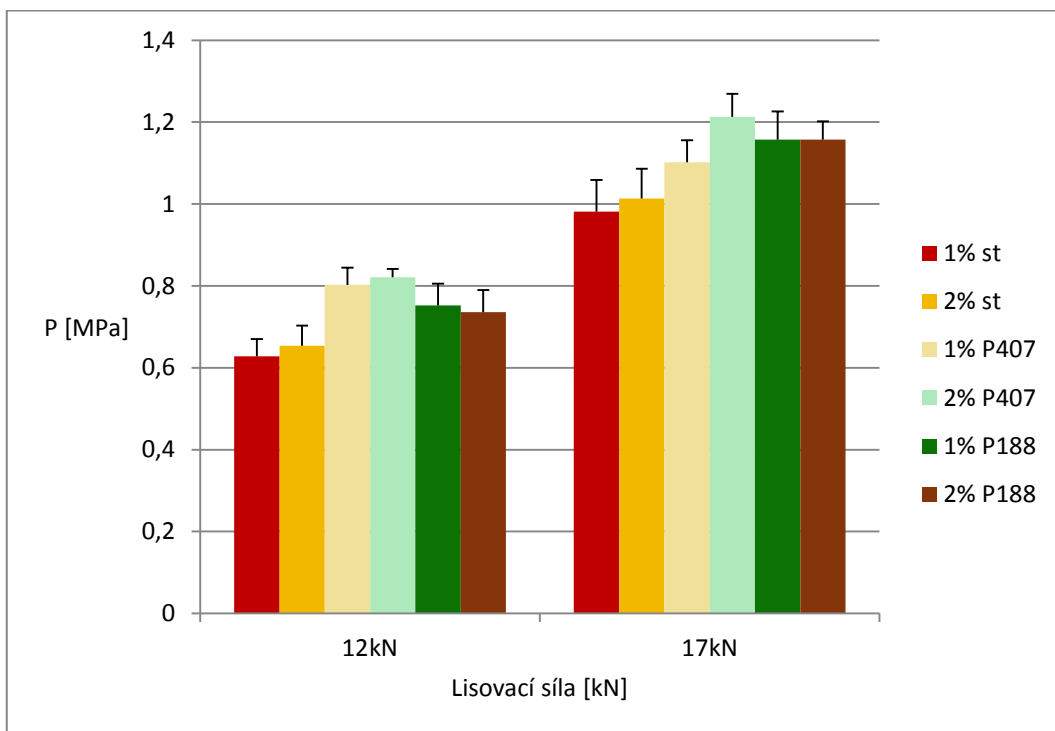
Graf č.2: **Plasticita – Flowlac 100 s mazadly**



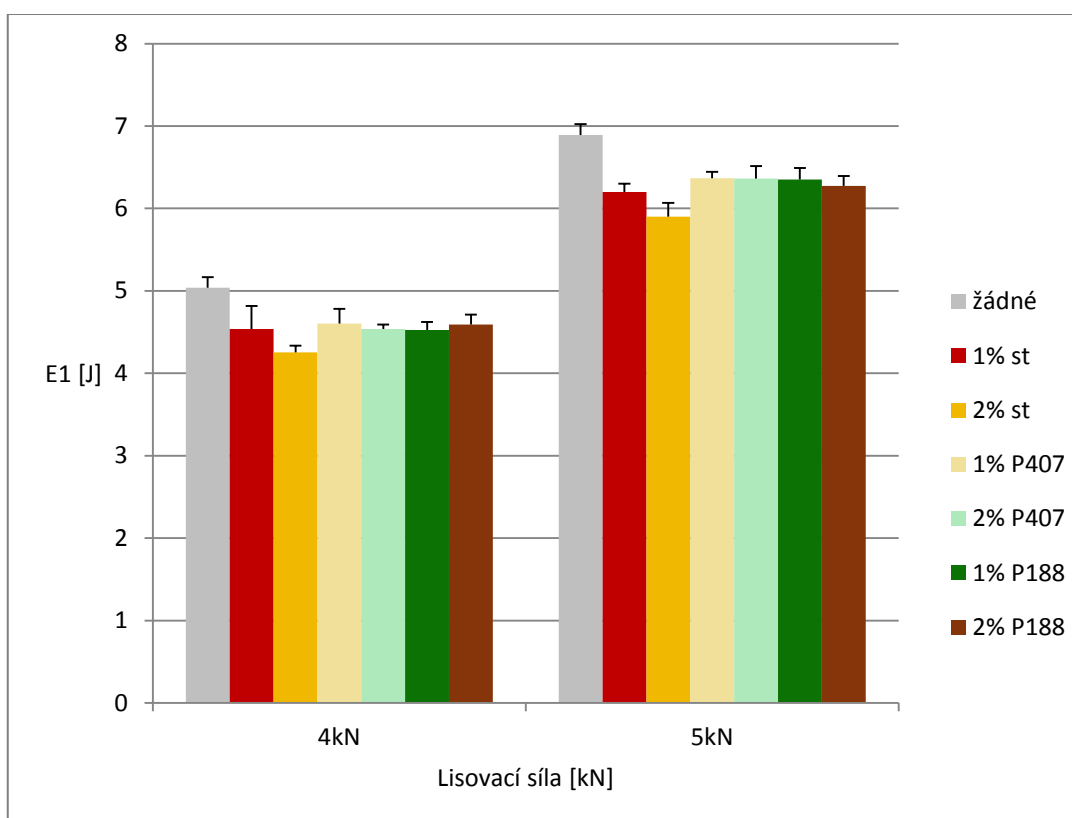
Graf č.3: Vytlačovací síla – Flowlac 100 s mazadly



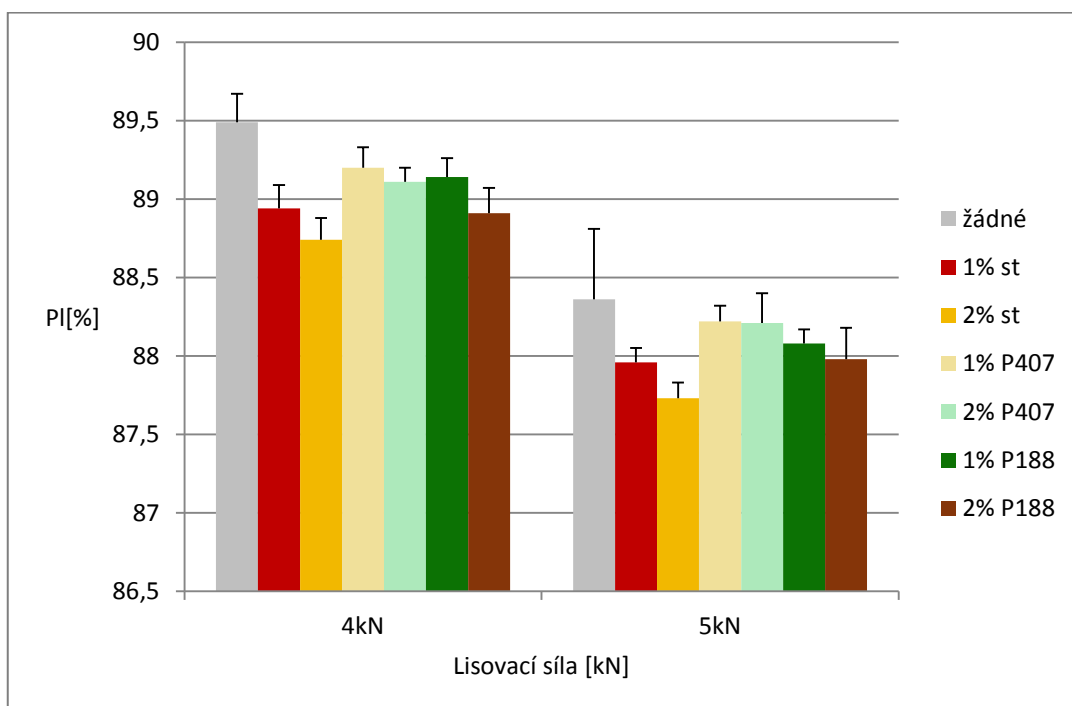
Graf č.4: Pevnost tablet v tahu – Flowlac 100 s mazadly



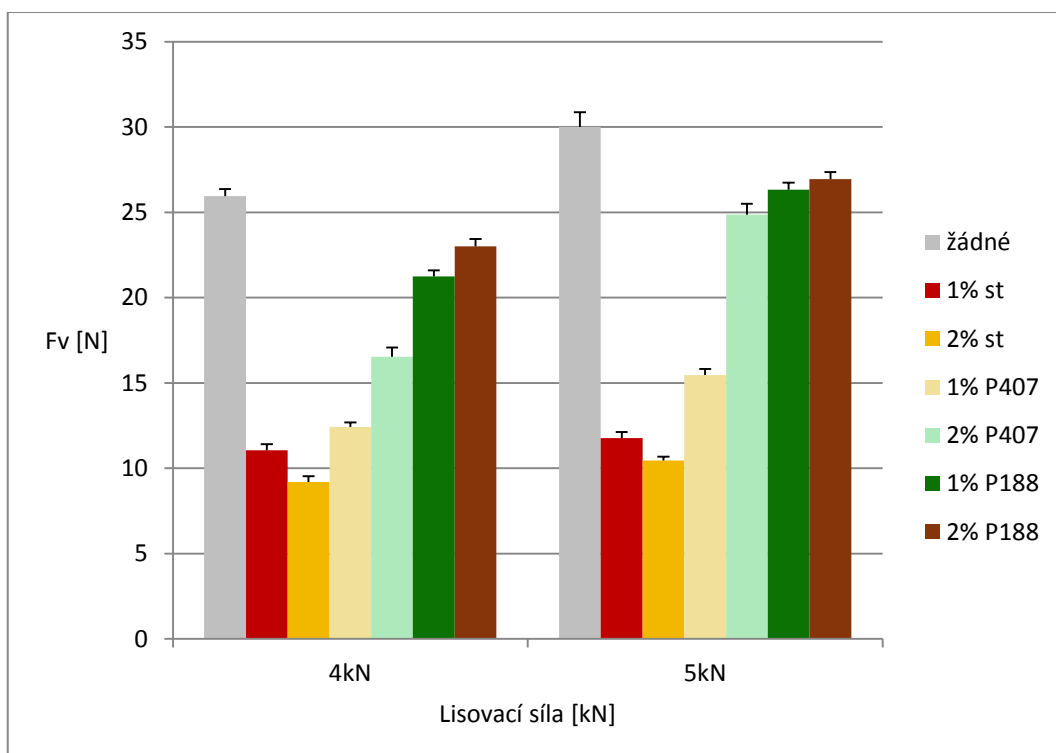
Graf č.5: Energie na tření – Mikrocel MC-102 s mazadly



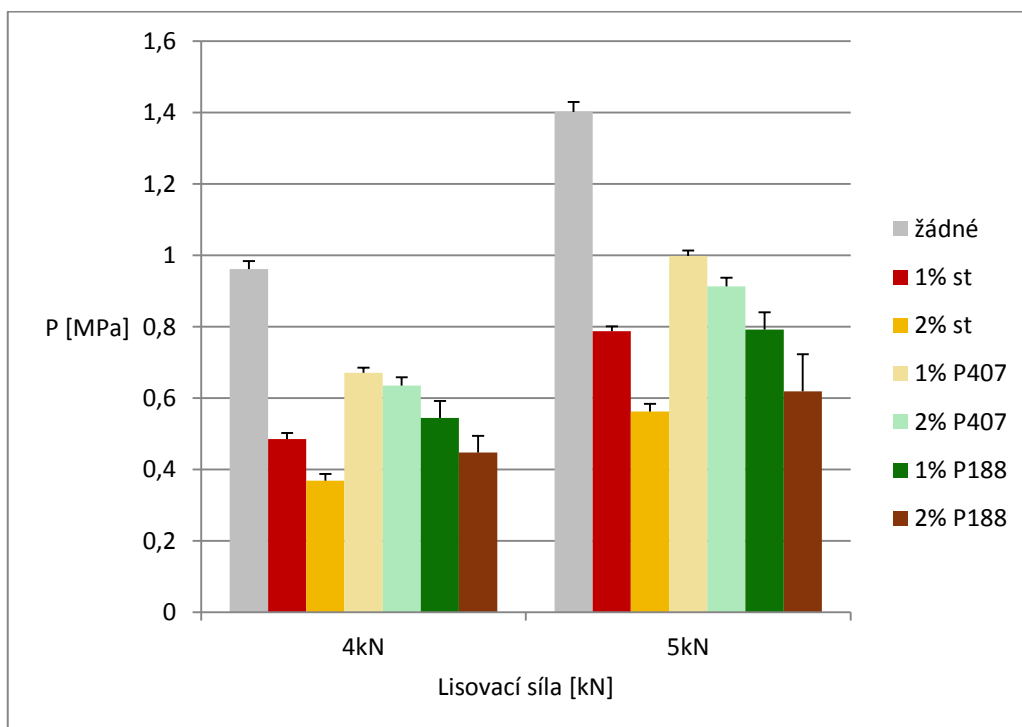
Graf č.6: Plasticita – Mikrocel MC-102 s mazadly



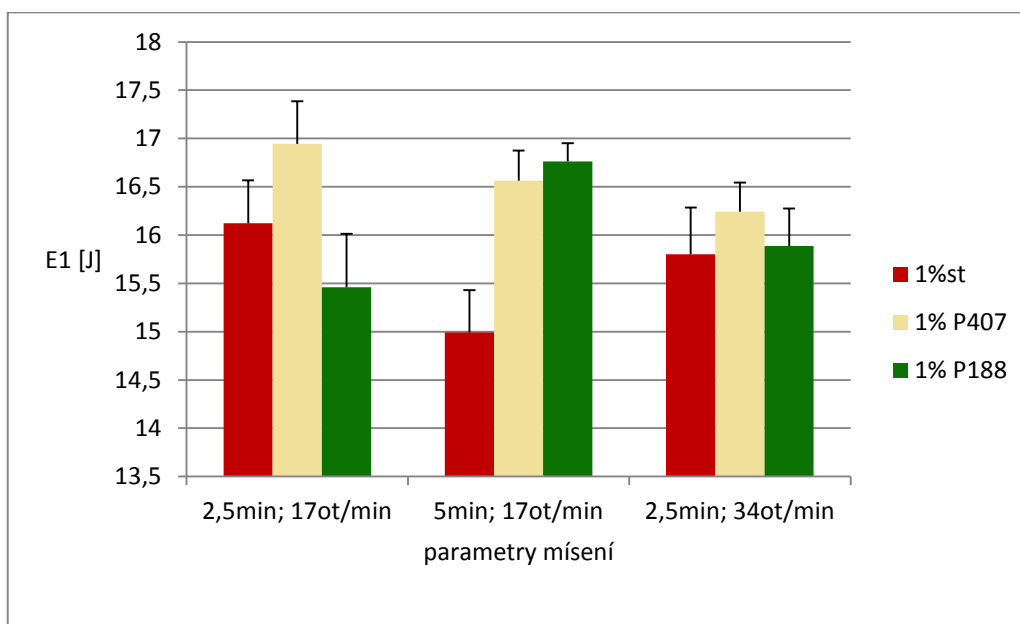
Graf č.7: Vytlačovací síla – Mikrocel MC-102 s mazadly



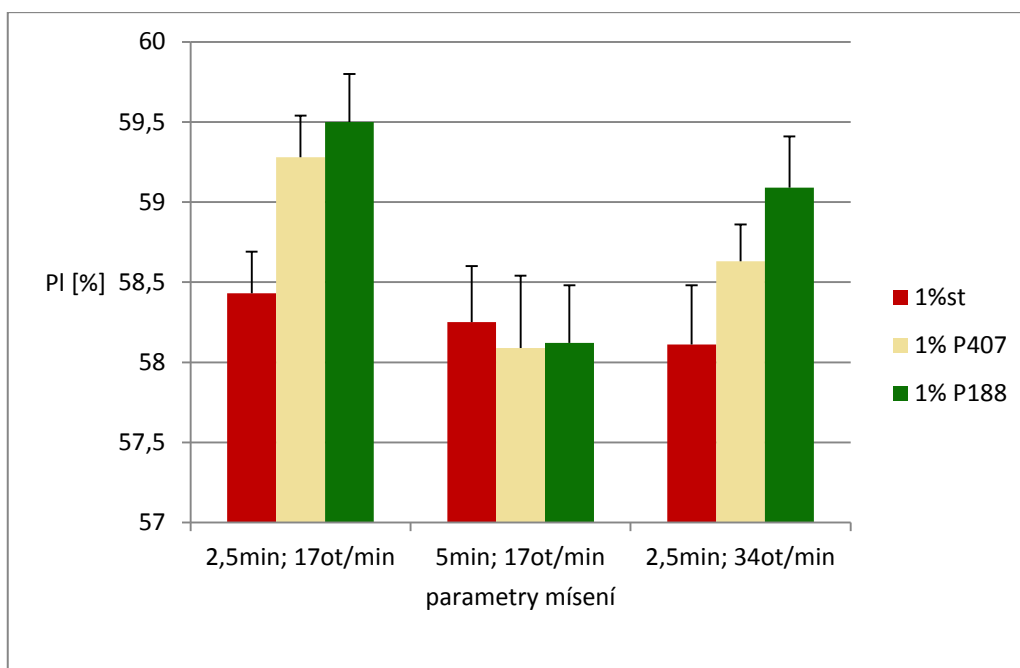
Graf č.8: Pevnost tablet v tahu – Mikrocel MC-102 s mazadly



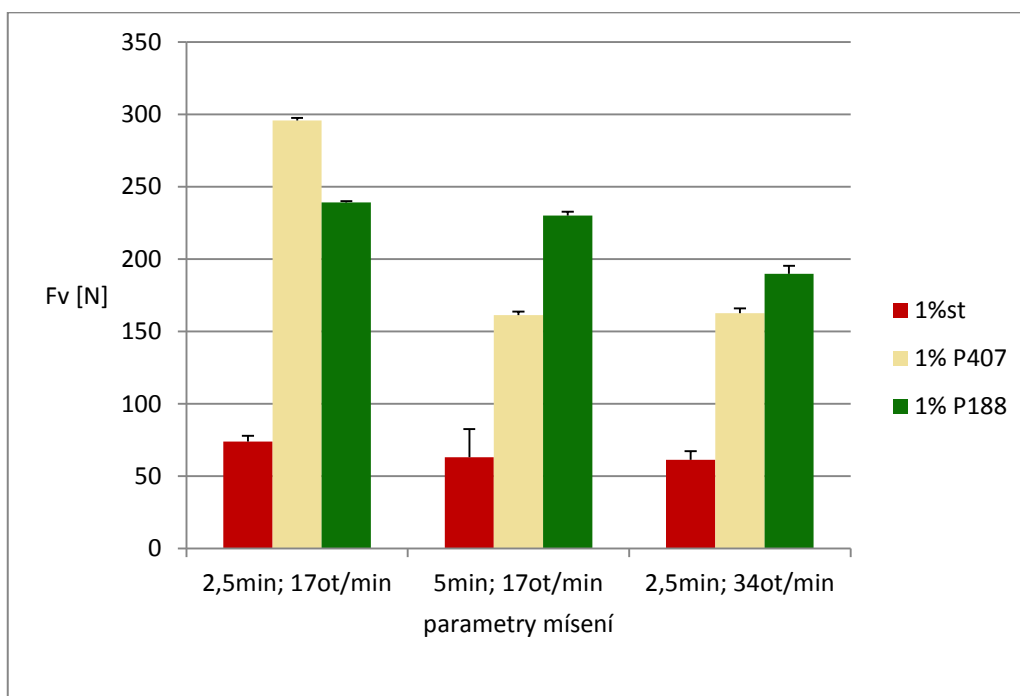
Graf č.9: **Energie na tření při různých parametrech mísení
Flowlac 100 s mazadly**



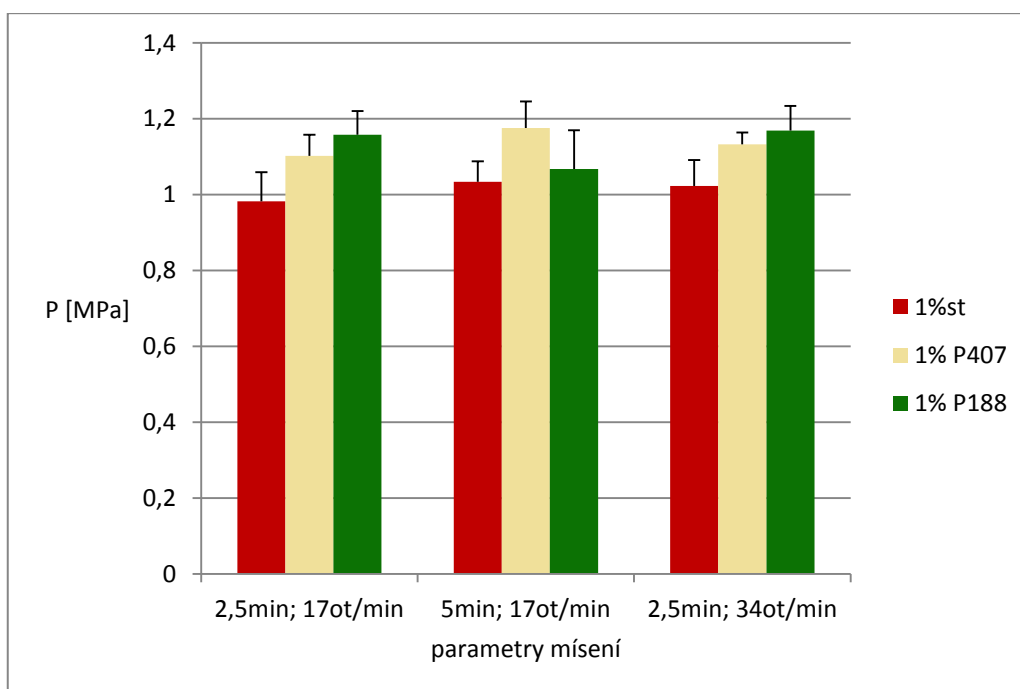
Graf č.10: **Plasticita při různých parametrech mísení
Flowlac 100 s mazadly**



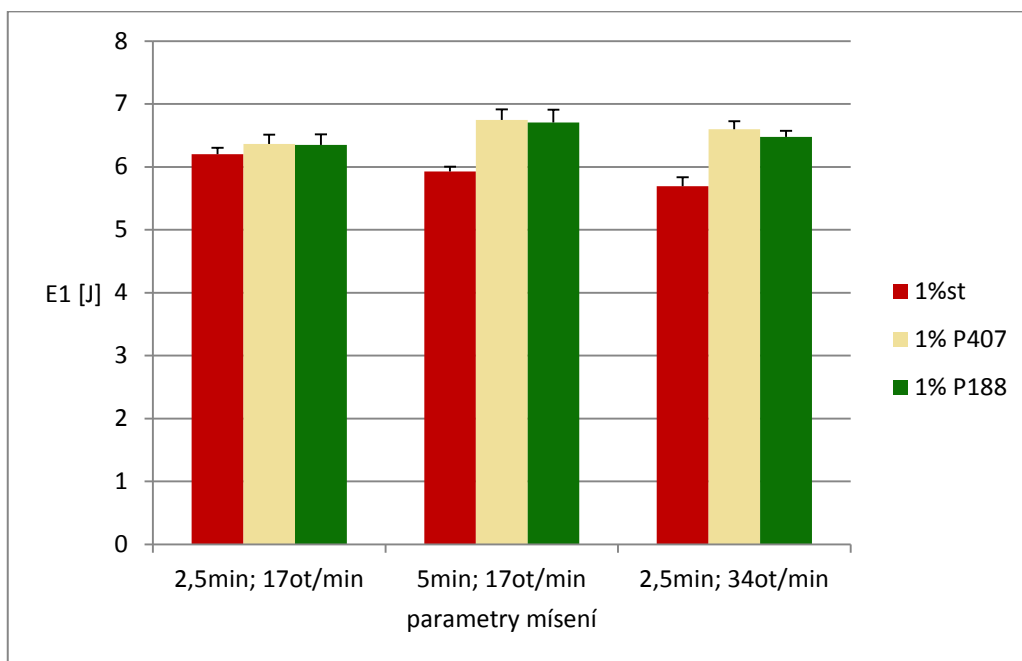
Graf č.11: **Vytlačovací síla při různých parametrech mísení Flowlac 100 s mazadly**



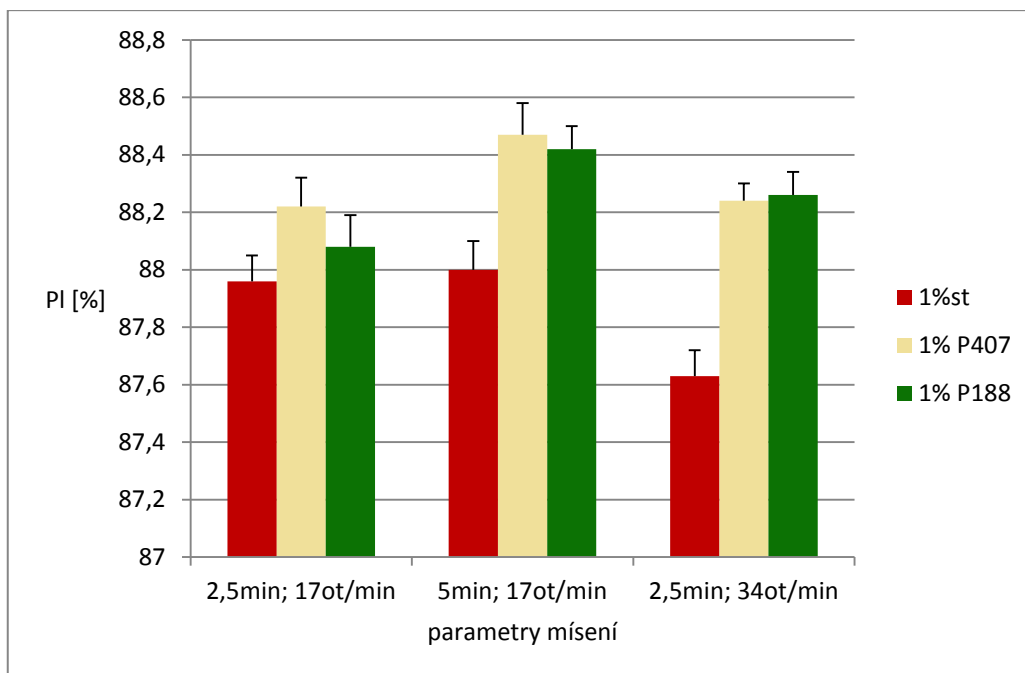
Graf č.12: **Pevnost tablet v tahu při různých parametrech mísení Flowlac 100 s mazadly**



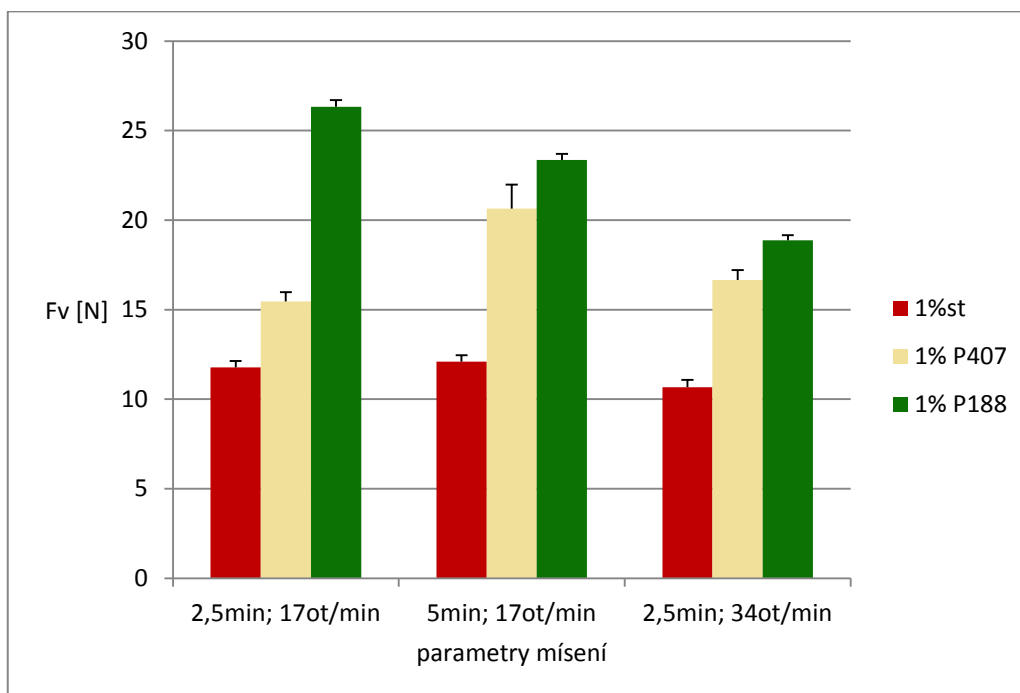
Graf č.13: **Energie na tření při různých parametrech mísení
Mikrocel MC-102 s mazadly**



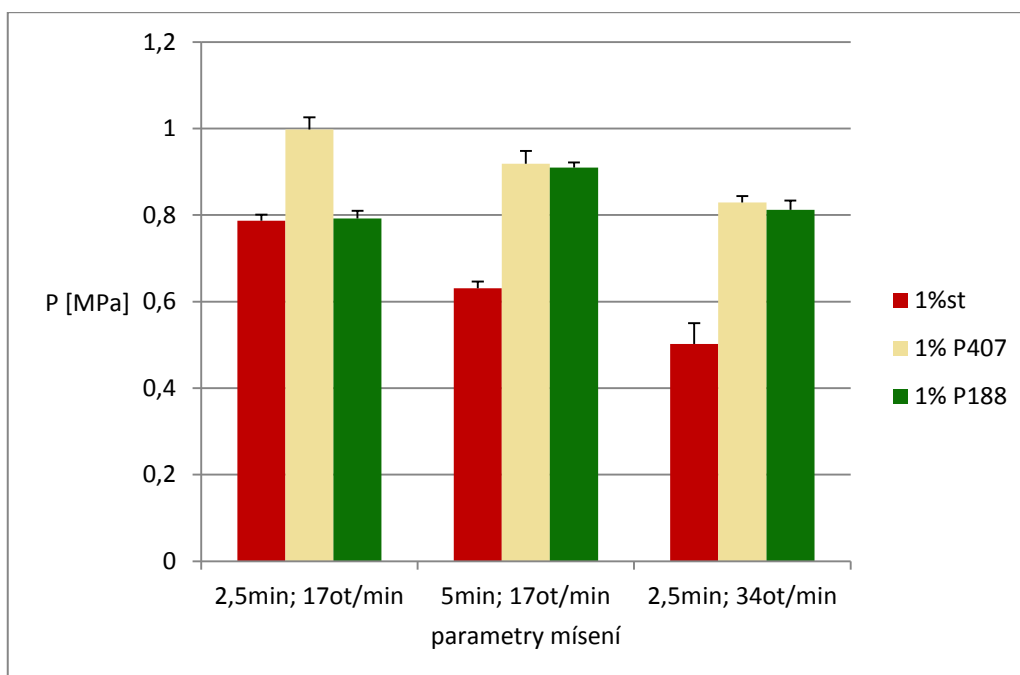
Graf č.14: **Plasticita při různých parametrech mísení
Mikrocel MC-102 s mazadly**



Graf č.15: **Vytlačovací síla při různých parametrech mísení Mikrocel MC-102 s mazadly**



Graf č.16: **Pevnost tablet v tahu při různých parametrech mísení Mikrocel MC-102 s mazadly**



7. DISKUZE

Cílem této práce bylo zhodnotit mikronizované poloxamery Lutrol[®] micro 127 (poloxamer 407) a Lutrol[®] micro 68 (poloxamer 188) ve funkci mazadel v kombinaci s vybranými suchými pojivy. Jako srovnávací mazadlo byl použit stearan hořečnatý. Poloxamery se testovaly v koncentraci 1% a 2%. Jako suchá pojiva byla použita sprejově sušená laktosa Flowlac[®] 100 a mikrokrystalická celulóza Microcel MC[®]-102. Záměrně tak byly vybrány dva typy plniv, z nichž jedno se lisuje převážně drcením částic (Flowlac 100) a druhé plastickou deformací (Microcel MC-102). Lisovací síly byly nastaveny tak, aby se pevnosti tablet pohybovaly cca na dolní a horní hranici optimální pevnosti, která je 0.56-1.11 MPa.²³ Pro směsi Flowlacu 100 s mazadly byly tak vybrány lisovací síly 12 a 17 kN, pro směsi Microcelu MC-102 s mazadly lisovací síly 4 a 5 kN. U tabletovin obsahujících 1% mazadla byl hodnocen také vliv doby a frekvence mísení na sledované parametry. Sledovanými parametry byly energie na tření E1 a plasticita Pl, které jsou součástí energetického profilu lisování, jenž byl hodnocen pomocí počítačového programu testXpert vždy u 6 tablet. Dále se u těchto tablet hodnotila vytlačovací síla a následně pevnost v tahu. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 29 a grafech č. 1 – 16.

7.1. VLIV MAZADEL NA HODNOCENÉ PARAMETRY U LÁTKY FLOWLAC 100

7.1.1. HODNOCENÍ SMĚSÍ FLOWLACU 100 S MAZADLY ZÍSKANÝCH MÍSENÍM PO DOBU 2,5 MIN RYCHLOSTÍ 17 OT/MIN

Graf č. 1 zobrazuje hodnoty energie na tření pro Flowlac 100 s mazadly u lisovacích sil 12 kN a 17 kN. Energie spotřebovaná na tření se snižovala s dvojnásobnou koncentrací mazadla u stearanu hořečnatého a poloxameru 407, u poloxameru 188 nebyl mezi hodnotami statisticky významný rozdíl. Hodnoty se také logicky zvyšovaly s lisovací silou. Graf č. 2 uvádí závislost plasticity tablet na lisovací síle. Nejnižší hodnoty plasticity byly u Flowlacu 100 zaznamenány pro směs s 2 % stearanu hořečnatého. Zvýšení koncentrace poloxamerů plasticitu snižovalo s výjimkou poloxameru 407 při lisovací síle 12 kN, kde nebyl mezi hodnotami v rámci koncentrace statisticky významný rozdíl. Hodnoty plasticity s lisovací silou klesaly v důsledku

snížení porozity tablet.²⁴ Na grafu č. 3 jsou uvedeny hodnoty pro vytlačovací sílu, které rostly s lisovací silou a významně byly nižší u směsi Flowlacu se stearanem hořečnatým. V tomto případě už jeho vyšší koncentrace neměla na vytlačovací sílu výraznější vliv, což znamená, že jeho 1% koncentrace byla dostačující, na rozdíl od navýšení koncentrace u poloxamerů, které mělo výrazný vliv na pokles vytlačovací síly. Nejvíce se tento pokles projevil u poloxameru 407 při lisovací síle 17 kN, nejméně u poloxameru 188 při lisovací síle 17 kN.

Testovanou vlastností tablet byla pevnost tablet v tahu, kterou zobrazuje graf č. 4. Nejnižší pevnost byla pozorována u tablet se stearanem hořečnatým, přičemž mezi hodnotami pro obě koncentrace nebyl statisticky významný rozdíl. Nejpevnější tablety poskytovaly směsi s 2% poloxameru 407 při lisovací síle 17 kN a s poloxamerem 188, přičemž u lisovací síly 12 kN nebyl statisticky významný rozdíl mezi koncentracemi poloxameru 407. Stejně jako případě poloxameru 188, kde nebyly statisticky významné rozdíly v rámci obou použitých koncentrací. V případě sprejově sušené laktosy není zásah mazadel do pevnosti tablet příliš výrazný, neboť mechanismem lisování je převážně fragmentace. Během lisování vznikají nové mezipovrchy neobalené mazadlem a vazby jsou tak pevnější.²⁵ Pevnost tablet se zvyšovala s lisovací silou.

7.1.2. HODNOCENÍ SMĚSÍ FLOWLACU 100 S MAZADLY ZÍSKANÝCH PŘI RŮZNÝCH PODMÍNKÁCH MÍSENÍ

Sledované parametry byly hodnocené s 1 % mazadel při lisovací síle 17 kN také ve vztahu ke změněným podmínkám mísení, což byla dvojnásobná doba a dvojnásobná frekvence mísení. Závislost energie E_1 na době a frekvenci mísení je uvedena na grafu č. 9. Nejnižší hodnota energie na tření byla dosažena u směsi se stearanem hořečnatým při dvojnásobné době mísení, dále u směsi s poloxamerem 188 při době mísení 2,5 minuty a frekvenci otáček 17 otáček/min. Nejmenší vliv na parametry mísení vykazoval poloxamer 407 a při dvojnásobné frekvenci mísení nebyl v rámci mazadel mezi hodnotami statisticky významný rozdíl. Hodnoty plasticity zobrazuje graf č. 10. Plasticita se u směsi Flowlacu 100 se stearanem hořečnatým neměnila se změnou parametrů mísení a hodnoty u tohoto mazadla byly nejnižší s výjimkou dvojnásobné doby mísení, kde nebyl mezi mazadly statisticky významný rozdíl. Závislost vytlačovací síly u směsi Flowlacu s mazadly na době a frekvenci mísení je uvedena na

grafu č. 11. Hodnoty vytlačovací síly u směsí se stearanem hořečnatým byly nejnižší a nebyly ovlivněny mísícími parametry. Při použití poloxameru 407 byla nejnižší hodnota vytlačovací síly při dvojnásobné době mísení, u poloxameru 188 při dvojnásobné frekvenci mísení. Hodnoty pevnosti tablet v závislosti na mísících parametrech jsou zobrazeny na grafu č. 12. Vliv prodloužené doby nebo zvýšené frekvence mísení na pevnost tablet nebyl u jednotlivých mazadel zaznamenán.

7.2. VLIV MAZADEL NA HODNOCENÉ PARAMETRY U LÁTKY MIKROCEL MC-102

7.2.1. HODNOCENÍ SMĚSÍ MIKROCELU MC-102 S MAZADLY ZÍSKANÝCH MÍSENÍM PO DOBU 2,5 MIN RYCHLOSTÍ 170T/MIN

Hodnoty energie spotřebované na tření pro Mikrocel MC-102 s mazadly a bez mazadla při lisovacích silách 4 a 5 kN uvádí graf č. 5. Mazadlo snižuje energii E1, pokles hodnoty E1 pro vyšší koncentrace mazadla byl zaznamenán pouze u stearanu hořečnatého, ostatní hodnoty této energie pro oba poloxamery a obě koncentrace nevykazovaly statisticky významný rozdíl mezi sebou a se směsí obsahující 1% stearanu hořečnatého. Hodnoty energie na tření se logicky zvyšovaly s lisovací silou. Naopak hodnoty plasticity uvedené na grafu č. 6 s lisovací silou klesaly v důsledku snížení porozity tablet.²⁴ Hodnoty plasticity byly celkově vyšší, neboť je mikrokrystalická celulosa plasticky deformovatelná. Čistá mikrokrystalická celulosa dosahovala nejvyšších hodnot plasticity. Nejnižší hodnoty byly u směsí se stearanem, kde klesaly s jeho koncentrací. U směsí s poloxamery nebyly zaznamenány statisticky významné rozdíly v rámci použité koncentrace. Graf č. 7 zobrazuje hodnoty vytlačovací síly, které byly poměrně nízké, neboť samotná mikrokrystalická celulosa má určitý mazací efekt a její nejnižší hodnoty byly zjištěny opět u směsí se stearanem hořečnatým, hodnoty se snížily i v případě jeho vyšší koncentrace. Při použití poloxamerů došlo ke zvýšení vytlačovací síly vlivem jejich vyšší koncentrace s výjimkou poloxameru 188 u lisovací síly 5 kN, kde nebyl mezi hodnotami statisticky významný rozdíl. Je nutné konstatovat, že toto zvýšení není nijak výrazné, přesto je v tomto případě zbytečná 2% koncentrace poloxamerů.

Hodnoty pevnosti tablet pro Mikrocel MC-102 s mazadly a bez mazadla uvádí graf č. 8. Vyšší koncentrace všech mazadel snížila pevnost tablet, nejméně pevné tablety poskytovala směs suchého pojiva se stearanem hořečnatým. Je logické, že nejpevnější tablety poskytovala čistá mikrokrytalická celulóza a mazadla pevnost tablet snižovala s jejich rostoucí koncentrací, neboť se jedná o látku plasticky deformovatelnou a vytvořený film mazadla na částicích suchého pojiva během mísení zasahuje negativně do pevnosti vazeb suchého pojiva.²⁵ Pevnost tablet se zvyšovala s lisovací silou.

7.2.2. HODNOCENÍ SMĚSÍ MIKROCELU MC-102 S MAZADLY ZÍSKANÝCH PŘI RŮZNÝCH PODMÍNKÁCH MÍSENÍ

Vliv různých parametrů mísení na sledované hodnoty byl pozorován i u Mikrocelu MC-102 s 1% mazadel při lisovací síle 5 kN a je uveden v grafech č. 13 – 16. V rámci různých parametrů mísení zde nebyly výrazné rozdíly v hodnotách energie na tření (graf č. 13), hodnoty jen lehce klesaly s dobou a frekvencí mísení u stearanu hořečnatého, u poloxamerů lehce stoupaly. Mezi jednotlivými poloxamery nebyl statisticky významný rozdíl. Plasticita uvedená v grafu č. 14 byla nejnižší opět v případě stearanu hořečnatého, kde dosahovala nejnižší hodnoty při dvojnásobné frekvenci mísení. Mezi poloxamery nebyl statisticky významný rozdíl. Graf č. 15 zobrazuje hodnoty vytlačovací síly, které byly nejnižší se stearanem hořečnatým a byly nezávislé na parametrech mísení. Při použití poloxameru 407 se jevila jako nejvýhodnější doba mísení 2,5 minuty frekvencí 17 otáček/min, nejméně výhodnou dvojnásobná doba mísení. V případě poloxameru 188 byla nejvýhodnější dvojnásobná frekvence mísení a naopak nejméně výhodná doba 2,5 minuty při frekvenci 17 otáček/min. Závislost pevnosti tablet v tahu na době a frekvenci mísení je uvedena v grafu č. 16. Pevnost tablet klesala vlivem prodloužené doby a zvýšené frekvence mísení velmi výrazně v případě stearanu hořečnatého, dále pak poloxameru 407. V případě poloxameru 188 byly tablety nejméně pevné při době mísení 2,5 minuty a frekvenci 17 otáček/min.

8. ZÁVĚR

Mikronizované poloxamery 407 a 188 fungují v tabletách jako mazadla. Jejich efekt je ale nižší než efekt stearanu hořečnatého, což se projevilo výrazně u sprejově sušené laktosy, kde navýšení jejich koncentrace, na rozdíl od stearanu hořečnatého, snížilo významně vytlačovací sílu. Směsi suchých pojiv s poloxamery vykazují vyšší plasticitu než směsi se steanem hořečnatým. Pozitivní je, že jejich zvýšená koncentrace nesnižuje pevnost tablet, což platí jednoznačně u sprejově sušené laktosy, u mikrokrystalické celulosy, oproti stearanu hořečnatému, snižuje jen velmi málo.

Mísící parametry ovlivňují parametry lisování směsí suchých pojiv s mikronizovanými poloxamery více než se steanem hořečnatým. Jedná se o energii na tření, plasticitu a vytlačovací sílu, a to především v případě sprejově sušené laktosy. Pevnost tablet s mikronizovanými poloxamery je ovlivněna mísícími parametry především v případě mikrokrystalické celulosy. Výsledný vliv poloxamerů jako mazadel na lisovací proces i vlastnosti tablet záleží tedy na použitém suchém pojivu.

9. LITERATURA

1. AUGSBURGER, L.L., HOAG, S.W. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 3rd ed. Vol. 2. Armstrong, N.A. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 7, Lubricants, Glidants and Antiadherents, p. 251-267.
2. BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N.A. Excipients for direct compaction – an update. *Pharm. Dev. and Technol.*, 2006, Vol. 11., No. 1, p. 111 – 124.
3. AUGSBURGER, L.L., HOAG, S.W. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 3rd ed. Vol. 2. Carlin, B.A.C. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 5, Direct compression and the role of filler-binders, p. 173-199.
4. JIVRAJ, M., MARTINI L. G., THOMSON, C. M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, Vol. 3, No. 2, p. 58-63.
5. SWARBRICK, J., *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 3rd ed. Vol. 6. Armstrong, N.A. New York: Informa Healthcare USA, 2006, Tablet Manufacture, p. 3662 – 3666.
6. CELIK, M. *Pharmaceutical powder compaction technology*, 2nd ed. Bolhuis, G.K., de Waard, H. Informa Healthcare USA, 2011. 8, Compaction properties of directly compressible materials, p. 143 – 204.

7. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: Český lékopis 2009, 2. díl, 1. vyd., Praha: Grada Publishing a.s., 2009, s. 1647, ISBN 9780 – 80 – 247 – 2994 – 7.
8. CHALABALA, M. et al., Technologie léků, 1.vyd, Galén, Praha, 1997, s. 223 – 283, ISBN 80 – 85824 – 68 – X.
9. Blanver: Mikrocel Technical Bulletin, MC – 22/05, Firemní literatura, Leden 2005.
10. CHALABALA, M. et al., Technologie léků, 1.vyd., Galén, Praha, 1997, s. 252 – 253, ISBN 80 – 85824 – 68 – X.
11. WANG, J., WEN, H., DESAI, D. Lubrication in tablet formulations, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, Vol. 75., No. 1, p. 1 – 15.
12. MORASSO, M.I., SALAS, J. et al. Effect of mixing on the biopharmaceutical properties of sulfadiazine tablets, *Farmaco, Edizione Pratica*, 1988, Vol. 43., No. 5, p. 177-188.
13. RUBINSTEIN, M.H., EASTWOOD, B.A. The effect of lubricant type and concentration on the bioavailability of furosemide from 40-mg tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1978, Vol. 30., No. 1, p. 12.
14. CELIK, M. *Pharmaceutical powder compaction technology*, 2nd ed. Bolhuis, G.K., Hölzer, A.W. Informa Healthcare USA, 2011. 9, Lubrication issues in direct compaction, p. 205 – 234.

15. BOS, C.E., BOLHUIS, H., VAN DOORNE, LERK, C.F. Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl. Sci.*, 1987, Vol. 9., No. 5, p. 274-282.
16. KIBBE, A.H. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd ed. Allen, L.V., Luner, P.E., Washington, London: American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press, 2000, Magnesium Stearate, p. 305 – 308.
17. BASF: *Content Uniformity, Lutrol[®] micro*, dostupné na: http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/Brochure/EN/BASF_Lutrolmicro.pdf. [cit. 12. duben 2012].
18. FUSSNEGGER, B. Poloxamers (1). Lutrol[®] F 68 (Poloxamer 188). *BASF ExAct*, 1999, No. 3, p. 5-6.
19. DESAI, D., ZIA, H., QUADIR, A. Evaluation of selected micronized poloxamers as tablet lubricants. *Drug Delivery*, 2007, Vol. 14., No. 7, p. 413 – 426.
20. FUSSNEGGER, B. Poloxamers (2). Lutrol[®] F 127 (Poloxamer 407). *BASF ExAct*, 2000, No. 4, p. 7-9.
21. ALDERBORN, G., NYSTRÖM CH. *Pharmaceutical powder compaction technology*, 1st ed., Ragnarsson, G. New York, Basel and Hongkong: Marcel

Dekker, Inc., 1996. 4, Force – Displacement and Network Measurements, p. 77 – 97.

22. FELL, J.T., NEWTON, J.M. Determination of Tablet Strength by Diametral-Compression Test, *J. Pharm. Sci.*, 1970, Vol. 59., No. 5, p. 688-691.

23. BELOUSOV, V.A.K. voprosu o vybore optimalnich davlenij pressovaniya pri tabletirovanii lekarstvennykh poroškov. *Chim. farm. ž.*, 1976, Vol. 10., No. 3, p. 105 – 111.

24. GAD, S.C., *Pharmaceutical Manufacturing handbook production and processes*, Picker-Freyer, K.M. New Jersey: John Wiley and Sons, Inc., 2008. 6.4., Tablet production systems, p.1053-1098.

25. JAROSZ, P.J., PARROT, E.L. Effects of lubricants on tensile strength of tablet. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Vol. 10., No. 2, 1984, p. 259-279.