

**Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie**

**Energie lisování a destrukční energie u suchých plniv
(Rigorózní práce)**

V Hradci Králové, 2006

Mgr. Červenková Lucie

Na tomto místě bych chtěla poděkovat všem, kteří se jakýmkoli způsobem podíleli na vytváření této rigorózní práce.

Především děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, poskytování cenných rad, pomoc při zpracování výsledků a za výborný přístup během celé práce.

Dále děkuji Lence Svobodové za nesmírnou ochotu a pomoc během experimentální práce.

Obsah

1. Úvod.....	4
2. Teoretická část.....	5
2.1. Tablety.....	5
2.2. Plniva pro přímé lisování.....	9
2.3. Mikrokryсталické celulosy.....	10
2.4. Hodnocení tablet.....	14
2.5. Mechanická odolnost tablet.....	16
2.5.1. Teorie drcení tablet.....	16
2.5.2. Parametry mechanické odolnosti tablet.....	20
2.6. Úkol práce.....	23
3. Experimentální část.....	24
3.1. Použité suroviny.....	24
3.2. Použité přístroje a zařízení.....	25
3.3. Postup práce.....	26
3.3.1. Příprava tabletovin.....	26
3.3.2. Příprava tablet na lisu T1 FRO 50.....	26
3.3.3. Měření mechanické odolnosti tablet.....	26
3.3.3.1. Měření na Schleunigerově přístroji.....	26
3.3.3.2. Měření na přístroji T1 FRO 50.....	27
3.3.4. Postup při stanovení lisovací síly potřebné k získání tablet O požadovaných mechanických vlastnostech.....	30
3.3.5. Parametry drcení tablet.....	31
4. Tabulky a grafy.....	33
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	33
4.2. Tabulky.....	34
4.3. Grafy.....	44
5. Diskuse.....	54
6. Závěr.....	55
7. Literatura.....	56

1. Úvod

V současné době se mechanická odolnost tablet hodnotí zkouškami na drtící sílu, oděr a povrchovou tvrdost. Dlouhodobě užívanou zkouškou je stanovení oděru tablet. Tato zkouška nejvíce simuluje namáhání tablet při rozplňování, adjustaci a skladování. Zkouška na drtící sílu (DS) se používá při charakterizaci struktury tablet. Při této zkoušce se zjišťuje síla při které dojde k prasknutí tablety. V žádném případě však nevyjadřuje změny ke kterým dochází před prasknutím tablety. Za tímto účelem je na katedře farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty rozpracována problematika charakterizace destrukce tablet ze záznamu síla-dráha. Při těchto metodách se nezaznamenává pouze drtící síla, ale i dráha trnu od doteku s tabletou po prasknutí tablety. Síla krát dráha pak vyjadřuje energii potřebnou k destrukci tablety.

V této práci je zjišťován vztah destrukční energie tablety D_E k energii E_2 , to je energii, která se akumulovala v tabletě při jejím formování.

2. Teoretická část

2.1. Tablety

Tablety (Tabulettae, syn. Compressi) jsou tuhé mechanicky pevné přípravky s obsahem jedné dávky léčivé látky nebo látek v jedné tabletě. Jsou určeny k perorálnímu podání. Mohou mít různý tvar, nejčastěji jsou válcovitého tvaru, ploché nebo čočkovité.¹⁾

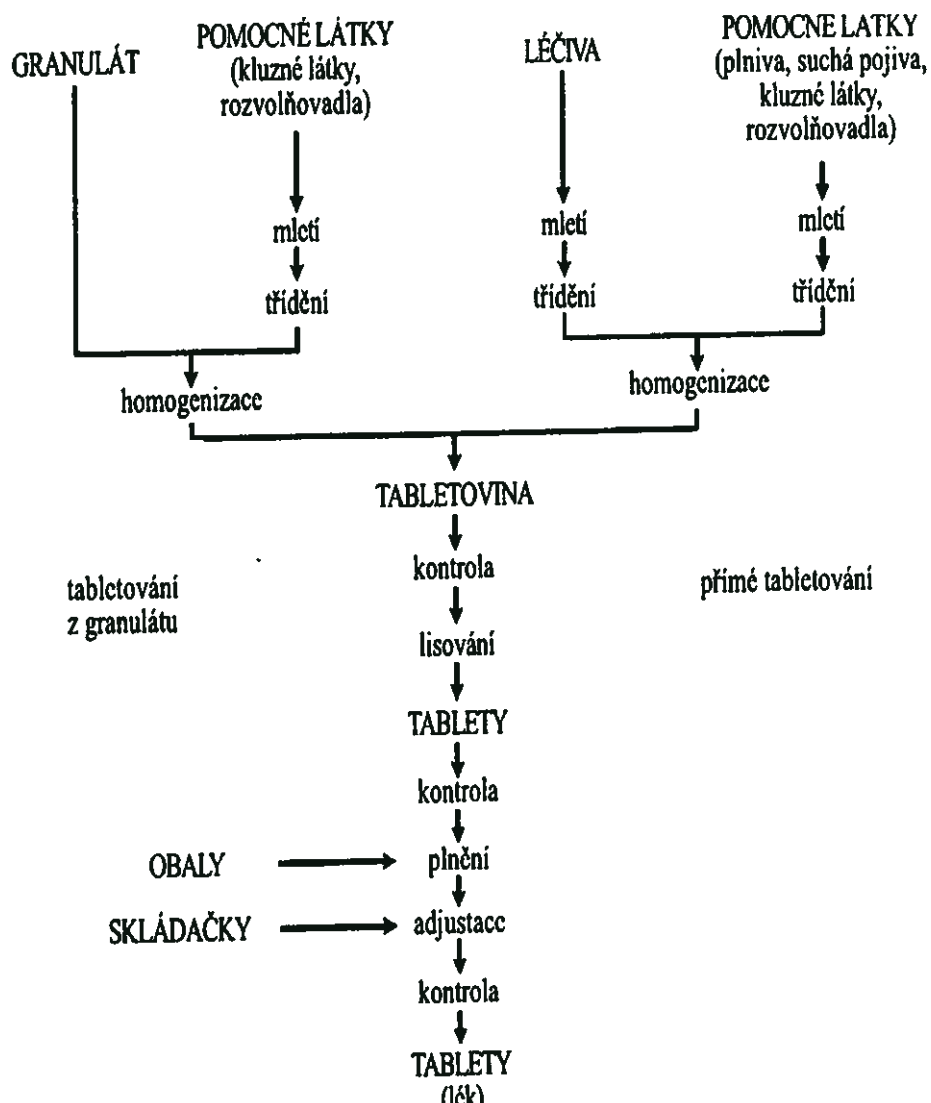
Tablety jsou tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčiv a pomocných látek, tzv. tabletoviny. Důležitými vlastnostmi tablet jsou mechanická odolnost, pórovitost umožňující rychlý rozpad, rozpouštění a uvolnění léčiva. Dosáhnout optimálních vlastností tablet nám umožňují pomocné látky používané při výrobě. Pomocnými látkami jsou plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovala, kluzné látky, látky modifikující uvolňování léčiv, barviva, chuťové a aromatické přísady, adsorbenty.

Tablety se vyrábějí lisováním stejných objemů částic nebo shluků částic vyrobených granulacími metodami (obr. č.1).¹⁾¹⁸⁾ V případě zpracování účinných a pomocných látek bez předcházející granulace hovoříme o přímém lisování. Při tomto postupu odpadá výroba granulátu.

Při lisování tablet je využívána vlastnost sypkého materiálu – lisovatelnost následující čtyři fáze:

1. Počáteční stádium - tabletovina je nasypána do matrice
2. Stádium zhutnění - změny prostorového uspořádání částic
3. Stádium elastické (vratné) deformace - zmenšování intrapartikulárních prostor
4. stádium plastické deformace - fixace tvaru tablety

Obr. č.1



K formování tablet dochází v tabletovacích lisech, nástrojem lisování jsou matrice a razidla (trny). Jsou používány dva základní typy lisů - výstředníkový a rotorový. Tablety připravené na různých typech tabletovacích lisů mají různé fyzikální vlastnosti, vnitřní strukturu, povrchovou tvrdost a pórovitost.

Dle Českého lékopisu 2005 existují tyto druhy tablet: ²⁾

Tablettae non obductae – neobalené tablety – jednovrstevné vzniklé prostým lisováním částic a vícevrstevné skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných lisováním částic různého složení.

Tablettae obductae – obalené tablety – jsou tvořeny jádrem, která jsou pokryta jednou vrstvou /potahované/ nebo více vrstvami /dražované/ směsí různých látek, např. plniva, změkčovačů, barviv atd.

Tablettae effervescentes – neobalené tablety s obsahem kyselin, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu, které v přítomnosti vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého.

Tablettae pro solutione – potahované nebo neobalené tablety pro přípravu roztoku.

Tablettae pro dispersione – potahované nebo neobalené tablety pro přípravu homogenní disperze.

Tablettae enterosolventes – druh tablet s řízeným uvolňováním ve střevní tekutině (enterosolventní, acidorezistentní).

Tablettae cum liberatione modificata – obalené nebo neobalené tablety připravené vhodnými postupy nebo s vybranými pomocnými látkami k dosažení požadované rychlosti nebo místa uvolňování účinné látky (tablety s řízeným uvolňováním, retardované tablety).

Tablettae orales – určeny hlavně k místnímu účinku léčivé látky.

- *Sublingvální tablety* – určeny k aplikaci pod jazyk, rychle se rozpadají nebo rozpouštějí. Jako plnivo se používá mikrokrystalická celulóza.

- *Bukální tablety* – pomalu se rozpouštějící tablety, vkládají se za dásně, neobsahují rozvolňovačů, pomalejší vstřebávání.

- *Žvýkáci tablety* – založené na žvýkačkách, pro děti a staré lidi.
- *Pastilky* – dají se cucat, působí desinfekčně v dutině ústní.
- *Lyofilizované tablety* – rychlorozpustné, připravené lyofilizací roztoku.

2.2 Plniva pro přímé lisování

Farmaceutické pomocné látky používáme pro dosažení požadovaných vlastností tablet, jako např. rozpadavosti, rozpouštění, mechanické odolnosti. Důležitou skupinou pomocných látek jsou plniva, pojiva. Dále jsem patří rozvolňovadla, adsorbenty, kluzné látky, látky udržující minimální obsah vlhkosti.¹⁾¹⁸⁾

Plniva jsou fyziologicky inertní látky, doplňující objem léčiva na potřebnou hmotnost tablety, např. mléčný cukr, škrob. Ovlivňují vnitřní strukturu výlisku, zlepšují lisovatelnost tablet, zlepšují pevnost a rozpad tablet.

Pojiva používající se jako suchá pojiva, slouží ke zlepšení plastické deformovatelnosti tabletoviny, např. mikrokrytalická celulóza.³⁾

Přímé lisování znamená zpracovávání směsi účinných a pomocných látek bez předchozí granulace. Při této ekonomické výrobě záleží na typu použitého plniva s vhodnými tokovými vlastnostmi. Kromě ekonomického hlediska má přímé lisování i jiné výhody. Léčivá látka není v průběhu výrobního procesu vystavena vlhkosti způsobené používáním pomocných látek – vlhčiv. Není vystavena vlivu tepla při sušení granulátu, což příznivě ovlivňuje stálost látky. Také se léčivá látka z přímo lisované rychleji uvolní, protože se tableta rozpadá přímo na primární částice.¹⁾¹⁸⁾

Funkci plniv mohou splňovat látky anorganické i organické:

Anorganické - fosforečnan vápenatý

- síran vápenatý
- monosacharidy – dextrosa, manitol, sorbitol
- disacharidy – sacharosa, laktosa (nejčastěji používaná, i v kombinaci s Avicalem)
- polysacharidy – škrob, pregelatinizovaný škrob, amorfni celulóza.

Jako suchá pojiva pro přímé lisování jsou používány látky ze skupiny polysacharidů. Polysacharidy jsou makromolekulární látky obecného složení $(C_6H_{10}O_5)_n$, kde n může být až 10 000.

Polysacharidy se dělí na dvě základní skupiny:

- zásobní – škrob, glykogen, inulin
- stavební – celulóza.

2.3. Mikrokrystalické celulosy

Celulosa je lineárně kondenzovaný polymer D-glukosy s glykosidickou vazbou β -1,4. Celulosa jako taková je pro organismus obtížně stravitelná, po perorálním podání se nevstřebává, doputuje téměř nezměněná do tlustého střeva, mechanicky ho čistí a zbavuje škodlivých látek. Ve větším množství má mikrokrystalická celulosa laxativní účinek. Mikrokrystalická celulosa je zdrojem nízkokalorické vlákniny v potravním systému.³⁾

Výchozím materiálem pro výrobu mikrokrystalické celulosy je buničina jehličnatých stromů. Kyselou hydrolyzou z celulosy vzniká prášková celulosa nebo mikrokrystalická celulosa – pomocí kyseliny chlorovodíkové z dřevní celulosy z vláknitého rostlinného materiálu. Změnou podmínek hydrolyzy, rozmělnování a sušení, získáme různé typy celulosy, které se liší velikostí částic, zdánlivou hustotou, tokovými vlastnostmi, obsahem vody.

Mikrokrystalická celulosa má obecný vzorec $(C_6H_{10}O_5)_n$, kde n je 220, má molekulovou hmotnost 30 000 až 50 000. Ve vodě, v tucích a olejích je nerozpustná, částečně se rozpouští ve zředěných zásadách. Je to bílý nebo téměř bílý, jemný nebo zrnitý prášek bez chuti a zápachu, je nedráždivá, má výhodné tokové vlastnosti. Mikrokrystalická celulosa je stabilní, hygroskopická látka. Měla by být skladována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Je inkompatibilní se silně oxidujícími látkami. Je netoxická a nedráždivá. Po perorálním podání se systémově nevstřebává a má proto nízký toxický potenciál.

Tablety, kde byla použita mikrokrystalická celulosa jako pomocná látka, mají dostatečnou pevnost, velmi dobrou rozpadavost. Mikrokrystalická celulosa je používána převážně jako pojivo pro přímé lisování, avšak i k vlhké a suché granulaci, dále jako kluzná látka urychlující rozpad tablet, protože udržuje a svou strukturou podporuje vznik kapilárních otvorů, kterými proniká voda, trávící šťávy. Je pomocnou látkou při výrobě pelet v procesu extruze-sferonizace. Mikrokrystalickou celulosu lze použít i jako pomocnou látku při výrobě suspenzí pro zvýšení stability dispergovaného stavu. Bývá i pojivem při vlhké granulaci, zrychluje např. schnutí granulátu, omezuje tvrdnutí tablet, působí jako intragranulární rozvolňovadlo (je umožněna rychlá disoluce léčiva), dále zlepšuje lisovatelnost a rozpad tablet.

Užití mikrokrystalické celulosy	Používaná koncentrace (%)
Adsorbent	20 - 90
Antiadhezivum	5 - 20
Plnivo kapslí	20 - 90
Rozvolňovalo	5 - 15
Plnivo tablet	20 - 90

První nabízenou a nejčastěji používanou mikrokrystalickou celulosou je Avicel. Na trhu jsou však k dispozici i jiné typy mikrokrystalické celulosy produkované různými firmami – např. Emcocel, Vivacel, Fibrocel, Vivapur, Omnicel, Mediciel.

Následující část zahrnuje přehled dalších typů mikrokrystalické celulosy.³⁾

Avicel PH 101

Velikost částic 50 μm , obsah vlhkosti 5%. Je používán jako plnivo pro přímé lisování při vlhké granulaci.

Avicel PH 102

Velikost částic 100 μm , obsah vlhkosti 5%. Díky větším částicím je vhodný pro lisování velmi jemných prachů a pro výrobu pomalu rozpadajících se tablet do dutiny ústní.

Avicel PH 103

Velikost částic 50 μm , obsah vlhkosti 3%. Má nízký obsah vlhkosti – vhodná pro lisování materiálů citlivých na vlhkost.

Avicel PH 105

Velikost částic 20 μm , obsah vlhkosti 5%. Používá se pro lisování hrubých granulátů.

Avicel PH 200

Velikost částic 200 μm , obsah vlhkosti 5%. Hlavním použitím pro tento typ Avicelu je přímé lisování a použití při suché granulaci. Vyznačuje se velmi dobrou sypností, protože má relativně kulovitý tvar částic.

Avicel PH 301

Velikost částic 50 μm , obsah vlhkosti 5%. Má vyšší sypnou hmotnost než Avicel PH 101. Při výrobě tablet dochází k menším rozdílům v hmotnostní proměnlivosti, je vhodný pro výrobu tablet menších rozměrů.

Avicel PH 302

Velikost částic 100 μm , obsah vlhkosti 5%. Má podobné vlastnosti jako Avicel PH 301, velikost částic zvyšuje sypnost.

Aeolus KG 801

Velikost částic 60 μm . Je využíván jako suché pojivo při přímém lisování.

V následujícím přehledu jsou uvedeny vlastnosti některých vyráběných druhů mikrokryсталické celulosy. Rozdíly jsou dány rozdílnými metodami výrob jednotlivými výrobci.

Typ	Velikost částic (μm)	Obsah vlhkosti (%)
Avicel PH 101	50	≤ 5,0
Avicel PH 102	100	≤ 5,0
Avicel PH 103	50	≤ 3,0
Avicel PH 105	20	≤ 5,0
Avicel PH 112	100	≤ 1,5
Avicel PH 200	180	≤ 5,0
Avicel PH 50 M	51	≤ 5,0
Avicel PH 90 M	91	≤ 5,0
Vivacel 101	50	≤ 5,0
Vivacel 102	100	≤ 5,0
Vivacel 12	180	≤ 5,0
Vivacel 20	20	≤ 5,0

2.4 Hodnocení tablet

Dle ČL 2005 se „Tabulettae non obductae“ připravují přímým lisováním částic. U tohoto typu tablet vyžaduje Český lékopis 2005 tyto zkoušky:²⁾ zkouška obsahové stejnoměrnosti, hmotnostní stejnoměrnosti, zkouška disoluce, zkouška rozpadavosti, stanovuje se oděr neobalených tablet a radiální pevnost.

Obsahová stejnoměrnost

Při této zkoušce se stanovuje obsah účinné látky v předepsaném počtu tablet (pomocí vhodné analytické metody se stanoví obsah v 10 namátkově vybraných tabletách) a vypočítají se odchylky obsahů od průměrného obsahu účinné látky. Přípravek – tablety vyhovují zkoušce, jestliže obsah účinné látky je v každé jednotlivé tabletě 85% až 115%. Zkouška se provádí u tablet s menším množstvím léčivé látky než 2% nebo 2 mg.

Hmotnostní stejnoměrnost

V předepsaném počtu jednotek – tablet náhodně odebraných se zjišťují hmotnosti jednotlivých tablet. Vypočítají se odchylky od nalezené průměrné hmotnosti. Pokud je průměrná hmotnost v rozsahu od 80 do 250 mg je povolená odchylka jednotlivých hmotností 7,5 %. U tablet nad 250 mg je povolená odchylka 5%. Tablety do 80 mg mají povolenou odchylku 10%.

Zkouška disoluce

Touto zkouškou se stanovuje množství uvolněné léčivé látky z pevné lékové formy v předepsané kapalině a v předepsaném čase. Pro každý léčivý přípravek jsou stanoveny podmínky provedení zkoušky:

- a) použitý přístroj – s míchadly, košíčky, nebo průtokovou celou
- b) složení, objem a teplota disoluční kapaliny
- c) počet otáček event. průtoková rychlost disoluční kapaliny
- d) čas, způsob a množství odebraného vzorku.

Množství uvolněné účinné látky v předepsaném čase se vyjadřuje v procentech deklarovaného množství.

Zkouška rozpadavosti tablet

Zkouškou se zjišťuje, zda se tablety za daných podmínek rozpadnou v předepsané kapalině během předepsané doby. Přístroj na zkoušku rozpadavosti má šest skleněných trubic, umístěných vertikálně v závěsném košíku. Přístroj umožňuje pohyb košíku frekvencí 28 až 32 zdvihů za minutu. Košík je umístěn v kapalině temperované na 36 – 38 °C. Do každé trubice se vloží vzorek a ponoří do předepsané kapaliny. Vzorek vyhovuje zkoušce, jestliže se rozpadly všechny tablety do předepsaného časového limitu.

Oděr neobalených tablet

Oděrem se rozumí poškození neobalených tablet mechanickým namáháním za definovaných podmínek. Jsou vystaveny vzájemnému odírání, nárazům a pádům, přičemž dochází k narušení povrchu, lámání a štěpení tablet. K provedení zkoušky se využívá otočný bubínek s hladkým vnitřním povrchem s přepážkou. Při otáčení bubínku rychlostí 25 otáček/min se tablety převalují po přepážce, padají na stěnu bubínku a vzájemně do sebe narážejí. Výsledek se vyjadřuje jako procentuální úbytek výchozí hmotnosti tablet.

Pevnost tablet

Zjišťuje se odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety. Měřicí přístroj se skládá ze dvou proti sobě se pohybujících čelistí. Povrch čelistí je rovný, hladký a kolmý na směr pohybu. Plocha čelistí je větší než je kontaktní plocha tablety s čelistí. Při zkoušce se tablety umístí mezi čelisti, zkouška se provádí s deseti tabletami. Výsledky jsou vyjádřeny v průměrné, minimální a maximální hodnotě – destrukční síly vyjádřené v newtonech.

2.5. Mechanická odolnost tablet

2.5.1. Teorie drcení tablet

Mechanická pevnost tablet je stanovována z několika důvodů: ke zjišťování mechanických vlastností materiálů, pro vysvětlení principu deformace tablet a jako hodnotící parametr tablet. Určitá mechanická pevnost je nutná pro dosažení vhodné biologické dostupnosti a také pro manipulaci s tabletou v průběhu výrobního procesu léčivého přípravku.

Mnoho let byla pevnost farmaceutických výlisků udávána silou potřebnou ke zlomení vzorku s ohledem na jeho průměr. Tato veličina byla nazývána hodnotou tvrdosti. Tento termín není příliš vhodný pro farmaceutické použití. Proto byl zaveden termín mechanická pevnost. Ideální test mechanické pevnosti by nám měl umožnit srovnání mezi jednotlivými vzorky různých tvarů a velikostí.

Metodu testování křehkých materiálů představuje diametrální kompresní test. Při tomto testu se na tabletu bez fazety působí dvěma protichůdně působícími bodovými silami. Diametrální kompresní test bývá často označován jako „Brazilský disk“ nebo také test s nepřímým tahem.^{5),6)}

Výraz nepřímý se vztahuje ke skutečnosti, že tahový zlom je důsledkem namáhání tlakem.

Test byl využíván k měření pevnosti různých materiálů, např. betonu,⁶⁾ sádry⁷⁾ a také farmaceutických výlisků – tablet.⁸⁾

Budeme-li předpokládat rovnoměrné namáhání u kruhového disku, u nějž jsou zatížení soustředěna na průměr, potom k vyjádření namáhání ve všech bodech disku lze použít tyto rovnice⁹⁾ (obr. č.2):

$$\sigma_x = (-2P/\pi t) * [((R-y)*x^2/r_1^4) + ((R+y)*x^2/r_2^4) - 1/D]$$

$$\sigma_y = (-2P/\pi t) * [((R-y)^3/r_1^4) + ((R+y)^3/r_2^4) - 1/D]$$

Vezmeme-li v úvahu body mezi OC na horizontální ose X, kde $y = 0$, pak

$$\tau_{xy} = (2P/\pi t) * [((R-y)^2*x/r_1^4) - ((R+y)^2*x/r_2^4)]$$

$$r_1 = r_2 = \sqrt{x^2 + R^2}$$

Obě namáhání mizí na obvodu s dosahující maximálních hodnot ve středu.

Namáhání ve středu jsou:

$$\sigma_x = 2P/\pi t D$$

$$\sigma_y = -6P/\pi t D.$$

Pevnost v tlaku musí být alespoň trojnásobkem pevnosti v tahu, aby se zajistilo porušení tahem.

Podél osy Y, AB, kde $x = 0$

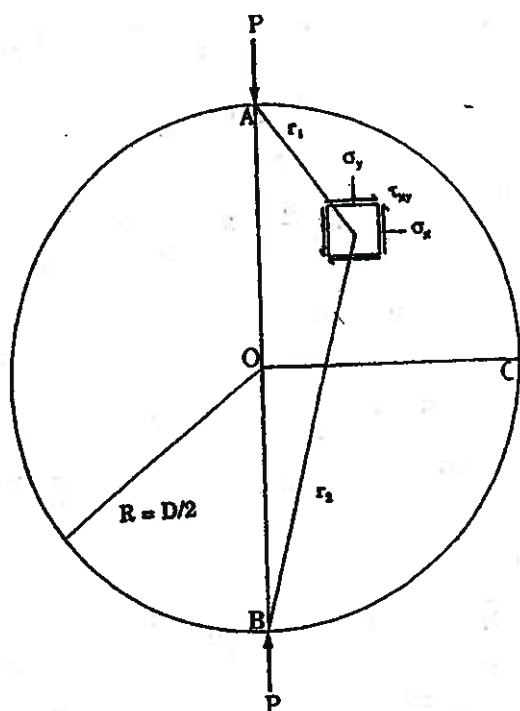
$$r_1 = R - y$$

$$r_2 = R + y$$

$$\tau_{xy} = 0$$

$$\sigma_x = 2P / \pi t D$$

$$\sigma_y = (-2P / \pi t) * [(2 / (D - 2y)) + (2 / (D + 2y)) - 1 / D]$$



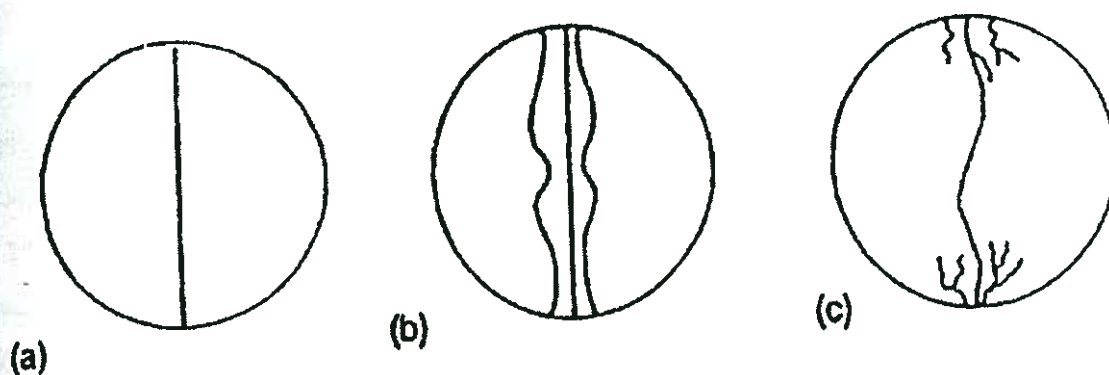
Obr. č.2:

To znamená, že porušení tahem může začít v jakémkoliv bodě vzorku podél vertikální osy AB – díky rovnoměrnému rozložení namáhání tahem. Namáhání tlakem na této ose roste od $\sigma_y = -6P / \pi D$ ve středu po $\sigma_y = \infty$ v místech zatížení. Při koncentrovaném zatížení dojde k porušení vzorku v bodech zatížení z důvodů namáhání tlakem a nikoli v centrální části vzorku z důvodu namáhání tahem.

V praxi nemůžeme dosáhnout teoretického stavu, kdy je kontakt mezi vzorkem a tlakovými deskami tvořen liniemi. Zatížení je místo toho rozloženo po kontaktních plochách. Pokud jsou kontaktní plochy malé v poměru k průměru disku, tento efekt ovlivňuje pouze rozložení namáhání v blízkosti okrajových bodů zatíženého průměru a ve velké části zatíženého průměru je namáhání tahem $2P / \pi D$.¹¹⁾

Výpočet pevnosti vzorku v tahu je možný pouze tehdy, způsobí-li tah jeho porušení. Charakteristické je porušení podél zatíženého průměru (obr. č.3). Ne vždy dojde k rozšíření lomu až k okrajovým bodům průměru. Druhý typ lomu - porušení s trojitou trhlinou - je také způsobeno tahem. K porušení způsobené tlakem dochází na povrchu vzorku bezprostředně pod zatíženými místy, kde je namáhání tlakem maximální, projevuje se jako lokální rozdrčení. Pokud toto rozdrčení není příliš rozsáhlé, může způsobit pouze zvětšení plochy, na kterou je aplikováno zatížení. Typ porušení je ovlivněn šířkou kontaktní plochy.^{11),12)}

Obr. č. 3:



Vlastnosti materiálu tlakové desky mohou mít vliv na rozložení namáhání v rámci disku. Tlakové desky vyrobené z různých materiálů, jako je např. ocel, způsobují různé typy namáhání. Bylo zkoumáno zatížení v průměru u disků s plochými stěnami s rýhou napříč celým průměrem jedné stěny. Na rozložení namáhání tahem měla vliv hloubka rýhy a zároveň orientace rýhy vzhledem k zatíženému průměru.¹³⁾

Rychlost jakou je zatížení aplikováno na vzorky, může ovlivnit získané výsledky.¹⁴⁾ Tablety obsahující laktosu a mikrokrystalickou celulosu jsou testovány při rychlostech zatěžování od 0,05 až 5 cm/min.¹⁵⁾ Zvýšení rychlosti zatěžování vyvolalo zvýšení meze pevnosti v lomu. Byl vyvozen závěr, že různé hodnoty pevnosti v tahu, které jsou získány pomocí různých testovacích zařízení, mohou být způsobeny rozdíly v rychlosti zatěžování. Odezva různých materiálů na změny rychlosti zatěžování je závislá na mechanismu porušení. Kolísání rychlosti deformace může vést ke změnám ve způsobu porušení. Čím vyšší je rychlost deformace, tím je pravděpodobnější, že porušení bude mít lámavý charakter.

Diametrální kompresní test byl rovněž používán k měření pevnosti v tahu u kruhovitých výlisků s konvexními stěnami. Byla srovnána zatížení nutná ke vzniku porušení v důsledku tahu u tablet s plochými stěnami a výrazně konvexními stěnami.¹⁶⁾ Rovnice pro pevnost v tahu u tablet s konvexními stěnami byla vypočtena s ohledem na centrální tloušťku tablety.¹⁷⁾

2.5.2 Parametry mechanické odolnosti tablet

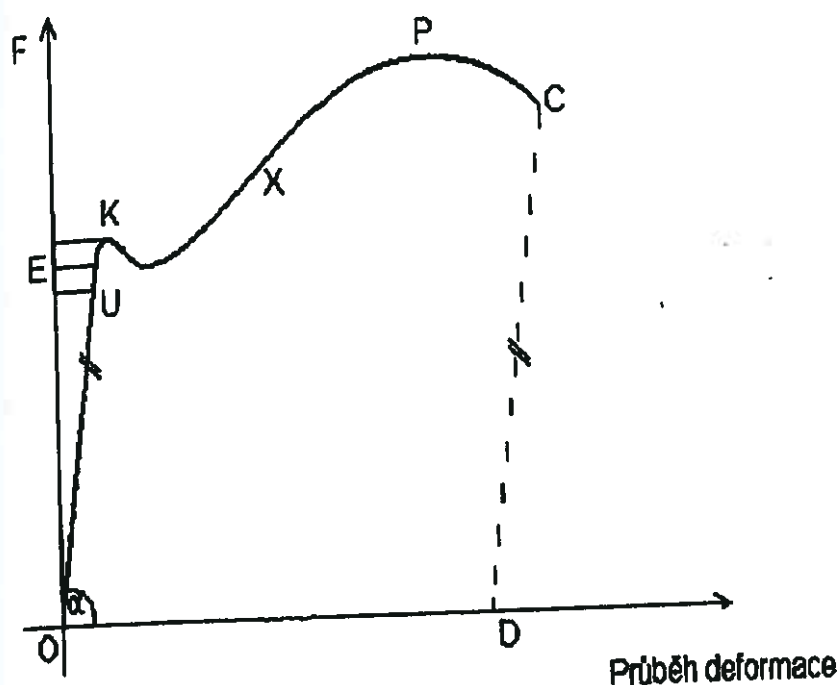
Mechanika je součástí fyziky, která se zaměřuje na stanovování určitých veličin v tělesech, které se nazývají mechanické. Mezi nejvýznamnější mechanické veličiny řadíme např. rychlost, zrychlení, tlak a deformaci těles. Podoborem mechaniky je mechanika poddajných prostředí – elastomechanika, pružnost, pevnost. Zakladatelem klasické mechaniky je Isaac Newton (1642 – 1727). Zakladatelem moderní teorie pružnosti a pevnosti je považován Daniel Bernoulli (1700 – 1782). Robert Hooke (1635 – 1703) jako první vyslovil zákon o úměrnosti mezi napětím a přetvořením.

Od doby své existence jsou prachy považovány za čtvrté skupenství spolu s kapalinami, plyny a pevnými látkami. Prachy při lisování vykazují podobné vlastnosti jako ostatní skupenství, jako je elastická deformace, plastická deformace a lom (destrukce) vzorku. Výše uvedené jevy jsou rozhodující pro pochopení lisování tablet. Plastický materiál jako je mikrokrytalická celulóza jeví také elastické vlastnosti. Při působení síly na vzorek dochází postupně k elastické, plastické deformaci a pak teprve k destrukci tablety. Zjišťování mechanické pevnosti tablet se provádí 24 hodin po jejich vylisování, např. na stroji Schleuniger Hardness Tester. Hodnoty z tohoto zařízení jsou zaznamenávány počítačem.¹⁹⁾

Výsledkem měření mechanické odolnosti je graf s lineárním průběhem, který je dále zpracován. Z grafu je možné získat několik parametrů charakterizujících průběh drcení a vlastnosti tablet. Průběh destrukce tablety je znázorněn na následujícím grafu.²⁰⁾

Je-li na ose y zaznamenáno napětí, pak bod E na tomto grafu odpovídá hodnotě meze pružnosti – σ_e . Bod P je mez pevnosti, tomuto bodu odpovídá napětí na mezi pevnosti σ_p , dochází k vlastní destrukci.

Obr. č. 4:



Prvním parametrem je dráha $D =$ délka v mm. Dále to je výška = maximální hodnota odečtená z grafu odpovídající drtící síle F . Z ostatních parametrů je to deformační energie a z ní vycházející měrná (objemová) deformační energie. Dalším hodnotícím parametrem je směrnice křivky (k) ve stoupajícím úseku, tzv. Youngův modul pružnosti (E).

Deformaci tělesa lze vyvolat silovým působením. Deformace je pružná, jestliže při odstranění síly se deformované těleso vrátí do původní polohy.

Pokud na tabletu nepůsobíme žádnou silou, její tvar se nemění. Začneme-li na tabletu působit silou a tuto sílu budeme zvětšovat, bude se zvětšovat i deformace tablety. Vždy určité síle odpovídá určitá deformace – změna tvaru. Deformace je po určitou mez úměrná síle nebo zatížení.

Matematické vyjádření této závislosti je Hookův zákon – základní teorie pružnosti a pevnosti popisuje deformaci materiálu působením síly.

Anglický vědec Thomas Young (1773 -1829) v roce 1807 matematicky definoval Hookův zákon:

$$\operatorname{tg} \alpha = \text{konst} = E$$

$$\sigma = \varepsilon * E$$

E = modul pružnosti v tahu = Youngův modul pružnosti, v oblasti pružné deformace je základní materiálovou konstantou (MPa)

ε = poměrná změna tvaru do bodu meze úměrnosti

σ = napětí, veličina popisující deformaci, rovna podílu vnitřní síly dF a elementární plochy dS

Jestliže na tabletu působí síla a tableta mění tvar, pak síla koná práci. Protože jsme tuto práci spotřebovali ke změně tvaru, říkáme jí deformační práce.

Celá deformační práce (A) je dána plochou pod křivkou (trojúhelníku OCD), je součtem elementárních prací.

$$A = \Sigma F \cdot \Delta l \text{ [N}\cdot\text{m]} = \text{[J]}$$

Jestliže deformační práci vydělíme původním objemem tablety, získáme tzv. objemovou hustotu energie. Je to deformační práce vztažená na objem tablety.

$$W = A / V \text{ [J}\cdot\text{m}^{-3}\text{]}$$

W = deformační objemová práce

A = deformační práce

V = objem tablety

Výše uvedené platí až po mez pružnosti, kdy dochází k trvalé deformaci tvaru (do meze pružnosti se materiál pružně deformuje). Tímto způsobem můžeme také určit celkovou objemovou hustotu energie po rozdrčení tablety, tzn. celou plochu pod grafem.

2.6. Úkol práce

Hlavním úkolem této práce je zjistit vztah mezi parametrem E_2 lisovacího procesu a destrukční energií u tablet z mikrokrystalické celulosy, manitolu a laktosy. Hlavní úkol této práce byl rozčleněn na řešení těchto dílčích úkolů:

1. Vliv typu suchého pojiva na dráhu drtícího procesu
2. Vztah mezi parametry lisování E_2 a D_E

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

Avicel PH 102

Výrobce: FMC corporation, Europe N.V., Brusel, Belgium

Č. šarže: 7937C

Popis: Vysoce čištěná mikrokrytalická celulosa bílé barvy, bez chuti a zápachu, volně se sypající prášek.

Manitol SD 100

Výrobce: Merck

Č. šarže : E111P

Popis : Používá se pro výrobu žvýkacích tablet vlhkou granulací

Magnesii stearas

Výrobce: neuveden

Dodavatel: Léčiva a.s. Praha, Česká republika

Č. šarže: 316

Popis: Směs hořečnatých solí mastných kyselin, především kyseliny palmitové a stearové; bílý, velmi jemný prášek, na omak mastný.

Laktosa anhydrid

Výrobce: neuveden

Č. šarže: 10180995

Popis: Anhydrid laktosy se používá pro přímé lisování tablet s obsahem léčivých látek citlivých na vlhkost

3.2. Použité přístroje a zařízení

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

Výrobce: Zwick Gmbh & Co., Ulm, Germany

Přístroj pro lisování tablet vyvíjí sílu v tlaku i tahu v rozsahu 0 až 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou.

Mísící krychle

Výrobce: Erweka AR 401, Hausenstamm, Germany

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

Tablet hardness tester Schleuniger 8M

Výrobce: Dr. Shleuniger Pharmatron AG, Solothurn, Switzerland

Přístroj určený pro měření pevnosti tablet = síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety konstantní rychlostí 1 mm/s. Zařízení umožňuje také měření výšky a průměru tablety s přesností 0,01 mm.

Analytické váhy Sartorius typ 1601AMP8-1

Výrobce: Germany, Göttingen

Popis: laboratorní váhy vážící s přesností 0,1 mg

Váhy Gottl. Kern & Sohn Gmbh

Výrobce: Albstadt, Germany

3.3. Postup práce

3.3.1. Příprava tabletovin

Vylisované tablety z laktosy a manitolu se velmi špatně vysunovaly z matrice. Jelikož nepomohlo ani natření matrice suspenzí stearanu hořečnatého v acetonu, byly pro vlastní práci použity směsi 98% laktosy nebo manitolu s 2% steanem hořečnatým. Směs byla zhomogenizována v mísící krychli Erweka při 110 otáčkách / min. Mísení probíhalo 10 minut.

3.3.2. Příprava tablet na lisu T1 FRO 50

Z jednotlivých skupin tabletovin byly odváženy navážky 0,5 g s přesností ± 1 mg pro přípravu válcovitých tablet bez fazet o průměru 13 mm, lisovaných při různých lisovacích tlacích. Do matrice uložené v plášti jsem zasunula dolní lisovací trn a fixovala ho zajišťovací částí. Poté jsem do matrice kvantitativně přenesla tabletovinu, mírně sklepala a zasunula horní lisovací trn. Takto naplněnou a kompletní matrici jsem vložila mezi čelisti lisu T1-FRO 50. Poté jsem si nastavila daný konkrétní lisovací tlak a spustila lis. Rychlost posunu horního lisovacího trnu pro všechny tablety byla nastavena na 1 mm/s. Po dosažení nastaveného lisovacího tlaku se čelisti začínají oddalovat. Vyndala jsem matrici z přístroje, odstranila zajišťovací část a tlakem na horní trn jsem vylisovanou tabletu vysunula.

3.3.3. Měření mechanické odolnosti tablet

3.3.3.1. Měření na *Shleunigerově* přístroji

Použitý přístroj Tablet Hardness tester Schleuniger 8M umožňuje nejen měření pevnosti tablet s různě nastavitelnými vlastnostmi pohybu drtících čelistí, ale také měření průměru a tloušťky tablet.

Při měření jsem tabletu vložila mezi čelisti přístroje a zařízení po uvedení do chodu automaticky měřilo hodnoty dle nastavení. U každé tablety jsem změřila průměr, a potom tloušťku nebo-li výšku tablety. Dále jsem měřila pomocí tohoto přístroje pevnost tablet – mechanickou odolnost. V okamžiku lomu tablety se přístroj automaticky vypnul. Při tomto měření jsem zjišťovala hodnotu drtící síly.

3.3.3.2. Měření na přístroji T1 FRO 50

Destrukční zkouška byla provedena na přístroji T1-FRO po připevnění hlavice vhodné k tomuto účelu. Tableta se mezi čelisti položila radiálně a poté byl zapnut posun horní čelisti. V okamžiku lomu tablety se přístroj automaticky zastavil a horní čelist se vrátila do výchozí polohy. Pomocí připojeného počítače bylo možno vyhotovit protokol, který kromě grafického průběhu zkoušky poskytl údaje o drtící síle, dráze, destrukční energii, jejich průměrech a statistických ukazatelích. Příklad záznamu drtící síla-dráha u tablety metodou absolutní a diferenční je na obr. č. 5. a 6.

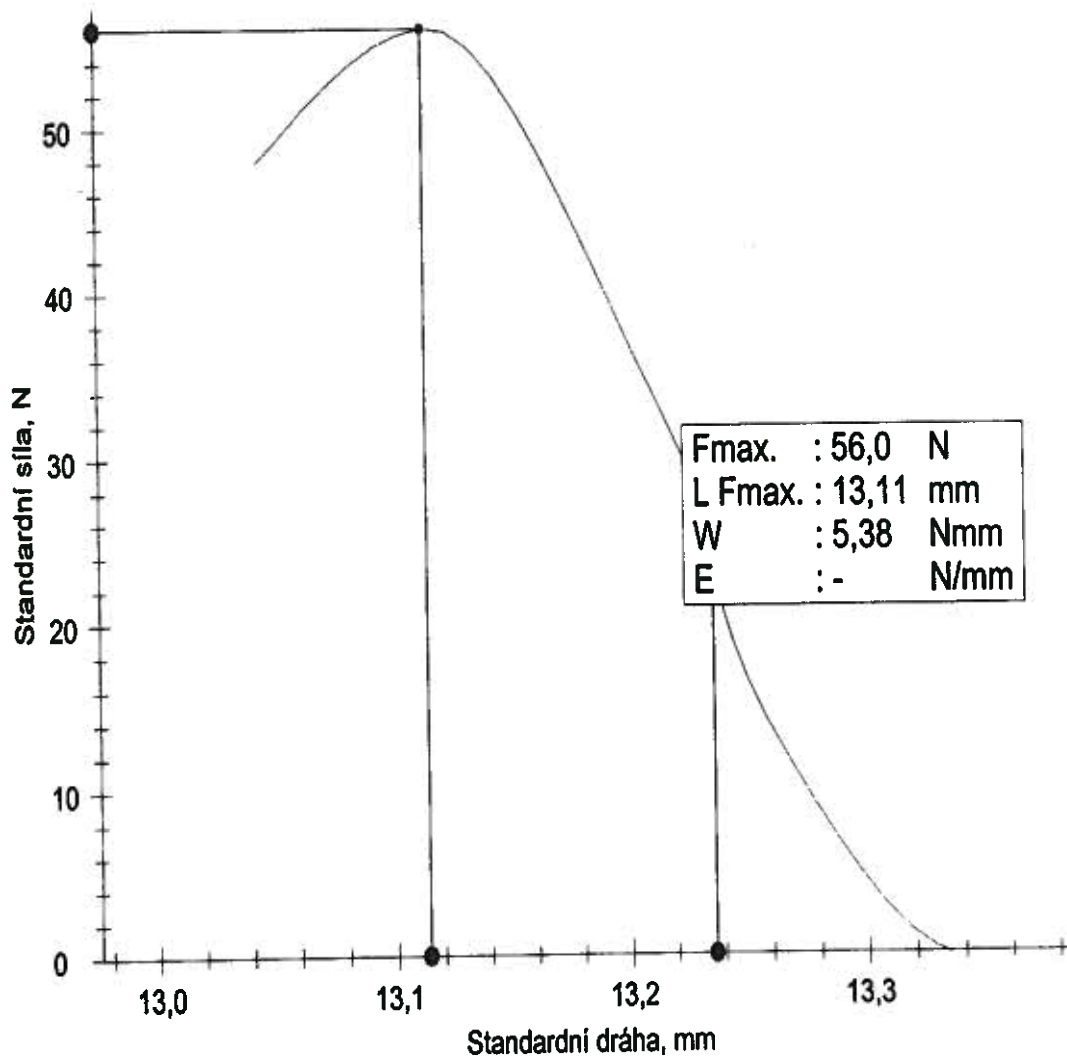
Na tomto zařízení byly nastaveny tyto parametry u absolutní i diferenční metody:

- Rychlost cyklu (RC) 1 mm/s
- Předzatížení 0,1 N
- Rychlost předzatížení 1 mm/s
- Vzdálenost čelistí 14 mm při drcení tablet

Práci na přístroji jsem získala několik základních hodnot ke každé tabletě, které jsem dále zpracovávala. Jedná se o drtící sílu F_{max} [N], dráhu L_{Fmax} [mm] a energii D_E [Nmm].

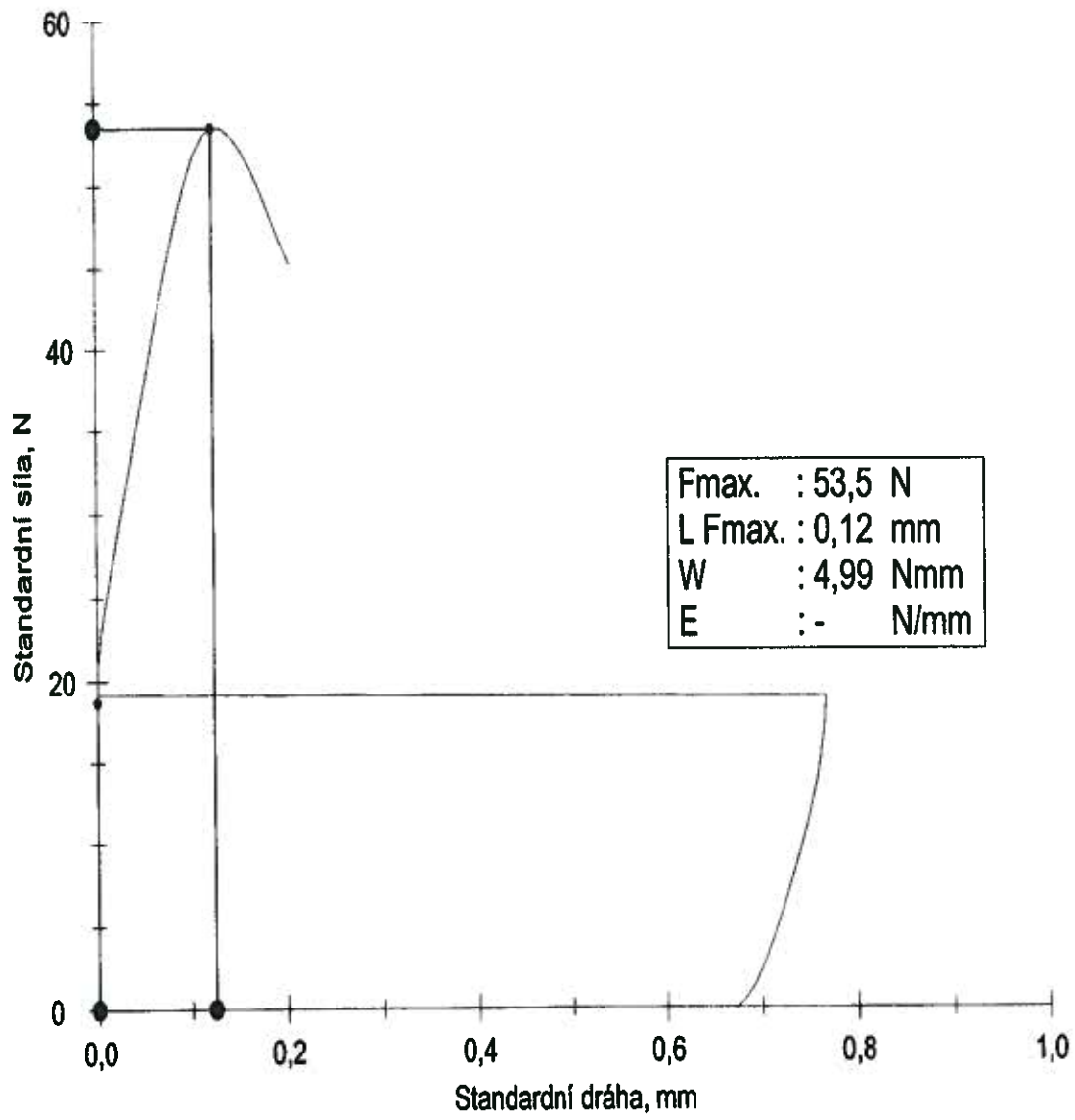
Obr. č 5:

Absolutní metoda



Obr. č 6 :

Diferenční metoda



3.3.4. Postup při stanovení lisovací síly potřebné k získání tablet o požadovaných mechanických vlastnostech

Pro vyřešení zadání této práce bylo potřebné vylisovat tablety ze 3 testovaných látek tak, aby tablety měly teoretickou radiální pevnost 0,35; 0,65; 0,95 MPa a dále teoretickou drtící sílu 35; 55; 75 N. Z tohoto důvodu bylo tedy od každého plniva v předpokusech nalisováno celkem 30 tablet tak, že 10 tablet bylo lisováno jinou lisovací silou. Potom byly u každých 10 tablet změřeny rozměry a provedena destrukční zkouška absolutní a diferenční metodou záznamu. každou metodou záznamu bylo změřeno 5 z 10 tablet. Z naměřených hodnot drtících sil byla pro každých 5 tablet testovaného plniva vypočtena radiální pevnost RP podle vztahu:

$$RP = 2F / \pi \cdot d \cdot h$$

Kde RP radiální pevnost (MPa)

F drtící síla (N)

d průměr tablety (mm)

h výška tablety (mm)

Výsledkem bylo získání přímek (pro každé plnivo) obecné rovnice:

$$y = a + b \cdot x$$

kde je y radiální pevnost (MPa)

x lisovací síla (N)

a, b parametry přímky

Po dosazení hodnot teoretické radiální pevnosti, resp. destrukční síly za y do této rovnice je možné vypočítat LS, kterou musíme vyvinout, aby RP tablet odpovídala určeným radiálním pevnostem.

Nejdříve měření probíhalo na Schleunigerově tvrdoměru. Tyto hodnoty byly přepočteny na radiální pevnost. Ze závislosti drtící síla (DS) resp. radiální pevnost (RP) na lisovací síle byly vypočteny lisovací síly při kterých je dosaženo požadovaných parametrů mechanické odolnosti. Jednalo se pouze o orientační hodnoty, jelikož na přístroji T1-FRO 50 se získávají hodnoty částečně odlišné. Podle těchto hodnot byly vylisovány tablety v každé skupině na lisu FRO 50 a u těchto tablet byla na stejném zařízení s jinou hlavou změřena drtící síla a radiální pevnost (viz výše). Rovněž i z těchto hodnot ze závislosti DS a RP na lisovací síle byly zjištěny požadované lisovací síly ve vztahu k výše uvedeným hodnotám. Teprve při takto určených lisovacích silách bylo provedeno vlastní stanovení. U každé

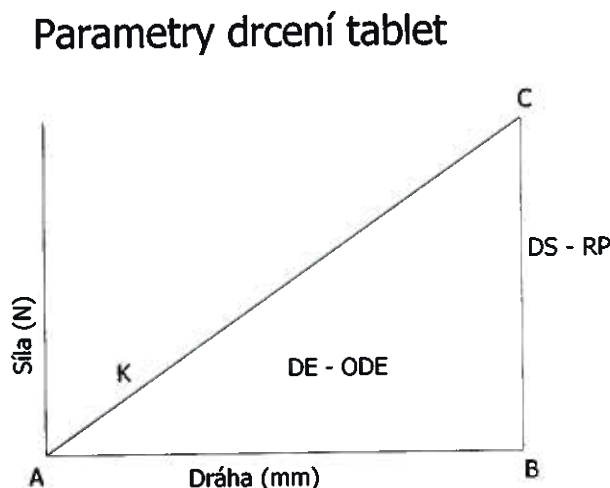
skupiny bylo hodnoceno 10 tablet. Měření bylo provedeno do 2 hodin po vylisování. Jak se později ukázalo při drcení tablet byla použita vysoká rychlost cyklu, to je 1mm/s. Pro vlastní měření by bylo vhodnější použít rychlost cyklu 0,1 mm/s.

I přes takto vypočtené lisovací síly se nepodařilo vždy docílit požadované hodnoty RP nebo DS. Z daného důvodu pro výsledné hodnocení byly dráhy a energie přepočteny na požadovanou hodnotu RP a DS.

Během přípravy tablet byl proveden záznam síla-dráha ze kterého byl vypočten parametr E_2 .

3.3.5. Parametry drcení tablet

Obr. č. 6:



Proces drcení tablet je možno vyjádřit parametry ve výše uvedeném schématu, které určuje vztah drtící síly DS a dráhy čelistí D drtícího zařízení.

Základním a běžně používaným parametrem je drtící síla. Jedná se o sílu při které dochází k destrukci tablety. Z dané hodnoty drtící síly je možné vypočíst radiální pevnost RP, což je drtící síla přepočtena na výšku a průměr tablety, a která působí kolmo na osu tablety.

Vedle těchto dvou parametrů je možno použít také dalších parametrů, vycházejících ze záznamu síla-dráha. Jedná se o dráhu D (vzdálenost mezi body A-B), dále hodnotu k (směrnice přímky AC), plochu pod přímkou AC, která se značí jako deformační energie D_E . Tuto deformační energii lze přepočítat na objem tablety V , čímž získáme objemovou deformační energii ODE.

4. Tabulky a grafy

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

A	Avicel PH 102
M	Manitol
L	Laktosa anhydrid
TRP	teoretická radiální pevnost [MPa]
TDS	teoretická destrukční síla [N]
LS	lisovací síla [N]
PRP	praktická (naměřená) radiální pevnost [MPa]
PDS	praktická (naměřená) destrukční síla [N]
TD	teoretická dráha (dráha přepočítaná na TRP/TDS)
PD	dráha naměřená (praktická) ve vztahu k PRP/PDS
D _E	destrukční energie [Nmm]
E ₂	parametr energie lisování [N/mm]
x	průměr
s	směrodatná odchylka
N	newton
mm	milimetr
MPa	megapascal

4.2. Tabulky

Tabulka 1: Parametry Avicelu PH 102 pro radiální pevnost absolutní a diferenční metodou záznamu

TRP [MPa]	LS [N]	záznam	PRP [MPa]	PD		D _E [Nmm]		E ₂ [N/mm]	
				x	s	x	s	x	S
0,35	2717,73	absolutní	0,422	0,116	0,011	3,410	0,370	2,306	0,034
	2648,65	diferenční	0,415	0,116	0,006	3,340	0,230	2,231	0,03
0,65	3535,92	absolutní	0,637	0,125	0,007	5,110	0,260	3,077	0,032
	3567,68	diferenční	0,645	0,124	0,007	5,040	0,310	3,081	0,041
0,95	4344,19	absolutní	0,867	0,143	0,008	7,300	0,360	3,774	0,017
	4495,08	diferenční	0,955	0,141	0,014	7,670	0,510	3,896	0,037

Tabulka 2: Parametry Avicelu PH 102 pro destrukční sílu absolutní a diferenční metodou záznamu

TDS [N]	LS [N]	záznam	PDS [N]		PD [mm]		D _E [Nmm]		E ₂ [N/mm]	
			x	s	X	s	x	s	x	s
35	2687,41	absolutní	33,9	0,6	0,239	0,008	4,62	0,21	2,296	0,015
	2637,41	diferenční	32,6	1,2	0,235	0,005	4,43	0,18	2,218	0,034
55	3524,79	absolutní	50,4	1,7	0,252	0,007	6,58	0,34	3,002	0,065
	3512,93	diferenční	49,8	1,7	0,248	0,014	6,42	0,38	3,002	0,083
75	4374,02	absolutní	70,3	1,3	0,262	0,01	9,03	0,43	3,811	0,01
	4396,37	diferenční	73,3	1,3	0,265	0,011	9,40	0,54	3,815	0,015

Tabulka 3: Parametry manitolu pro radiální pevnost absolutní a diferenční metodou

TRP [MPa]	LS [N]	záznam	PRP [MPa]	PD [mm]		D _E [Nmm]		E ₂ [N/mm]	
0,35	7164,39	absolutní	0,343	0,550	0,478	3,747	2,750	4,779	0,12
	7201,78	diferenční	0,310	0,064	0,046	1,107	0,562	4,757	0,02
0,65	11078,06	absolutní	0,622	0,021	0,021	0,800	0,830	6,518	0,049
	11397,37	diferenční	0,645	0,088	0,010	2,950	3,049	6,622	0,044
0,95	14992,93	absolutní	1,005	0,037	0,016	2,173	1,005	8,234	0,246
	15570,49	diferenční	1,020	0,030	0,021	1,640	1,090	8,389	0,06

Tabulka 4: Parametry manitolu pro destrukční sílu absolutní a diferenční metodou záznamu

TDS [N]	LS [N]	záznam	PDS [N]		PD [mm]		D _E [Nmm]		E ₂ [N/mm]	
			x	s	x	s	x	s	X	S
35	9315,21	absolutní	33,9	2,1	0,041	0,030	1,235	0,810	5,711	0,063
	9638,12	diferenční	35,7	2,9	0,142	0,260	1,670	1,190	5,824	0,037
55	13381,63	absolutní	58,0	2,8	0,042	0,020	2,140	0,990	7,39	0,05
	14202,7	diferenční	60,1	4,6	0,042	0,041	1,805	1,356	7,723	0,06
75	17433,01	absolutní	78,3	3,8	0,040	0,030	2,420	1,300	8,954	0,042
	18763,64	diferenční	88,5	5,6	0,061	0,077	3,550	2,640	9,437	0,053

Tabulka 5: Parametry laktosy pro radiální pevnost absolutní a diferenční metodou záznamu

TRP [MPa]	LS [N]	záznam	PRP [MPa]	PD [mm]		D _E [Nmm]		E ₂ [N/mm]	
				x	s	x	s	x	S
0,35	7860,25	absolutní	0,309	0,003	0,002	0,041	0,040	2,396	0,039
	8253,0	diferenční	0,303	0,010	0,004	0,170	0,002	2,543	0,041
0,65	13825,05	absolutní	0,688	0,007	0,003	0,260	0,093	4,397	0,037
	12447,4	diferenční	0,543	0,033	0,219	0,843	0,483	3,876	0,055
0,95	19748,7	absolutní	1,115	0,064	0,046	2,068	1,705	6,391	0,041
	17758,59	diferenční	0,837	0,521	0,293	2,851	0,963	5,723	0,038

Tabulka 6: Parametry laktosy pro destrukční sílu absolutní a diferenční metodou záznamu

TDS [N]	LS [N]	záznam	PDS [N]		PD [mm]		D _E [Nmm]		E ₂ [N/mm]	
			x	s	X	s	x	s	x	s
35	12413,96	absolutní	36,9	3,8	0,004	0,0005	0,115	0,015	3,95	0,031
	12059,01	diferenční	35,6	2,7	0,004	0,0005	0,125	0,005	3,849	0,022
55	19423,15	absolutní	66,4	3,4	0,004	0,0005	0,230	0,010	6,269	0,032
	17753,15	diferenční	54,8	6	0,020	0,0236	0,775	0,732	5,725	0,031
75	26407,32	absolutní	93,4	5,7	0,016	0,0137	1,169	0,835	8,494	0,06
	23407,38	diferenční	75,5	4,5	0,017	0,0121	1,098	0,654	7,564	0,063

Tabulka 7: Parametry drtícího procesu Avicelu PH 102 (získané absolutní a diferenční metodou) přepočítané na teoretickou radiální pevnost

metoda	PRP [MPa]	PD [mm]	TRP [MPa]	TD [mm]
absolutní	0,423	0,116	0,35	0,096
diferenční	0,415	0,116	0,35	0,098
absolutní	0,637	0,125	0,65	0,128
diferenční	0,645	0,124	0,65	0,125
absolutní	0,867	0,143	0,95	0,157
diferenční	0,955	0,141	0,95	0,14

Tabulka 8: Parametry drtícího procesu Avicelu PH 102 (získané absolutní a diferenční metodou) přepočítané na teoretickou destrukční sílu

metoda	PDS [N]	PD [mm]	TDS [MPa]	TD [mm]
absolutní	33,9	0,239	35	0,247
diferenční	32,6	0,235	35	0,252
absolutní	50,4	0,252	55	0,275
diferenční	49,8	0,248	55	0,274
absolutní	70,3	0,262	75	0,28
diferenční	73,3	0,265	75	0,271

Tabulka 9: Parametry drtícího procesu manitolu (získané absolutní a diferenční metodou) přepočítané na teoretickou radiální pevnost

metoda	PRP [MPa]	PD [mm]	TRP [MPa]	TD [mm]
absolutní	0,343	0,55	0,35	0,562
diferenční	0,31	0,064	0,35	0,073
absolutní	0,622	0,021	0,65	0,022
diferenční	0,645	0,088	0,65	0,088
absolutní	1,01	0,037	0,95	0,035
diferenční	1,02	0,03	0,95	0,028

Tabulka 10: Parametry drtícího procesu manitolu (získané absolutní a diferenční metodou) přepočítané na teoretickou destrukční sílu

metoda	PDS [N]	PD [mm]	TDS [MPa]	TD [mm]
absolutní	33,9	0,041	35	0,042
diferenční	35,7	0,142	35	0,139
absolutní	58	0,042	55	0,04
diferenční	60,1	0,042	55	0,038
absolutní	78,3	0,04	75	0,038
diferenční	88,5	0,061	75	0,052

Tabulka 11: Parametry drtícího procesu laktosy anh. (získané absolutní a diferenční metodou) přepočítané na teoretickou radiální pevnost

metoda	PRP [MPa]	PD [mm]	TRP [MPa]	TD [mm]
absolutní	0,309	0,0025	0,35	0,0028
diferenční	0,303	0,0100	0,35	0,0116
absolutní	0,688	0,0070	0,65	0,0066
diferenční	0,543	0,0328	0,65	0,0393
absolutní	1,115	0,0642	0,95	0,0547
diferenční	0,837	0,5214	0,95	0,5921

Tabulka 12: Parametry drtícího procesu laktosy anh. (získané absolutní a diferenční metodou) přepočítané na teoretickou destrukční sílu

metoda	PDS [N]	PD [mm]	TDS [MPa]	TD [mm]
absolutní	36,9	0,0035	35	0,0033
diferenční	35,6	0,0035	35	0,0034
absolutní	66,4	0,0035	55	0,0029
diferenční	54,8	0,0198	55	0,0199
absolutní	93,4	0,0157	75	0,0160
diferenční	75,5	0,0171	75	0,0170

Tabulka 13: Hodnoty teoretické destrukční síly a teoretické dráhy u Avicelu, manitolu a laktosy získané abs. a dif. metodou záznamu

TDS [N]	látky	Záznam	TD [mm]
35	A	Absolutní	0,247
		Diferenční	0,252
35	M	Absolutní	0,042
		diferenční	0,139
35	L	Absolutní	0,003
		diferenční	0,004
55	A	Absolutní	0,275
		diferenční	0,273
55	M	Absolutní	0,04
		diferenční	0,038
55	L	Absolutní	0,003
		diferenční	0,02
75	A	Absolutní	0,28
		diferenční	0,271
75	M	Absolutní	0,038
		diferenční	0,052
75	L	Absolutní	0,016
		diferenční	0,017

Tabulka 14: Hodnoty teoretické radiální pevnosti a teoretické dráhy u Avicelu, manitolu a laktosy získané abs. a dif. metodou záznamu

TRP [MPa]	látky	záznam	TD [mm]
0,35	A	absolutní	0,096
		diferenční	0,098
0,35	M	absolutní	0,562
		diferenční	0,073
0,35	L	absolutní	0,003
		diferenční	0,012
0,65	A	absolutní	0,128
		diferenční	0,125
0,65	M	absolutní	0,022
		diferenční	0,088
0,65	L	absolutní	0,007
		diferenční	0,04
0,95	A	absolutní	0,157
		diferenční	0,14
0,95	M	absolutní	0,035
		diferenční	0,028
0,95	L	absolutní	0,055
		diferenční	0,592

Tabulka 15: Hodnoty E_2 a D_E získané absolutní metodou záznamu u Avicelu, manitolu a laktosy

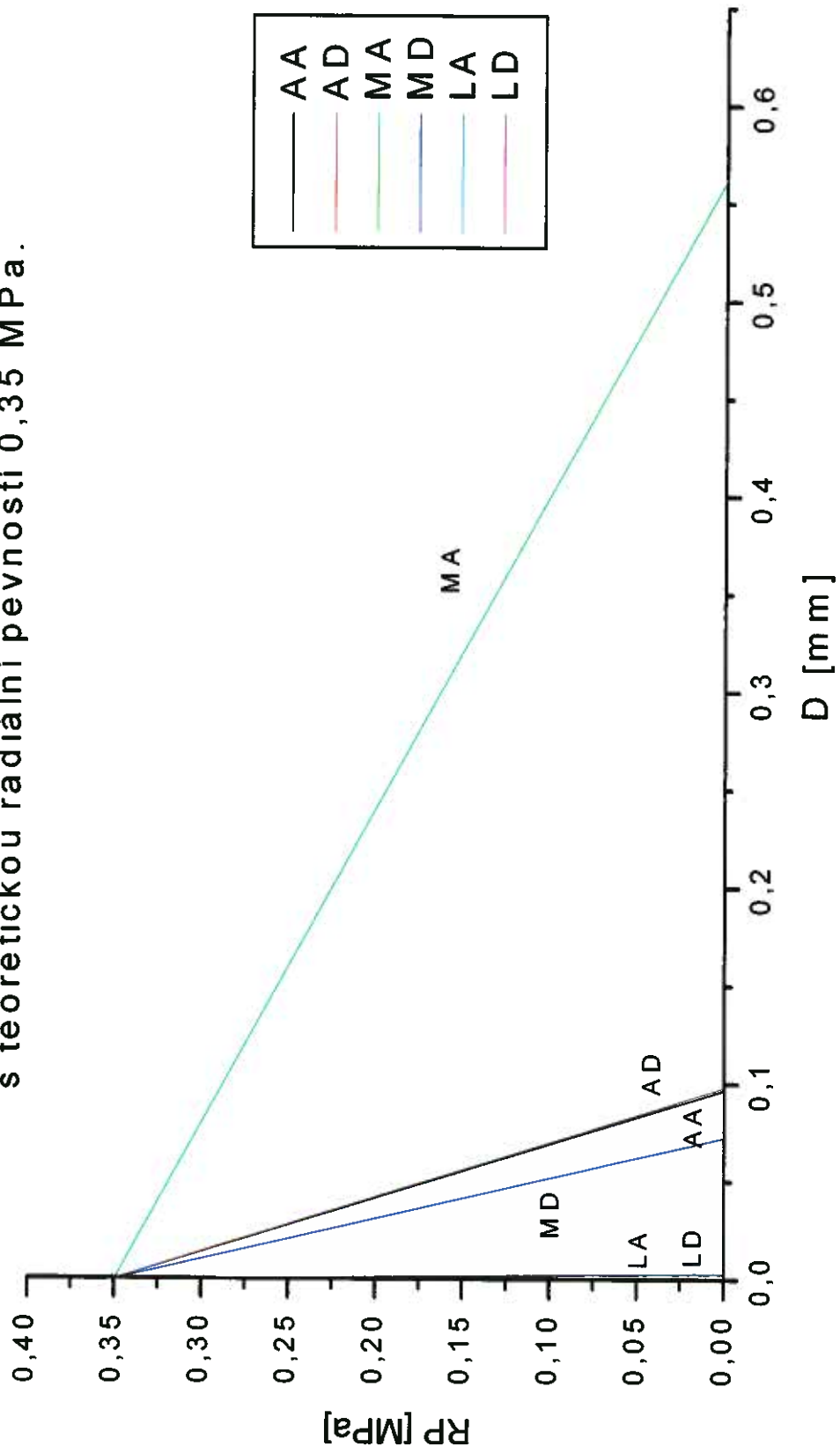
Látky	TRP a TDS	E_2 [N/mm]	D_E [Nmm]
Avicel	RP 0,35	2,306	3,41
	RP 0,65	3,077	5,11
	RP 0,95	3,774	7,3
	DS 35	2,296	4,62
	DS 55	3,002	6,58
	DS 75	3,811	9,03
laktosa	RP 0,35	2,396	0,04
	RP 0,65	4,397	0,26
	RP 0,95	6,391	2,07
	DS 35	3,95	0,12
	DS 55	6,269	0,23
	DS 75	8,494	1,17
manitol	RP 0,35	4,779	3,75
	RP 0,65	6,518	0,8
	RP 0,95	8,234	2,17
	DS 35	5,711	1,24
	DS 55	7,39	2,14
	DS 75	8,954	2,42

Tabulka 16: Hodnoty E_2 a D_E získané diferenční metodou záznamu u Avicelu, manitolu a laktosy

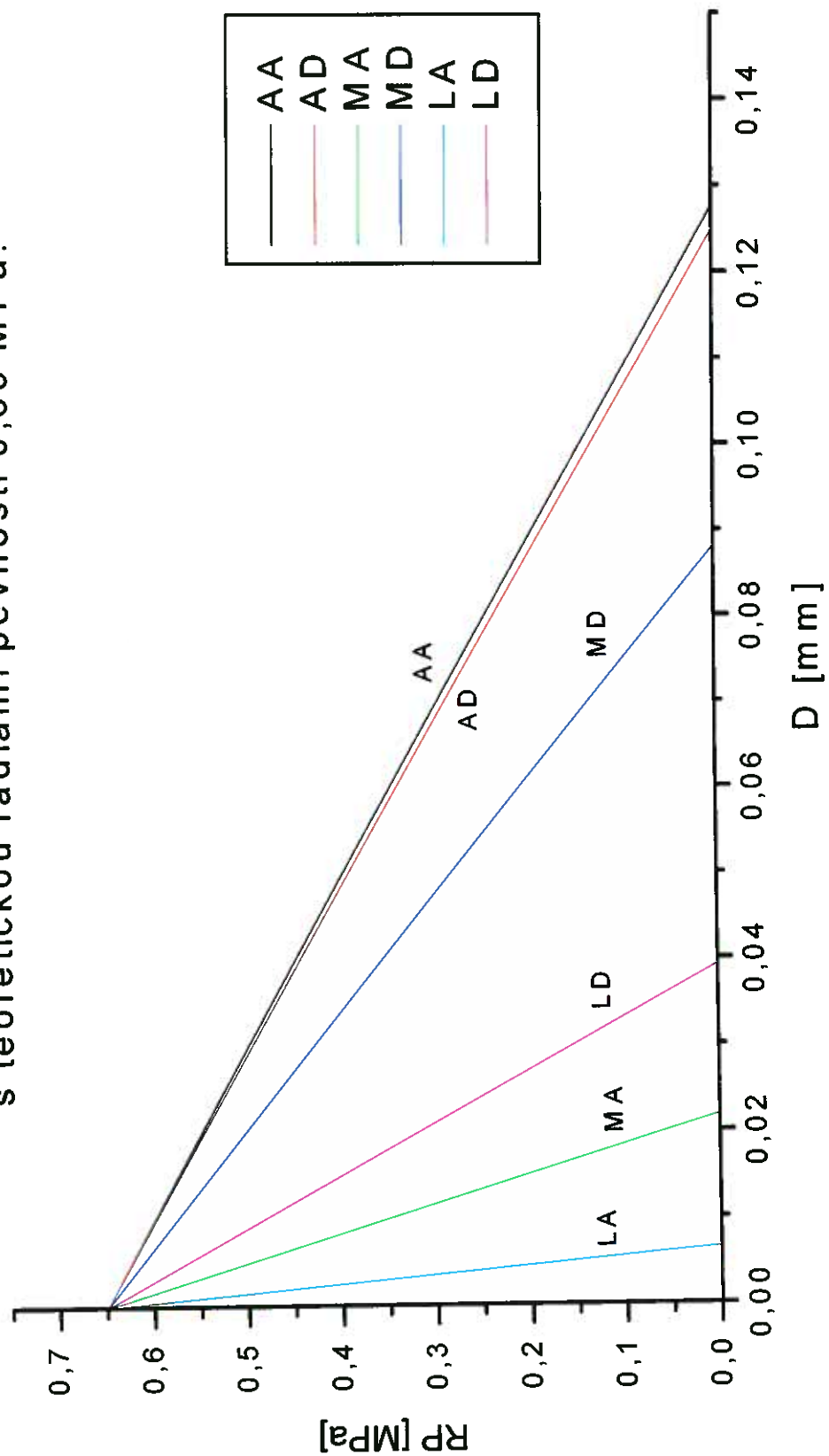
Látky	TRP a TDS	E_2 [N/mm]	D_E [Nmm]
Avicel	RP 0,35	2,231	3,34
	RP 0,65	3,081	5,04
	RP 0,95	3,896	7,67
	DS 35	2,218	4,43
	DS 55	3,002	6,42
	DS 75	3,815	9,4
laktosa	RP 0,35	2,543	0,17
	RP 0,65	3,876	0,84
	RP 0,95	5,723	0,29
	DS 35	3,849	1,13
	DS 55	5,725	0,78
	DS 75	7,564	1,1
manitol	RP 0,35	4,757	1,11
	RP 0,65	6,622	2,95
	RP 0,95	8,389	1,64
	DS 35	5,824	1,67
	DS 55	5,824	1,81
	DS 75	9,437	3,55

4.3. Grafy

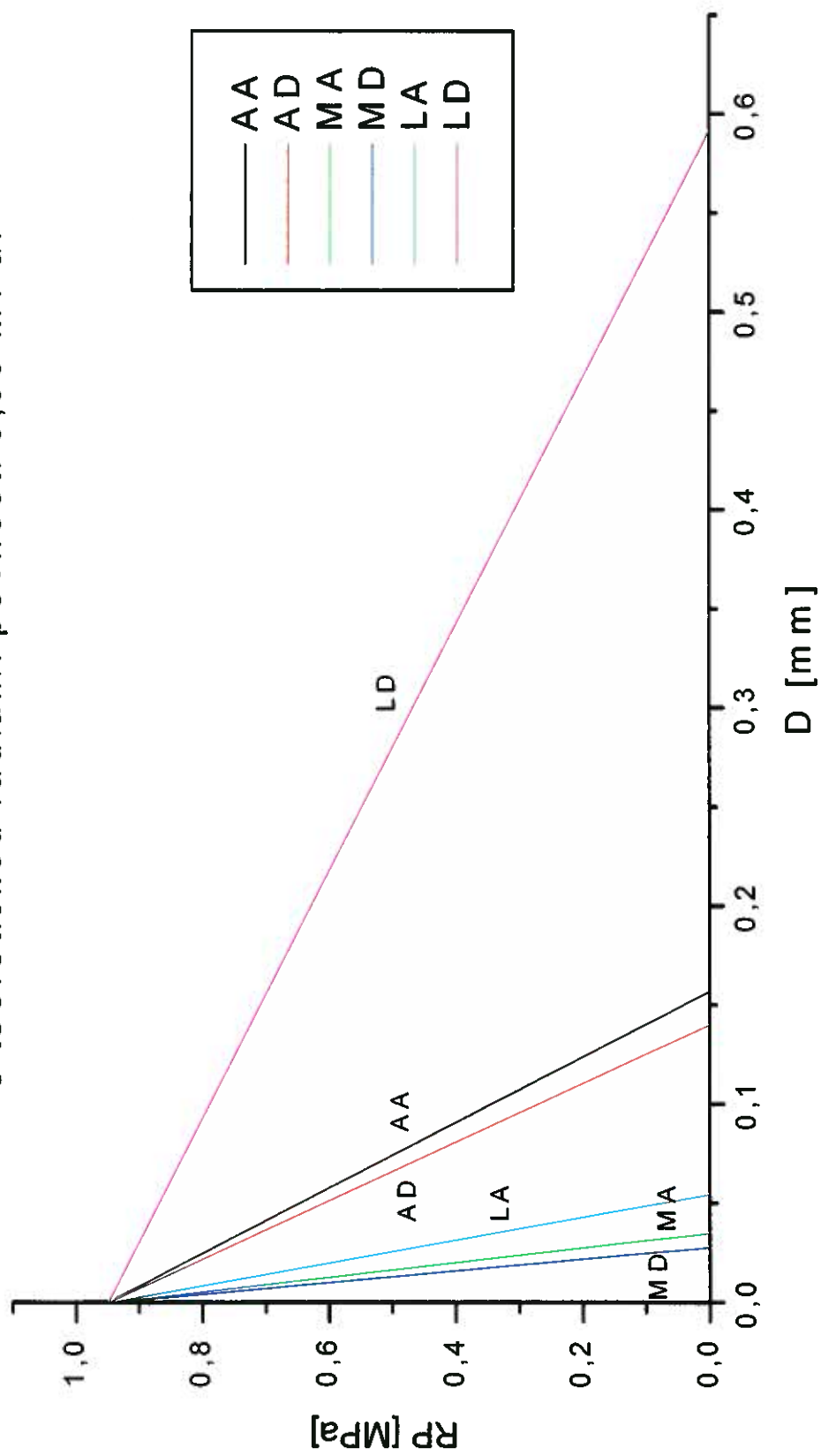
Graf č.1: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou radiální pevností 0,35 MPa.



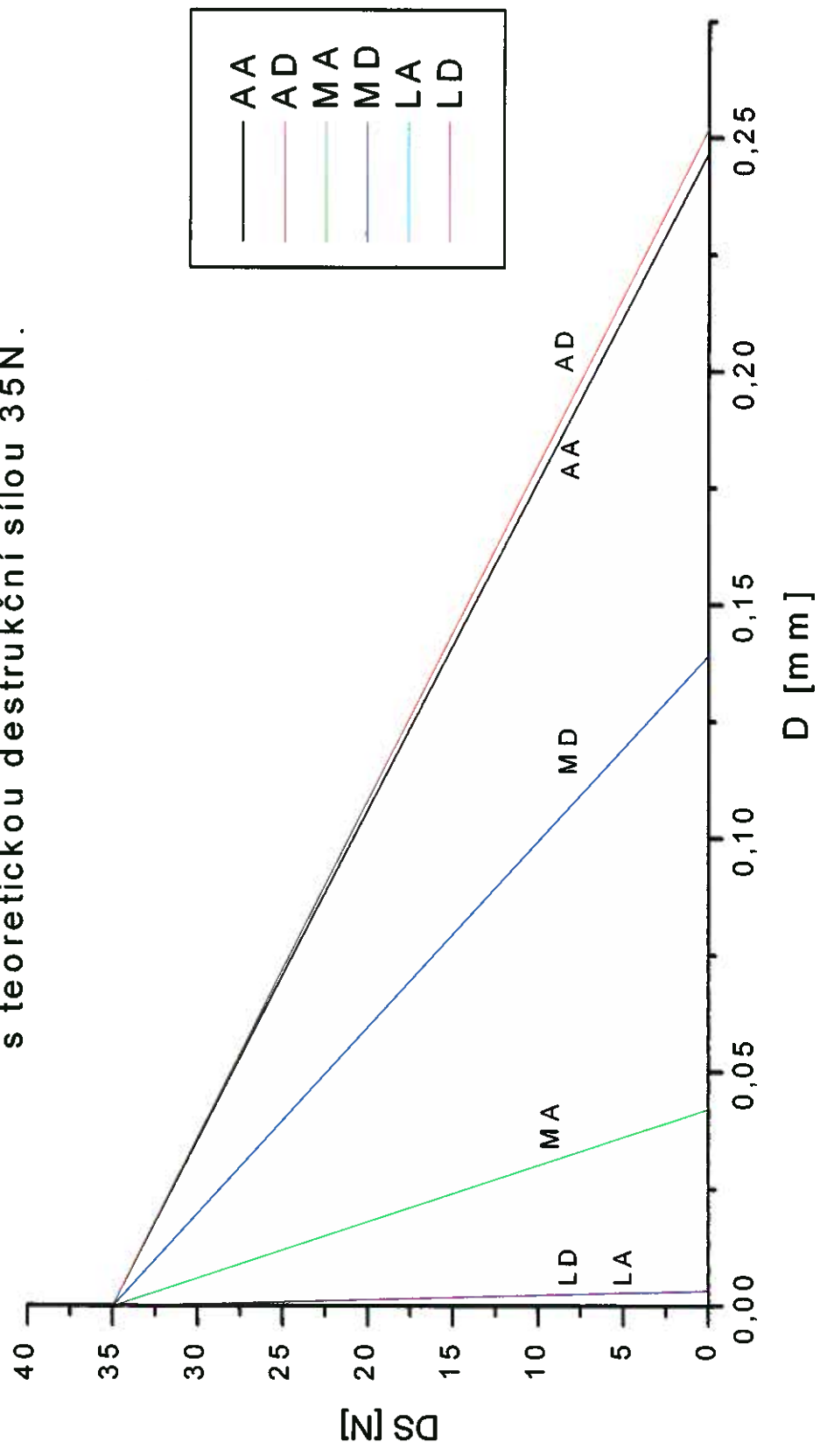
Graf č.2: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou radiální pevností 0,65 MPa.



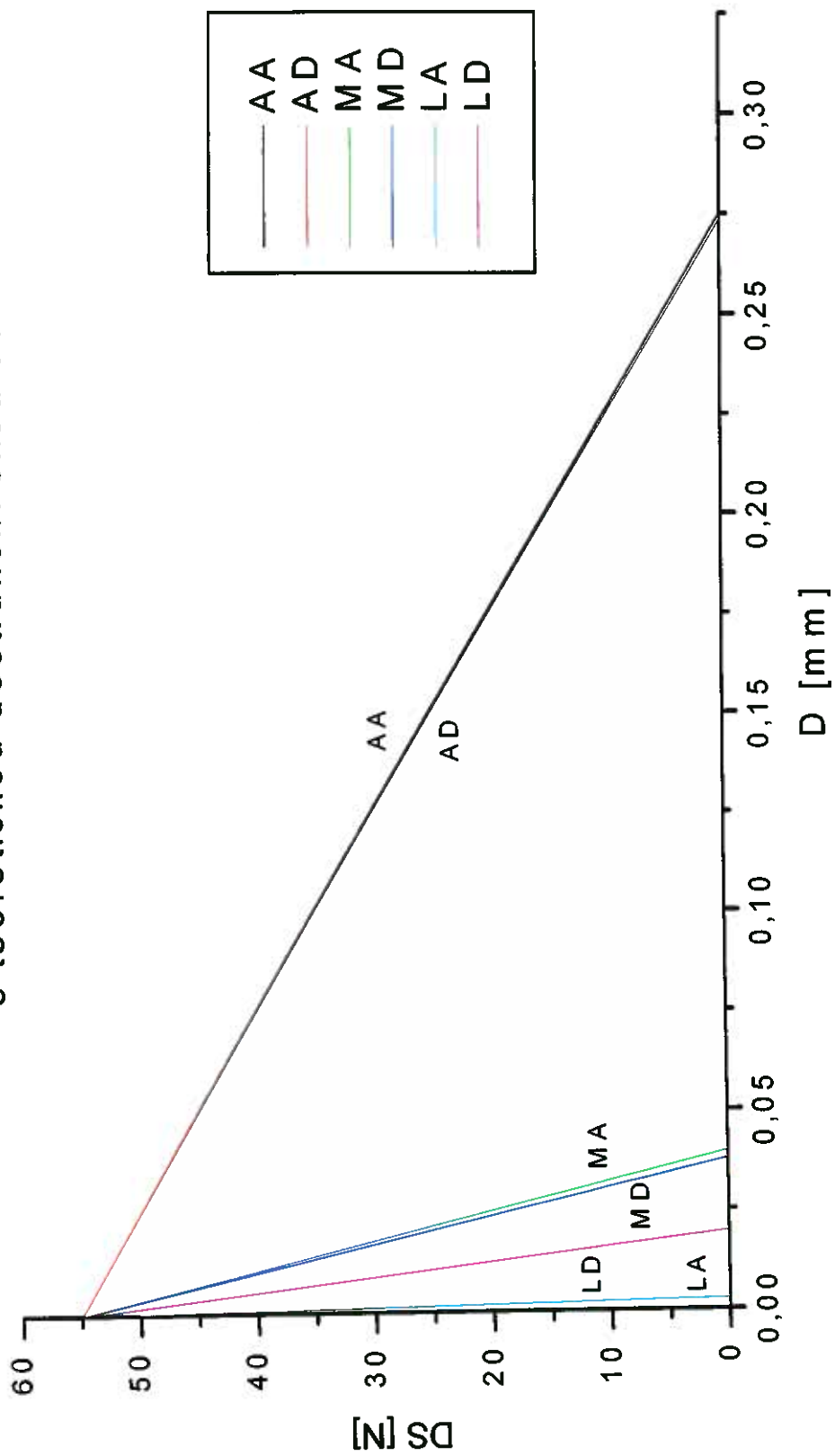
Graf č.3: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou radiální pevností 0,95 MPa.



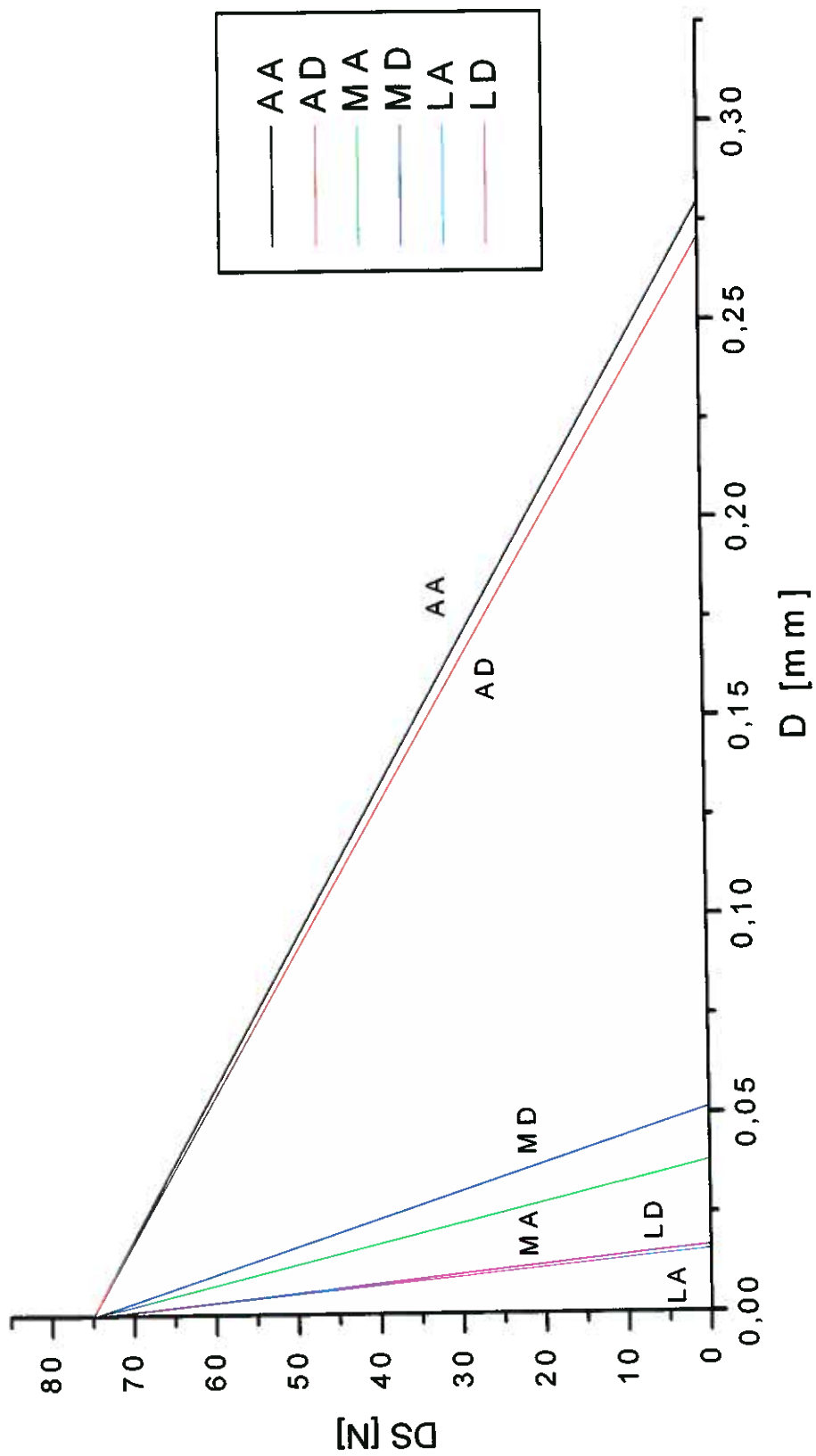
Graf č.4: Vliv typu plniva na dráhu v tabletech s teoretickou destrukční silou 35N.



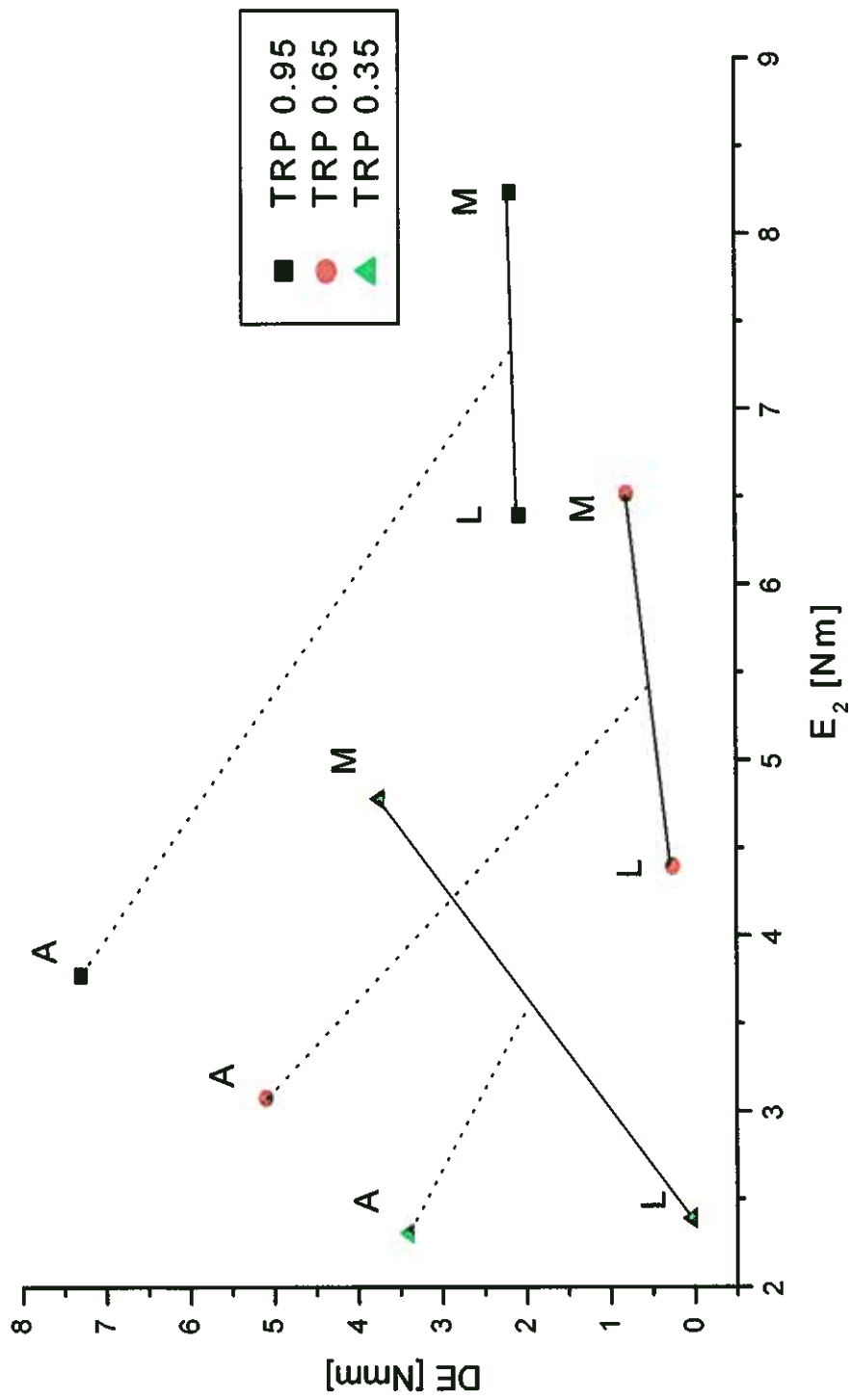
Graf č.5: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou destrukční silou 55N.



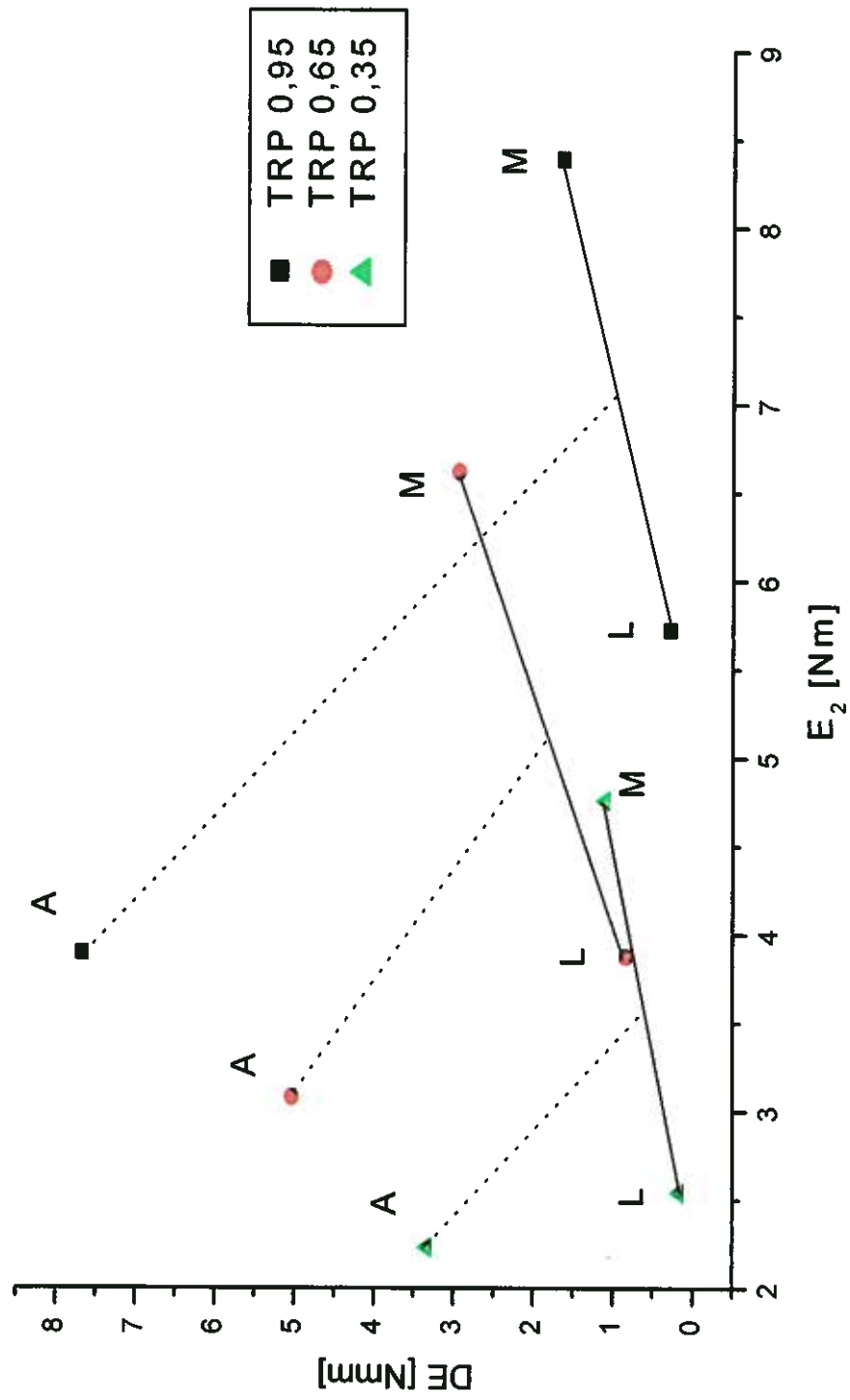
Graf č.6: Vliv typu plniva na dráhu v tabletách s teoretickou destrukční silou 75N.



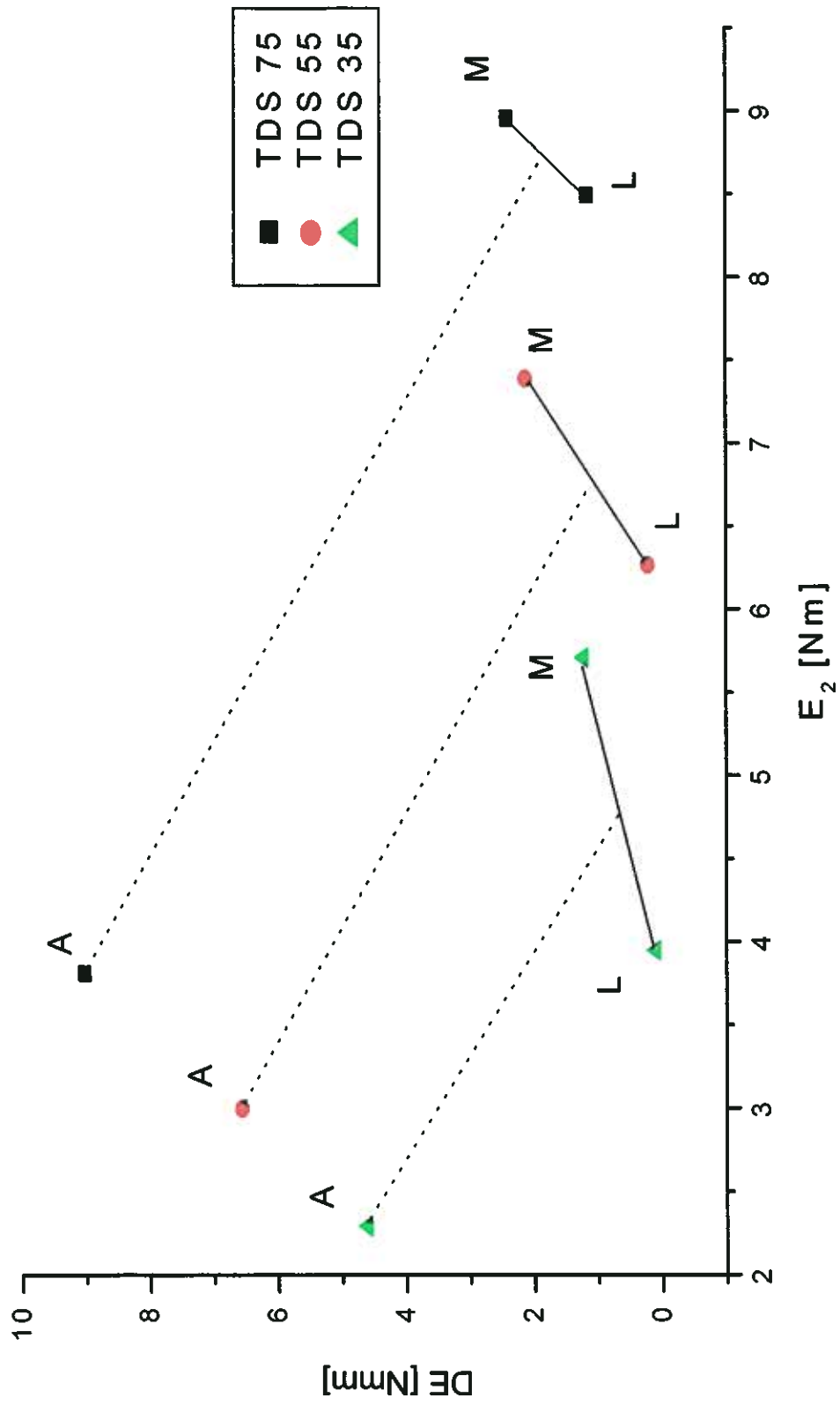
Graf č.7: Vztah mezi parametrem E_2 a destrukční energií zjištěnou při absolutní metodě záznamu drčení pro teoretickou radiální pevnost.



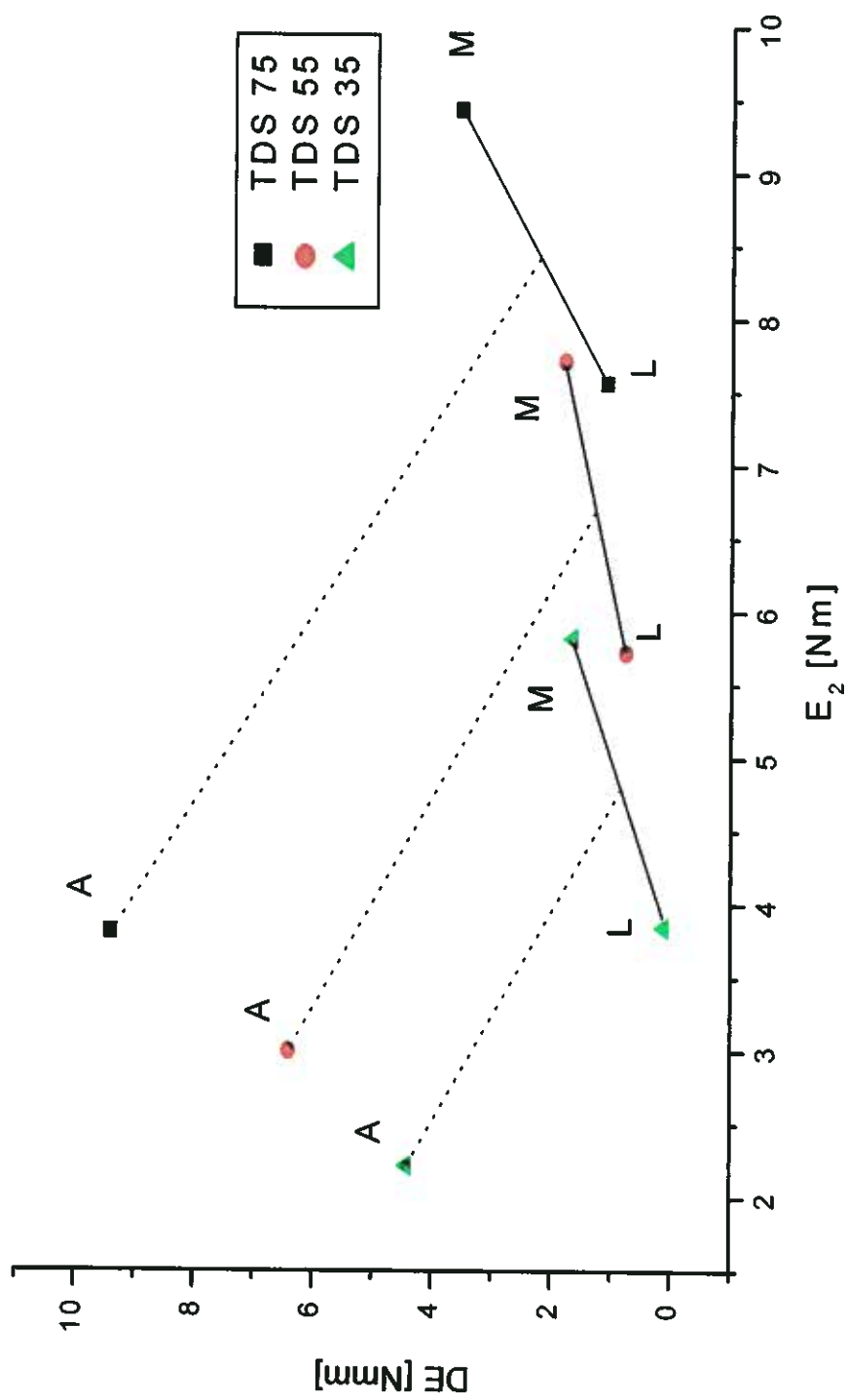
Graf č.8: Vztah mezi parametrem E_2 a destrukční energií zjištěnou při diferenční metodě záznamu drčení pro teoretickou radiální pevnost.



Graf č.9: Vztah mezi parametrem E_2 a destrukční energií zjištěnou při absolutní metodě záznamu drčení pro teoretickou destrukční sílu.



Graf č.10: Vztah mezi parametrem E_2 a destrukční energií zjištěnou při diferenční metodě záznamu drčení pro teoretickou destrukční sílu.



5. Diskuse

1. Vliv typu suchého pojiva na dráhu drtícího procesu

Úkolem tohoto dílčího problému bylo zjistit, jestli má typ plniva vliv na dráhu při konstantní radiální pevnosti (RP) nebo drtící síle (DS). Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1-14 a na grafech č. 1-6.

Dráha je přímo spojená s plochou, to je s destrukční energií. Obecně platí to, že čím je destrukční energie větší, tím je větší odolnost tablety oproti působení zatížení. Z výsledků vlivu typu plniva na dráhu jak při hodnocení radiální pevnosti (RP) tak destrukční síly (DS) je zřejmé, že nejdělsí dráha je u Avicelu, podstatně kratší u manitolu a nejkratší u laktosy. Mezi drahami získanými při absolutním a diferenčním záznamu není rozdíl. Tomuto zobecnění více odpovídá vztah destrukční síly (DS) k dráze než vztah radiální pevnosti (RP) a dráhy. Toto zjištění není zákonité, je náhodné. Odchyly od výše uvedeného zobecnění jsou způsobeny nevhodnou rychlostí cyklu při měření. Určité chyby ve vztahu radiální pevnosti (RP) k dráze mohou být způsobeny nepřesným změřením průměru a výšky tablet a nebo různým stupněm dilatace tablet. Z výsledku vyplývá, že dráha je podstatně delší u Avicelu než u laktosy a manitolu. To znamená, že mechanická odolnost Avicelu je podstatně vyšší.

2. Vztah mezi parametry lisování E_2 a D_E

Druhým úkolem této práce bylo zjistit vztah mezi parametrem E_2 a D_E drtícího procesu. Energie E_2 je energie, která se akumuluje v tabletě během lisovacího procesu. D_E vyjadřuje odolnost tablety oproti síle, která je nižší než drtící síla DS. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 15-16 a na grafech č. 7-10.

Z výsledků je zřejmé, že Avicel spotřebuje při lisování podstatně nižší energii než laktosa a manitol. Je to dáno tím, že u Avicelu dochází pouze k deformaci celulosových řetězců. Naproti tomu u krystalických látek, to je laktosy a manitolu, dochází ke zbytečné spotřebě energie na drcení krystalů a na spojování malých krystalů o zvětšeném povrchu. Z pohledu D_E Avicel prokazuje podstatně vyšší D_E než laktosa a manitol. To znamená, že je podstatně odolnější oproti nárazům nižším než je jejich drtící síla (DS).

Pokud se jedná o laktosu a manitol, to je dvě krystalické látky, manitol spotřebuje více energie při lisování, ale zároveň má i vyšší D_E .

6. Závěr

1. Dráha drcení u Avicelu je podstatně delší než dráha manitolu a laktosy
2. Metoda záznamu drcení, to je absolutní a diferenční, nemá na získané výsledky vliv.
3. Rychlost cyklu 1 mm/s je vysoká a pro hodnocení nevhodná, vhodnější rychlost je 0,1 mm/s.
4. Avicel oproti laktose a manitolu spotřebuje při lisování méně energie, zároveň prokazuje vyšší D_E .
5. Při srovnání laktosy a manitolu, manitol spotřebuje více energie při lisování, má však i zároveň vyšší D_E .

7. Literatura

- 1) Chalabala M. et. al.: Technologie léků, 1. vydání, Praha, Galén, 1997, s. 425-445.
- 2) Český lékopis 2005, 1.díl Praha, Grada Publishing, a.s., s. 868-873.
- 3) Řehula M.: Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků-Tuhé lékové formy; Praha, 2002.
- 4) Wade A., Weller J. P.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, The Pharmaceutical Press, London, 1994.
- 5) Akazawa T.: R.I.L.E.M. Bull (1953);16:11-23.
- 6) Wright P. J. F.:Mag Concrete Res. (1953); 87-96.
- 7) Earnshaw R., Smith D.C.: Austral. Dental J. (1966); 11:415.
- 8) Fell J. T., Newton J. M.: J. Pharm. Sci. (1970); 59: 688-691.
- 9) Den Hartog J. P.: Advanced strenght of materials; Mc Graw- Hill, New York, 1952.
- 10) Alderborn G., Nystrom Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology; New York, Marcel Dekker Inc. (1996); 165-188.
- 11) Rudnick A., Hunter A. R., Holden F. C.: Mater. Res. Stand. (1963); 3: 283-289.
- 12) Peltier R.: R.I.L.E.M. Bull (1954); 19: 33-74.
- 13) Newton J. M., Stanley P., Tan C.S.: J. Pharm. Pharmacol. (1977); 29: Suppl. 40P.
- 14) Mitchell N. B.: Mater. Res. Stand. (1961);1: 780-788.
- 15) Rees J. E., Hersey J. A., Cole E. T.: J. Pharm. Pharmacol. (1970);22: Suppl. 65S-69S.
- 16) Newton J. M., Rowley G., Fell J. T.: J. Pharm. Pharmacol. (1972); 24: 503-504.
- 17) Esezabo S., Pilpel. N.: J. Pharm. Pharmacol. (1976); 28: 8-16.
- 18) Chalabala M.: Liekové formy; 2. vydání, Martin, Osveta (1952); 256-262.
- 19) Swabrick J., Boylan C. J.: Encyclopedia of pharmaceutical technology; (1998);svazek XIV: 409-414.
- 20) Mrňák L., Drdla A.: Mechanika, pružnost a pevnost; 2. vydání, Praha (1978); 47-62.