

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

Stanovení optimální lisovací síly a rychlosti
lisování pro výrobu tablet s obsahem
acikloviru

Determination of optimal compression force
and speed of compression for the production
aciclovir tablets

Diplomová práce

Prohlašuji, že tato práce je moje původní autorské dílo. Celá použitá literatura a další zdroje, z kterých jsem při zpracování čerpala, jsou uvedené v seznamu použité literatury a jsou v práci řádně citované. Práce nebyla využita k získání jiného anebo stejného titulu.

Datum: 14.5.2014

Podpis:

V úvodu této práce by sem chtěla věnovat poděkování mému školiteli
Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za pomoc při vypracování diplomové práce. Dále bych
ráda poděkovala Pharm.Dr. Michaelu Larischovi a Mgr. Pavlovi Ondrejčkovi, za pomoc a
odborné rady při vyhodnocování výsledků.

Zadání diplomové práce

Cílem této diplomové práce je charakterizování vlivu lisovací síly a rychlosti lisování na pevnost tablet acikloviru pomocí měření fyzikálních veličin v laboratoři na katedře farmaceutické technologie.

Základní úkol této práce se skládal z několika kroků:

1. Měření fyzikálních veličin v laboratoři
2. Výpočet pomocí statistických metod
3. Znázornění do grafu

Nastavení lisovacího zařízení ovlivňuje konečné fyzikální parametry tablet. Výsledkem práce je zjištění vlivu lisovací síly a rychlosti lisování na pevnost tablet. Hmotnost klesá se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Pevnost roste se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Rychlejší lisování má za následek velký rozsah pevnosti tablet při stejném lisovacím tlaku. Za pomoci statistických metod určíme, která lisovací síla a při jaké lisovací rychlosti nám zajistí tablety, které vyhovují požadovanému standardu.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Student: Vlachová Hana

Školitel: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Stanovení optimálního lisovacího tlaku a rychlosti lisování pro výrobu tablet s obsahem acikloviru.

Diplomová práce se zabývá charakterizací vlivu lisovacího procesu na pevnost vylisovaných tablet. Teoretická část práce charakterizuje léčivou látku aciklovir. Také popisuje rovnice lisování, které vysvětlují proces lisování tablet.

Cílem experimentální části práce bylo naměřit fyzikální veličiny vylisovaných tablet a pomocí výpočtu určit ty lisovací síly a rychlosti, které jsou pro lisování tablet vyhovující. Z tabletoviny se lisovaly tablety na lisovacím přístroji Kilian Synthesis 700 při šesti lisovacích silách v rozsahu od 4 kN do 14 kN. U tablet se ihned po vylisování změřil jejich průměr, hmotnost a pevnost.

Výsledkem této práce bylo zjištění vlivu lisovací síly a rychlosti lisování na pevnost a hmotnost tablety. Hmotnost (m) s růstem lisovací síly klesá. Pevnost (P) se zvyšuje s rostoucí lisovací silou. S rostoucí rychlostí lisování se zvětšuje rozsah pevnosti vylisovaných tablet. Bylo experimentálně zjištěno, že ideální pevnost tablet s obsahem acikloviru je 59-98 N. Vhodná je tedy lisovací rychlost 200 000tbl./h a lisovací síla 8 kN.

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Student: Vlachová Hana

Consultant: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Determination of optimal compression forces and speed of compression for the production of aciclovir tablets.

This thesis deals with the characterisation of impact compression process on hardness of the tablets. The theoretical part of the thesis describes the effective substance – aciclovir. It also describes compression equations which explain process of compression and factors influencing terminal weight and hardness of tablets.

The aim of the experimental part of the work is to measure physical properties of the tablets and find compression forces and speed of compression which are suitable for compression tablets. Tablets were pressed using Kilian Synthesis 700 machine at six compression forces in the range from 4 kN to 14 kN. The height, weight and hardness of each tablet were measured immediately after dressing and note to help for later calculation.

The result of the study was to determine the impact of compression forces and compression speed on tablet hardness and weight. Tablet weight decreases with increasing compression forces. Hardness increases with increasing compression forces. The range of radial hardness increases with increasing compression speed. It was discovered by experimental testing that target hardness is 59-98 N. Suitable compression speed is 200 000 tbl./h and suitable compression force is 8 kN.

Obsah:

1. Úvod.....	1
2. Teoretická část.....	2
2.1 Tablety.....	3
2.1.1 Pomocné látky.....	3
2.1.2 Dělení orálních tablet.....	4
2.1.3 Aciklovir (léčivá látka).....	7
2.2 Mechanická odolnost tablet	
2.2.1 Pevnost tablet.....	9
2.2.2 Oděr neobalených tablet.....	10
2.2.3 Vliv lisovací síly na pevnost tablet.....	10
2.2.4 Vliv rychlosti lisování na pevnost tablet.....	11
2.3 Lisování tablet	
2.3.1 Rotační tabletovací lis.....	12
2.3.2 Mechanismus lisování tablet.....	12
2.3.3 Rovnice lisování.....	14
3. Experimentální část	
3.1 Použité suroviny.....	18
3.2 Použité přístroje a zařízení.....	19
3.3 Postup práce.....	20
3.3.1 Příprava tablet.....	20
3.3.2 Stanovení pevnosti tablet.....	20

3.3.3 Popis metody pro stanovení optimální lisovací síly a rychlosti lisování tablet.....	21
3.3.4 Použitá statistická metoda.....	21
4. Grafy a tabulky	
4.1 Vysvětlivky.....	26
4.2 Tabulky.....	27
4.3 Grafy.....	40
5. Diskuze.....	73
6. Závěr.....	78
7. Literatura.....	80

1. Úvod

Jedna z největších farmaceutických firem na světě Teva Czech Industries s.r.o., dříve známá jako Galena, vyrábí nejčastěji cytostatika, imunosupresiva a hypolipidemika, které vyváží do řady zemí celého světa, včetně USA a západní Evropy. Zabývá se výrobou nejrozličnějších lékových forem, kde dominují zejména pevné lékové formy, především tablety. Jejich výroba však není ani pro zkušené technology jednoduchá a často se při jejich výrobě neobejdeme bez předchozích zkušeností a velmi dobré znalosti použitých látek. Společnost Teva však zkoumá před zahájením velkovýroby vylisované zkušební vzorky a testuje jejich kvalitu, tak aby vyhovovaly nejen lékopisným zkouškám Českého lékopisu ale i Lékopisu amerického a vysokým nárokům zákazníka. (1)

2. Teoretická část

2.1 Tablety

Tablety jsou pevné lékové formy, které se vyrábějí lisováním tabletoviny. Jsou určeny k polykání, žvýkání, rozpouštění nebo dispergaci. Tableta se skládá z jedné léčivé látky nebo více léčivých látek a látek pomocných. Léčivá látka způsobuje terapeutický nebo preventivní efekt, látky pomocné mají za úkol pozitivně ovlivnit proces výroby. Pomocné látky dělíme na několik kategorií. Tvar tablet je nejčastěji válcovitý, plochý anebo čočkovitý. Někdy mají půlící rýhu. (2)

2.1.1 Pomocné látky

Plniva

Nejdůležitější jsou plniva. Plniva tvoří většinu objemu tablety, zlepšují a usnadňují lisovatelnou tablet. Ovlivňují její pevnost a rozpadavost.

Používají se:

Anorganická (fosforečnan vápenatý, síran vápenatý)

- Organická
- monosacharidy (dextróza, mannitol, sorbitol)
 - disacharidy (sacharóza, laktóza)
 - polysacharidy ((škrob, pregelatinizovaný škrob, amorfni celuloza)

Pojiva

Tyto látky zajišťují kompaktnost (aglomeraci) tablety a drží všechny složky vzájemně při sobě, např. mikrokrytalická celuloza (MCC), povidon, karmelóza sodná sůl. Mikrokrytalická celuloza pomáhá zhušťovat a vytvářet pevné výlisky. První komerčně vyráběná dostala komerční název AVICEL. Poslední dobou se stále častěji používají suchá pojiva, která mají vlastnosti plniv i pojiv zároveň. Dnes se již dává přednost přímému lisování tablet bez předchozí granulace, proto se v praxi využívá mísení více druhů látek v různých poměrech, tak aby sypanost a lisovatelnost byla ideální. (3)

Vlhčiva

Jsou nezbytná pro funkci pojiv. V praxi se nejčastěji používá voda a etanol.

Kluzné látky

Snížují tření při lisování a zmenšují oddělování dvou různých látek ve směsi, např. mastek a oxid křemičitý koloidní bezvodý (Aerosil). V množství 0,1-0,5% zlepšuje tokové vlastnosti látek. Při množství 1-2% pozitivně ovlivňuje rozpad tablet.

Mazadla

Neboli antiadhezivní látky zabraňují nechtěnému lepení tabletoviny na trny lisovacího zařízení. Mazadla jsou z větší části hydrofobního charakteru a díky tomu dokážou prodloužit čas rozpadu a zpomalují rozpouštění. Po jejich použití mohou být tablety méně stabilní, protože ovlivňují vazebné síly a ovlivňují vlastnosti povrchových částic.

Rozvolňovadla

Mají za úkol přispět k rozpadu tablety při kontaktu s kapalinou na menší částice. Pomáhají disoluci léčivých látek a jejich vstřebávání. Přidávají se do vyrobeného suchého granulátu. Rozvolňovadlo pomáhá nasát vodu do kapilárních kanálek, která tak naruší fyzikální vazebné síly. Jinou variantou je penetrační nebo bobtnací efekt. Nejpoužívanější jsou karboxymethylškrob sodná sůl, kroskarmelosa sodná sůl, krosповidon.

2.1.2 Dělení orálních tablet

Orální tablety rozlišujeme na:

- neobalené tablety
- obalené tablety
- šumivé tablety;
- tablety pro přípravu roztoku;
- tablety pro přípravu disperze;
- perorální tablety dispergovatelné v ústech;
- enterosolventní tablety;
- tablety s řízeným uvolňováním;
- orální tablety (2)

Tabulettae non obductae

Neobalené tablety

Tablety jsou na lomu homogenní nebo můžeme rozeznat vrstvy, u tzv. více vrstevných tablet. Nepozorujeme obalovou vrstvu. Tyto tablety nemohou poskytovat funkci řízeného uvolňování. (4)

Tabulettae obductae

Obalené tablety

Někdy je nazýváme také dražé nebo potahované tablety. Pod lupou je na průřezu patrné jádro obalené vrstvou nebo více vrstvami potahových látek, např. cukry, vosky, želatina, polyoly. Povrch tablety je barevný a lesklý, usnadňuje polykání a maskuje nepříjemnou chuť. (5)

Tabulettae effervescentes

Šumivé tablety

Tyto tablety jsou neobalené. Rozpouští se nebo dispergují ve sklenici vody před podáním. Léčivá látka se uvolňuje díky chemické reakci kyselce reagující látky a uhličitanu ve vodném prostředí, při kterém vzniká oxid uhličitý. (5)

Tabulettae pro solutione

Tablety pro přípravu roztoku, jinak nazývané rozpustné tablety. Před podáním je rozpustíme ve sklenici vody. (6)

Tabulettae pro dispersione

Tablety pro přípravu disperze

Před podáním se dispergují ve vodném prostředí za vzniku homogenní disperze. (6)

Tabulettae perorales pro dispersione

Perorální tablety dispergovatelné v ústech

Tyto tablety nejsou nikdy obalené. Dispergují se již v dutině ústní, při prvním kontaktu se slinami. (6)

Tabulettae cum liberatione modificata

Tablety s řízeným uvolňováním

Někdy se jim říká také tablety s modifikovanou liberací nebo retardety. Pomocí vhodných metod nebo díky pomocným látkám dosáhneme zpožděného, prodlouženého účinku nebo pulzního uvolňování. (7)

Tabulettae enterosolventes

Enterosolventní tablety

Tyto tablety známe také pod názvem acidorezistentní tablety. Účinkují tak, že jejich povrch se potáhne acidorezistentní látkou, aby se zabránilo jejich rozpadu již v žaludku a dostaly se neporušeny až do tenkého střeva, kde je rozpad žádoucí. Tento typ uvolňování nazýváme řízené. (7)

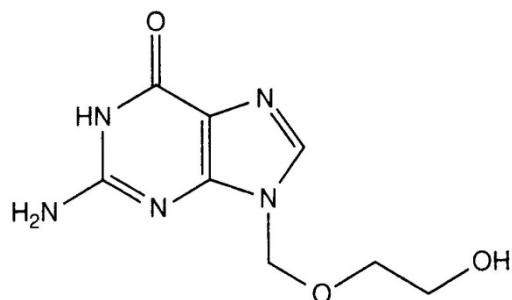
Tabulettae orales

Orální tablety neboli tablety působící v dutině ústní

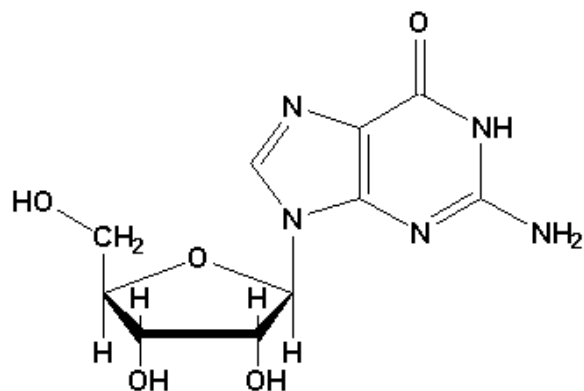
Tyto tablety nejsou obalené. Léčivá látka se vstřebává okamžitě po kontaktu se sliznicí dutiny ústní. Jsou určeny k lokálnímu anebo celkovému účinku. (8)

Dále známe tablety rektální a vaginální, jejich bližší specifikaci upřesňuje Český Lékopis 2009.

2.1.3 Aciklovir



Obr.1 Aciklovir (9)



Guanosine

Obr.2(10)

Aciklovir je acyklický analog guanosinu. Je to téměř bílý krystalický prášek, těžce rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v dimethylsulfoxidu, velmi těžce rozpustný v lihu 96%. Rozpouští se ve zředěných roztocích minerálních kyselin a alkalických hydroxidů. Chemický název je 2-amino-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,9-dihydro-6*H*-purin-6-on. Většinou se vyrábí jako sodná sůl. (11)

Aciklovir je antivirotikum, léčivo používané při léčbě virových onemocnění. V praxi se můžeme setkat s tabletami nebo mastí, obchodní název registrovaný v ČR je Zovirax a Herpesin, obojí v síle 200mg, 400mg, 800mg. Aciklovir je vysoce účinný zejména proti virům způsobujícím opary (herpes simplex typu 1 a 2) a virům vyvolávajícím plané neštovice (varicella) a pásový opar (herpes zoster). Působí na infikované buňky a zastavuje množení viru. Přípravek Herpesin se předepisuje při léčbě kožních a slizničních forem infekcí vyvolaných virem herpes simplex I a II, k prevenci infekcí způsobených virem herpes simplex

u pacientů se sníženou imunitní odpovědí, k léčbě infekcí způsobených virem varicella zoster, k léčbě pacientů s výrazně oslabeným imunitním systémem, zvláště u pokročilých stádií onemocnění AIDS nebo u pacientů po transplantaci kostní dřeně. Přípravek je určen pro použití u dospělých i u dětí. (12)

Aciklovir je účinný proti většině druhů v rodině herpesvirus.

- Herpes simplex virus typu I (HSV-1)
- Herpes simplex virus typu II (HSV-2)
- Varicella zoster virus (VZV)
- Epstein-Barrové (EBV)
- Cytomegalovirus (CMV)

Jeho účinek spočívá v tom, že je přeměněn virovou thymidinkinázou na aciklovir monofosfát, který je pak převeden kinázami hostitelské buňky na aciklovir trifosfát (ACV-TP). ACV-TP kompetitivně inhibuje a inaktivuje DNA polymerázy a začleňuje se do řetězce virové DNA. (13)

Rezistence vůči acikloviru je vzácná, ale je častější u pacientů po transplantaci a se syndromem získané imunodeficience v důsledku infekce HIV. Mechanismus rezistence u HSV je nedostatek nebo mutace virové thymidinkinázy nebo DNA polymerázy a změny citlivosti substrátu. (13)

Farmakokinetika

Aciklovir je špatně rozpustný ve vodě a má nízkou perorální biologickou dostupnost (15-30%). Pokud je potřeba dosáhnout vysoké koncentrace podáváme aciklovir intravenózně. Po perorálním podání dosáhneme maximální plazmatické koncentrace po 1-2 hodinách. Vazba na proteiny může dosahovat až 33%. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) je u dětí a dospělých přibližně 3h. (13)

Je dostatečně selektivní a má nízkou cytotoxicitu. Základem pro syntézu byly nukleosidy izolovány z houby *Cryptotethya Crypta*. (14)

2.2 Mechanická odolnost tablet

2.2.1 Pevnost tablet

Pevnost tablet je lékopisná zkouška. Měří se drtící síla, která je zapotřebí k rozdrcení tablety. Používá se přístroj, který se skládá ze dvou čelistí jdoucích proti sobě, mezi které se vkládá tableta předepsané poloze, dle tvaru, dělicí rýhy a značení. Přístroj měří drtící sílu v newtonech (N) a je potřeba jej pravidelně kalibrovat. Zaznamenáme průměrnou, minimální a maximální hodnotu naměřené síly v newtonech. Zapišeme typ použitého přístroje a způsob orientace tablet. (15)

Radiální pevnost.

Jednotkou je megapaskal (MPa)

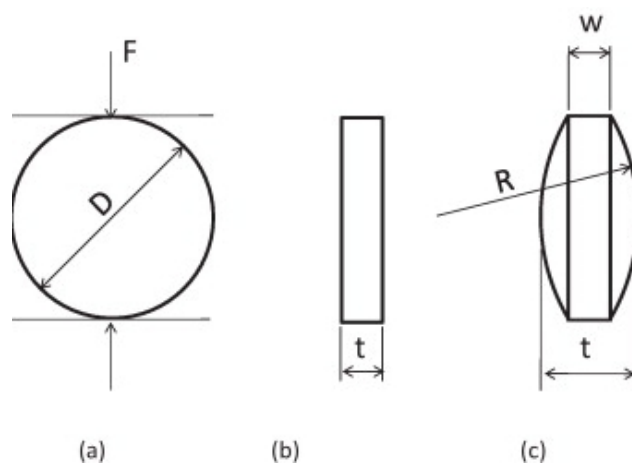
$$\sigma_d = \frac{2F}{\pi Dt}$$

σ_d je radiální pevnost

F je drtící síla

D je průměr tablety

t je výška



Obr. 3 (15)

Obr. 1..

Schéma diametrálního kompresního testu tenkých plochých kotoučů: (a) kulatá tablety, (b) boční pohled na kulaté tablety s plochým čelem, (c) boční pohled na kulaté a vypouklé tablety

Farmaceutické tablety jsou vyráběny lisováním práškové směsi do formy. Tablety by měly být dostatečně silná, aby udržela pohromadě během operací po zhutnění, balení, skladování a používání. Pevnost tablety závisí na hustotě tabletoviny, která roste se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Pevnost tablet je úzce spojena s jejich kvalitou. (16)

2.2.2 Oděr neobalených tablet

Oděr znamená poškození neobalených tablet mechanickým namáháním za blíže určených podmínek, při kterém jsou vystaveny vzájemnému odírání, nárazům a pádům, které může vyvolat narušování jejich povrchu, lámání nebo štěpení tablet. Zkouška se dle lékopisu provádí v takzvaném bubínku s přepážkou. Bubínek se otáčí rychlostí 25 ± 1 otáčka za min. Počet zkoušených tablet závisí na hmotnosti jedné tablety, do 650 mg se zkouší 20 tablet. Používá se bubínek, o vnitřním průměru v přibližně 283 mm až 291 mm a hloubce v rozmezí 36 mm až 40 mm. Je vyrobený z průhledného plastu s hladkým vnitřním povrchem, který zabraňuje vzniku statické elektřiny. (17)

Nejprve se z tablet odstraní jemný prach kartáčkem nebo profouknutím tlakovým vzduchem na sítu č. 1000. Následně se tablety přesně zváží, umístí do bubínku a spustí se otáčení. Po 100 otáčkách bubínku se tablety vyjmou a odstraní se z nich volný prach. Pokud nezaznamenáme žádná rozbitou nebo rozlomenou tabletu, zváží se s přesností na miligramy. Většinou stačí zkoušku provést jednou. Pokud je úbytek hmotnosti tablet větší než 1%, opakuje se zkouška dvakrát a zprůměrují se výsledky ze všech tří zkoušek. Úbytek hmotnosti zkoušených tablet musí být maximálně do 1 %. (17)

2.2.3 Vliv lisovací síly na pevnost tablety

Lisované tablety jsou nejčastěji používané lékové formy. Většinou jsou připraveny lisováním směsi prášků nebo granulí v uzavřeném prostoru. Využívá se různých lisovacích sil. Z tohoto důvodu je proces zhutnění důležitým faktorem, který obecně určuje kvalitu tablet. Lisovací síla působící v průběhu lisování tablet má přímý vliv na vlastnosti tablety jako je vzhled, doba rozpadu, disoluce, fyzikální parametry a relaxace tablety. (18)

Relaxace tablety má podstatný vliv na důležité parametry jako je průměr, pevnost, oděr, doba rozpadu, disoluce. Zejména při dlouhodobém skladování může ovlivnit stabilitu pevných lékových forem. Relaxace je doprovázena výměnou tepelné energie s okolním prostředím. (18)

Obecně je známo, že lisovací síla (CF) ovlivňuje vlastnosti tablety. Zvýšení CF vede ke zvýšení pevnosti tablet a zároveň se prodlužuje doba rozpadu. Jako příklad můžeme uvést tabletu o průměru 8 mm. Pětinásobný nárůst lisovací síly na 4,9 kN způsobilo přibližně jedenáctinásobné zvýšení pevnosti v tahu až na 23 kg / cm² a 2,4 násobnému zvýšení doby rozpadu tablet. Zvýšení lisovací síly vedlo ke snížení pórovitosti na 16%. Podobnou studii se v roce 2002 zabývali vědci (18), kteří zkoumali vliv lisovací síly na tabletě o průměru 10 mm. Tableta vykazala přibližně pětinásobné zvýšení pevnosti (71 N), když se lisovací síla zvýšil 2,5 krát až na 10 kN. Zvýšená pevnost způsobila delší čas rozpadu. (18)

Studie vlivu lisovací síly na pevnost tablet, pórovitost a dobu rozpadu byly provedeny převážně pro tablety průměrů v rozmezí 8 až 11 mm. U větší průměru tablet okolo 25 mm dvojnásobné zvýšení lisovací síly způsobilo pětinásobný nárůst pevnosti na 130 N. (18)

2.2.4 Vliv rychlosti lisování na pevnost tablet

Při každém experimentu je rychlost trnu předepsaná. Trn prochází otvorem matrice, která je naplněna tabletovinou. Jak trn klesá, tabletovina se zhutňuje a energie, která vzniká lisovací silou, se ukládá do vazeb mezi částicemi tabletoviny. Při nízkých rychlostech je matrice zcela vyplněna. Pokud se rychlost zvýší, pak se matrice nestačí zcela naplnit a hmotnost tabletoviny v matici klesá. Maximální rychlost trnu, při které je matrice zcela naplněna práškem se označuje jako "kritická rychlost". Kritická rychlost je závislá na vlastnostech prášku. (19)

Při zkoušení se používá směs tabletoviny s placebem (složené např. z laktózy, mikrokrytalické celulózy, kroskarmelózy sodíku a stearátu hořečnatého). Zjišťoval se vhodný poměr lisovací rychlosti a cílové hmotnosti tablety. (19)

2.3 Lisování tablet

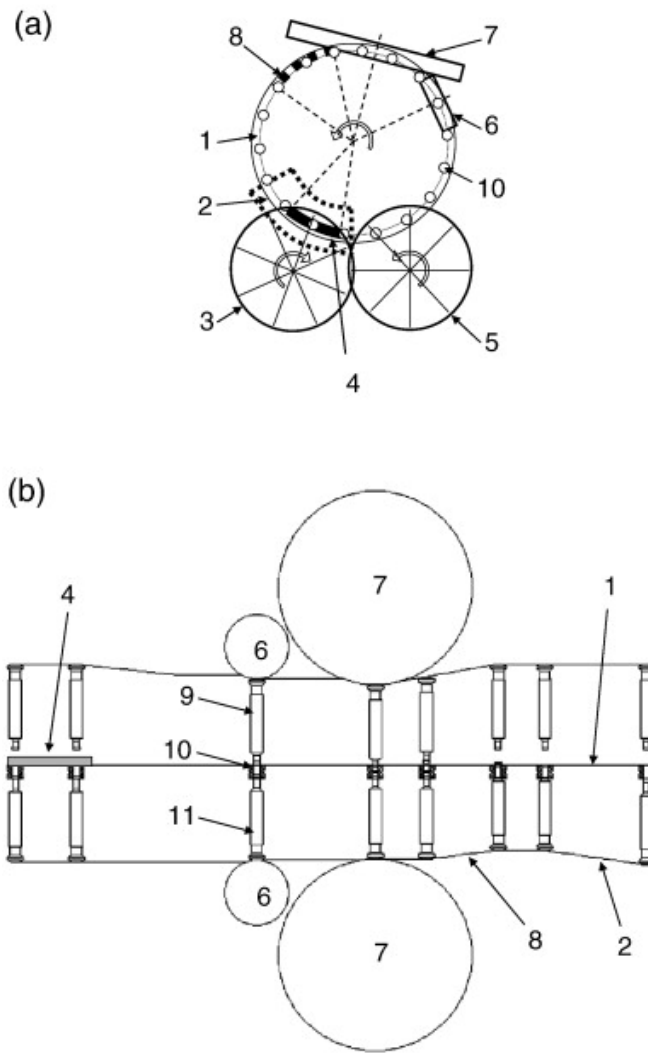
2.3.1 Rotační tabletovací lis

Tento typ lisu se skládá z rotoru a statoru. Rotor s maticemi se pohybuje a stator naplňuje matrice tabletovinou. Je zde charakteristické, že tablety se lisují z obou stran. Tabletou vylisují lisovací kotouče, které jdou ze spodní a vrchní strany proti sobě. Tabletou vysune dolní vřetenem s trnem. Přidané kluzné látky zabraňují, aby se vylisovaná tableta přilepila k trnu. Zabezpečují jakost konečného výrobku. Je zde kladen velký důraz na dodržení správné výrobní praxe (SVP). Zkonstruovány musí být dle charakteru používaných látek. Před uvedením do provozu se ověřuje instalační a operační kvalifikace. Je nutné pravidelně kontrolovat stav z důvodu zajištění jakosti a bezpečnosti výsledného produktu. Za přesné a správné nastavení přístroje při procesu zodpovídá kvalifikovaný personál. Dalším přístrojům, zejména těm, které zajišťují čistotu vzduchu a vody, je věnováno neméně pozornosti. Jejich porucha by na výrobu sterilních lékových forem měla fatální následky. Inspektorát SVP provádí pravidelné kontroly. (20)

Tablety představují nejčastější lékovou formu. Jsou vyráběny lisováním tabletoviny v matici. Po tomto procesu se tablety přesouvají k dalším operacím po lisování. Je důležité, aby při další manipulaci zůstala stále zachována biologická dostupnost (rozpad, disoluce) a mechanická integrita. Konečné vlastnosti tablet závisí na výběru jednotlivých pomocných látek používaných již při výrobě tabletoviny. Nemalým vlivem se dále podílí způsob míchání prášku a aglomerační procesy. A nakonec také nastavení a výběr procesních parametrů tabletovacího lisu. Tablety jsou sériově vyráběné s použitím vysokorychlostních rotačních lisů. (21)

2.3.2 Mechanismus lisování

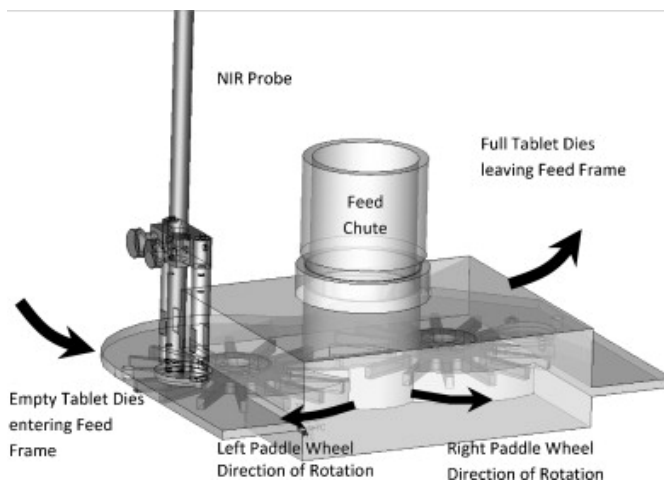
- 1) Plnicí konstrukce nasype prášek do matrice
- 2) Pre-kompresní a hlavní kompresní válce lisují prášek do tablet
- 3) Tableta je vysunuta z matrice (21)



Obr.4

Rotační lis a)pohled shora b)pohled z profilu

1)lisovací stůl s maticemi, 2)plnění tabletovinou,3)podávací kotouč s lopatkami, 4)lisovací forma, 5)odměřující kolo s lopatkami, 6)pre-kompresní válec, 7)hlavní kompresní válec, 8)kotouč vysunující vylisovanou tabletu, 9)vřeteno horního trnu, 10)matrice, 11)vřeteno dolního trnu (22)



Obr.5 Rotační tabletovací lis (23)

2.3.3 Rovnice lisování

Rovnice podle Walkera (24)

$$\frac{V}{V_{MAX}} = -k_1 \log P + B_1$$

V je objem tabletoviny

V_{MAX} je objem tabletoviny při maximální lisovací síle

P je lisovací síla

k_1, B_1 jsou konstanty (24)

Heckelova rovnice (24)

Heckelova rovnice se zakládá na vztahu mezi zhuštěním tabletoviny a lisovací silou. Dělí lisovací proces na tři části. První je fáze předlisování, kdy se vytlačí vzduch a povrchy částic se dostanou do přímého kontaktu. Následuje fáze elastické deformace, při které se zvyšuje elastická energie. Jako poslední přichází na řadu fáze plastické deformace. Lisovací síla vzroste, tabletovina se zahušťuje a energie vložená do procesu lisování se ukládá do vazeb, které se tvoří mezi částicemi. Při nízkém tlaku se většinou objevuje zakřivení, které si vysvětlujeme přeskupováním částic. Jakmile tlak stoupne, rovnice je lineární. (24)

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A$$

D je relativní hustota

A popisuje fázi předlisování

K je rychlost redukce objemu tabletoviny

P je lisovací síla (24)

Kawakitova rovnice (25)

Rovnice je zobrazena v lineární podobě. Nejčastěji se s ní setkáváme při hodnocení prášků velkým obsahem vzduchu. Kawakitův model popisuje vztah mezi použitou lisovací silou a mírou zmenšení objemu. (25)

V rovnici nepočítáme s hustotou částic, ale s relativní změnou objemu.

$$\frac{Pa}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{Pa}{a} \quad (26)$$

$$C = \left(\frac{V_0 - V}{V_0} \right) \quad (26)$$

P je lisovací síla

C je relativní objemová redukce

A, b jsou konstanty

V_0 počáteční zdánlivý objem prášku (26)

Rovnice dle Cooper-Eatona (27)

Je to dvouexponenciální rovnice, která byla zkonstruována pro hodnocení keramického materiálu, který má však odlišné vlastnosti od prášků, které lisujeme při výrobě léčiv. Podle Eatona a Coopera probíhá lisování naplňováním dvou odlišných systémů prostoru mezi částicemi prášku. Rozdíly můžeme pozorovat především ve tvaru a v odlišné deformovatelnosti částic. (27)

$$V^* = \frac{(V_0 - V)}{(V_0 - V_\infty)} = a_1 \exp\left(\frac{-K_1}{P}\right) + a_2 \exp\left(\frac{-K_2}{P}\right) + y_0 \quad (28)$$

V_0 je počáteční objem,

V_∞ je objem při nekonečném tlaku,

a_1 je objem, který vyplňuje prostory mezi jednotlivými částicemi (interpartikulární)

a_2 je objem, který vyplňuje prostory uvnitř částic (intrapartikulární)

a_1, a_2 vyjadřují teoretická maxima zahuštění

K_1, K_2 jsou rychlostní konstanty

y_0 je objem lisovaného prášku při max. lisovací síle (28)

3. Experimentální část

3.1 Použité pomocné látky

Vedle použité léčivé látky, která tvoří přibližně 20% hmotnosti tablet, jsou pro kompaktnost tablety, stabilitu a jakost neméně důležité také látky pomocné. Ty mimo jiné ovlivňují také vlastnosti tabletoviny již před vylisováním a uvolňování účinné látky po aplikaci pevné lékové formy do organismu.

Pregelatinizovaný škrob

Škroby obvykle získáváme z kukuřice nebo z brambor. Ve farmaceutickém průmyslu mají celou řadu využití. Například jako pomocné látky, rozvolňovadla a kluzné látky nebo jako pojivo. Rozvolňovadla umožňují tabletám rozpad na menší fragmenty (rozpuštění). Léčivo je uvolněno z lékové formy a připraveno pro absorpci. Škroby rychle absorbují vodu, což také napomáhá rozpadu tablet. (29)

Laktóza monohdrát

Je to disacharid získaný z kravského mléka. Skládá se z jednotky galaktózy a glukózy. Známe jeho dvě krystalické formy alfa (α) a beta (β), ale může být také amorfní. Plní funkci plniva a v případě přímého lisování také pojiva. Pokud jsou částice krystalického monohdrátu α -laktózy větší než 150 μm , mají velmi dobrou sypnost, ale špatnou lisovatelnost. U menších částic je naopak sypnost špatná a lisovatelnou dobrá. Proto se nyní tato forma laktózy upravuje sprejovým sušením. Tím se vytvoří sférické agregáty s výbornou sypností. (30)

Mikrokrystalická celuloza

Získává se částečnou hydrolyzou celulózy minerálními kyselinami, poté se suší sprejovým sušením. Částice této celulosy mají velký povrch a jsou pórovité. Částice jsou velké 20-200 μm . Mikrokrystalická celuloza je prakticky nerozpustná ve vodě. Využívá se jako suché i vlhké pojivo. (31)

Avicel PH je původním typem mikrokrystalické celulosy. Přidává se jako pojivo při výrobě tablet, plnivo, rozvolňovadlo i jako suché mazadlo. Zadržuje a dodává vodu vlhké mase a toho se využívá při výrobě pelet. Další obchodní názvy mikrokrystalické celulosy jsou Ceolus, Emcocel, Vivapur. (31)

Oxid křemičitý koloidní bezvodý

AEROSIL oxid křemičitý koloidní bezvodý se používá jako kluzné činidlo pro zlepšení toku prášků násypkou. Částice oxidu křemičitého obalí částice pomocné a účinné látky. Snižuje van der Waalsovy síly mezi nimi. Pomáhá absorbovat vlhkost. Zabraňuje spékání prášků a shlukování částic. Zlepšuje dávkování prášku do matrice. Umožňuje, aby prášek volně proudil, množství nasypného prášku je pokaždé stejné. Uplatňuje se také jako rozvolňovač, což v konečném důsledku způsobuje větší propustnost tablety.(32)

Magnesium-stearát

Je to směs hořčnatých solí převážně kyseliny stearové ($C_{18}H_{36}O_2$, Mr 284,48) a kyseliny palmitové ($C_{16}H_{32}O_2$, Mr 256,43). Tento bílý prášek je mastný na omak a nerozpustný ve vodě. Využívá se jako odpeňovací přísada, stabilizátor, protispékavá látka a nejčastěji jako plnidlo při výrobě tablet. (33)

Granulační roztok

Povidon 25

Je to bílý až světle žlutý hygroskopický amorfni prášek, rozpustný ve vodě a jiných polárních rozpouštědlech. Používá se jako pojivo v mnoha léčivých přípravcích vyráběných ve formě tablet. (34)

3.2 Přístroje a zařízení

Tabletovací zařízení Kilian Synthesis 700, Cologne, Německo (35)

Schleuniger Tablet Tester 8M, Dr.Schleuniger® Pharmathron Solothurn, Švýcarsko

Analytických váhy-HR-120, A&D Company, Tokio, Japonsko

3.3 Postup práce

3.3.1 Výroba tablet

Průběh lisování a nastavení lisovacího zařízení ovlivňuje konečnou kvalitu tablety. Během lisování tablet se měnila lisovací síla a rychlost lisování. To mělo za následek odlišnou pevnost u zdánlivě stejných tablet. Tablety byly vylisovány a dodány firmou Teva k vlastnímu hodnocení.

Tablety acikloviru se lisovaly při 4 rychlostech. Během každé rychlosti se postupně měnilo 6 lisovacích sil. Celkem vzniklo 24 typů tablet a z každé sady jsem měla odebraných 40 ks vzorových tablet, které jsem následně testovala v laboratoři na katedře farmaceutické technologie FaF v Hradci Králové. Použito bylo téměř 2000 tablet. Můj experiment spočíval ve zvážení, přeměření a zjištění pevnosti zvláště u každé tablety.

3.3.2 Stanovení pevnosti

Pevnost tablet je významná fyzikální veličina. Ovlivňuje dobu, za kterou se pevná léková forma rozpustí a léčivá látka se začne absorbovat. Pevnost stanovujeme vždy v souladu s aktuálním vydáním Českého Lékopisu.

Změřila jsem ji na přístroji, který tvoří dvě ploché, rovné čelisti jdoucí proti sobě. Tabletou jsem pokládala tak, aby její podélná osa byla kolmicí k ploše čelisti. Jedna z čelistí se pohybuje proti druhé, vytváří tlak na tabletu a ta při vyvinutém dostatečném tlaku praská a láme se. Naměřená síla se zobrazí na displeji. Při měření je každá z tablet orientována vždy identicky vzhledem k působící síle. Před každým měřením odstraníme všechny zbytky rozdrčených tablet z čelistí i z prostoru mezi nimi. Zkouškou jsem zjistila průměr tablety a její odolnost vůči rozdrčení. Měřila se síla v jednotce newton (N) potřebná k rozdrčení tablety. Poté jsem si tabulky s údaji vyhodnotila a výsledky vynesla do grafu.

3.3.3 Popis metody pro stanovení optimální lisovací síly a rychlosti lisování tablet

Naměřené hodnoty jsem zapsala do tabulky a vyhodnotila dle statistických metod. Hledala jsem takovou lisovací sílu, která vylisuje tabletu o požadované pevnosti od 59N do 98 N. Optimální lisovací sílu určíme podle funkcí MIN a MAX. Jelikož víme, že hraniční hodnoty jsou 59 N a 98 N, nastavila jsem parametry rovnice tak, aby se filtrovaly pouze požadované hodnoty. Pro lepší přehlednost jsem znázornila výsledky tabulek do grafů. Vhodnou lisovací sílu ověříme vypočítaným průměrem pevností a relativní směrodatnou odchylkou. Čím menší rozptyl pevností u jedné lisovací síly, tím lépe. (36)

Rychlost lisování jsem hledala takovou, při které se za hodinu vylisuje co nejvíce tablet, které budou současně splňovat vysoké nároky na požadované parametry. Velikost tablet a lisovací síla, mají podle regresních rovnic vliv na pevnost tablet. (36)

Negativní regresní koeficient proměnné X (průměr tablet) znamená pokles pevnosti s nárůstem průměru tablet. Pozitivní regresní koeficient proměnné X (lisovací síla) ukazuje, že zvýšení lisovací síly vede ke zvýšení pevnosti. Pozitivní regresní koeficient pro X (průměr tablety) znamená, že pevnost (Y) se snižuje s rostoucím průměrem tablet na minimum, zatímco záporné znaménko pozorováno u X (lisovací síla), znamená zvýšení pevnosti tablety (Y). Čím vyšší je lisovací síla a velikost tablet, tím vyšší je pevnost tablet. Přesnost daných modelů rovnic byla ověřena pomocí R^2 což je hodnota spolehlivosti. (36)

Pozitivní regresní koeficient pro kvadratický termín X_1^2 znamená, že pevnost (Y1) se snižuje s rostoucím průměrem tablet na minimum. (36)

3.3.4 Statistické metody

Korelační analýza

Hodnotí vzájemné vztahy pomocí různých měr závislosti, většinou pomocí různých korelačních koeficientů. Nejčastější mírou těsnosti vztahu dvou spojitých znaků je Pearsonův korelační koeficient. Je mírou linearitu vztahu (jak těsně se body přibližují k přímce). Pearsonův korelační koeficient se často označuje písmenem r . Pro hodnoty r platí: $-1 \leq r \leq 1$. Hodnoty ± 1 nabývá tehdy, když veličiny jsou absolutně závislé, tzn., pokud sestrojíme bodový graf dvojice zkoumaných veličin, všechny body se vyskytují na přímce. Pokud $r = 0$

(nebo se blíží k nule), veličiny jsou nezávislé. Kladné hodnoty korelačního koeficientu znamenají pozitivní závislost, obě veličiny společně rostou nebo klesají. Záporné hodnoty korelačního koeficientu znamenají negativní závislost, jedna veličina roste, druhá klesá. Míru závislosti podle absolutní hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu obvykle popisujeme:

0,1 – 0,3 korelace slabá

0,4 – 0,6 korelace střední

0,7 – 0,8 korelace silná

nad 0,9 korelace velmi silná. (37)

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (38)$$

Sečtením čtverců ve jmenovateli $n-1$ dostaneme násobek výběrových rozptylů. Často se využívá jednodušší vyjádření Pearsonova korelačního koeficientu.

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x s_y}$$

kde s_x je směrodatná odchylka proměnné X,

s_y směrodatná odchylka proměnné Y

s_{xy} tzv. kovariance proměnných X a Y (38)

Hodnocení kvality nalezeného řešení.

Hodnota spolehlivosti je koeficient determinace R^2 . Udává procento, jakým je rozptyl hodnot závisle proměnné veličiny Y vysvětlen změnami hodnot nezávisle proměnné veličiny X . Koeficient nabývá hodnot od 0 do 1. Čím je vyšší, tím více je nalezený model ideální. V případě lineární regrese se koeficient determinace rovná druhé mocnině Pearsonova korelačního koeficientu. (37)

Směrodatná odchylka

Směrodatná odchylka vyjadřuje rozptyl hodnot kolem střední hodnoty, tj. vypovídá o tom, jak se hodnoty od této střední hodnoty liší, resp. jak jako moc jsou hodnoty rozptýleny či odchýleny od průměru hodnot. Jednotkou je newton (N).

Obecně se vypočítá dle vzorce: (39)

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}},$$

kde x_i je hodnota i -tého pozorování, n je počet pozorování a \bar{x} je průměrná hodnota všech pozorování. (39)

Relativní směrodatná odchylka (40)

$$RSD = \frac{s}{\bar{x}}$$

Relativní směrodatnou odchylku (RSD) získáme vydělením směrodatné odchylky průměrným výsledkem všech měření. Pokud tuto hodnotu vynásobíme stem, dostaneme procentuální výsledek. (40)

RSD dává lepší představu o variabilitě (kolísání hodnot znaku kolem aritmetického průměru) než směrodatná odchylka, neboť je zřejmé, že mají-li směrodatné odchylky pro dva výběry stejnou číselnou hodnotu, např. 5, a průměry jsou výrazně odlišné, např. 20 a 200, bude variabilita hodnot u výběru s průměrem 20 hrát mnohem významnější roli (RSD = 25%) než u druhého souboru (RSD = 2,5%). (40)

4. Tabulky a grafy

4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

SD směrodatná odchylka

RSD relativní směrodatná odchylka

MIN LL ($\alpha=0,05$) spodní hranice přijatelné odchylky od průměrné hodnoty

MAX LL ($\alpha=0,05$) horní hranice přijatelné odchylky od průměrné hodnoty

RANGE rozsah

MIN nejnižší naměřená hodnota

MAX nejvyšší naměřená hodnota

$t_{0,05}$ pravděpodobnost

$t*SD90\%$ (+/- 5%) pravděpodobnost zohledňující směrodatnou odchylku

T1 MIN limit pro nejnižší požadovanou hodnotu

T1 MAX limit pro nejvyšší požadovanou hodnotu

T2 MIN limit pro T1 MIN

T2 MAX limit pro T1 MAX

4.2 Tabulky

Tab.1 ACIKLOVIR tablety 400 mg
LISOVACÍ RYCHLOST: 100 000tbl./h

Strana	Lisovací tlak(kN)	Pevnost								Hmotnost					Velikost	
		LL ($\alpha=0,05$)	Průměrná pevnost(N)	UL ($\alpha=0,05$)	RSD %	SD(N)	Min(N)	Max(N)	CL 90%(+/-)	Průměr. hmotnost (g)	RSD %	Min	Max	CL 90%(+/-)	Průměrná velikost (mm)	RSD %
A	4	34,76	38,73	42,69	6,08	2,35	32	43	3,96	0,4984	0,500	0,491	0,5049	0,0042	5,49	0,15
A	6	58,80	64,10	69,40	4,91	3,14	56	70	5,30	0,4988	0,477	0,494	0,5033	0,0040	5,25	0,20
A	8	80,70	87,13	93,55	4,37	3,81	77	94	6,42	0,4994	0,517	0,493	0,5041	0,0043	5,10	0,20
A	10	101,02	112,48	123,93	6,05	6,80	79	121	11,46	0,4996	0,575	0,494	0,5111	0,0048	4,98	0,25
A	12	121,89	131,78	141,66	4,45	5,87	115	145	9,89	0,4986	0,449	0,495	0,5044	0,0038	4,92	0,26
A	14	127,37	146,48	165,58	7,74	11,34	95	163	19,11	0,4985	0,520	0,491	0,5037	0,0044	4,86	0,30

Strana	Lisovací tlak(kN)	Pevnost								Hmotnost					Velikost	
		LL ($\alpha=0,05$)	Průměrná pevnost(N)	UL ($\alpha=0,05$)	RSD %	SD(N)	Min(N)	Max(N)	CL 90%(+/-)	Průměr. hmotnost (g)	RSD %	Min	Max	CL 90%(+/-)	Průměrná velikost (mm)	RSD %
B	4	35,93	39,40	42,87	5,23	2,06	35	45	3,47	0,4982	0,463	0,493	0,5020	0,0039	5,45	0,19
B	6	58,45	64,63	70,80	5,67	3,66	57	73	6,17	0,4982	0,497	0,493	0,5032	0,0042	5,25	0,14
B	8	85,79	93,00	100,21	4,60	4,28	84	103	7,21	0,4989	0,461	0,494	0,5043	0,0039	5,09	0,26
B	10	107,64	115,00	122,36	3,80	4,37	107	126	7,36	0,4984	0,432	0,494	0,5031	0,0036	4,98	0,21
B	12	126,21	136,98	147,74	4,66	6,39	122	148	10,76	0,4984	0,501	0,492	0,5020	0,0042	4,92	0,59
B	14	149,94	158,55	167,16	3,22	5,11	148	169	8,61	0,4992	0,391	0,495	0,5035	0,0033	4,85	0,26

Tab.2 ACIKLOVIR 400 mg, rychlost 100 000 tbl./h,
Strana A

Lisovací síla (kN)	4	6	8	10	12	14
	41	67	88	79	129	95
	40	66	90	109	127	146
	41	62	88	119	130	146
	37	59	86	113	141	154
	41	65	87	113	134	147
	38	64	84	116	138	152
	43	63	86	115	135	141
	39	69	91	118	126	148
	40	61	83	117	115	148
	41	67	88	114	132	144
	38	56	81	114	121	143
	40	65	85	112	130	156
	38	68	91	111	130	148
	38	65	91	119	125	151
	33	62	77	105	138	151
	36	62	86	113	145	143
	39	65	90	118	131	163
	40	65	84	121	136	157
	42	59	86	109	140	154
	36	65	87	115	131	139
	36	63	94	107	133	150
	38	60	86	115	133	154
	39	61	89	109	132	142
	37	62	87	112	125	153
	38	70	90	116	133	149
	40	63	92	120	142	153
	39	63	90	115	126	144
	39	61	87	116	133	151
	37	70	82	114	133	119
	38	68	89	110	128	151
	40	65	86	117	133	129
	41	63	81	107	132	154
	42	62	90	106	136	149
	35	64	82	115	122	156
	38	67	93	112	130	148
	32	70	88	108	132	149
	40	64	82	116	128	151
	38	65	93	106	134	136
	39	64	84	116	138	148
	42	64	91	112	134	147
Průměr (N)	39	64	87	112	132	146

Pevnost (N)

Tab.3 ACIKLOVIR 400 mg, rychlost 100 000 tbl./h,
Strana B

Lisovací síla (kN)	4	6	8	10	12	14
	36	66	89	122	137	162
	40	57	93	114	135	169
	40	67	92	114	138	162
	39	68	99	126	139	150
	38	62	96	123	135	164
	38	67	93	113	137	161
	40	60	97	111	137	155
	38	65	92	116	123	148
	39	71	96	110	126	166
	38	73	87	113	139	154
	39	63	97	113	143	152
	41	60	96	114	140	152
	36	62	91	117	125	154
	41	70	88	115	146	158
	41	70	97	107	134	162
	35	66	91	114	140	153
	40	61	87	119	141	158
	41	66	99	116	146	164
	38	64	97	116	133	152
	40	64	95	116	142	160
	40	63	91	118	146	155
	39	64	84	118	134	167
	39	65	95	111	133	164
	41	57	92	110	129	159
	41	62	99	113	137	162
	38	66	96	107	148	162
	41	67	96	111	133	153
	37	64	91	121	139	161
	43	60	88	110	141	160
	40	65	103	119	145	158
	41	65	89	114	135	160
	45	63	95	116	147	153
	37	63	91	116	140	156
	39	63	96	114	134	166
	35	64	91	122	122	159
	39	60	96	112	132	162
	41	69	91	107	134	160
	41	64	92	118	144	161
	39	70	85	118	136	151
	42	69	87	116	134	157
Průměr	39	65	93	115	137	159

Pevnost (N)

Tab.4 ACIKLOVIR tablety

400mg

LISOVACÍ RYCHLOST: 200 000tbl./h

Strana	Lisovací síla(kN)	Pevnost								Hmotnost					Velikost	
		LL ($\alpha=0,05$)	Průměr. Pevnost (N)	UL ($\alpha=0,05$)	RSD %	SD(N)	Min (N)	Max (N)	CL 90%(+/-)	Průměrná Hmotnost (g)	RSD %	Min (N)	Max (N)	CL 90%(+/-)	Průměrná velikost (mm)	RSD %
A	4	33,55	37,95	7,51	6,88	2,61	33,00	42,00	4,40	0,497	0,63	0,49	0,50	0,0053	5,48	0,14
A	6	53,24	58,85	6,22	5,66	3,33	53,00	65,00	5,61	0,497	0,56	0,49	0,50	0,0047	5,27	0,13
A	8	77,79	84,65	5,45	4,81	4,07	77,00	92,00	6,86	0,498	0,63	0,49	0,50	0,0053	5,11	0,17
A	10	101,64	109,05	4,46	4,03	4,40	99,00	119,00	7,41	0,498	0,43	0,49	0,50	0,0036	5,00	0,11
A	12	121,43	130,30	4,55	4,04	5,26	119,00	140,00	8,87	0,498	0,51	0,49	0,50	0,0043	4,92	0,23
A	14	131,47	143,35	5,44	4,92	7,05	126,00	153,00	11,88	0,497	0,52	0,49	0,50	0,0044	4,86	0,39

Strana	Lisovací síla(kN)	Pevnost								Hmotnost					Velikost	
		LL ($\alpha=0,05$)	Průměr. pevnost (N)	UL ($\alpha=0,05$)	RSD %	SD(N)	Min (N)	Max (N)	CL 90%(+/-)	Průměrná hmotnost (g)	RSD %	Min (N)	Max (N)	CL 90%(+/-)	Průměrná velikost (mm)	RSD %
B	4	31,60	35,73	39,85	6,86	2,45	31,00	41,00	4,13	0,498	0,60	0,49	0,50	0,0050	5,52	0,18
B	6	57,71	62,78	67,84	4,79	3,01	57,00	71,00	5,07	0,498	0,52	0,49	0,51	0,0044	5,27	0,12
B	8	80,33	87,08	93,82	4,60	4,00	79,00	98,00	6,74	0,497	0,63	0,49	0,51	0,0052	5,11	0,17
B	10	101,83	110,45	119,07	4,63	5,12	97,00	121,00	8,62	0,497	0,62	0,49	0,50	0,0052	4,99	0,21
B	12	122,50	132,25	142,00	4,37	5,79	122,00	148,00	9,75	0,498	0,67	0,49	0,51	0,0056	4,91	0,36
B	14	130,35	145,38	160,40	6,14	8,92	127,00	164,00	15,03	0,496	0,85	0,49	0,50	0,0071	4,84	0,42

Tab. 5 ACIKLOVIR 400 mg, rychlost 200 000 tbl./h, strana A

Lisovací síla (kN)	4	6	8	10	12	14
	37	60	85	111	121	146
	35	64	81	114	137	133
	39	53	88	118	136	135
	40	58	86	112	128	145
	35	59	81	110	139	149
	37	55	78	100	132	148
	36	59	86	114	126	144
	41	56	87	105	135	150
	40	54	80	112	132	140
	41	55	91	109	128	146
	37	53	82	107	133	145
	42	53	84	109	134	146
	34	53	85	107	122	144
	39	61	88	99	131	138
	42	63	88	105	119	153
	41	61	85	115	133	148
	33	55	82	112	130	146
	38	62	78	104	124	151
	34	61	85	110	138	146
	36	59	86	109	132	129
	37	60	92	108	123	148
	35	57	91	106	128	150
	35	60	90	106	124	149
	38	61	81	110	135	146
	41	60	85	114	137	142
	41	60	89	107	127	142
	36	65	80	107	124	147
	38	62	83	119	130	143
	37	61	86	111	126	130
	33	59	86	108	140	139
	39	62	92	106	128	152
	38	55	77	112	131	138
	36	59	83	111	130	126
	40	59	80	114	128	151
	37	58	82	109	134	146
	38	65	87	103	124	128
	38	57	79	113	135	144
	41	61	83	108	136	151
	41	62	91	104	133	147
	42	57	83	104	129	133
Průměr (N)	38	59	85	109	130	143

Pevnost (N)

Tab. 6 ACIKLOVIR 400 mg, rychlost 200 000 tbl./h, strana B

Lisovací síla (kN)	4	6	8	10	12	14
	38	62	84	111	131	156
	33	59	98	103	143	150
	37	61	91	118	128	153
	41	63	86	104	123	160
	38	65	88	117	132	154
	35	63	98	110	128	153
	33	71	91	105	123	153
	37	57	90	103	131	145
	37	61	91	110	133	133
	35	62	88	112	133	131
	36	63	92	109	132	150
	33	64	84	111	125	151
	35	61	85	112	129	145
	33	70	92	109	135	164
	33	65	83	105	137	141
	37	64	82	110	128	144
	35	61	85	105	137	137
	32	64	88	117	139	152
	31	58	88	115	129	152
	35	63	86	112	148	137
	40	62	84	108	128	147
	35	59	89	115	129	156
	40	63	83	110	131	140
	37	60	88	105	140	139
	36	63	83	97	126	147
	34	65	85	121	123	145
	39	65	87	115	137	142
	35	62	86	107	131	128
	36	59	79	113	137	140
	35	66	90	111	141	141
	37	63	81	110	132	164
	36	59	90	106	122	143
	39	68	86	113	137	148
	32	64	84	115	134	136
	32	67	86	119	136	127
	33	60	84	105	127	147
	38	61	86	113	130	134
	37	63	90	118	135	144
	36	61	87	109	136	140
	38	64	85	110	134	146
Průměr (N)	36	63	87	110	132	145

Pevnost (N)

Tab.7 ACIKLOVIR tablety 400 mg
LISOVACÍ RYCHLOST: 300 000tbl./h

Strana	Lisovací tlak(kN)	Pevnost								Hmotnost					Velikost	
		LL ($\alpha=0,05$)	Průměrná pevnost (N)	UL ($\alpha=0,05$)	RSD %	SD(N)	Min(N)	Max(N)	CL 90%(+/-)	Průměrná hmotnost (g)	RSD %	Min	Max	CL 90%(+/-)	Průměrná velikost (mm)	RSD %
A	4	31,26	34,48	37,69	5,53	1,91	31	38	3,21	0,499	0,50	0,4919	0,5020	0,0042	5,49	0,12
A	6	52,55	57,70	62,85	5,30	3,06	51	63	5,15	0,499	0,48	0,4950	0,5040	0,0040	5,28	0,27
A	8	75,87	82,73	89,58	4,92	4,07	74	90	6,86	0,498	1,29	0,4630	0,5048	0,0108	5,12	0,25
A	10	95,91	105,23	114,54	5,25	5,53	96	118	9,31	0,499	0,64	0,4914	0,5047	0,0054	5,00	0,23
A	12	112,40	126,08	139,75	6,44	8,12	112	146	13,67	0,499	0,72	0,4933	0,5088	0,0061	4,92	0,24
A	14	136,02	146,93	157,83	4,41	6,47	135	167	10,91	0,499	0,66	0,4927	0,5084	0,0055	4,87	0,28

Strana	Lisovací tlak(kN)	Pevnost								Hmotnost					Velikost	
		LL ($\alpha=0,05$)	Průměrná pevnost (N)	UL ($\alpha=0,05$)	RSD %	SD(N)	Min(N)	Max(N)	CL 90%(+/-)	Průměrná hmotnost (g)	RSD %	Min	Max	CL 90%(+/-)	Průměrná velikost (mm)	RSD %
B	4	26,65	31,70	36,75	9,46	3,00	25	42	5,05	0,498	0,72	0,4889	0,5089	0,0061	5,53	0,18
B	6	49,09	58,15	67,21	9,24	5,38	50	71	9,06	0,499	0,79	0,4925	0,5054	0,0066	5,28	0,18
B	8	72,88	83,00	93,12	7,24	6,01	69	100	10,12	0,498	0,73	0,4899	0,5083	0,0062	5,11	0,24
B	10	98,25	109,20	120,15	5,95	6,50	95	122	10,95	0,499	0,65	0,4925	0,5063	0,0054	4,99	0,18
B	12	120,23	131,25	142,27	4,98	6,54	120	145	11,02	0,498	0,75	0,4902	0,5080	0,0063	4,91	0,24
B	14	136,03	147,38	158,72	4,57	6,73	134	163	11,34	0,499	0,64	0,4915	0,5047	0,0054	4,87	0,38

Tab.8 ACIKLOVIR 400 mg, rychlost 300 000 tbl./h, strana A

Lisovací síla (kN)	4	6	8	10	12	14
	37	62	82	110	131	149
	36	59	85	118	131	157
	35	61	75	106	132	148
	36	63	85	105	138	146
	33	65	80	103	122	148
	32	63	88	96	121	147
	35	71	80	110	127	137
	33	57	79	111	117	147
	32	61	85	100	127	142
	33	62	81	103	146	150
	37	63	83	112	141	139
	34	64	81	109	122	143
	31	61	85	100	123	152
	36	70	86	103	136	137
	35	65	87	113	112	152
	33	64	79	97	127	142
	38	61	81	100	127	143
	32	64	81	97	115	136
	36	58	78	98	126	145
	33	63	83	105	125	145
	34	62	84	107	115	167
	35	59	83	107	117	147
	35	63	90	103	120	142
	36	60	83	103	135	140
	34	63	84	104	126	145
	31	65	88	108	129	154
	37	65	88	99	124	153
	31	62	90	100	117	149
	35	59	80	112	128	148
	34	66	86	104	118	144
	34	63	82	107	114	154
	36	59	78	110	131	152
	34	68	74	100	126	154
	35	64	88	112	141	135
	36	67	86	112	120	146
	36	60	84	108	119	146
	36	61	85	97	131	150
	33	63	74	109	122	156
	38	61	79	112	138	150
	32	64	79	99	126	140
Průměr (N)	34	63	83	105	126	147

Tab.9 ACIKLOVIR 400 mg, rychlost 300 000 tbl./h, strana B

Lisovací síla (kN)	4	6	8	10	12	14
Pevnost (N)	42	53	90	110	130	143
	32	51	79	109	145	143
	32	51	79	101	137	138
	32	60	79	111	126	156
	28	58	87	106	137	149
	30	53	84	112	132	148
	32	52	82	101	127	134
	32	53	84	106	139	142
	33	61	76	106	128	148
	34	62	73	109	142	157
	29	61	91	113	134	152
	31	63	82	111	138	152
	33	57	81	115	129	143
	33	50	82	114	143	146
	30	58	84	108	140	142
	31	52	78	110	135	142
	30	64	80	110	123	153
	30	59	88	118	131	147
	27	52	76	111	120	150
	36	58	92	99	139	156
	33	52	100	104	126	139
	28	56	83	101	130	147
	31	53	82	95	131	158
	29	62	78	106	129	146
	34	51	86	111	126	140
	35	71	89	116	124	156
	31	55	74	118	136	148
	35	52	77	122	136	150
	29	65	89	97	128	149
	33	62	69	109	129	136
	25	62	85	105	121	153
	35	64	93	106	128	142
	31	62	81	115	124	154
	33	59	83	109	134	141
	34	61	81	115	131	151
	30	58	84	109	125	154
28	62	83	108	124	148	
35	61	89	120	123	141	
29	59	87	122	142	138	
33	71	80	100	128	163	
Průměr (N)	32	58	83	109	131	147

Tab.10 ACIKLOVIR tablety

400 mg

LISOVACÍ RYCHLOST: 400 000tbl./h

Strana	Lisovací tlak(kN)	Pevnost								Hmotnost					Velikost	
		LL ($\alpha=0,05$)	Průměrná pevnost(N)	UL ($\alpha=0,05$)	RSD %	SD(N)	Min (N)	Max (N)	CL 90%(+/-)	Průměrná hmotnost (g)	RSD %	Min	Max	CL 90%(+/-)	Průměrná velikost (mm)	RSD %
A	4	30,61	35,23	39,84	7,78	2,74	31	41	4,62	0,5001	0,74	0,4935	0,5080	0,0063	5,51	0,19
A	6	49,98	57,08	64,17	7,37	4,21	48	66	7,09	0,4998	0,76	0,4883	0,5050	0,0064	5,29	0,37
A	8	74,74	82,80	90,86	5,78	4,78	74	95	8,06	0,5000	0,72	0,4936	0,5112	0,0061	5,14	0,22
A	10	94,04	105,10	116,16	6,24	6,56	92	124	11,06	0,4997	0,70	0,4921	0,5093	0,0059	5,03	0,36
A	12	112,07	125,60	139,13	6,39	8,03	115	148	13,53	0,4998	0,86	0,4937	0,5086	0,0072	4,95	0,31
A	14	132,77	143,40	154,03	4,40	6,31	127	154	10,63	0,5001	0,64	0,4926	0,5055	0,0054	4,89	0,28

Strana	Lisovací tlak(kN)	Pevnost								Hmotnost					Velikost	
		LL ($\alpha=0,05$)	Průměrná pevnost(N)	UL ($\alpha=0,05$)	RSD %	SD(N)	Min (N)	Max (N)	CL 90%(+/-)	Průměrná hmotnost (g)	RSD %	Min	Max	CL 90%(+/-)	Průměrná velikost (mm)	RSD %
B	4	28,69	34,48	40,26	9,96	3,43	26	40	5,79	0,4993	0,94	0,4889	0,5085	0,0079	5,52	0,21
B	6	51,84	59,78	67,71	7,88	4,71	51	69	7,93	0,4996	0,88	0,4915	0,5087	0,0074	5,29	0,19
B	8	73,30	84,63	95,95	7,94	6,72	71	98	11,32	0,4995	0,93	0,4895	0,5074	0,0078	5,14	0,26
B	10	92,42	108,90	125,38	8,98	9,78	90	126	16,48	0,4997	1,19	0,4850	0,5106	0,0100	5,02	0,39
B	12	114,75	130,08	145,40	6,99	9,09	113	155	15,32	0,5004	0,97	0,4923	0,5123	0,0081	4,94	0,35
B	14	134,77	149,43	164,08	5,82	8,70	132	173	14,65	0,5017	0,95	0,4940	0,5159	0,0080	4,90	0,56

Tab. 11 ACIKLOVIR 400 mg, rychlost 400 000 tbl./h, strana A						
Lisovací síla (kN)	4	6	8	10	12	14
	33	54	82	104	121	134
	34	56	82	105	122	145
	37	63	84	104	136	150
	38	49	76	109	148	146
	33	58	76	113	118	138
	32	57	88	96	118	147
	39	59	87	92	127	127
	36	57	74	109	126	153
	39	62	87	107	123	139
	34	64	95	105	122	142
	40	57	83	101	134	143
	33	50	82	102	119	138
	35	52	83	106	116	150
	33	55	79	105	119	135
	38	59	81	107	117	150
	36	51	78	112	129	147
	31	57	84	106	125	154
	41	51	80	118	137	144
	31	60	79	110	134	151
	36	56	81	101	117	129
	33	58	82	108	136	142
	37	58	95	110	116	142
	34	48	92	93	128	138
	36	53	84	103	133	143
	33	57	79	105	135	153
	32	65	84	94	124	145
	34	59	84	99	124	148
	31	60	80	105	124	137
	33	58	86	105	126	139
	38	60	81	99	120	141
	34	58	80	124	115	150
	38	60	81	111	117	143
	33	66	84	103	119	147
	35	55	88	114	135	147
	37	58	89	109	125	145
	34	62	82	108	128	145
	39	55	82	106	116	136
	36	56	74	102	139	150
	33	58	80	100	136	139
	40	52	84	94	120	144
Průměr (N)	35	57	83	105	126	143

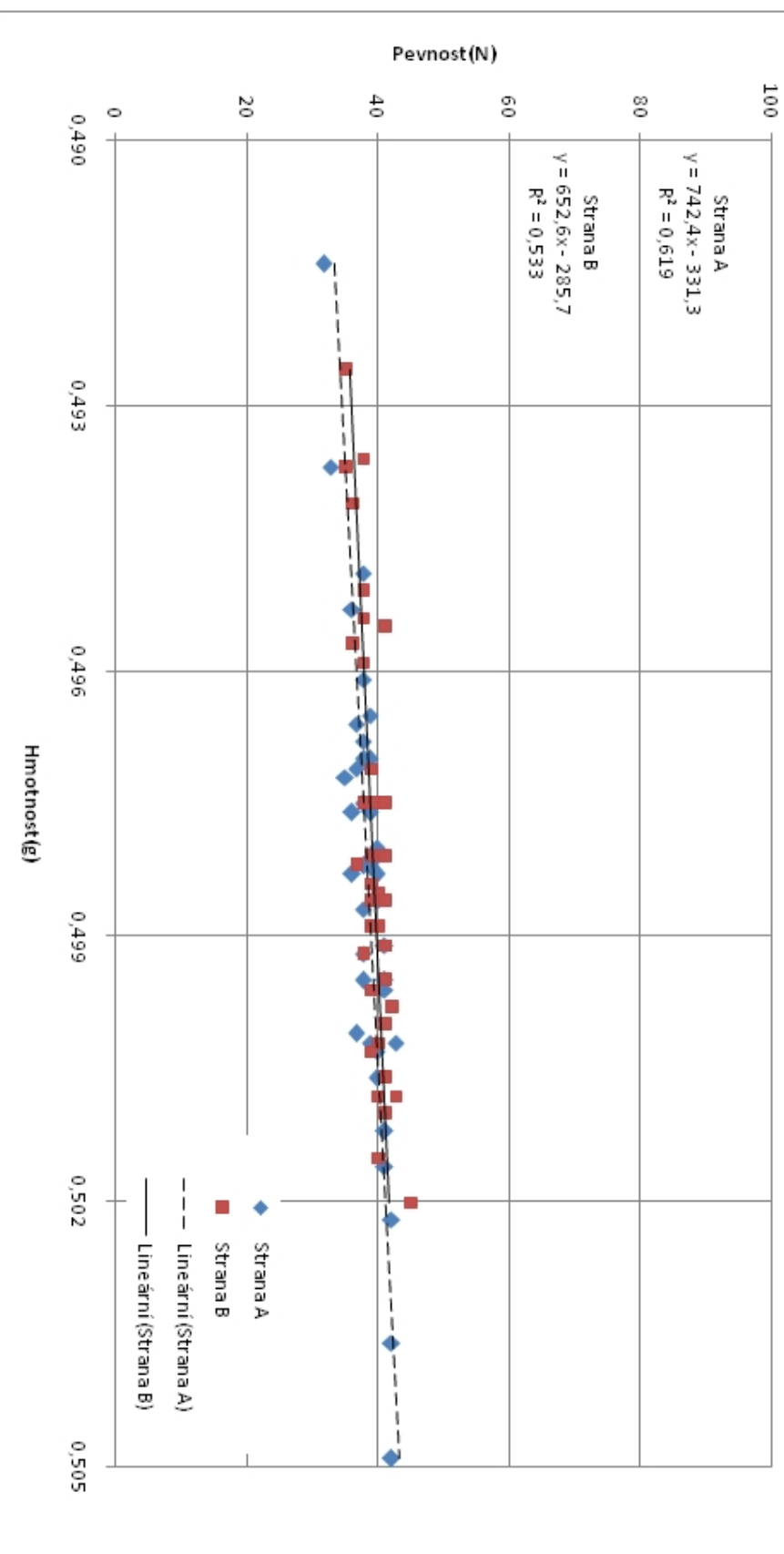
Pevnost (N)

Tab. 12 ACIKLOVIR 400 mg, rychlost 400 000 tbl./h, strana B						
Lisovací síla (kN)	4	6	8	10	12	14
	38	62	84	111	131	156
	33	59	98	103	143	150
	37	61	91	118	128	153
	41	63	86	104	123	160
	38	65	88	117	132	154
	35	63	98	110	128	153
	33	71	91	105	123	153
	37	57	90	103	131	145
	37	61	91	110	133	133
	35	62	88	112	133	131
	36	63	92	109	132	150
	33	64	84	111	125	151
	35	61	85	112	129	145
	33	70	92	109	135	164
	33	65	83	105	137	141
	37	64	82	110	128	144
	35	61	85	105	137	137
	32	64	88	117	139	152
	31	58	88	115	129	152
	35	63	86	112	148	137
	40	62	84	108	128	147
	35	59	89	115	129	156
	40	63	83	110	131	140
	37	60	88	105	140	139
	36	63	83	97	126	147
	34	65	85	121	123	145
	39	65	87	115	137	142
	35	62	86	107	131	128
	36	59	79	113	137	140
	35	66	90	111	141	141
	37	63	81	110	132	164
	36	59	90	106	122	143
	39	68	86	113	137	148
	32	64	84	115	134	136
	32	67	86	119	136	127
	33	60	84	105	127	147
	38	61	86	113	130	134
	37	63	90	118	135	144
	36	61	87	109	136	140
	38	64	85	110	134	146
Průměr (N)	36	63	87	110	132	145

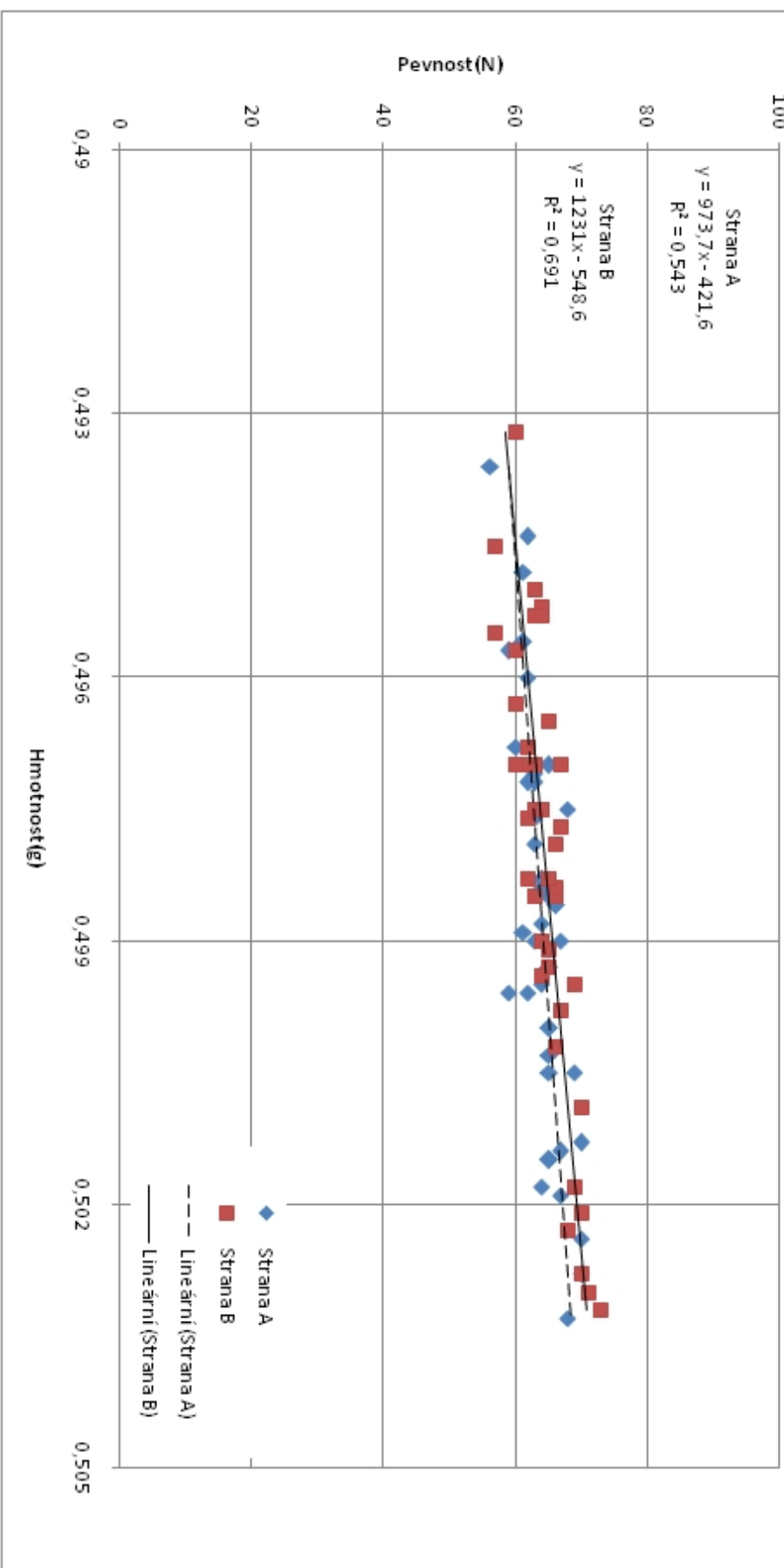
Pevnost (N)

4.3 Grafy

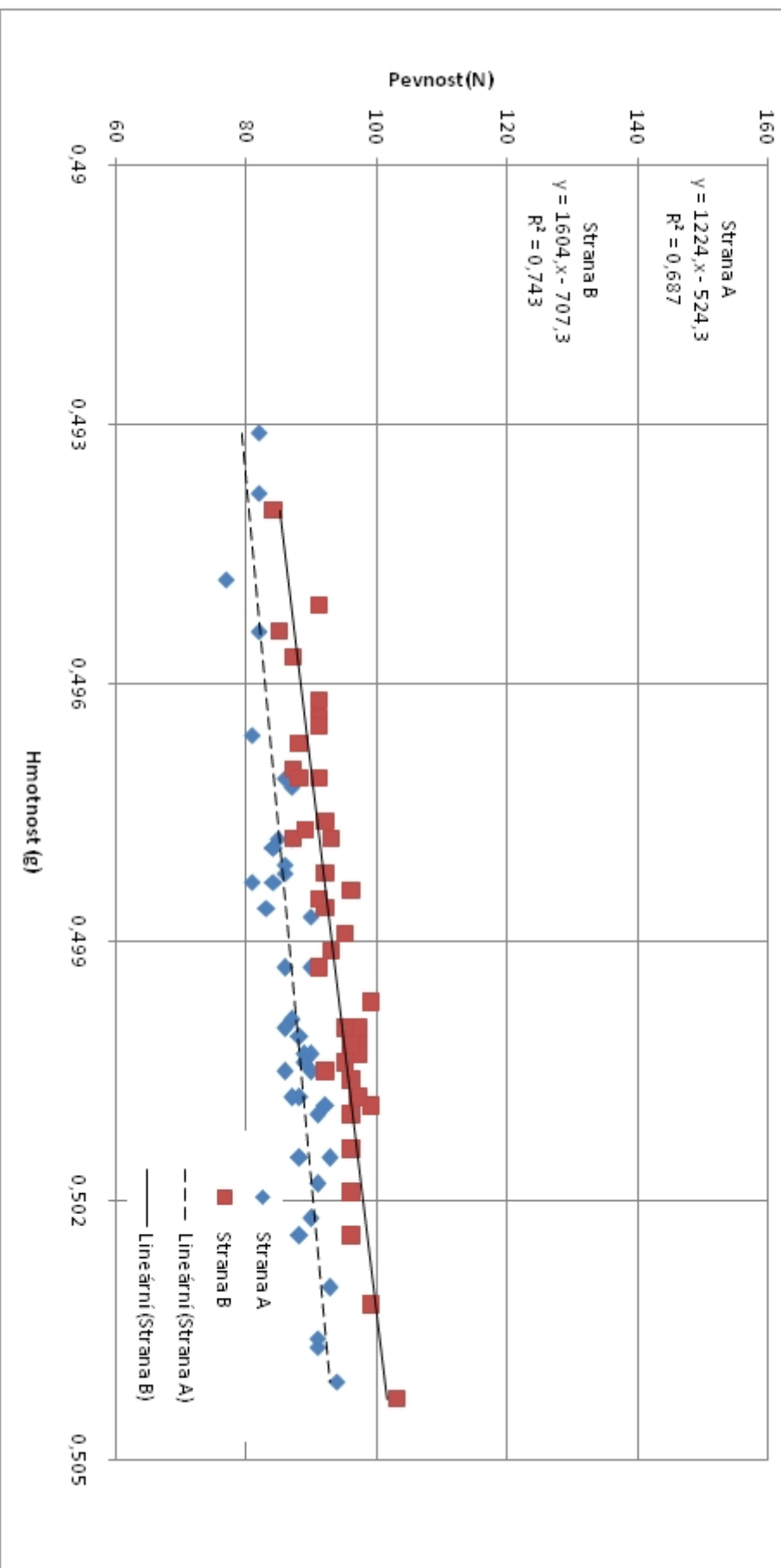
Graf 1 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 100 000 tbl./h, lisovací síla 4 kN



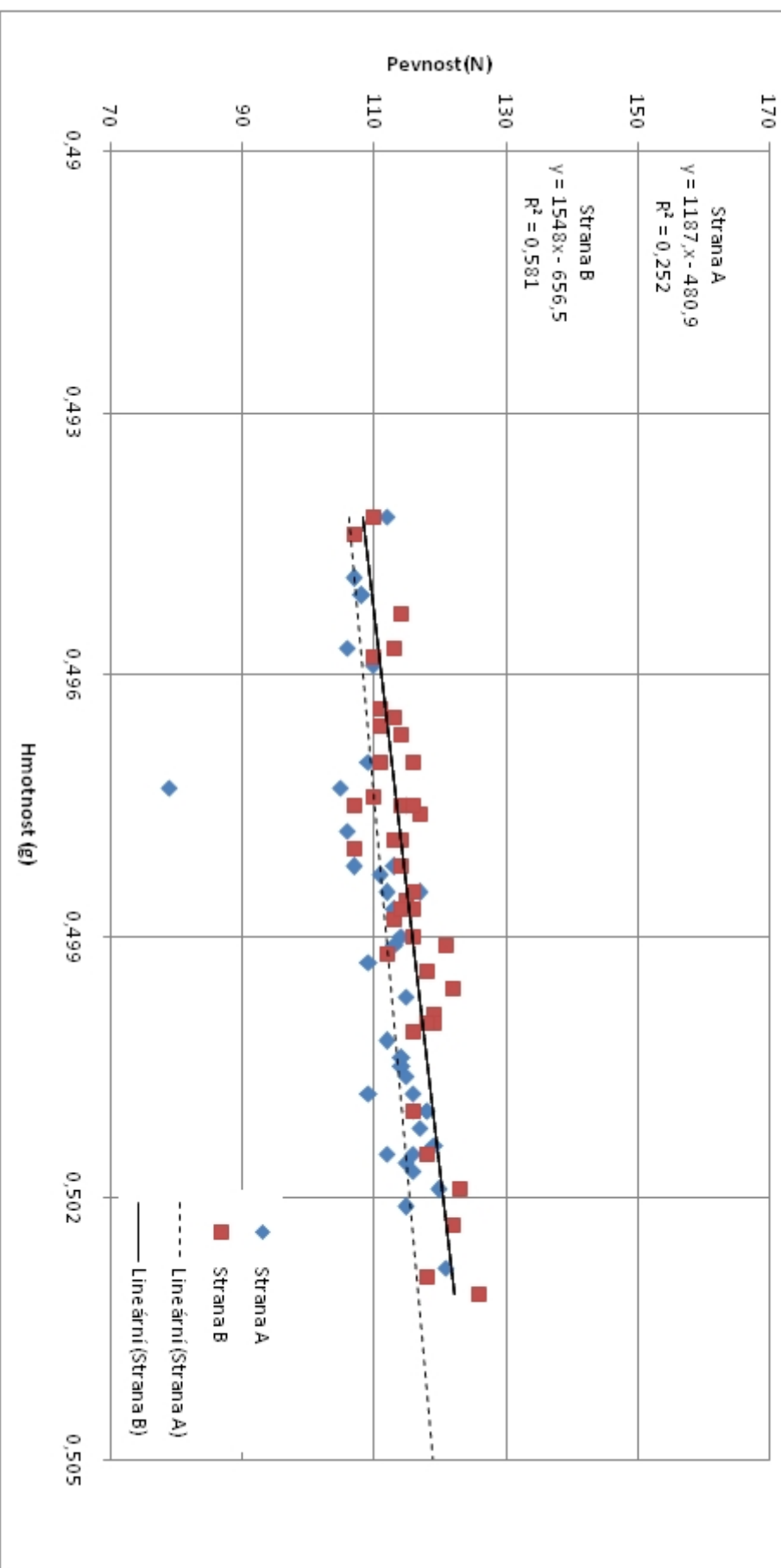
Graf 2 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 100 000 tbl./h, lisovací síla 6 kN



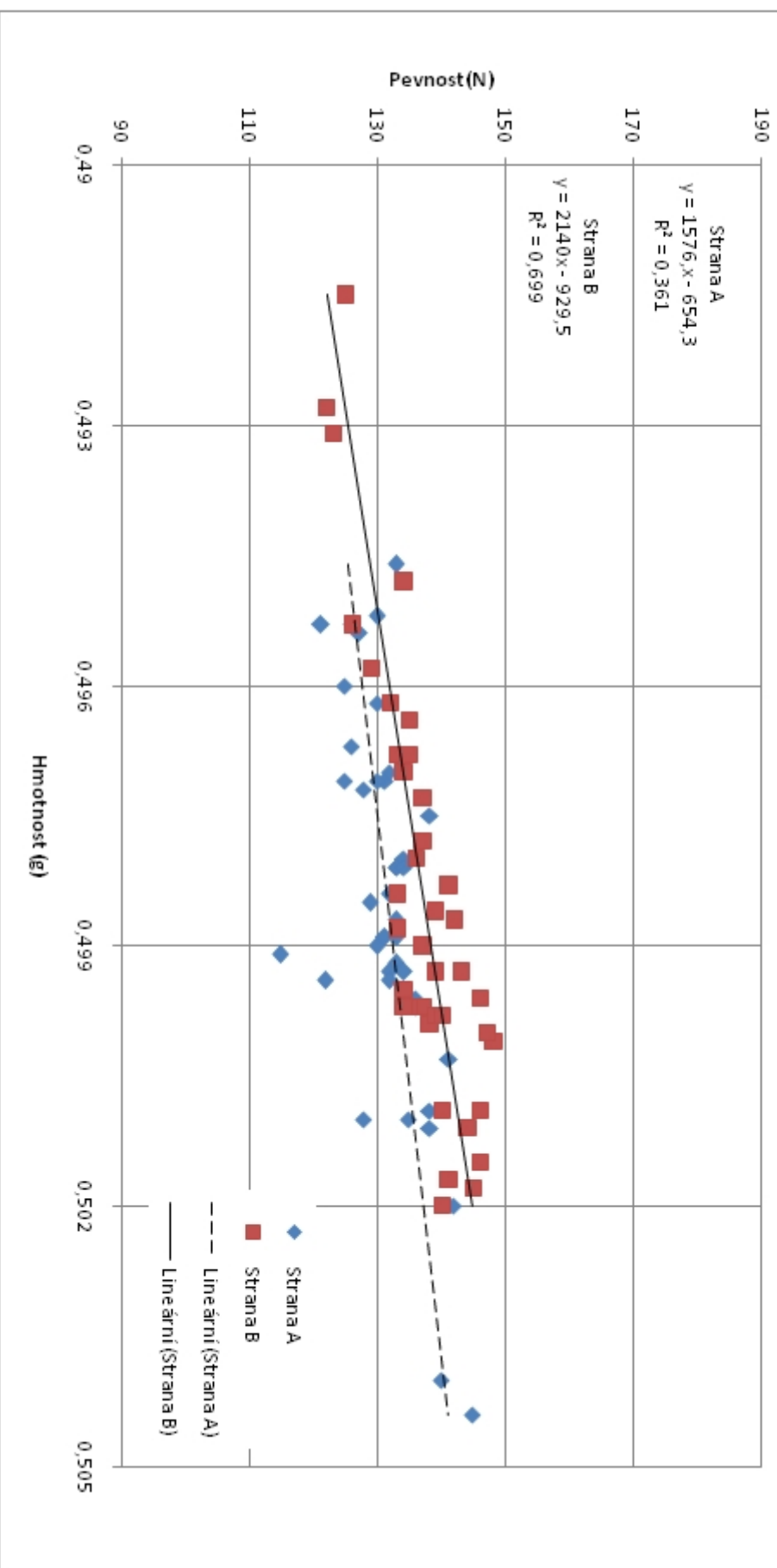
Graf 3 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 100 000 tbl./h, lisovací síla 8 kN



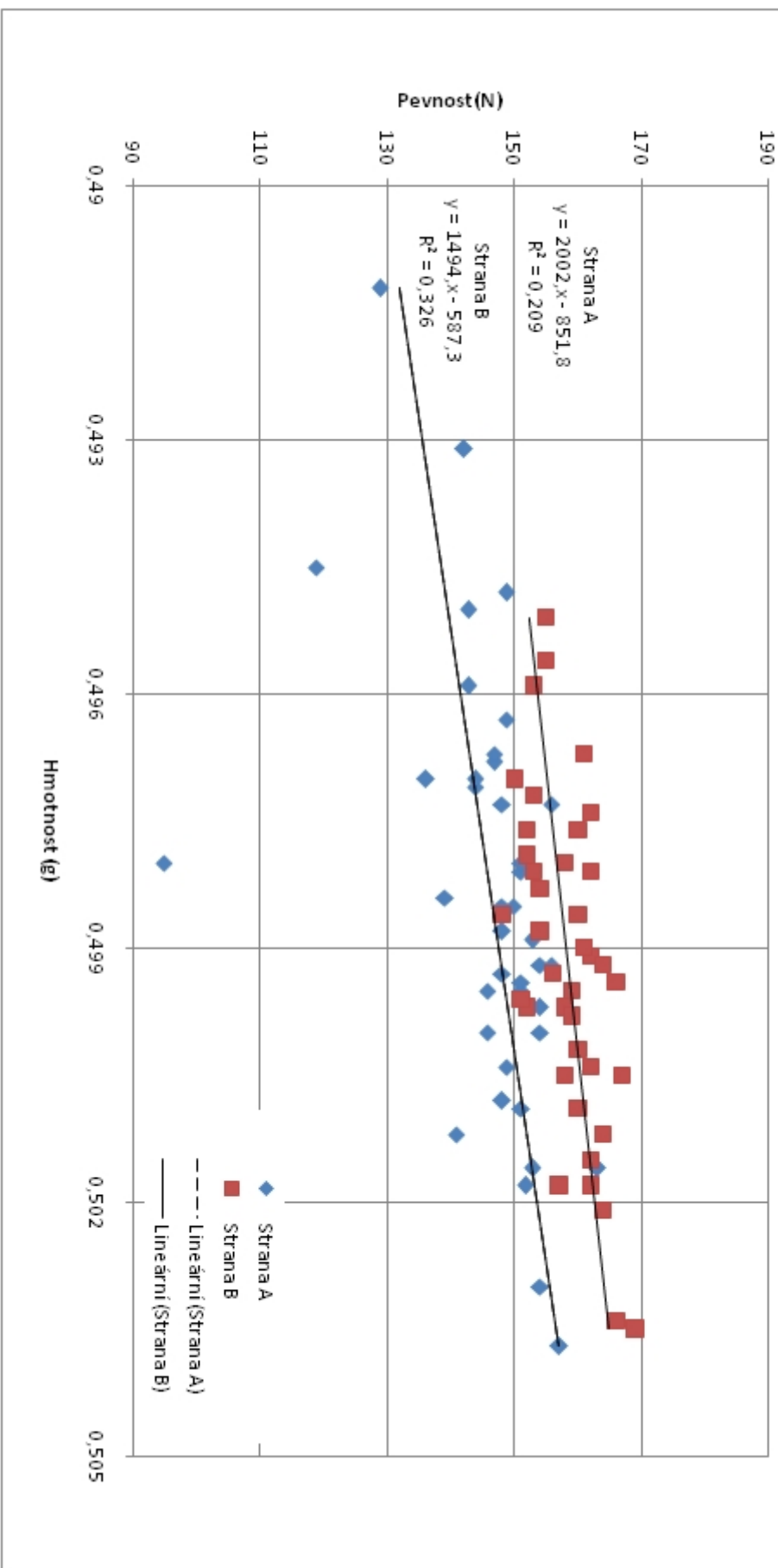
Graf 4 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 100 000 tbl./h, lisovací síla 10 kN



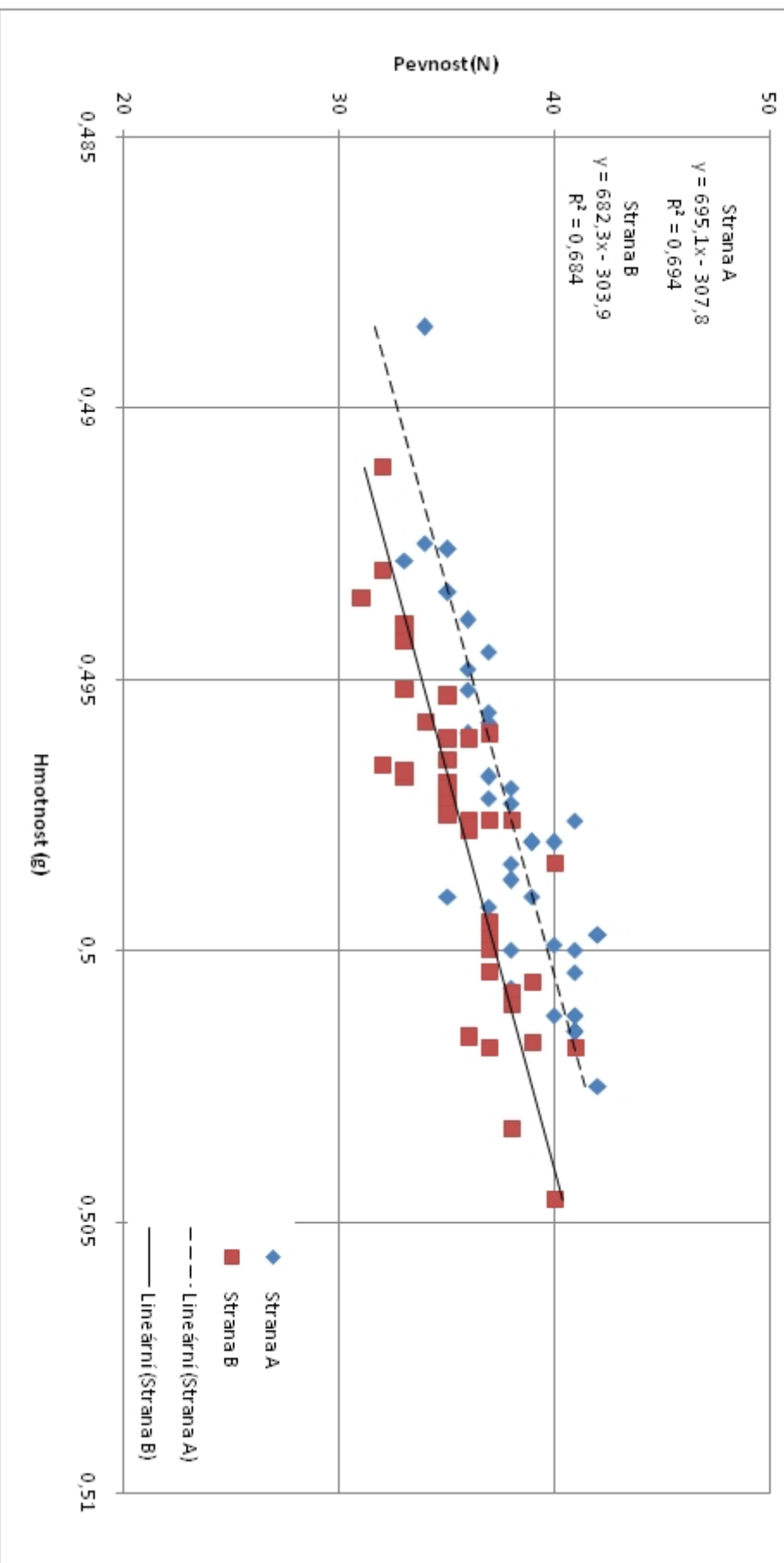
Graf 5 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 100 000 tbl./h, lisovací síla 12 kN



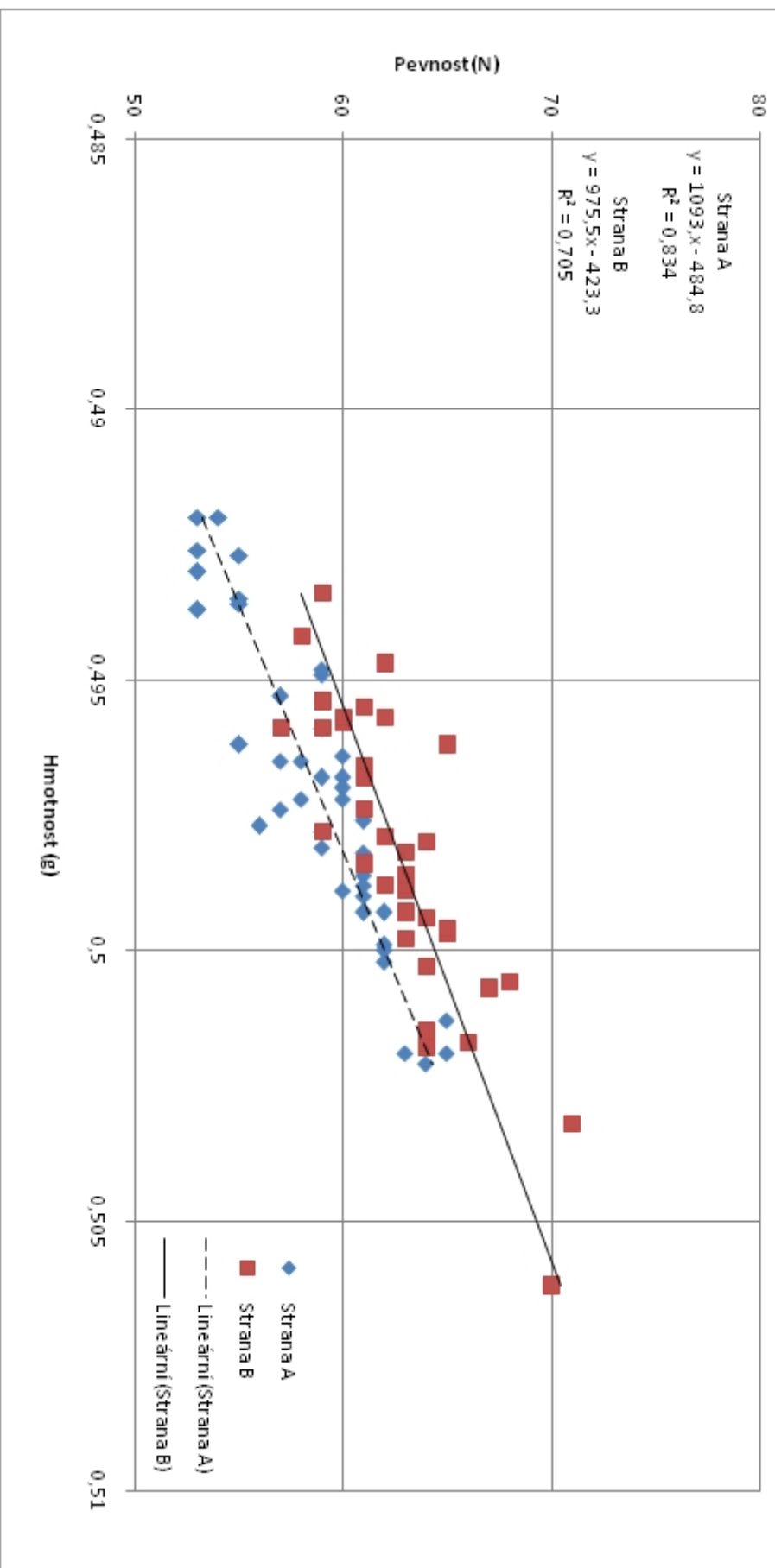
Graf 6 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 100 000 tbl./h, lisovací síla 14 kN



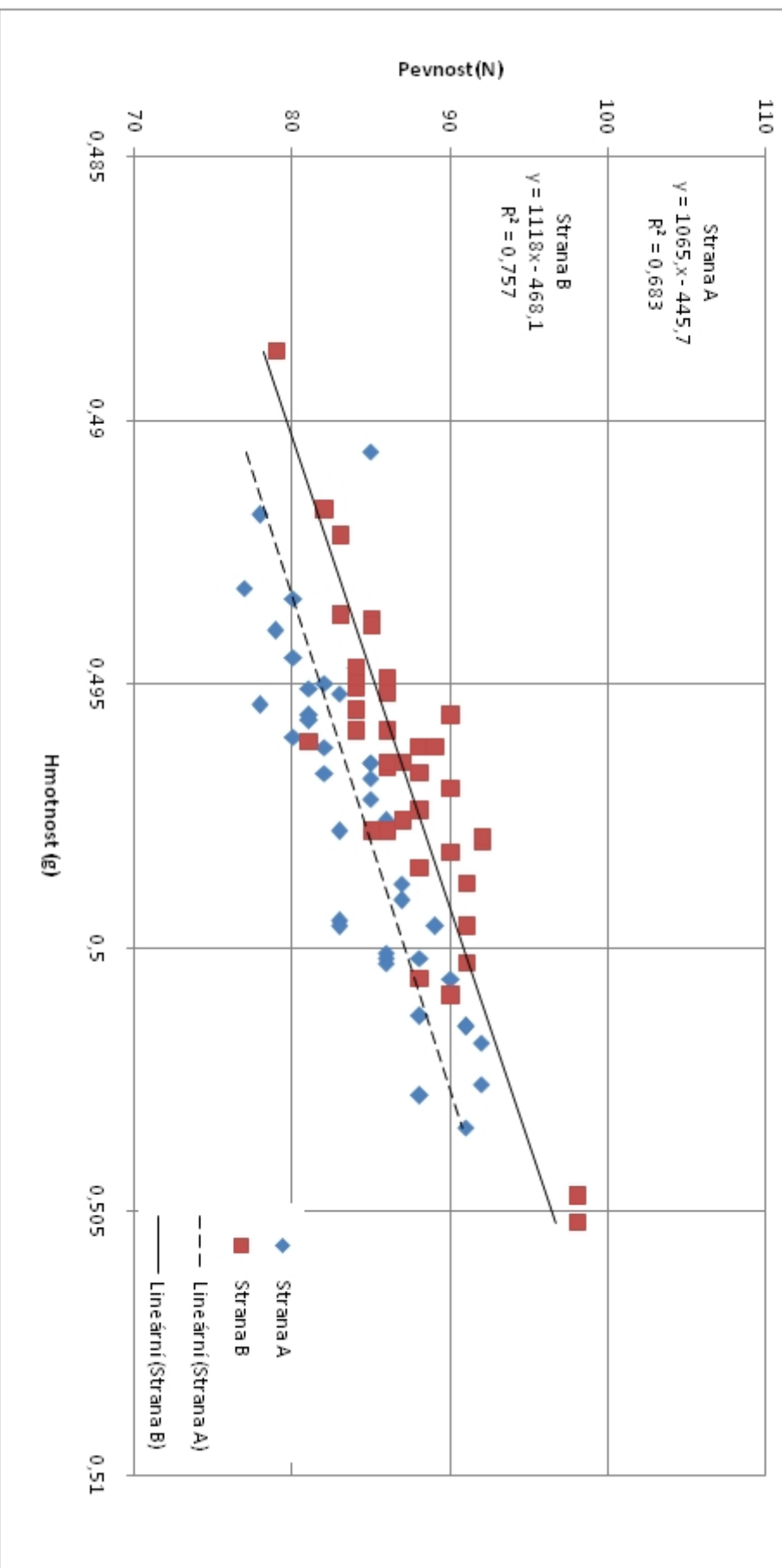
Graf 7 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 200 000 tbl./h, lisovací síla 4 kN



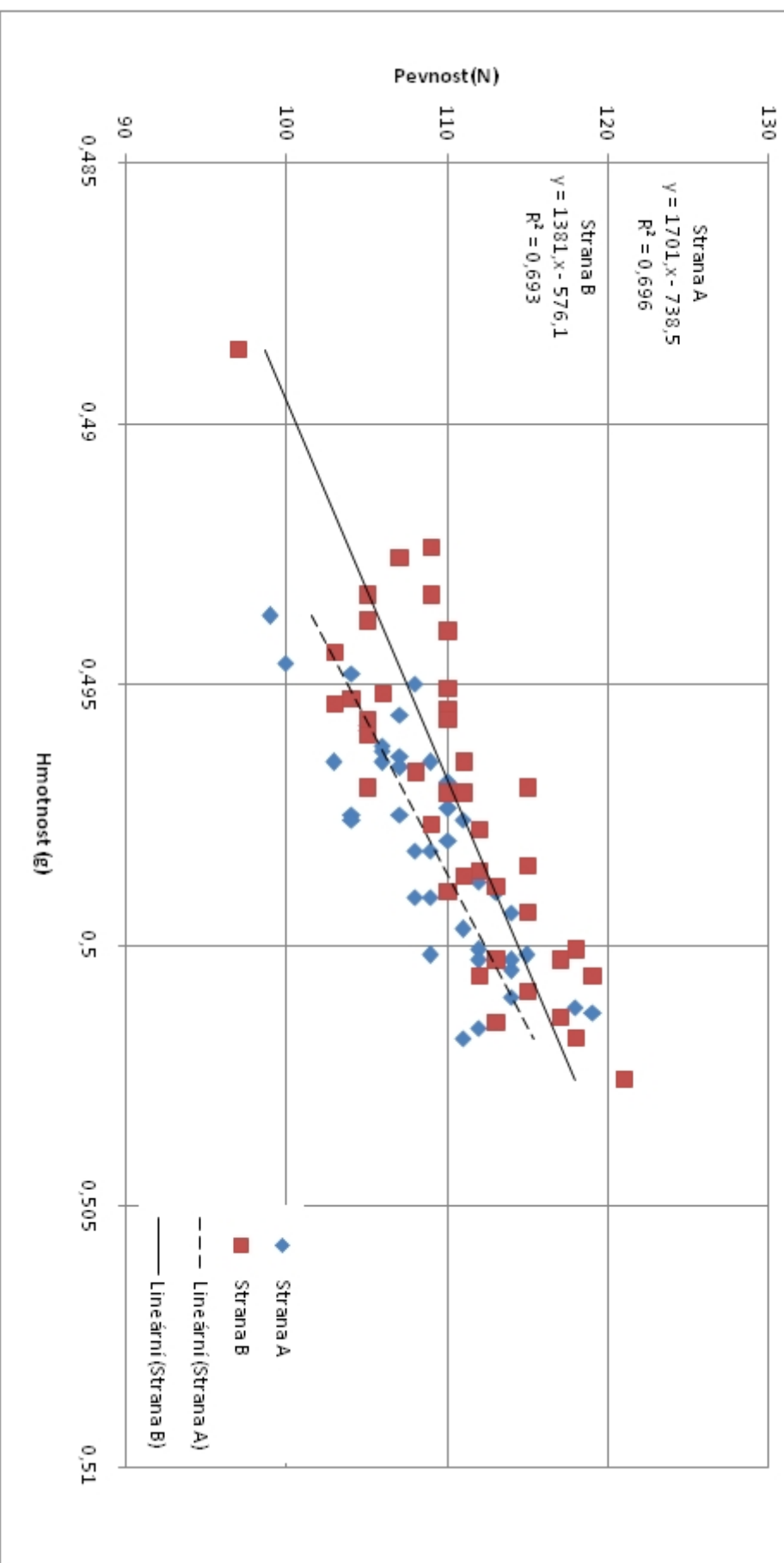
Graf 8 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 200 000 tbl./h, lisovací síla 6 kN



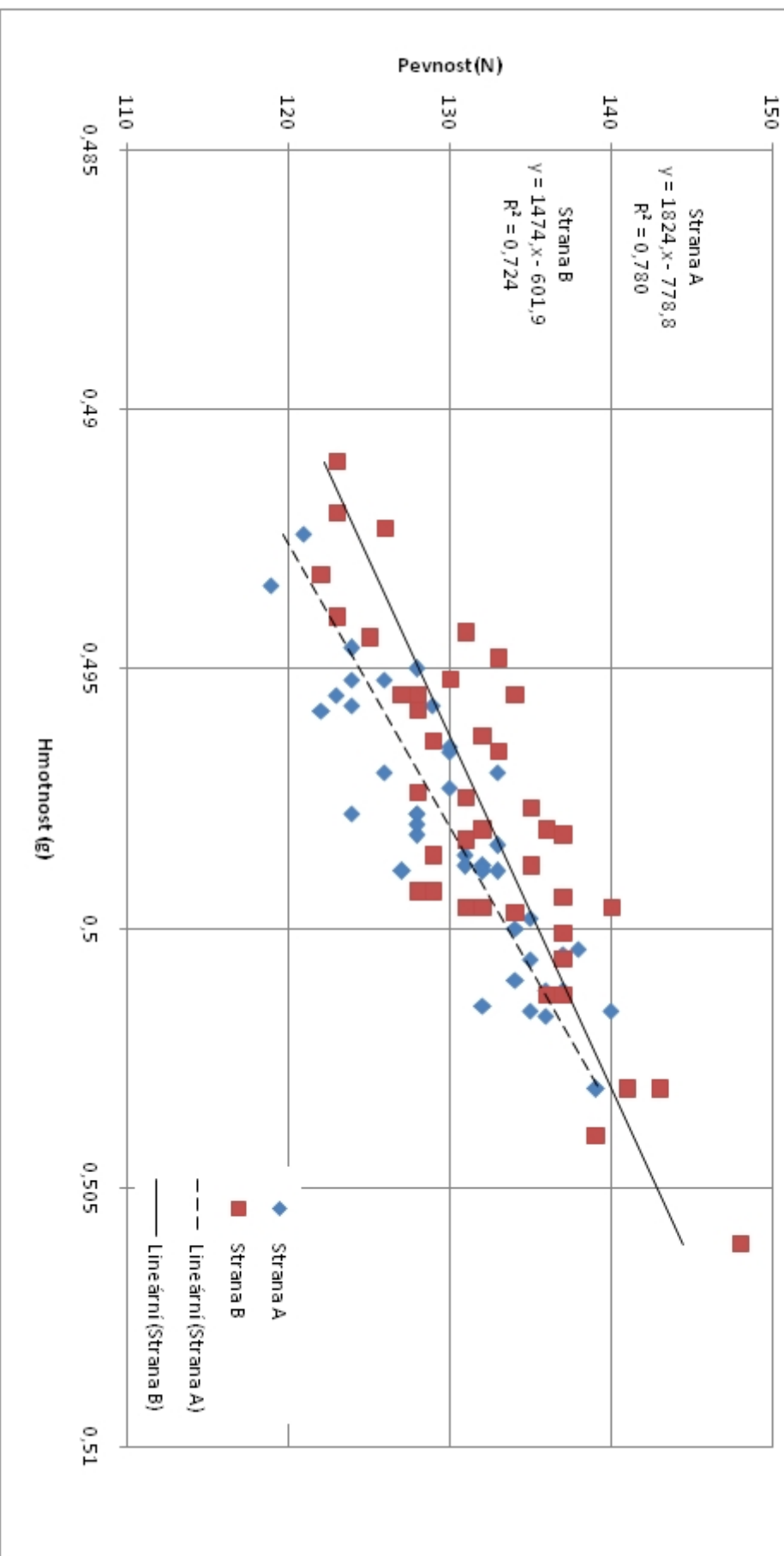
Graf 9 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 200 000 tbl./h, lisovací síla 8 kN



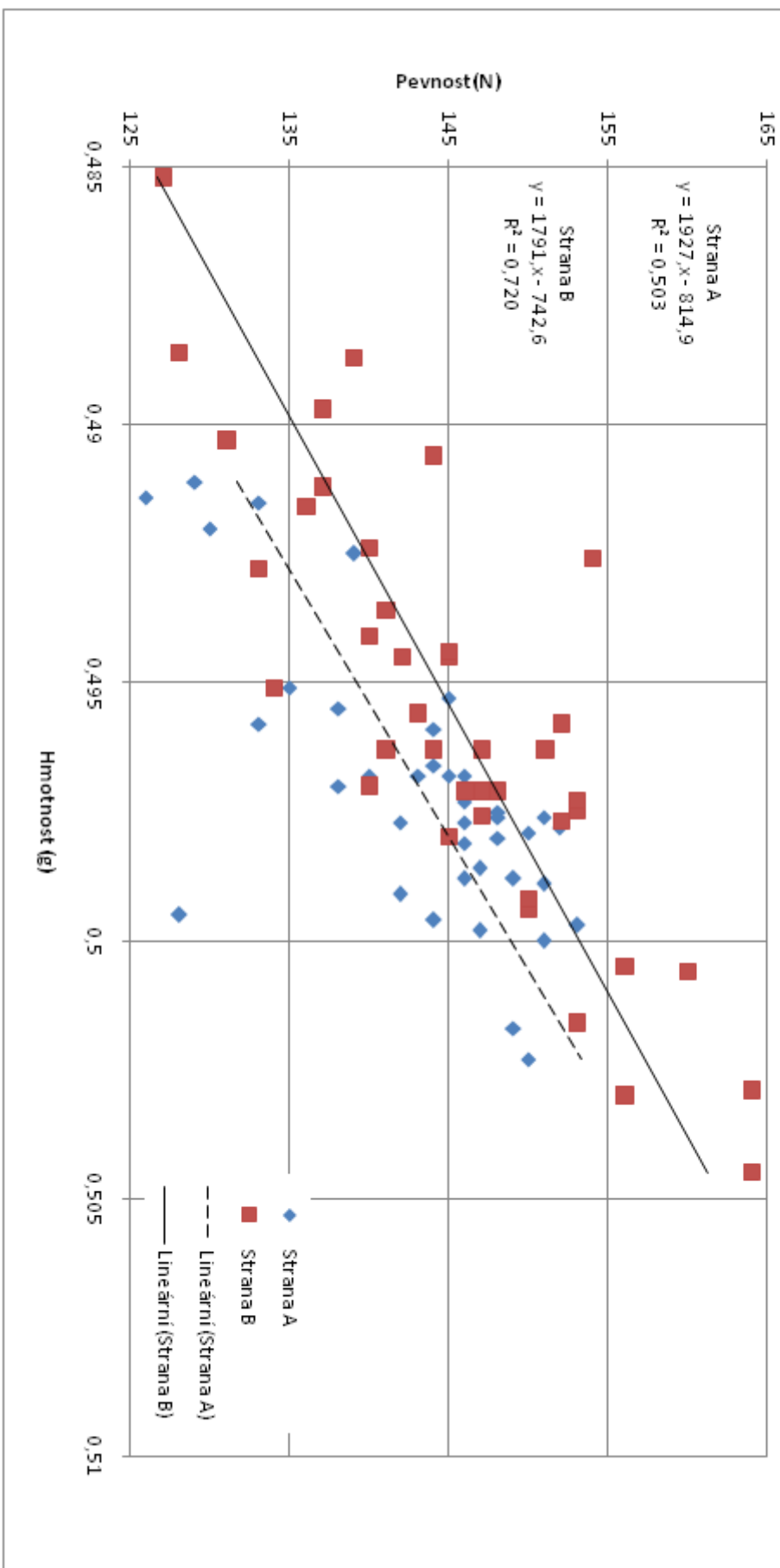
Graf 10 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 200 000 tbl./h, lisovací síla 10 kN



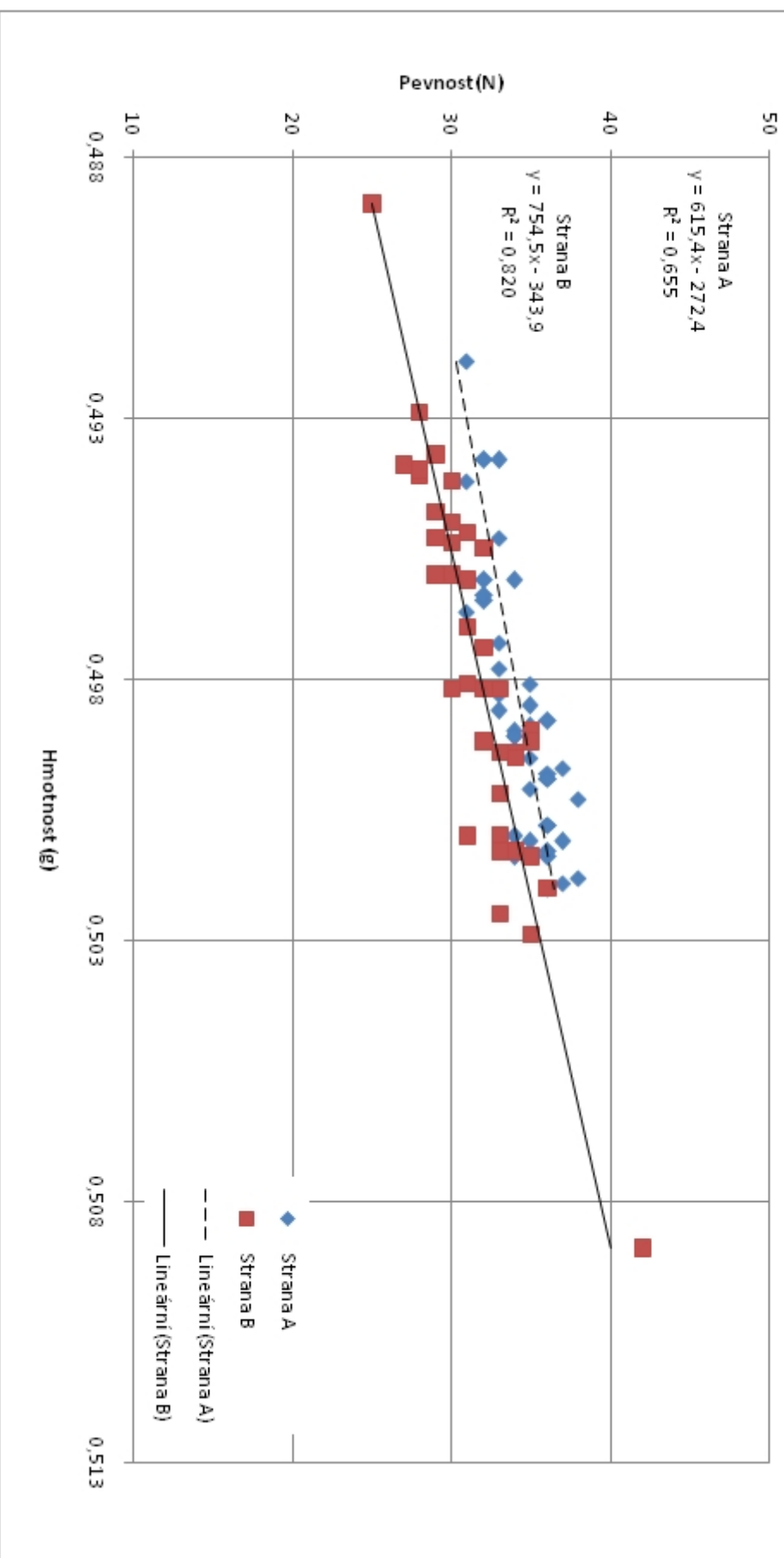
Graf 11 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 200 000 tbl./h, lisovací síla 12 kN



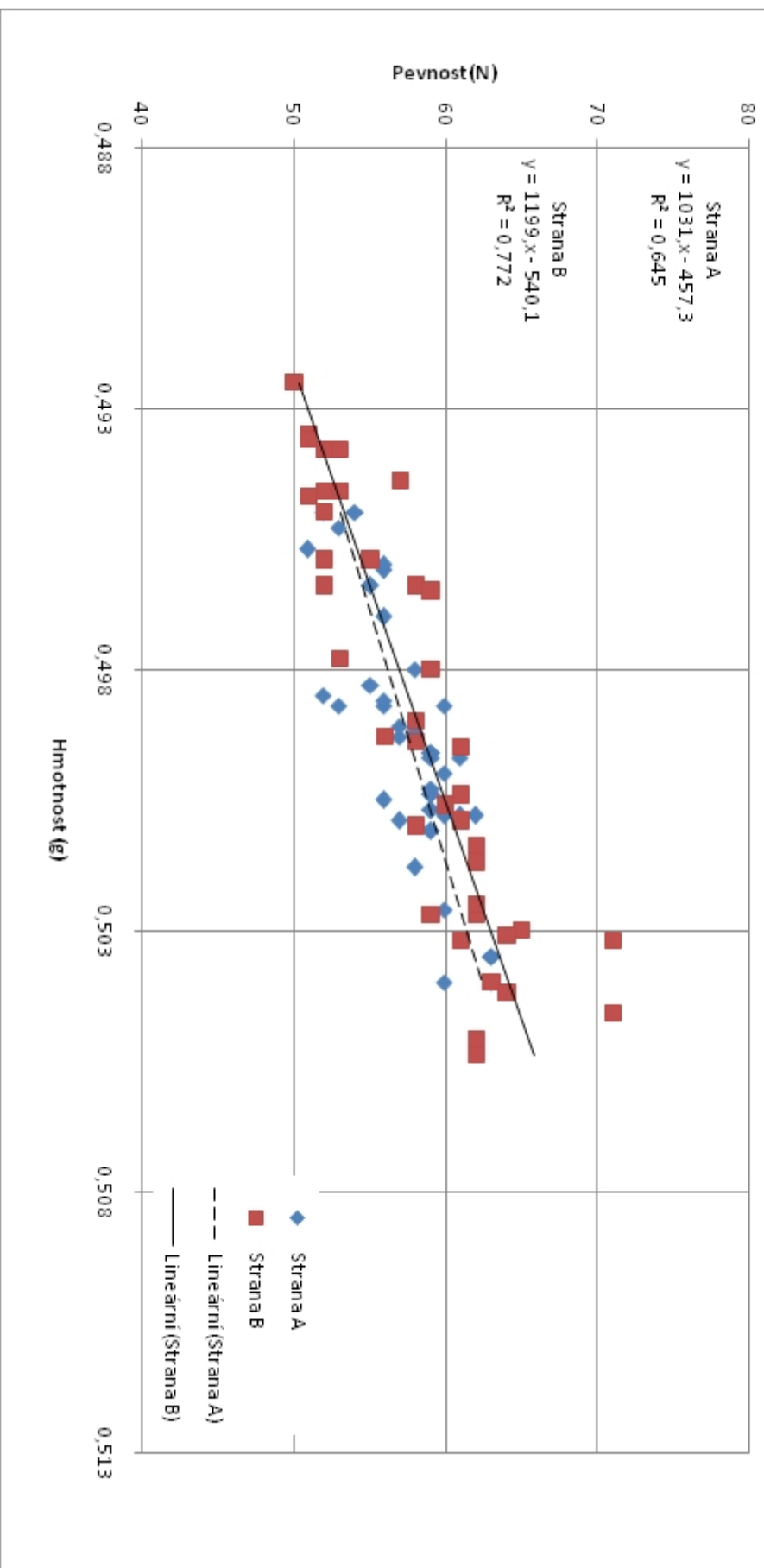
**Graf 12 Závislosť pevnosti na hmotnosti tablety
rychlosť 200 000 tbl./h, lisovací síla 14 kN**



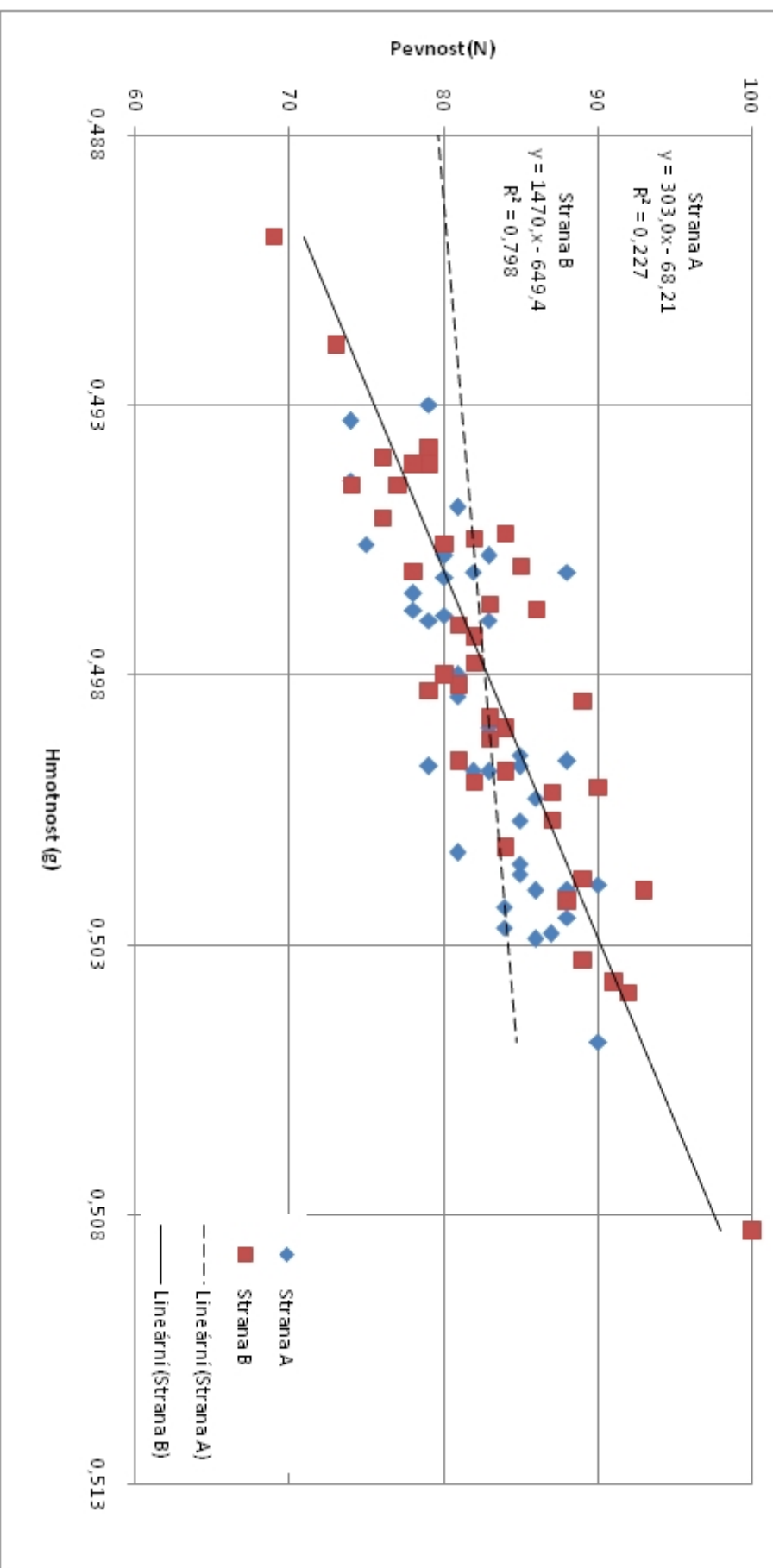
Graf 13 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 300 000 tbl./h, lisovací síla 4 kN



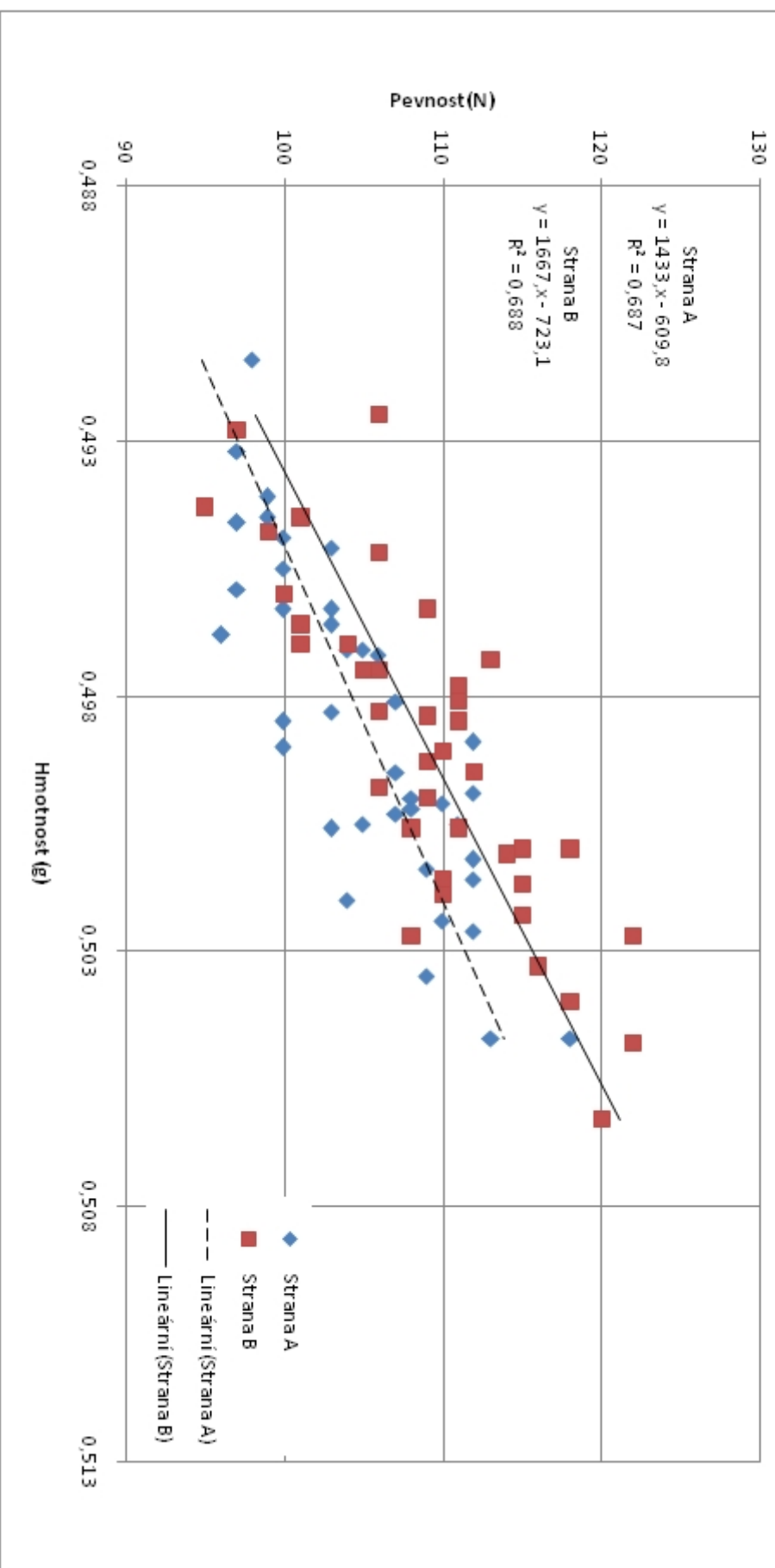
Graf 14 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 300 000 tbl./h, lisovací síla 6 kN



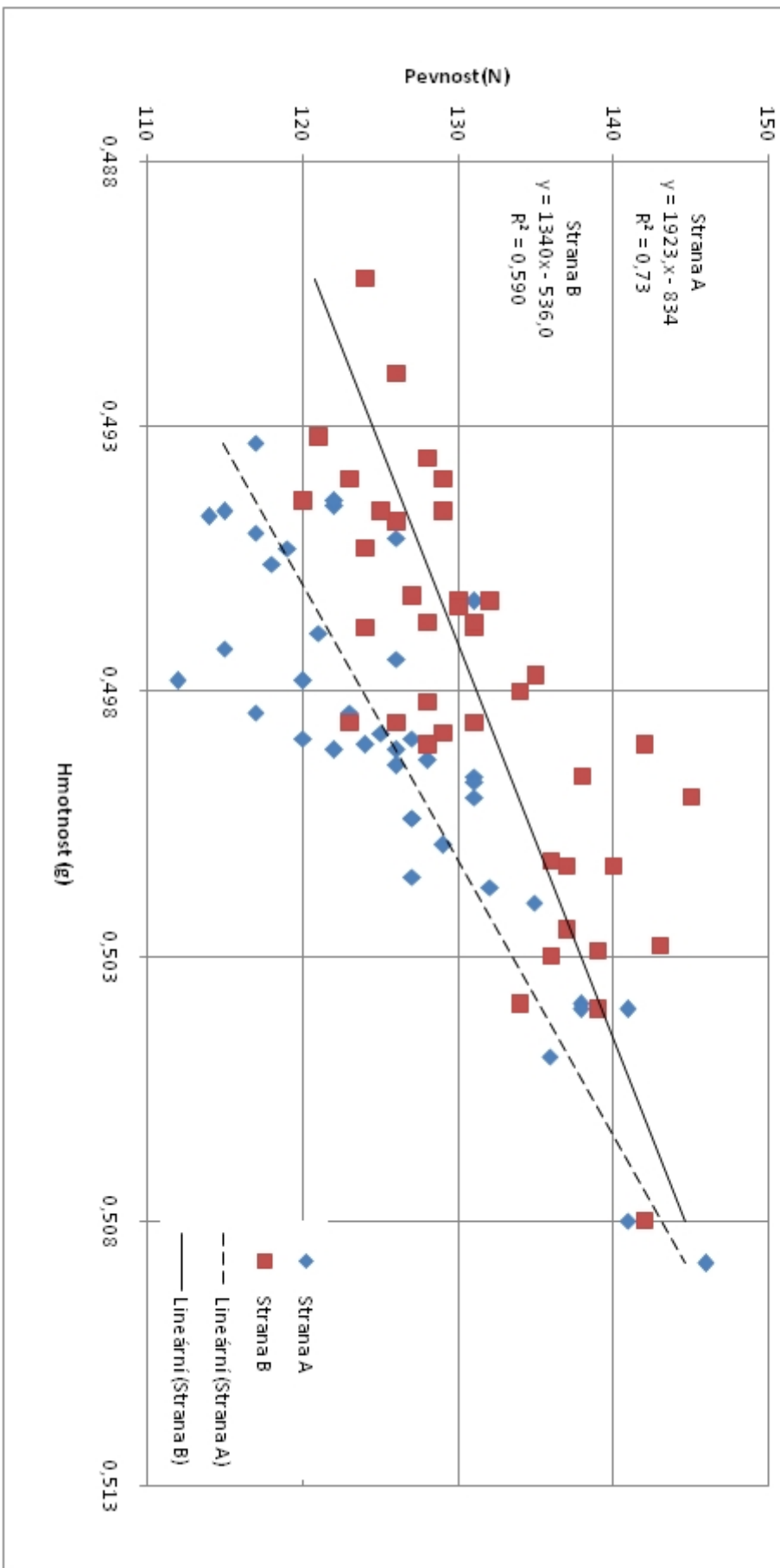
Graf 15 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 300 000 tbl./h, lisovací síla 8 kN



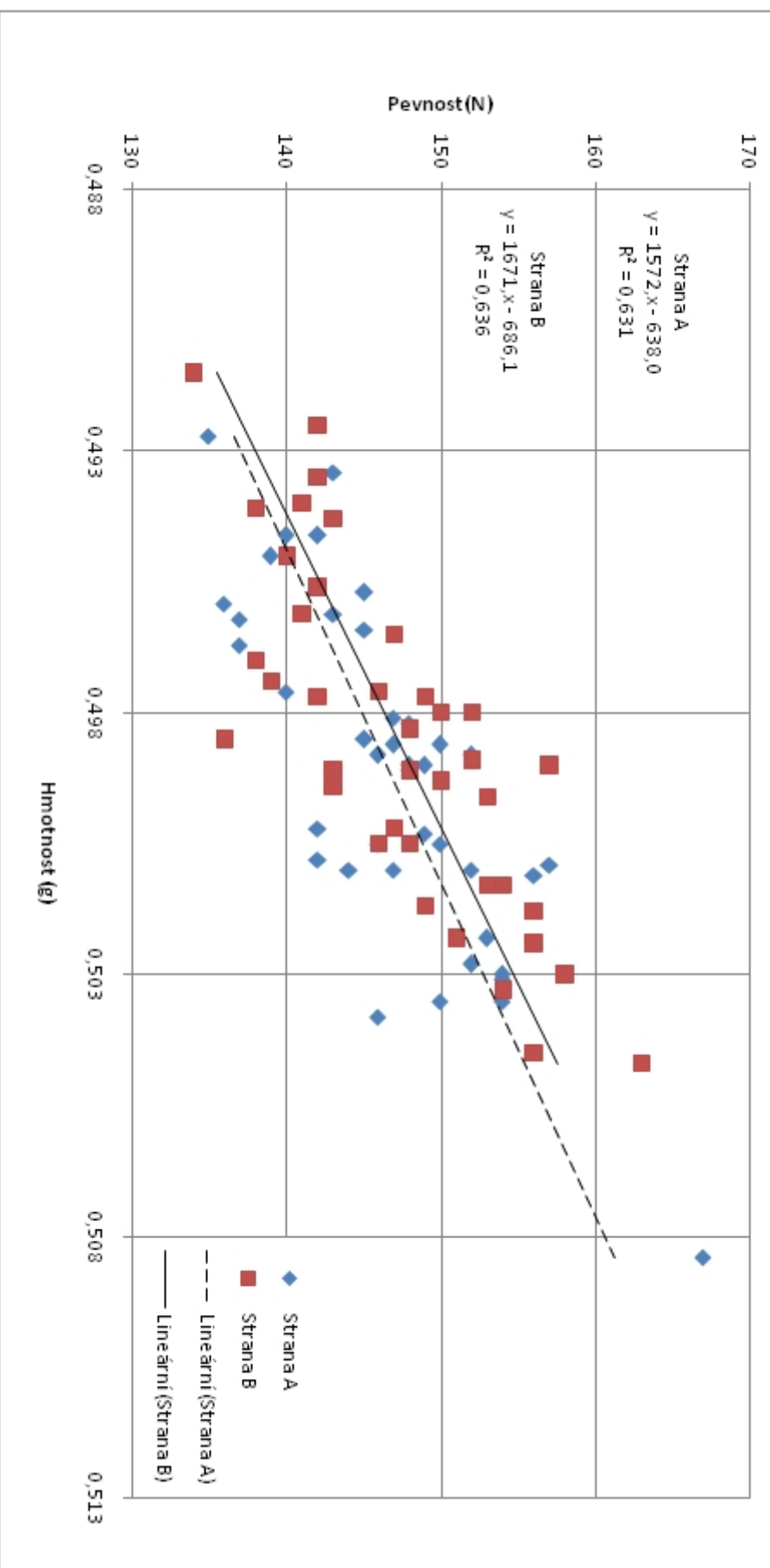
Graf 16 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 300 000 tbl./h, lisovací síla 10 kN



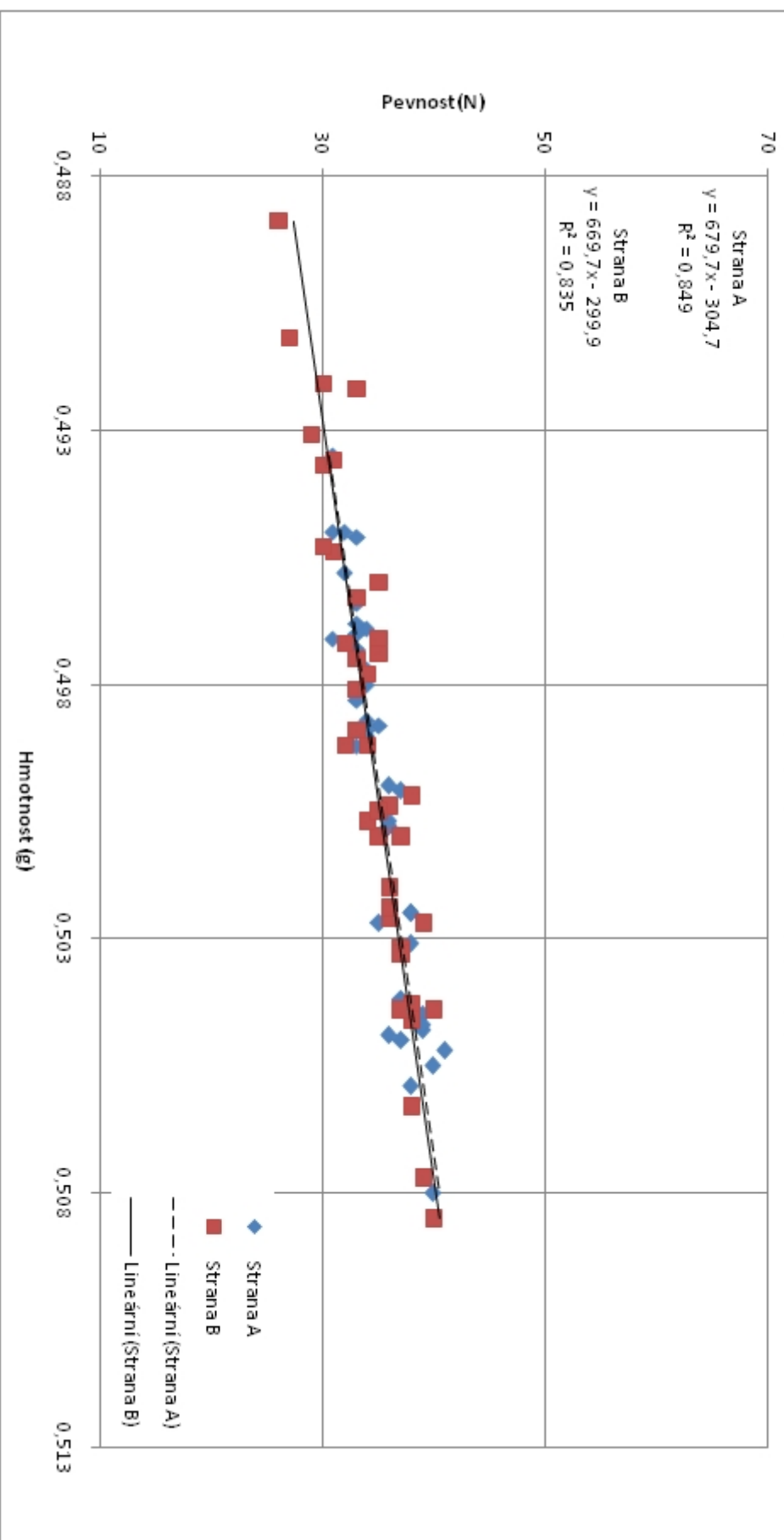
Graf 17 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 300 000 tbl./h, lisovací síla 12 kN



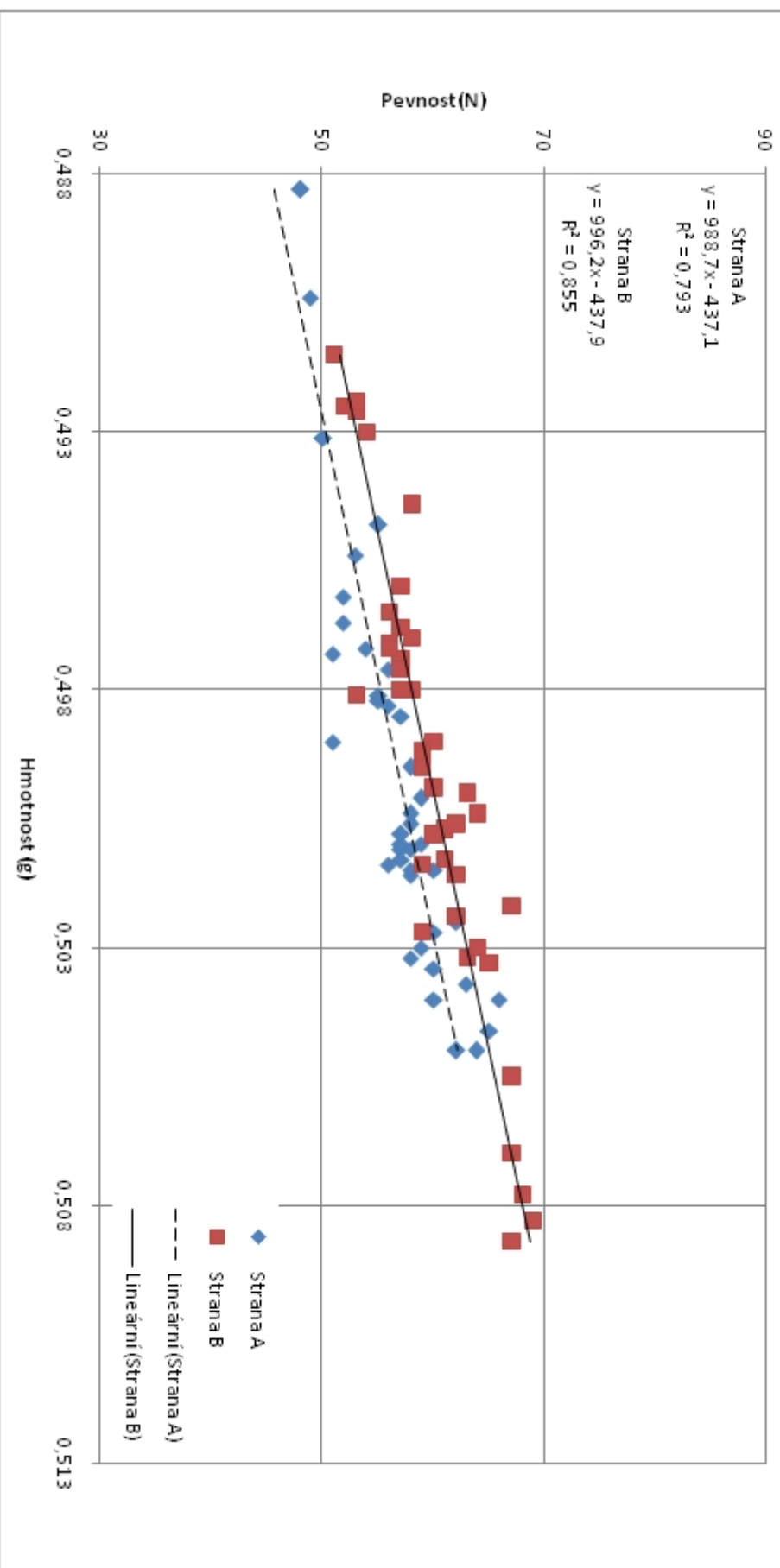
Graf 18 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 300 000 tbl./h, lisovací síla 14 kN



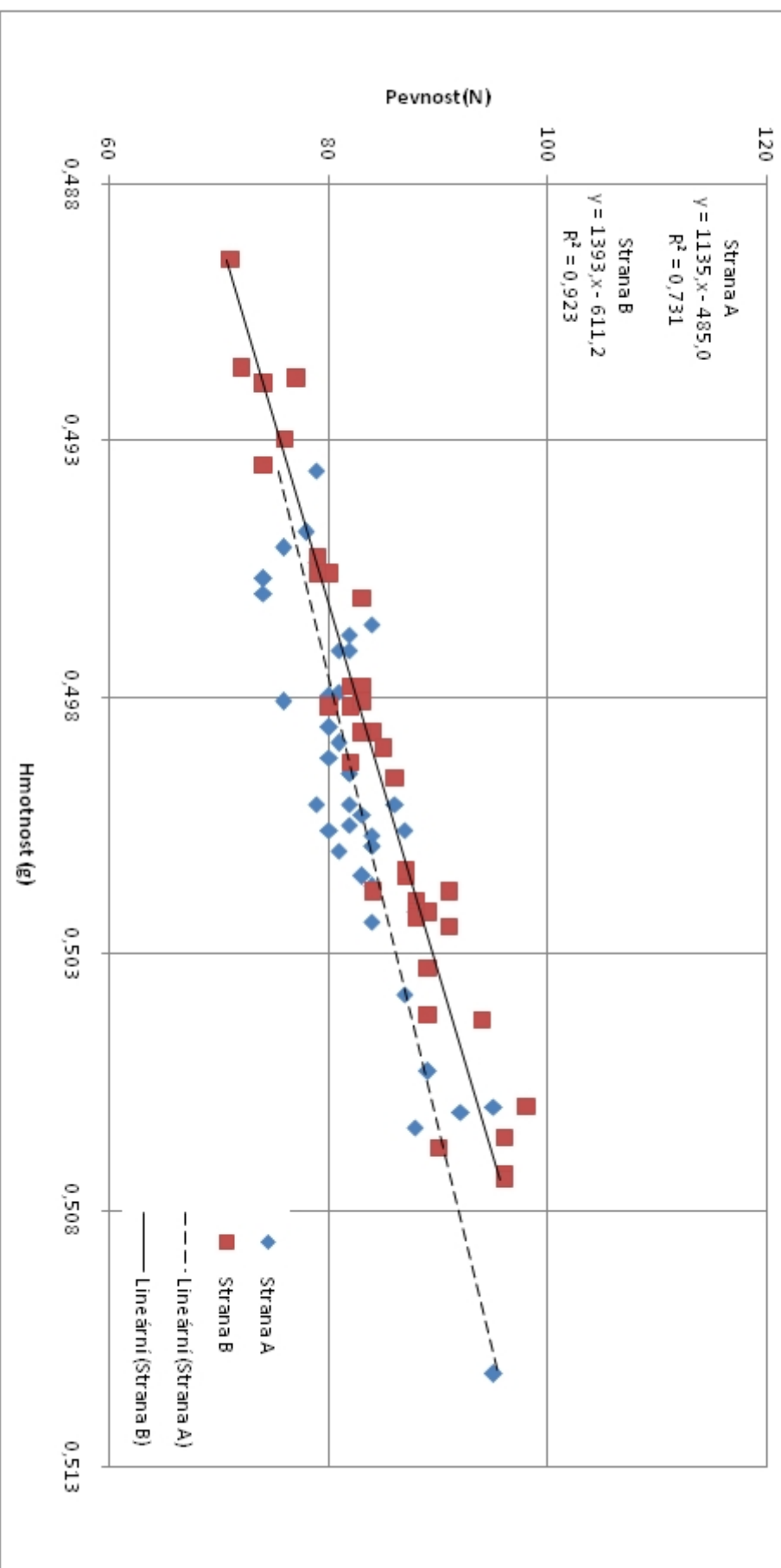
**Graf 19 Závislosť pevnosti na hmotnosti tablety
rychlosť 400 000 tbl./h, lisovací síla 4 kN**



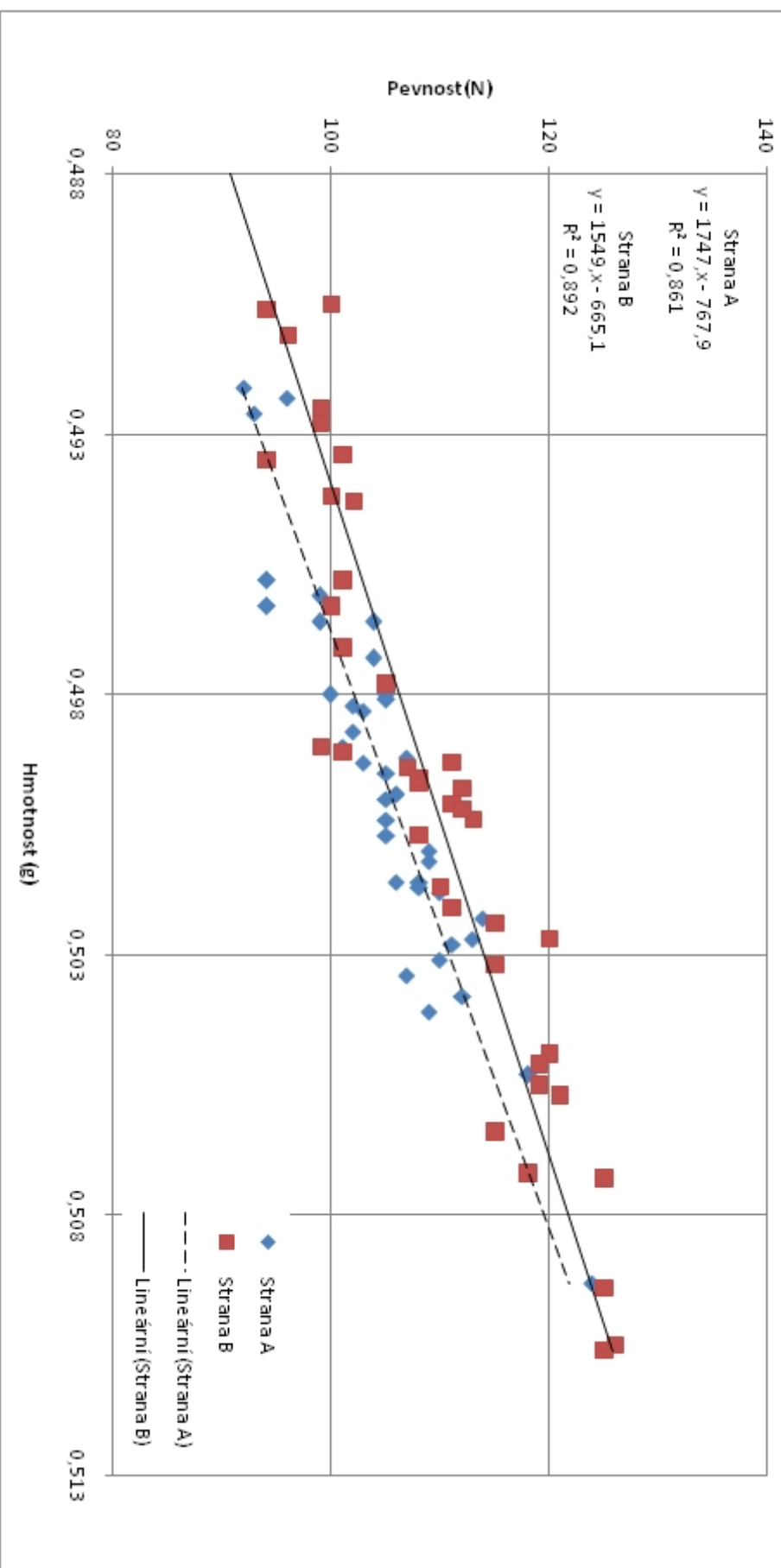
Graf 20 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 400 000 tbl./h, lisovací síla 6 kN



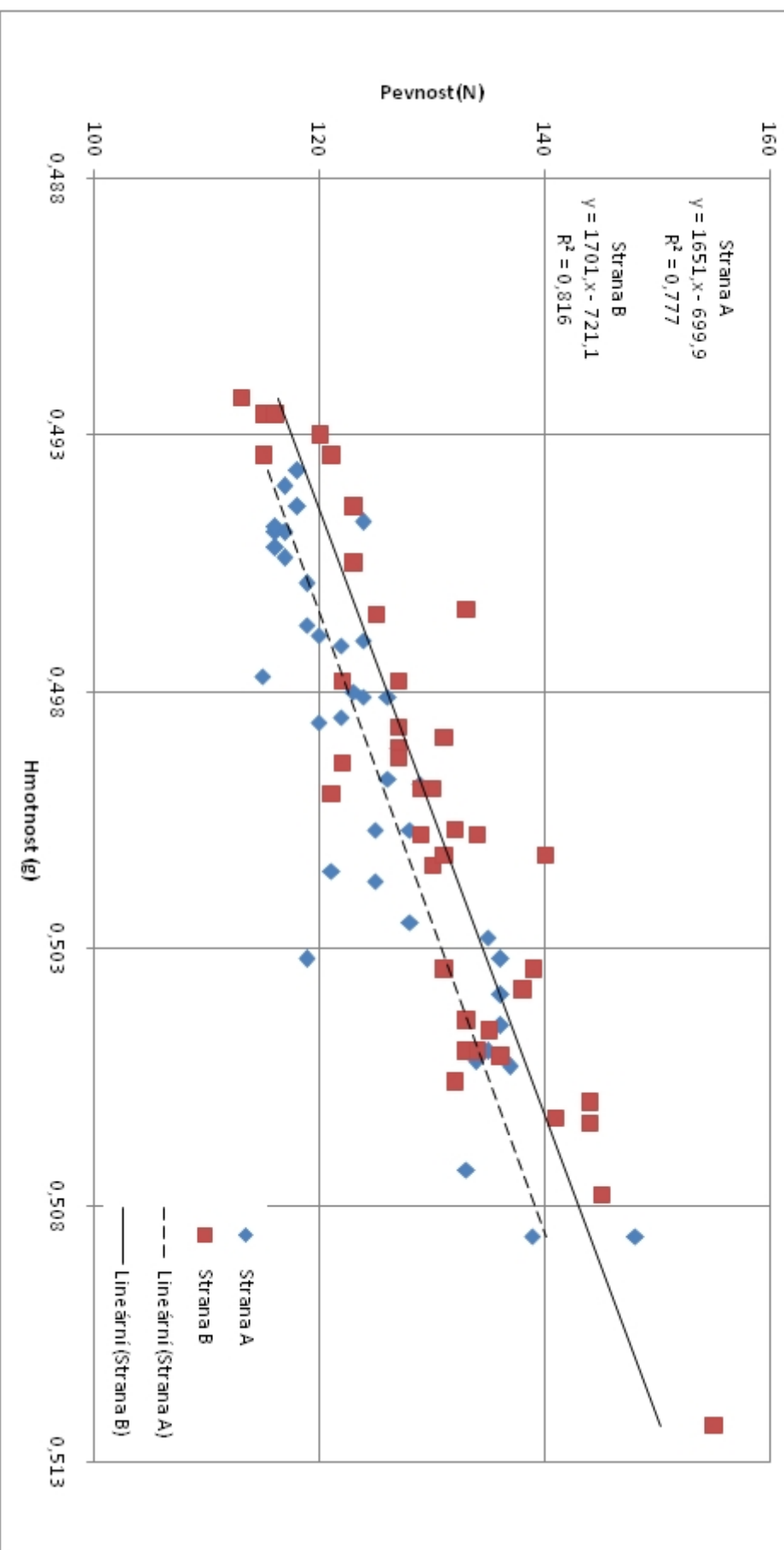
Graf 21 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 400 000 tbl./h, lisovací síla 8 kN



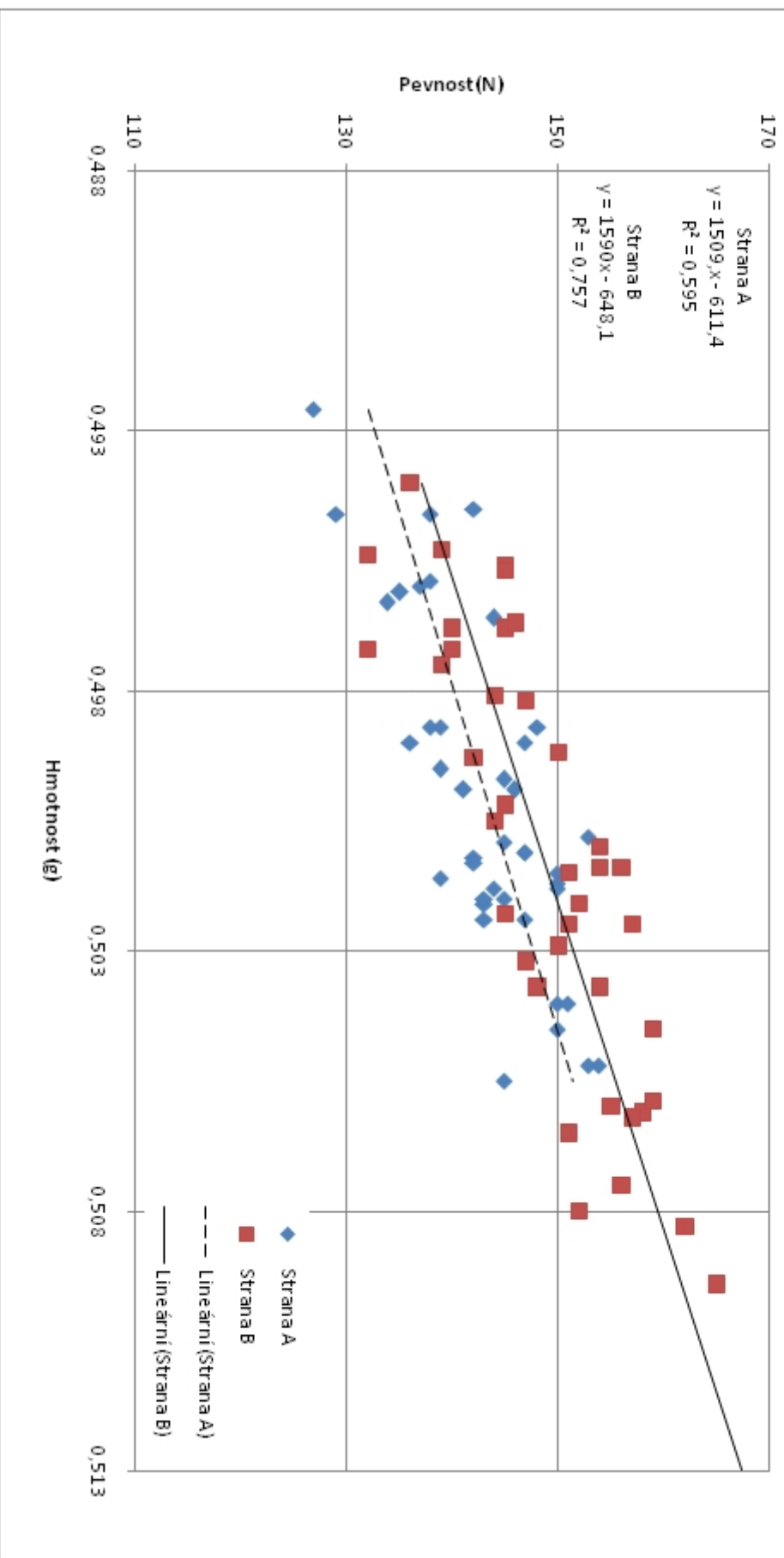
Graf 22 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 400 000 tbl./h, lisovací síla 10 kN



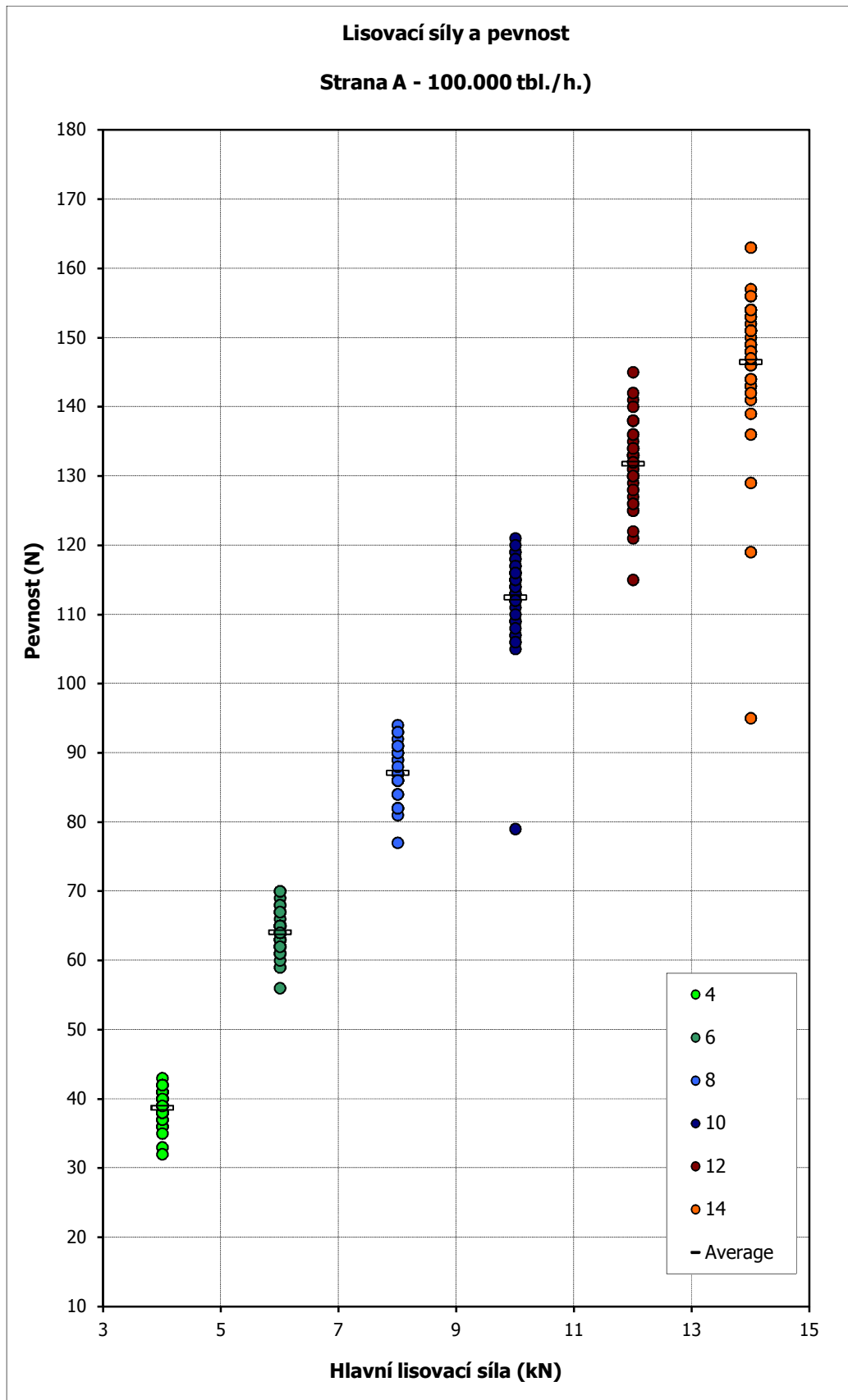
Graf 23 Závislost pevnosti na hmotnosti tablety rychlost 400 000 tbl./h, lisovací síla 12 kN



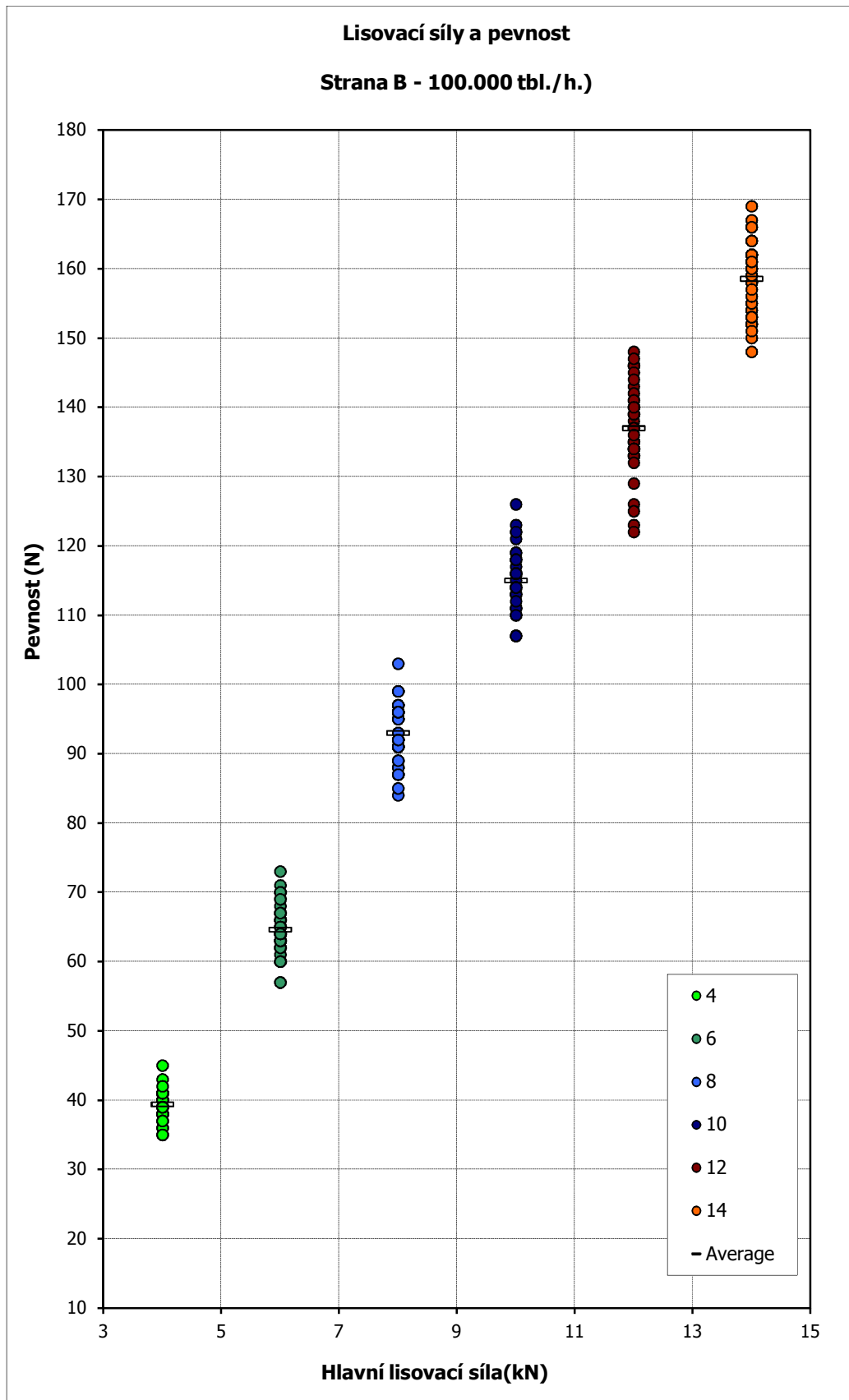
**Graf 24 Závislosť pevnosti na hmotnosti tablety
rychlosť 400 000 tbl./h, lisovací síla 14 kN**



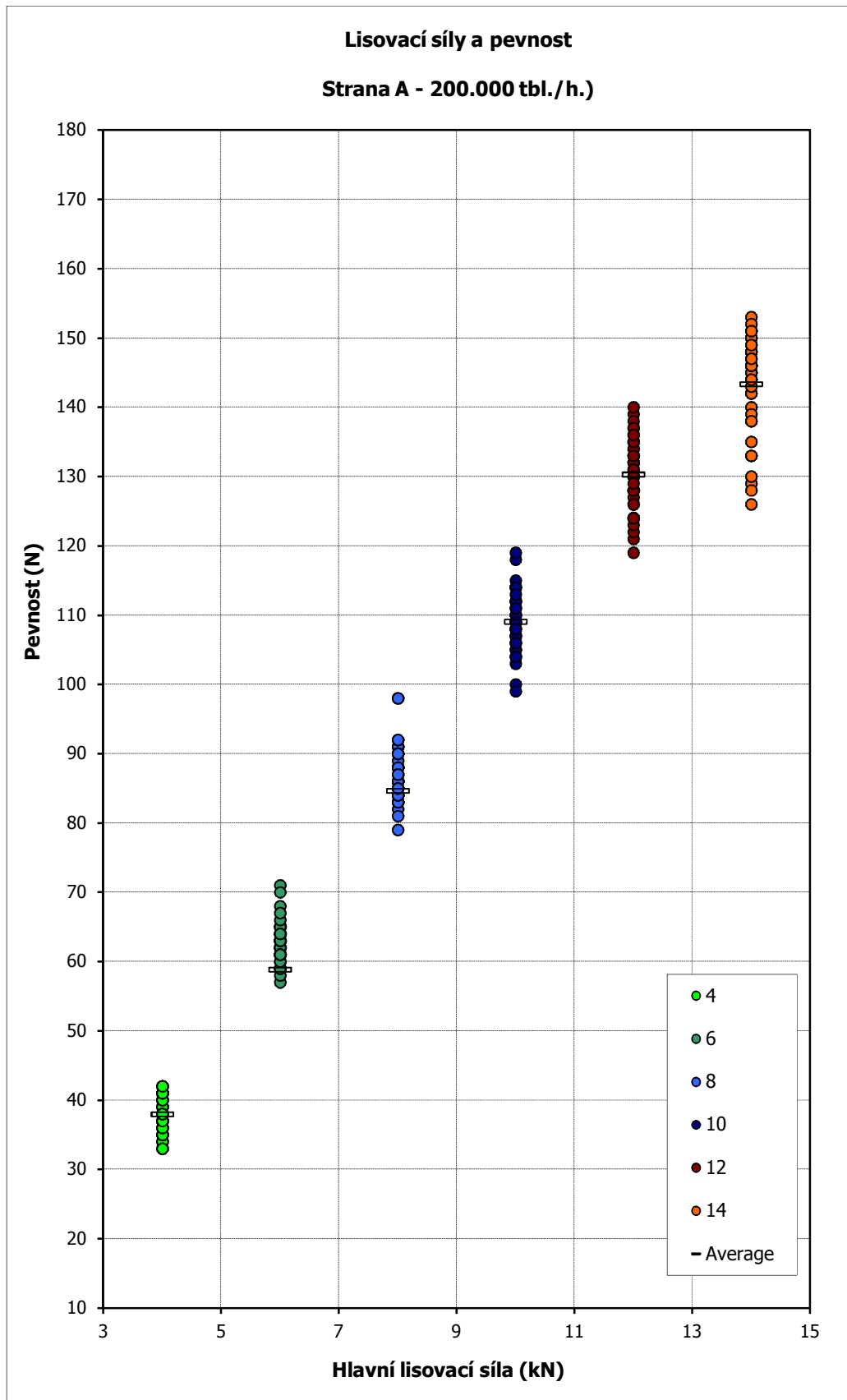
Graf 25



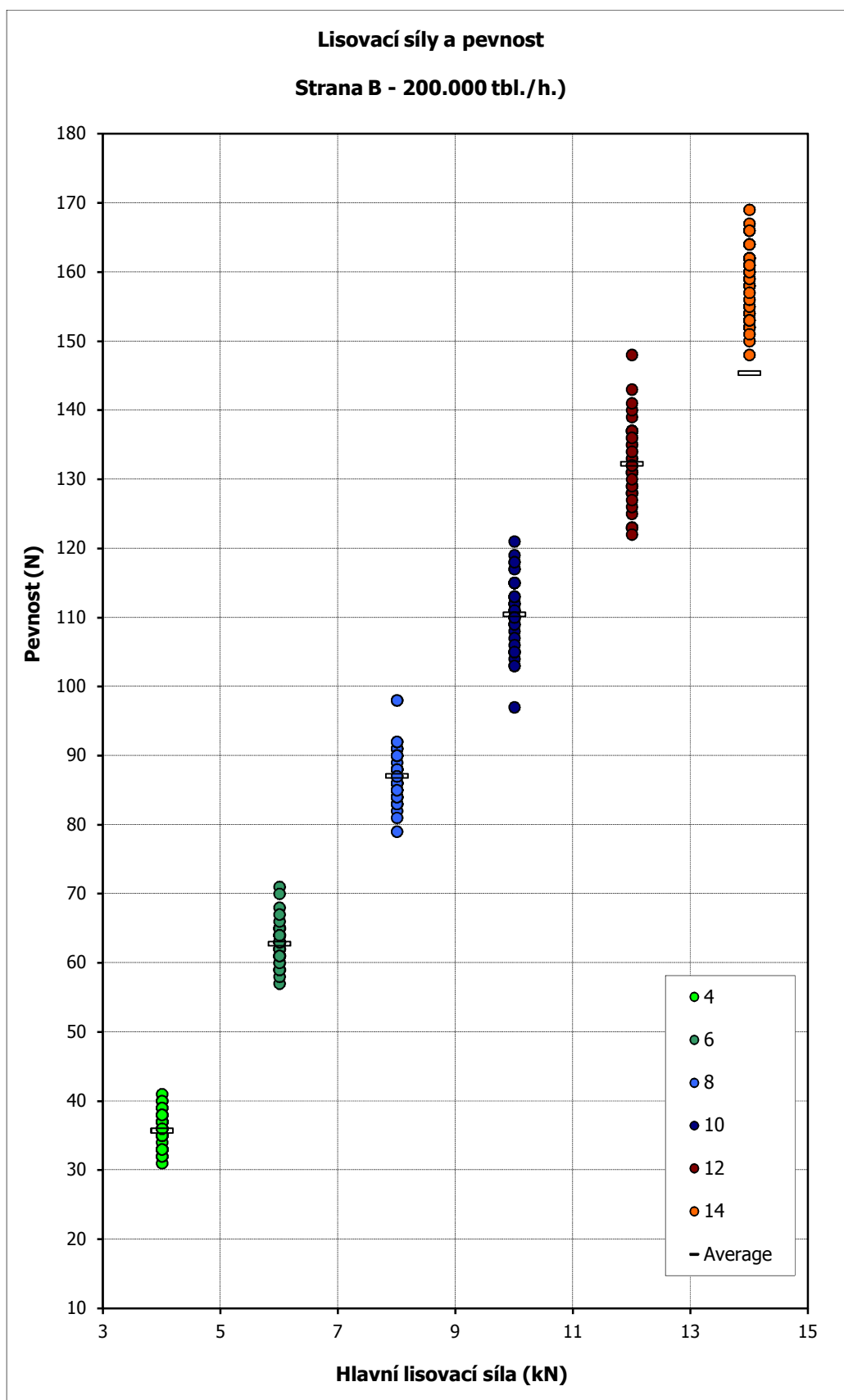
Graf 26



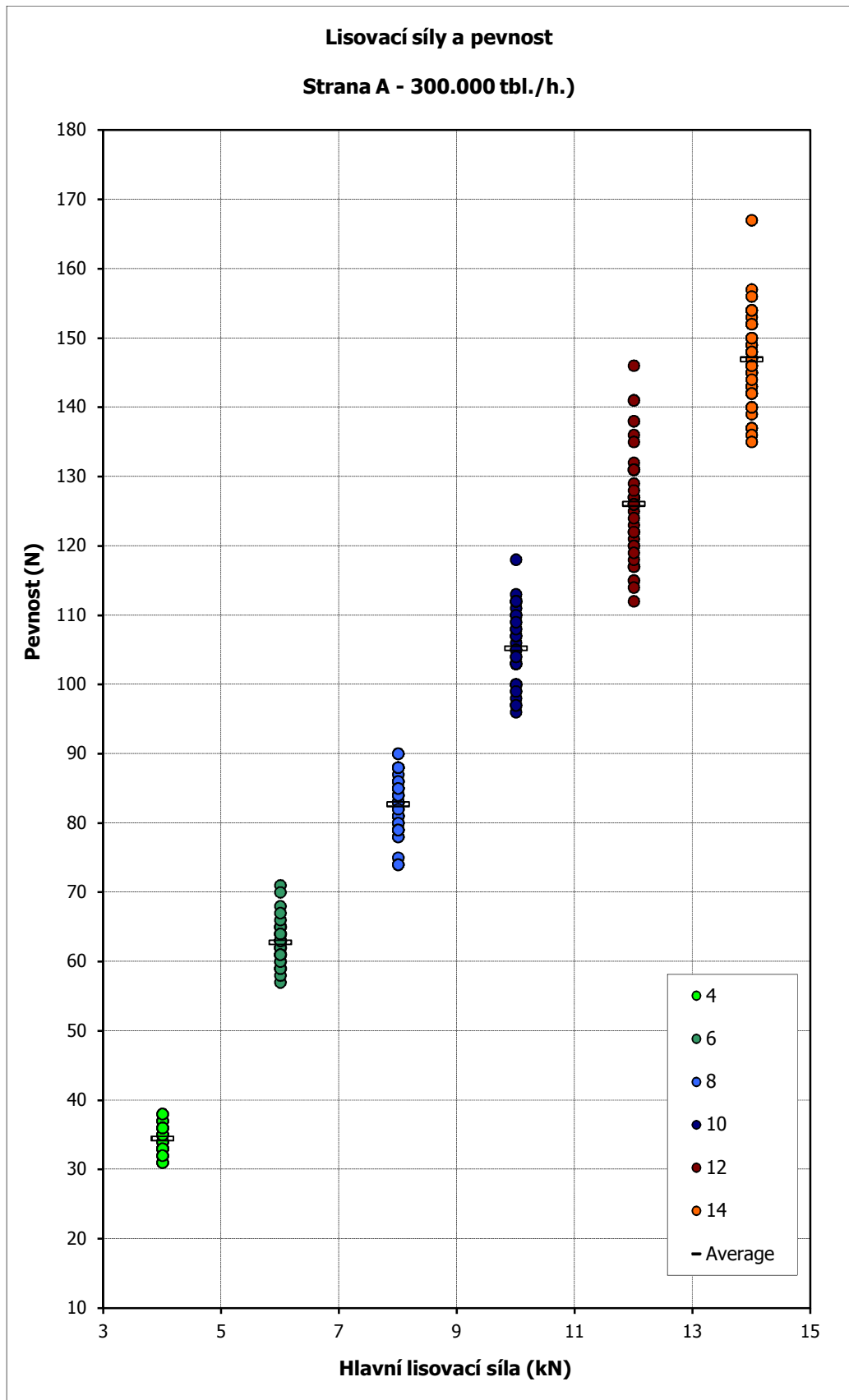
Graf 27



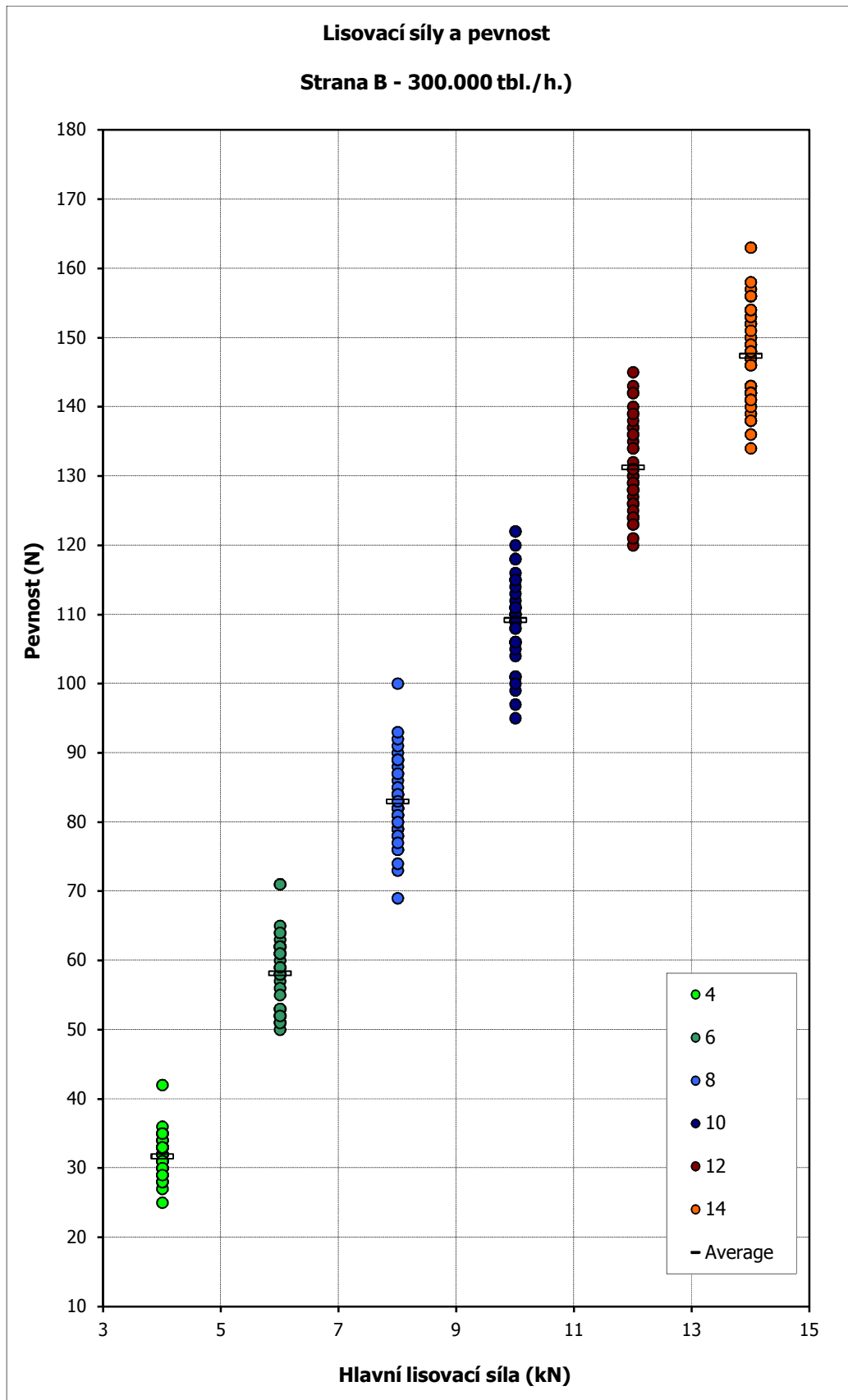
Graf 28



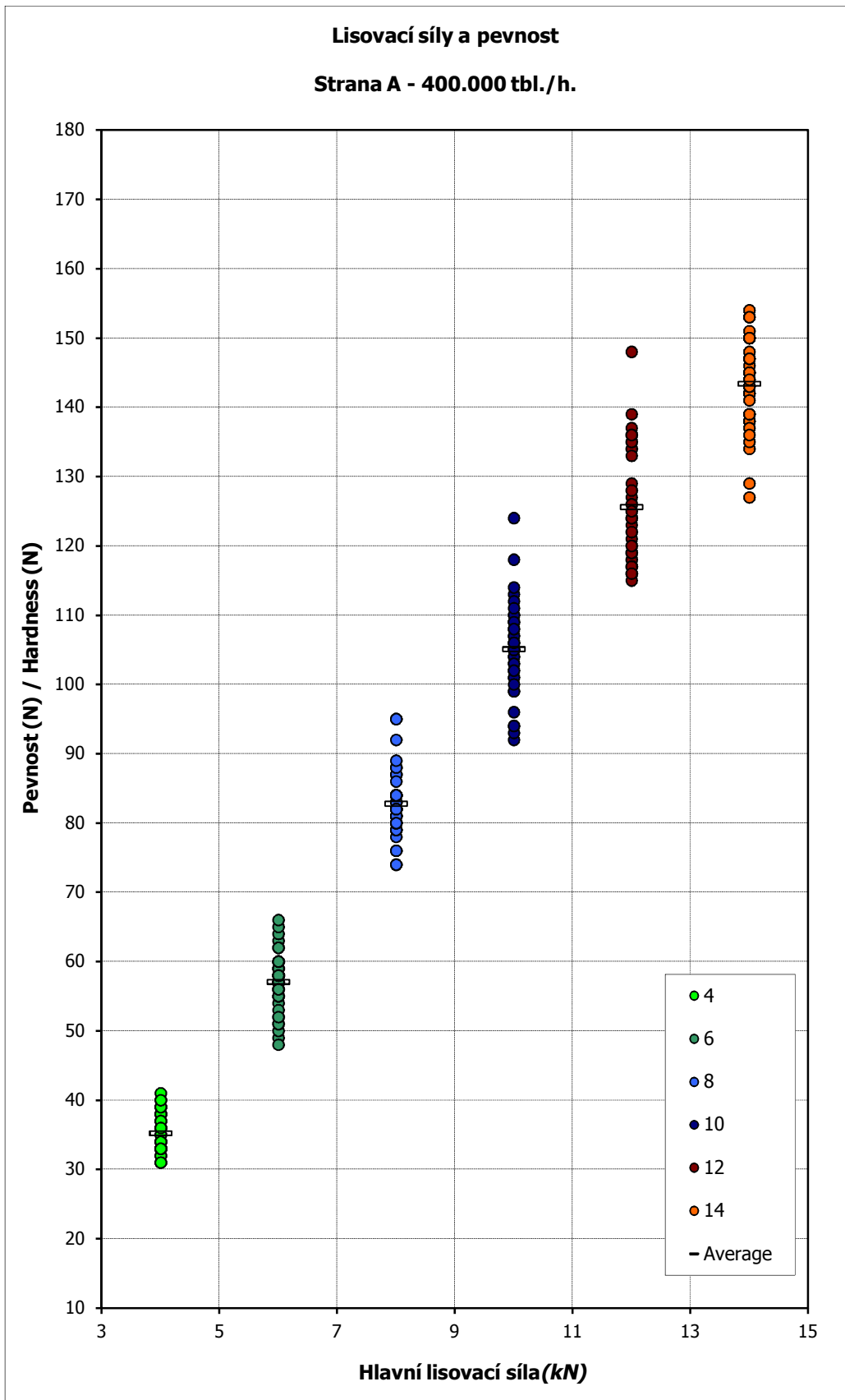
Graf 29



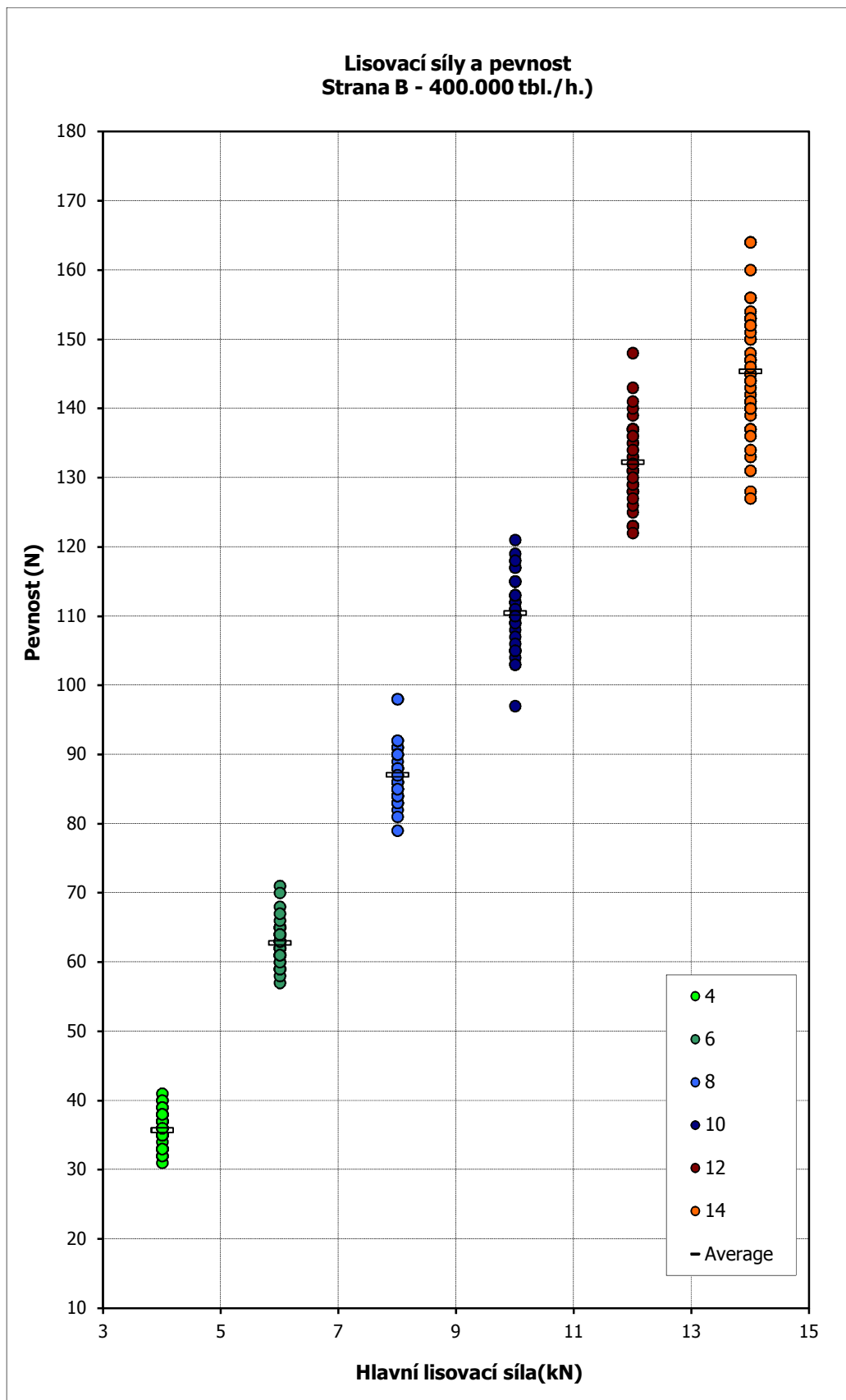
Graf 30



Graf 31



Graf 32



5.Diskuze

Lisovací síly se pohybovaly v rozmezí od 4 kN do 14 kN. Tyto síly byly zkoušeny při 4 lisovacích rychlostech 100 000 tbl./h, 200 000 tbl./h, 300 000 tbl./h, 400 000 tbl./h. Dříve provedený experiment Pharm.Dr. M.Larischem upřesnil, že cílová pevnost vylisovaných tablet je 79 N. Tolerované rozmezí je 59-98 N. Proto jsem u každé tablety změřila pevnost a po vynesení do grafu jednoduše rozhodla, která lisovací síla a rychlost lisování bude ideální a která se naopak nehodí. Z grafů je na první pohled patrné, že lisovací síla pod 6 kN byla nedostatečná pro cílovou pevnost tablety minimálně 59 N. Naopak lisovací síly vyšší než 10 kN vylisovaly tablety s pevností příliš velkou.

Z výše uvedených grafů a tabulek můžeme odvodit, že použití nižší lisovací rychlosti přispívá k užšímu rozsahu pevnosti. Použitelná lisovací síla je při rychlosti 100 000 tbl./h 6 kN a 8 kN (Graf 25 a 26). Při rychlosti 200 000 tbl./h je vyhovující pouze síla 8 kN (Graf 27 a 28). U rychlosti 300 000 tbl./h při lisovací síle 6 kN (Graf 30) spadalo 20% tablet pod daný limit 59 N, doporučuji tedy pouze lisovací sílu 8 kN (Graf 29 a 30). U rychlosti 400 000 tbl./h byla opět vhodná pouze lisovací síla 8 kN (Graf 31 a 32). Vyšší rychlosti vedly u této směsi tabletoviny k nejednotné pevnosti.

Lisovací rychlost 100 000tbl./h

Lisovací síla 4 kN (Graf 1)

Rozmezí pevnosti při nízkých lisovacích tlacích bylo úzké. Strana A 32-43 N. Průměrná pevnost 38 N. Strana B 35-45 N. Průměrná pevnost 39 N.

Lisovací síla 6 kN (Graf 2)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 59-70 N. Odchylka od průměrné pevnosti 64 N byla menší než +/- 10%. Rozmezí pevnosti strany B bylo 57-73 N. Průměrná pevnost 64 N.

Lisovací tlak 8 kN (Graf 3)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 77-94 N. Průměrná pevnost 87 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 84-103 N. Průměrná pevnost 93 N.

Lisovací síla 10 kN (Graf 4)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 79-121 N. Průměrná pevnost 112 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 107-126 N. Průměrná pevnost 115 N.

Lisovací síla 12 kN (Graf 5)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 115-145 N. Průměrná pevnost 132 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 122-148 N. Průměrná pevnost byla naměřena 137 N.

Lisovací síla 14 kN (Graf 6)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 95-163 N. Průměrná pevnost 146 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 148-169 N. Průměrná pevnost 158 N.

Lisovací rychlost 200 000tbl./h

Lisovací síla 4 kN (Graf 7)

Rozmezí pevnosti při nízkých lisovacích tlacích bylo úzké. Strana A 33-42 N. Průměrná pevnost 38 N. Strana B rozmezí pevnosti 32-41 N. Průměrná pevnost 36 N

Lisovací síla 6 kN (Graf 8)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 53-65 N. Odchylka od průměrné pevnosti 59 N byla menší než +/- 10%. Rozmezí pevnosti strany B bylo 58-71 N. Průměrná pevnost 63 N.

Lisovací síla 8 kN (Graf 9)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 77-92 N. Odchylka od průměrné pevnosti 84 N byla menší než +/- 10%. Rozmezí pevnosti strany B bylo 79-98 N. Průměrná pevnost 87 N.

Lisovací síla 10 kN (Graf 10)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 99-119 N. Průměrná hodnota 109 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 97-121 N. Průměrná pevnost 110 N.

Lisovací síla 12 kN (Graf 11)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 119-140 N. Průměrná pevnost 130 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 122-148 N. Průměrná pevnost 132 N.

Lisovací síla 14 kN (Graf 12)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 126-153 N. Průměrná hodnota 143 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 127-164 N. Průměrná pevnost 145 N.

Lisovací rychlost 300 000tbl./h

Lisovací síla 4 kN (Graf 13)

Rozmezí pevnosti při nízkých lisovacích tlacích bylo úzké. Strana A 32-38 N. Průměrná pevnost 34 N. Strana B 25-42 N. Průměrná pevnost 32 N.

Lisovací síla 6 kN (Graf 14)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 57-71 N. Průměrná pevnost 63 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 50-71 N. Průměrná pevnost 58 N. 22 tablet ze 40-ti mělo menší pevnost než požadovaný limit 59 N. Nevyhovuje.

Lisovací síla 8 kN (Graf 15)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 74-90 N. Průměrná pevnost 83 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 69-100 N. průměrná pevnost 83 N.

Lisovací síla 10 kN (Graf 16)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 96-118 N. Průměrná hodnota 105 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 95-122 N. Průměrná pevnost 109 N.

Lisovací síla 12 kN (Graf 17)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 112-146 N. Průměrná pevnost 126 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 120-145 N. Průměrná pevnost 131 N.

Lisovací síla 14 kN (Graf 18)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 135-167 N. Průměrná hodnota 147 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 134-163 N. Průměrná pevnost 147 N.

Lisovací rychlost 400 000tbl./h

Lisovací síla 4 kN (Graf 19)

Rozmezí pevnosti při nízkých lisovacích tlacích bylo úzké. Strana A 31-41 N. Odchylka od průměrné pevnosti 35 N přesahovala více než +/- 15%. Nevyhovuje. Strana B 31-41 N. Odchylka od průměrné pevnosti 36 N nepřesahovala více než +/- 15%.

Lisovací síla 6 kN (Graf 20)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 48-66 N. Odchylka od průměrné pevnosti 57 N byla větší než +/- 15%. 29 tablet ze 40-ti mělo menší pevnost než 59 N (Graf 31 a 32). Nevyhovuje. Rozmezí pevnosti strany B bylo 58-71 N. Odchylka od průměrné pevnosti 63 N nebyla větší než +/- 15%.

Lisovací síla 8 kN (Graf 21)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 79-95 N. Odchylka od průměrné pevnosti 83 N nebyla větší než 15%. Rozmezí pevnosti strany B bylo 79-98 N. Odchylka od průměrné pevnosti 87 N nebyla větší než 15%.

Lisovací síla 10 kN (Graf 22)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 92-124 N. Rozmezí pevnosti bylo menší než +/- 15% od naměřené průměrné hodnoty 105 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 97-121 N. Odchylka od průměrné pevnosti 110 N nebyla větší než +/- 15%.

Lisovací síla 12 kN (Graf 23)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 115-148 N. Odchylka od průměrné pevnosti 125 N byla větší než +/- 15%. Nevyhovuje. Rozmezí pevnosti strany B bylo 122-148 N. Odchylka od průměrné pevnosti 132 N nebyla větší než +/- 15%.

Lisovací síla 14 kN (Graf 24)

Rozmezí pevnosti strany A bylo 127-154 N. Rozmezí pevnosti nebylo větší než +/- 15% od naměřené průměrné hodnoty 143 N. Rozmezí pevnosti strany B bylo 127-164 N. Odchylka od průměrné pevnosti 145 N nebyla větší než +/- 15%.

6.Závěr

1. Nižší lisovací rychlost přispívá k užšímu rozsahu pevnosti tablet, protože hmotnost tabletoviny je do matrice odsypávaná s větší přesností.
2. Lisovací síla 8 kN vylisuje tablety s požadovanou pevností 58-98 N.
3. Nejvýhodnější lisování proběhlo u rychlosti 200 000 tbl./h, kdy při tlaku 8 kN byl rozsah pouhých 21 N (77-98 N) a všech 40 testovaných tablet splnilo pevnostní limit.
4. U rychlosti 400 000 tbl./h byl zjištěn největší rozptyl pevnosti, který se ještě zvyšoval s rostoucí lisovací silou.
5. Hmotnost (m) s růstem lisovací síly klesá. Pevnost (P) se zvyšuje s rostoucí lisovací silou. S rostoucí rychlostí lisování se zvětšuje rozsah pevnosti vylisovaných tablet.

7. Literatura

- (1) ZDROJ: <http://www.ivax-cz.com/web/structure/9.html> 20.2.2014
- (2) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1.vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 1124
- (3) Jitka Mužíková a Kateřina Holubová, Nová směsná suchá pojiva na bázi laktózy v přímém lisování tablet, Chemické Listy, 2013, roč.107, str.66-70
- (4) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1.vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 1125
- (5) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1.vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 1126
- (6) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1.vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 1127
- (7) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1.vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 1128
- (8) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1.vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 1129
- (9) <http://www.stabilis.org> 21.4.2014
- (10) <http://www.pearsonhighered.com/mathews/ch04/guanosin.htm> 4.3.2014
- (11) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1.vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str.1172
- (12) www.sukl.cz 4.3.2014
- (13) David Shugar, Viral and Host-Cell Protein Kinases: Enticing Antiviral Targets and Relevance of Nucleoside and Viral Thymidine, Pharmacology and Therapeutics, 1999, roč.82, str.315-335
- (14) Laport MS, Santos OC, Muricy G., Marine sponges: potential sources of new antimicrobial drugs., Current Pharmaceutical Biotechnology, PubMed, 2009, roč.10, str.86-105

- (15) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 419
- (16) C. Shang, I.C. Sinka, J. Pan, Modelling of the break force of tablets under diametrical compression, *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, roč.445, str. 99-107
- (17) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 417
- (18) M.H.D. Kamal Al-Hallak^{a, c}, Zhenghe Xu^b, Fatemeh Ghaffari^{a, d}, Raimar Löbenberg^a, The effect of compression forces on the stability of dibasic calcium phosphate dihydrate tablets in the presence of glutamic acid hydrochloride monitored by isothermal calorimetry, 2008, *Thermochimica Acta*, roč.467, str.86-90
- (19) I.C. Sinka^a, F. Motazedian^a, A.C.F. Cocks^b, K.G. Pitt^c, The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties, *Powder Technology*, Special Issue:3rd International workshop on Granulation: Granulation Gross the Lenght Scales,2009, roč.189, str.267-284
- (20) Chalabala, M. *Technologie léků*. 2. vydání. Praha: Galén, 2001, str.383
- (21) I.C. Sinka^a, F. Motazedian^a, A.C.F. Cocks^b, K.G. Pitt^c, The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties, *Powder Technology*, Special Issue:3rd International Workshop on Granulation: Granulation Gross the Lenght Scales, 2009, roč.189, str.267-284
- (22) I.C. Sinka^a, F. Motazedian^a, A.C.F. Cocks^b, K.G. Pitt^c, The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties, *Powder Technology*, Special Issue:3rd International Workshop on Granulation: Granulation Gross the Lenght Scales, 2009, roč.189, str.267-284
- (23) Howard W. Ward^a, Daniel O. Blackwood^a, Mark Polizzi^b, Hugh Clarke^a, Monitoring blend potency in a tablet press feed frame using near infrared spectroscopy, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2013, roč.80, str. 18-23
- (24) Foad Mahmoodi, Ingvild Klevan, Josefina Nordström, Göran Alderborn, Göran Frenning, A comparison between two powder compaction parameters of plasticity: The effective medium A parameter and the Heckel $1/K$ parameter, 2013, roč.453, str.295-299

- (25) Abhijeet B. Joshi, Sarsvatkumar Patel, Aditya Mohan Kaushal, Arvind Kumar Bansal, Compaction studies of alternate solid forms of celecoxib, *Advanced Powder Technology*, 2010, roč.21, str. 452-460
- (26) Vincent Mazel, Virginie Busignies, Stéphane Duca, Bernard Leclerc, Pierre Tchoreloff, Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation, *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, roč.410, str.92-98
- (27) Tomáš Rysl, Milan Řehula, Roman Adámek, Petr Klemera, Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv, *Chem. Listy*, 2011, roč.105, str.634-639 (Cooperova Eatonova r.)
- (28) J.M Sonnergaard, Investigation of a new mathematical model for compression of pharmaceutical powders, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, roč.14, str.149-157
- (29) <http://www.drugs.com/inactive/pregelatinized-starch-136.html> 13.3.2014
- (30) Jitka Mužíková, Marie Neprašová a Hynek Faschingbauer, Aglomerovaný monohydrát α -laktózy a bezvodá α -laktóza v přímém lisování tablet, *Chemické Listy*, 2012, roč. 106, str.36-40
- (31) Miloslava Rabišková, Adam Haring, Klára Minczingerová, Martin Havlásek a Petra Musilová, Mikrokrystalická celulosa v perorálních lékových formách, *Chem. Listy*, 2007 roč.101, str.70–77
- (32) <http://www.aerosil.com/product/aerosil/en/industries/pharmaceuticals/solid-drug-forms/Pages/default.aspx> 13.3.2014
- (33) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 3248
- (34) 1.ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s, ISBN 978-80-247-2994, str. 3898
- (35) <http://www.kilian-tableting.com/synthesis700-2g> 3.3.2014

(36) Ritesh M. Pabari, Zebunnissa Ramtoola, Application of face centred central composite design to optimise compression force and tablet diameter for the formulation of mechanically strong and fast disintegrating orodispersible tablets, International Journal of Pharmaceutist, 2012, roč.430, str.18-25

(37) <http://ulb.upol.cz/praktikum/statistika3.pdf> 13.3.2014

(38) <http://www.pedf.cuni.cz/kpsp/skalouda/korelace.doc> 21.4.2014

(39) <http://www.matematika.cz/smerodatna-odchylka> 13.3.2014

(40) <http://ach.upol.cz/ucebnice/hodnoceni3.htm> 13.3.2014