

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

STANOVENÍ LISOVATELNOSTI MIKROKRYSTALICKÉ  
CELULOSY A STEARANU VÁPENATÉHO

-

DETERMINING THE COMPRESSION BEHAVIOUR OF  
MICROCRYSTALLINE CELLULOSE AND CALCIUM  
STEARATE

**2010**

**Irena Brožová**

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, pomoc a cenné rady při zpracování diplomové práce. Děkuji paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při vypracování jednotlivých úkolů a za ochotu se kterou se mi věnovala.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně ocitovány.

## OBSAH

<b>1. Úvod</b> .....	3
<b>2. Teoretická část</b> .....	4
2.1. Charakterizace mikrokrystalické celulosy .....	4
2.2. Charakterizace stearanu vápenatého .....	5
2.3. Viskoelastická u tablet .....	6
2.3.1. Fosforečnan vápenatý .....	6
2.3.2. Monosacharidy .....	9
2.3.3. Disacharidy .....	10
2.3.4. Deriváty celulosy .....	11
2.3.4.1. Mikrokrystalická celuloza .....	11
2.3.4.2. Ostatní deriváty celulosy .....	16
2.3.5. Paracetamol .....	17
2.3.6. Ostatní látky .....	18
2.4. Úkol práce .....	20
<b>3. Experimentální část</b> .....	21
3.1. Použité suroviny .....	21
3.2. Použité přístroje a zařízení .....	21
3.3. Postup práce .....	23
3.3.1. Stanovení viskoelastické ze záznamu síla-dráha .....	23
3.3.2. Stanovení elastického odskoku .....	24
3.4. Ukázka protokolu .....	26
<b>4. Tabulky a grafy</b> .....	27
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům .....	28
4.2. Tabulky .....	29
4.3. Grafy .....	42
<b>5. Diskuse</b> .....	59
5.1. Vliv lisovacího tlaku na energie lisování .....	59
5.1.1. Vliv lisovacího tlaku na parametr $E_1$ .....	59
5.1.2. Vliv lisovacího tlaku na parametr $E_2$ .....	59

5.1.3. Vliv lisovacího tlaku na parametr $E_3$ .....	59
5.1.4. Vliv lisovacího tlaku na parametr $E_{lis}$ .....	59
5.1.5. Vliv lisovacího tlaku na parametr $PI$ .....	60
5.2. Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablety .....	60
5.3. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na energie lisování .....	60
5.3.1. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $E_1$ ...	60
5.3.2. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $E_2$ ....	61
5.3.3. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $E_3$ ...	61
5.3.4. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $E_{lis}$ ..	61
5.3.5 Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $PI$ ...	61
5.4. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na relaxaci tablety .....	62
<b>6. Závěr</b> .....	63
6.1. Vliv lisovacího tlaku na energie lisování .....	63
6.2. Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablety .....	63
6.3. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na energie lisování .....	63
6.4. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na relaxaci tablety .....	64
<b>7. Použitá literatura</b> .....	65
<b>8. Abstrakt</b> .....	69

## 1. ÚVOD

Tablety jsou nejčastěji používanou lékovou formou. Mohou obsahovat jednu nebo více léčivých látek a řadu pomocných látek, např. plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, kluzné látky, barviva a další. Základním procesem pro jejich výrobu je lisování. Tablety mají mnoho výhod, jako např. mechanizovaná a automatizovaná technologie, stabilita obsahu léčivé látky, stálost dávky.

V poslední době je snahou charakterizovat lisovací proces pomocí matematických modelů. Používají se rovnice lisování, které vyjadřují závislost výšky tablety na lisovacím tlaku. Další metodou je zjišťování viskoelasticity lisovaného materiálu. K tomuto účelu se využívá záznam síla-dráha, výpočet relaxace tablet nebo test stress relaxation.

Cílem této práce bylo charakterizovat směs mikrokrystalické celulosy a použité kluzné látky – stearanu vápenatého pomocí záznamu síla-dráha a relaxace tablet.

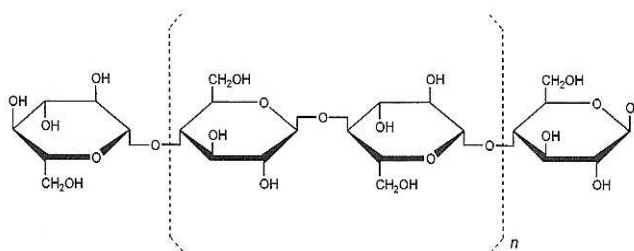
## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1. Charakterizace mikrokrystalické celulosy

Mikrokrystalická celuloza <sup>1)</sup> – Cellulose microcrystalline (MCC)

Synonyma: Avicel PH, crystalline cellulose, Pharmacel

Empirický vzorec:  $(C_6H_{10}O_5)_n$



Obr.1 Strukturní vzorec celulosy <sup>1)</sup>

Mikrokrystalická celuloza je bílý krystalický prášek, stabilní, hygroskopický, bez chuti a zápachu. Uchovávána by měla být v dobře uzavřených nádobách na suchém místě. MCC je čištěná, částečně depolymerovaná celuloza, která se vyrábí řízenou hydrolyzou zředěných roztoků minerálních kyselin na  $\alpha$ -celulosu, získanou jako drť z přirozených rostlinných materiálů. Po hydrolyze je hydroceluloza čištěna filtrací a vodná suspenze sušena. Obecně je považována za netoxický a nedráždivý materiál. Komerčně je dostupná v různých velikostech částic a stupně vlhkosti, které mají různé vlastnosti a použití.

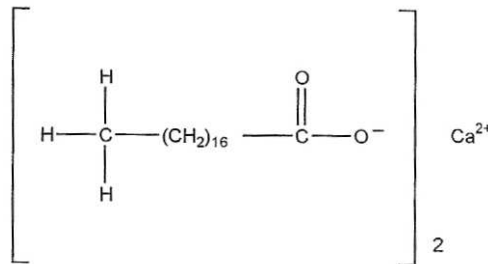
Široce používána je v oblasti výroby léčiv, zejména jako plnivo, pojivo, ale i mazivo a rozvolňovalo. Používá se k vlhké granulaci i k přímému lisování. Využití nachází též v kosmetice a potravinářství.

## 2.2. Charakterizace stearanu vápenatého

Stearan vápenatý<sup>2)</sup> – Calcium stearate

Synonyma: Calcium distearate

Empirický vzorec: C<sub>36</sub>H<sub>70</sub>CaO<sub>4</sub>



Obr.2 Strukturální vzorec stearanu vápenatého<sup>2)</sup>

Evropský lékopis 2005 popisuje stearan vápenatý jako směs vápenatých solí různých mastných kyselin, především kyseliny stearové [(C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>COO)<sub>2</sub>Ca] a palmitové [(C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>COO)<sub>2</sub>Ca].

Stearan vápenatý je bílý až nažloutlý prášek s charakteristickým zápachem. Je nerozpustný v etanolu, etheru, chloroformu, acetonu a vodě. Mírně rozpustný je v horkém alkoholu a horkých rostlinných a minerálních olejích. Rozpustný je v horkém pyridinu. Uchováván by měl být v dobře uzavřených nádobách na suchém místě.

Připravuje se reakcí chloridu vápenatého se směsí sodné soli kyseliny stearové a palmitové.

Ve farmaceutické technologii se používá jako kluzná látka (mazivo) při výrobě tablet a kapslí v koncentracích do 1% w/w. Dále se používá jako emulgátor a stabilizátor. Je považován za relativně netoxický a nedráždivý materiál a je využíván v kosmetice i potravinářství.



## 2.3. Viskoelasticita u tablet

### 2.3.1. Fosforečnan vápenatý

*H.Larhrib, J.I. Wals* <sup>3)</sup> zkoumali výrobu tablet ze směsi polyethylenglykolu (PEG) a fosforečnanu vápenatého (DCP).

Polyethylenglykoly jsou syntetické polymery používané ve farmacii jako pomocné látky pro čípky, masti, suspenze a kapsle. Při tabletování se PEG používá jako mazivo, pojivo, granulační činidlo a změkčovač. Jejich mechanické vlastnosti se liší v závislosti na molekulové hmotnosti.

Směsi obsahovaly 0, 20, 40, 60, 80 a 100% PEG a byly připraveny mícháním 40 ot/min po dobu 15 minut. Používali tlak 41, 82, 123 a 164 MPa.

Jednou ze zkoušek bylo zjištění pórozity tablet. Šířku, průměr a hmotnost měřili po vylisování a za 24 hod po vylisování. Pórozita byla počítána dle vztahu:

$$\varepsilon = (1 - V_0/V) \cdot 100 (\%)$$

$V_0$  .....objem tablety s nulovou pórovitostí

$V$  .....objem tablety

Čistý PEG má u všech čtyř tlaků nejnižší hodnoty pórozity oproti čistému DCP a jejich směsí. PEG je velmi plastický materiál a jeho směsi jsou lépe lisovatelné a mají menší pórovitost. U čistého PEG byla pórovitost nejmenší v rozmezí 41 MPa až 82 MPa, zvýšení tlaku nad 82 MPa nemělo významný vliv. Např. při tlaku 164 MPa byla vyrobena tableta s pórozitou 18% a obsahovala 26% PEG, zatímco tableta vyrobená při 41 MPa obsahovala 72% PEG. Tablety lisované tlakem 41 MPa až 123 MPa měly maximum deformační síly při obsahu 80% w/w PEG. Při maximálním tlaku 164 MPa bylo dosaženo maxima deformační síly při obsahu 40 až 80 % w/w PEG. Směsi obsahující

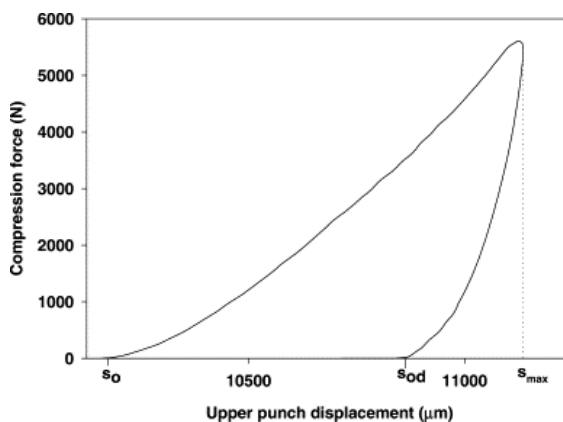
malé množství PEG jsou méně stlačitelné a potřebují tak vyšší tlak na dosažení stejné deformační síly.

U DCP dochází působením vyšších tlaků k fragmentaci a k vytvoření řady kontaktních míst, množství energie potřebné k tvorbě vazeb bylo menší, vazby byly slabší. Velikost částic původní DCP byla v rozmezí 250-355  $\mu\text{m}$ , po stlačení bylo 47% částic velikosti menší než 63  $\mu\text{m}$ . PEG má vyšší elasticitu a při vyšších tlacích nižší plasticitu.

Tablety obsahující 80 % PEG a 20 % DCP měly nejlepší vlastnosti ze zkoumaných směsí, na výrobu byla potřeba nejméně energie a tablety byly mechanicky pevné. Tato studie ukázala, že ze směsi křehkého DCP a plastického PEG lze lisovat tablety s větší pevností, než mají tablety vyrobené z čistých materiálů.

*Osmo Antikainen, Jouko Yliruusi* <sup>4)</sup> zkoumali kompresní chování farmaceutických prachů, stanovovali elasticitu a plasticitu.

Ke zkoušce byly použity monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza ve dvou formách (Avicel PH – 101 a PH – 200), kukuřičný škrob a dihydrát fosforečnanu vápenatého. Jako mazivo bylo přidáno půl procenta stearanu hořečnatého. Tablety byly lisovány na výstředníkovém tabletovacím stojci rychlostí 34 ot/min, matrice byla plněna ručně. Závislost elastického a plastického faktoru na tlaku byla zkoumána v rozmezí 50 až 250 MPa.



Obr. 3 Záznam síla-dráha <sup>4)</sup>

Ze záznamu síla-dráha je možno dle následujícího vzorce vypočítat elastický faktor EF.

$$EF = (s_{\max} - s_{0d} / s_{\max} - s_0) \times 100 \%$$

Kukuřičný škrob je zřetelně pružnější oproti ostatním zkoušeným materiálům. Při lisování tlakem nižším než 78 MPa netvoří tablety ucelený celek. Hodnoty EF byly nejnižší u tablet z mikrokrystalické celulosy. Elasticita laktosy vzrostla nejrychleji při vyšších tlacích. Číselné hodnoty, které byly získány, jsou srovnatelné parametry materiálů.

*M. Mohammed et al.* <sup>5)</sup> v článku popisují metody definující vnitřní mechanické vlastnosti a soudržnost tablet vylisovaných z různých materiálů.

Zkoumáno bylo sedm různých pomocných látek:  $\alpha$ -laktosa, mikrokrystalická celuloza (Avicel PH 102), kyselina acetylsalicylová (Aspirin), fosforečnan vápenatý, uhličitán hořečnatý, acetaminofen (paracetamol) a předgelatinizovaný škrob. Použitý tlak pro lisování byl použit v rozmezí 25 – 246 MPa.

Plastický index:

$$\psi = \frac{A_1}{A_1 + A_2}$$

A<sub>1</sub>-plocha mezi zatížením a odlehčením křivky

A<sub>2</sub>-oblast odlehčení křivky

Plastický index pro použité materiály se zvýšil v menším rozsahu v porovnání s celkovou prací získané stejným materiálem. V rámci této práce tvoří Avicel a paracetamol dva extrémy z hlediska soudržnosti a zhutnitelnosti tablet. Avicel je vysoce tvárný a soudržný materiál zatímco paracetamol je křehký a drobivý materiál. Bylo zjištěno, že u paracetamolu dochází k největšímu elastickému zotavení mezi materiály použitými v této studii,

na druhou stranu fosforečnan vápenatý byl vystaven nejmenšímu elastickému zotavení.

### 2.3.2. Monosacharidy

*Tomohiro Yoshinari et al.* <sup>6)</sup> Mannitol je běžně používaná pomocná látka k přímému lisování i vlhké granulaci. Při vystavení jedné formy mannitolu vysoké relativní vlhkosti vzduchu dochází k polymorfnímu přechodu mannitolu s morfologickou změnou částic. In-situ je možné dosáhnout změny velikosti částic a tím zlepšit lisovatelnost mannitolu při vlhké granulaci. Během vlhké granulace došlo k přeměně  $\delta$  konfigurace na konfiguraci  $\beta$ . K lisování byl použit rotační lisovací stroj a různé síly stlačení. Bylo zjištěno, že u  $\delta$  aglomerátu byla pevnost v tahu 1,5x vyšší než u jiných vzorků. Ukázalo se, že  $\delta$  aglomeráty se skládají z malých primárních částic. Při lisování se  $\delta$  aglomerát deformoval bez fragmentace primárních částic a měl vyšší plastickou deformovatelnost. Z poznatků vyplývá, že velikost částic a jejich povrch přispívá ke zlepšení lisovacích vlastností.

*Petra M. Belda and Jobst B. Mielck* <sup>7)</sup> Cílem této studie bylo hodnocení kompresního chování. Použit byl krystalický maltitol a krystalický metamizol sodný. Z těchto látek byly vytvořeny směsi obou látek v různých poměrech. Tablety a dvouvrstvé tablety byly lisovány na výstředníkovém tabletovacím stroji. Charakteristiky popisující tabletovací proces byly získány ze záznamu síla-dráha.

Plasticita byla vypočítána podle vzorce:

$$Pl = \left( \frac{\text{net work}}{\text{total work}} \right) \times 100\%$$

Net work – čistá práce

Total work – celková práce

Z lisování jednosložkových tablet vyplynulo, že maltitol se chová podobně jako  $\alpha$ -laktosa monohydrát během tabletování. Ve srovnání s laktózou ovšem s nižším elastickým odskokem a vyšší odolností proti stlačování. Na druhé straně metamizol je snadněji lisovatelný než maltitol.

Dvousložkové tablety - u poloviny tablet je maltitol spodní vrstva a u druhé poloviny horní vrstva. Byly vyrobeny i kontrolní tablety, které byly složeny ze dvou dílů stejné složky, plněné do matrice jako dvě vrstvy. Objemy částic obou látek jsou velmi podobné. Váhový aritmetický průměr odvozený z hodnot funkce jednotlivých složek se často používá k výpočtu teoreticky očekávaného kompresního chování práškových směsí, pokud nedochází k mezičásticovým interakcím.

Experimentální realizace a matematické simulace modelu dvojvrstevných tablet vede k přibližně stejným výsledkům. Proto pokud nelze použít matematické simulace, použije se experimentální realizace. Kromě toho, experimentální realizace bere v úvahu kinetické účinky, které jsou matematicky obtížně modelovány. Tento model lze rozšířit na tři i více komponentní systém.

### 2.3.3. Disacharidy

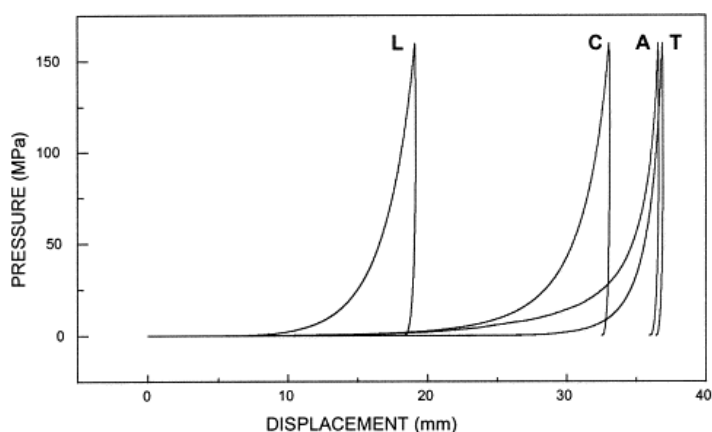
*M.G.Vychon, D.Chulia*<sup>8)</sup> se zabývali využitím energetických indexů při tabletování. Zde byla použita mikrokrystalická celulóza (Avicel PH 101),  $\alpha$ -laktosa monohydrát, teofylin, cellactosa (směs 25% mikrokrystalické celulózy a 75% laktosy). Binární směsi byly připraveny ze tří zkoušených látek v různém poměru. Směs 20% teofylinu, 20% Avicelu PH 101 a 60%  $\alpha$ -laktosy byly zkušební k odhadu účinnosti kompresní funkčnosti. Tablety byly lisovány konstantní rychlostí 1,14 mm/min. U vylisovaných tablet byla zjištěna jejich mechanická pevnost. Tablety byly změřeny pomocí mikrometru a pak axiálně drceny do prasknutí. Zdánlivý odpor tablety byl vypočítán dle vzorce:

$$R = \frac{4F}{\pi D^2}$$

F-axiální síla

D-průměr

Bylo zjištěno, že největší pevnost tablet vykazuje Avicel, u něhož i při relativně nízkých tlacích dochází k vazbám mezi částicemi.



Obr. 4 Záznam síla-dráha pro jednotlivé použité látky <sup>8)</sup>

Laktosa vyžaduje relativně krátké období, než dojde k přesmyku částic. Avicel a teofylin vykazují podstatné snížení objemu během komprese.

### 2.3.4. Deriváty celulosy

#### 2.3.4.1. Mikrokrystalická celulosa

*A. B. Bangudu a N. Pilpel* <sup>9)</sup> se zabývali vlivem složení, vlhkosti a kyseliny stearové na plasto-elastické vlastnosti a tabletování směsi paracetamol-mikrokrystalická celulosa. Od každého vzorku byly vylisovány čtyři tablety. Jejich pevnost v tahu byla vypočítána podle následujícího vzorce:

$$T = \frac{2P}{\pi DH}$$

P- zatížení

D- průměr tablety

H- výška tablety

Zjištěny byly též hodnoty elastického odskoku (ER) a stresové relaxace (SR). Se zvyšujícím se podílem celulosy ve směsi s paracetamolem klesá poměr ER/SR a zvyšuje se pevnost v tahu. Paracetamol má velmi malou tendenci pohlcovat vlhkost, zatímco celuloza pohlcuje vlhkost až do 14% w/w. Při velké vlhkosti zřejmě voda začíná tvořit mnoho vrstev na povrchu částic a působí jako mazivo. Voda má tendenci k prasknutí vodíkových vazeb mezi částicemi celulosy. Kyselina stearová se často přidává jako kluzná látka, která je hydrofobní. Může tak ovlivnit rozpad a zánik vazeb a snižuje pevnost v tahu.

*O.F.Akande et al.*<sup>10)</sup> studovali přímé lisování a kombinaci předlisování a hlavního lisování tablet složených z paracetamolu a mikrokrystalické celulosy v poměru 1:1. Paracetamol je špatně stlačitelný a deformuje se elasticky. Mikrokrystalická celuloza tvoří extrémně pevné tablety a deformuje se plasticky. Směsi obou látek v poměru 1:1 mají plasto-elastické chování.

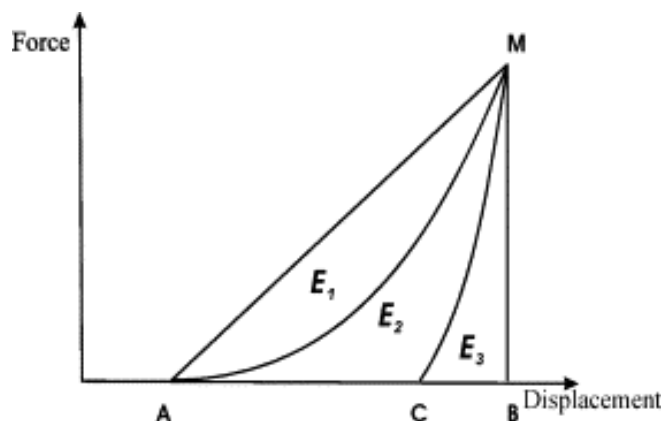
Cílem této práce bylo zjistit vliv rychlosti stlačení při přímém lisování a kombinaci předlisování a hlavního lisování. Přímé lisování bylo prováděno při 80, 160, 240, 320 MPa. Kombinace před- a hlavního lisování bylo prováděno při 80/160, 160/80, 240/320 a 320/240 MPa. Použité rychlosti stlačení byly 78, 120, 210 nebo 390 mm/s. Každé lisování bylo provedeno čtyřikrát. Průměr a výška tablet byla zjišťována digitálním mikrometrem (Mitutoyo Mfg, Tokyo, Japan). Plastické a elastické energie byly odvozeny ze záznamů síla-dráha.

Při přímém lisování se pevnost v tahu snížila se zvýšením rychlosti stlačení. Analýza ukázala, že lisovací tlak měl významný vliv na pevnost v tahu. Při kombinovaném lisování pevnost v tahu poklesla s nárůstem rychlosti stlačení. Pevnost v tahu je vyšší, když byl vysoký tlak použit na předlisování a následovalo hlavní stlačení nižším tlakem. Obousměrná analýza

ukázala, že rychlost stlačení a lisovací tlak ovlivnily celkovou elastickou energii. Plastická energie má tendenci se zvyšovat, zatímco elastická energie klesá s nárůstem rychlosti stlačení a proto je více důležitým parametrem pro měření poměr elastické a plastické energie. Hlavní výhodou použití kombinace předlisování a hlavního lisování je, že lze použít menší lisovací tlak k výrobě pevných tablet.

Přímé lisování je známá a jednoduchá metoda výroby tablet. **Péter Kása et al.** <sup>11)</sup> studovali stlačitelnost některých pomocných látek běžně používaných ve farmaceutické technologii. Ke studiu stlačitelnosti mohou být použity různé metody, mezi nimi i záznam síla-dráha. Je známo, že lisovací proces začíná, když se horní lisovací trn začne pohybovat v matrici naplněné určitým množstvím prášku nebo granulátu. Vzdálenost mezi částicemi se snižuje.  $E_1$  je energie potřebná na překonání tření. Energie  $E_2$  je využita k tvorbě vazeb. Tření mezi prachem nebo tabletou a stěnou matrice je vážný problém při lisování. Síla působící na horní lisovací trn se přenáší na spodní lisovací trn a také na stěny matrice.

Pokud je hodnota třecí práce vysoká, je zapotřebí k práškové směsi přidat mazivo, aby se zabránilo tření při tabletování. Rozpínání tablet probíhá v důsledku elasticity a pokračuje i po vysunutí tablety.  $E_3$  je měřítkem práce během rozpínání tablet. Obnova tablet je pomalý proces, který trvá hodiny až dny po vytažení z matrice.



Obr. 5 Záznam síla-dráha <sup>11)</sup>



$E_1$  je závislá na přeskupování materiálu.

$E_2$  je energie potřebná k formování tablet.

$E_3$  je energie uvolněná z tablety.

Schopnost formulovat prášky do vyhovující formy tablet závisí na jejich plastických deformacích během lisování a elasticitě během dekomprese. Cílem této práce bylo zhodnotit záznam síla-dráha a výpočet energetických parametrů některých pomocných látek a jejich směsí běžně používaných při výrobě tablet. Z hodnot  $E_2$  a  $E_3$  je možno vypočítat plasticitu:

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \times 100 (\%)$$

Pro studium byly použity následující látky: mikrokrytalická celulosa (Avicel PH 102), Ludipress, Tablettose, Pharmatose DCL-11. Jako mazivo bylo použito 1% stearanu hořečnatého, které omezuje tření. Binární směsi byly připraveny v poměrech 30/70, 40/60, 50/50 a 60/40 (% , w/w). U Avicelu bylo zjištěné velmi malé tření, hodnota plasticity je 83,76%. Kompresní chování u Tablettosy bylo podobné Avicelu, tření je nižší, ale elasticita je dvakrát větší než u Avicelu, plasticita je též menší (70,44%). U Ludipressu je záznam síla-dráha abnormální, plasticita je vysoká (89,99%). U Pharmatose DCL-11 je vysoké tření, plasticita je velmi vysoká (95,96%), proto lze u této látky konstatovat, že stlačitelnost není vhodná. Můžeme dojít k závěru, že kromě výpočtu energetických parametrů je nutné zvážit i tvar křivky ze záznamu síla-dráha. Současné výsledky ukazují, že znalost energetických parametrů a faktorů stlačitelnosti jsou nezbytné pro výrobu tablet.

*B.J. Briscoe et al.*<sup>12)</sup> se zabývali studii soudržnosti směsi mikrokrytalické celulosy (MCC) a paracetamolu v různých poměrech. Tlak použitý k lisování tablet byl 20 kN. Čím více obsahovala směs paracetamol, tím méně pevné vznikaly tablety. Pozoruhodný je rozsah posunutí v záznamu síla-dráha, který se zvýšil v poměru k podílu MCC. Lze konstatovat, že v rámci

této studie paracetamol dominuje a řídí chování dvousložkové tablety až do poměru 46 : 54 % w/w paracetamolu s MCC, do výše zmíněného poměru nejsou velké změny pevnosti tablet.

**F. Podczek a P. Révész** <sup>13)</sup> hodnotili vlastnosti mikrokrytalické celulosy (MCC) a jemné celulosy (MFC). Celulosy jsou jedny z nedůležitějších pomocných látek používaných k přímému lisování tablet. Tablety byly lisovány pomocí excentrického tabletovacího lisu rychlostí 1 tableta / min. U tablet byla následně měřena výška, průměr, doba rozpadu, hustota, velikost částic, bobtnavost.

Ze záznamu síla-dráha byly získány energetické parametry, ze kterých byla vypočtena plasticita podle již dříve zmiňovaného vzorce. Hodnoty  $E_2$  mikrokrytalické celulosy je mnohem vyšší než u jemných celulos, nicméně elastické zotavení  $E_3$  je ve většině případů nižší. Tablety z jemné celulosy se rozpadají mnohem pomaleji než tablety z mikrokrytalické celulosy.

**Hyunjo Kim et al.** <sup>14)</sup> Pektin je netoxický, rozpustný polysacharid, který prochází žaludkem a tenkým střevem a úplně je metabolizován až v tlustém střevě. V této studii byly hodnoceny různé typy pektinů (nízko methoxylované a vysoce methoxylované), cílem byly fyzikálně-chemické a fyzikálně-mechanické vlastnosti samotného pektinu a v kombinaci s mikrokrytalickou celulosou (MCC). Nálezy naznačují, že všechny typy pektinů jsou tvrdé, tuhé a procházejí rozsáhlým elastickým zotavením během dekomprese. Proto musí být pektiny smíchány s plasticky deformovatelnými, vysoce kompatibilními pomocnými látkami, s cílem zlepšit jejich lisovatelnost. Materiály, které tvoří velmi silné mezičásticové vazby, ukázaly větší odolnost vůči lisovacímu procesu. Na základě záznamu síla-dráha lze získat energetické parametry. Během lisování vysoce methoxylované pektiny spotřebovaly podstatně více energie ve srovnání s nízko methoxylovanými pektiny. Soudržnější a pevnější tablety byly vyrobeny z vysoce methoxylovaných

pektinů. Pro zlepšení lisovatelnosti byly vytvářeny směsi pektinů s MCC v poměru 50:50, které vykazovaly především plastické deformace.

#### 2.3.4.2. Ostatní deriváty celulosy

*A. Nokhodchi, M.H. Rubinstein a J.L. Ford* <sup>15)</sup> se zabývali velikostí částic a stupněm viskozity u hydroxypropylmethylcelosy (HPMC) a jejich vlivem na kompresní chování. Byla zjištěna hustota, viskozita, velikost částic. Tablety byly lisovány silou 10 kN. Ze záznamu síla-dráha byly získány energetické parametry. Elastický odskok byl vypočítán z rovnice

$$ER = \left( \frac{H_t - H_m}{H_m} \right) \times 100$$

$H_m$ - výška tablety při maximální síle

$H_t$ - výška tablety po 24 hodinách od vylisování

Elastický odskok se zvyšuje s rostoucí velikostí částic.

Další zjišťovaný parametr byla pevnost v tahu a index stlačitelnosti. Analýza potvrdila, že došlo k výrazným rozdílům pevnosti v tahu mezi různými stupni viskozity. Snížení velikosti částic vedlo k nárůstu pevnosti v tahu u všech viskozitních stupňů. Zvýšení velikosti částic má za následek pokles indexu stlačitelnosti, který se zdá být nezávislý na viskozitě. Výsledky této práce naznačují, že pevnost v tahu, index stlačitelnosti, plastická a elastická energie jsou ovlivněny velikostí částic HPMC. Bylo zjištěno, že nejmenší velikost částic a nejnižší stupeň viskozity mají nejlepší lisovací vlastnosti.

*P.R. Katikaneni et al.* <sup>16)</sup> se zabývali vlivem velikosti částic, lisovací rychlostí a kluznými látkami na lisovací vlastnosti ethylcelosy. K pokusu byl použit jednotrnový tabletovací lis. Použitý lisovací tlak byl v rozmezí 2-12 kN po 2 kN. Rychlost lisování tablet byla zvyšována z 10 na 50 tablet /min.

Analýza maximálního lisovacího tlaku a pórizity byla provedena z HECKELOVY ROVNICE:

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

D-relativní hustota

P-tlak

K,A- konstanty

Se snižující se velikostí částic se snižuje elastická práce a zvyšuje se energie shromážděná v tabletě. Jako kluzná látka byl použit stearan hořečnatý a glycerolbehenát. Obě kluzné látky zvyšují elastické vlastnosti směsi. Stearan hořečnatý způsobil větší nárůst elastického chování.

### 2.3.5. Paracetamol

*Hadi A. Garekani et al.* <sup>17)</sup> Krystalizace z roztoku se běžně používá k čištění látek během závěrečné fáze jejich výroby. Technika krystalizace může změnit vlastnosti a velikost krystalu. Povaha a rozsah těchto změn závisí na podmínkách krystalizace, včetně přítomnosti nečistot. Cílem této studie bylo vytvoření krystalů paracetamolu a zjištění lisovacích vlastností. Použity byly různé krystalizační postupy. Jako rozpouštědlo byl použit etanol.

Pomocí skenovacího elektronového mikroskopu byla měřena velikost částic. Po prosetí paracetamolu byla k lisování použita frakce velikosti 105-210  $\mu\text{m}$ . Použitá rychlost lisování byla 10, 50, 100 a 250 mm/s do maximální síly 30 kN. Byl sestaven záznam síla-dráha, ze kterého byly získány energetické parametry (elastické a plastické energie). Tablety z paracetamolu byly příliš měkké a tak nebylo možné s nimi pracovat mimo matici. Proto bylo elastické zotavení vypočítáno z rovnice:

$$EZ = \frac{H - H_c}{H_c} \times 100(\%)$$

H-výška tablety

Tablety z krystalů tvaru tenkých desek měla více pružných deformací během lisování, než krystaly tvaru hranolů, které naopak měly větší plasticitu. Proto lze konstatovat, že krystalová struktura paracetamolu má vliv na lisovací vlastnosti látky.

### 2.3.6. Ostatní látky

*Angel Muñoz – Ruiz et al.* <sup>18)</sup> použili metodu rentgenové difrakce ke zjištění krystalinity. Lisovali látku Compril, což je lipopolysacharidový komplex v mikronizovaném stavu. Nízké hodnoty tření mají vztah k plasticitě a vysoké hodnoty ke křehkým materiálům. Se zvyšujícím se lisovacím tlakem se snižuje plasticita a poměr mezi tlakem potřebným k rozdrčení tablety a výrobě tablety. Při lisování Comprilu byl za vyššího tlaku pozorován vyšší stupeň krystalinity, což u rentgenové difrakce odpovídá nižším píkům než u samotného materiálu. Hodnocena byla též závislost síla-dráha. Pokus provedli na 5 dávkách látky určené k výrobě tablet. Byl pozorován nelineární vztah mezi působící silou a čistou prací. Výsledky ukazují na neobvyklé chování Comprilu oproti mikrokrytalické celulóze, laktóze a dalším látkám. Materiály, které se deformují plasticky, potřebují vyšší energii k vylisování tablety.

*Florence Chantraine et al.* <sup>19)</sup> Povrchově aktivní látky jsou známé jako bipolární molekuly s hydrofobní a hydrofilní částí. Jsou součástí většiny čistících a dezinfekčních prostředků. V této studii bylo zkoumáno chování při lisování, energetické parametry ze záznamu síla-dráha. Použit byl docecyl sulfát sodný (SDS) a dihydrát dichlorizokyanurát sodný (DCCNa). Lisovací tlak byl v rozmezí 10-295 MPa a rychlost lisování 1,14 mm/min. Pro každý lisovací cyklus byl zhotoven záznam síla-dráha. K vyjádření zhutňování prášků byla použita Heckelova rovnice.

Při 10 MPa byly částičky SDS téměř beze změny a při 200 MPa nebyly ještě poškozené, zlomené ani deformované. U DCCNa při 10 MPa si částice

zachovávají původní velikost, tvar a vzhled, ovšem při 200 MPa byly všechny částice porušeny v důsledku křehké deformace. Z energetických analýz vyplývá nižší stlačitelnost SDS oproti DCCNa, vzhledem k jeho větší pružnosti a menší soudržnosti.

*Masakiyo Urabe et al.* <sup>20)</sup> posuzovali tabletovací vlastnosti čtyř látek s použitím nepatrného množství vzorku, asi 10 mg. Jako modelové látky použili aspirin, fenacetin, kyselinu askorbovou a ethenzamid. Vzorek byl použit po šestihodinovém vysušení při 50°C. Zkoušku prováděli na dvou strojích Micro Powder Characterizer MPC-100, Okada, Japan a Auto Graph AG5000G, Shimadzu, Japan. Zkoušky byly prováděny za konstantních podmínek, zatížení 1600 kg/cm<sup>2</sup> a rychlostí 10mm/min. Všechny testy byly provedeny pětkrát. Pro čtyři modelové látky byl zhotoven záznam síla-dráha, ze kterého vyplynulo, že hodnoty jsou velmi podobné u obou dvou použitých strojů.

**P. Szabó-Révész et al.** <sup>21)</sup> studovali mimo jiné i plasticitu a stlačitelnost látek. K výrobě tablet byl použit excentrický tabletovací stoj Korsch EKO, vyrobený v Německu. Použity byly soli kyseliny aspartové. Míra komprese byla 30 tablet za minutu při síle 17 kN. Jako kluzná látka byl použit stearan hořečnatý. Energetické parametry deseti tablet byly použity pro výpočet plasticity a stlačitelnosti. Pro výpočet plasticity byl použit již dříve zmíněný vzorec. Geometrické parametry tablet byly měřeny mikrometrem po 24 hodinách, z důvodu zjištění elastického odskoku.

Závěrem je, že se vnitřní krystalová struktura sférických aglomerátů solí kyseliny aspartové nemění, je ovlivněna pouze vnější morfologie.

## 2.4. Úkol práce

Základní úkol této práce, energetické hodnocení lisovacího procesu, byl rozdělen na tyto dílčí procesy:

- Vliv lisovacího tlaku na energie lisování
- Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablety
- Vliv koncentrace stearanu vápenatého na energie lisování
- Vliv koncentrace stearanu vápenatého na relaxaci tablety

### **3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

#### **3.1. Použité suroviny**

Mikrokrystalická celulóza Flocel 102

Šarže: GUS/DRUGS/61099

Výrobce: Gujarat Indie

Calcii stearas – stearan vápenatý

Šarže: OPO 1008, Zentiva a.s. Praha, ČR

Výrobce: neuvedeno

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

*Laboratorní váhy A&D HR 120*

Výrobce: A&D company, Japonsko

Popis: Na těchto vahách lze vážit v rozmezí 10mg až 120g.

*Mísící krychle Erweka AR 401*

Výrobce: Erweka GmbH, Germany

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

*Lisovací přípravek*

Výrobce: Machine Factory group Adamus HT, Štětín, Polsko

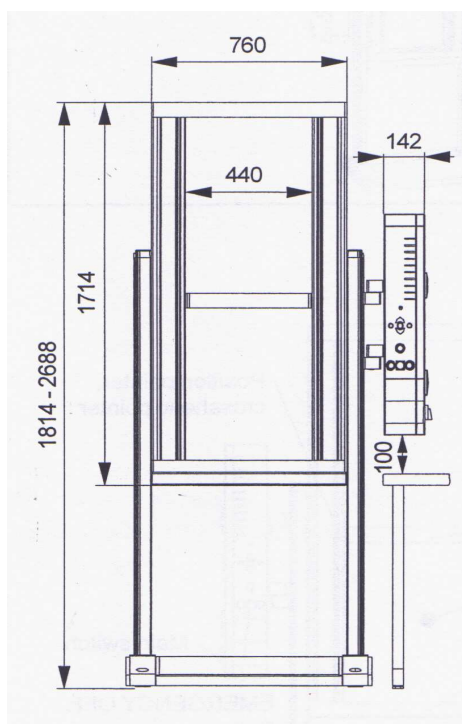
Popis: Skládá se z dvoudílného pláště, matrice, horního a dolního lisovacího trnu.



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

Výrobce: Zwick GmbH & Co. Ulm, Germany

Popis: Zařízení vyvíjí sílu v tlaku i tahu v rozsahu od 0 do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Vzdálenost čelistí, mezi něž se vkládá lisovací přípravek, se dá libovolně měnit. Přístroj je možno použít pro lisování tablet, ale i pro měření pevnosti tablet.



Obr. 6 Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu T1 – FRO 50 <sup>22)</sup>

*Číselníkový úchylkoměr Mitutoyo absolute 543-681B*

Výrobce: Mitutoyo corp., Kawasaki, Japonsko

Popis: Zařízení k měření výšky a průměru tablet v rozmezí 12,70 – 0,01 mm.

### 3.3. Postup práce

#### 3.3.1. Stanovení viskoelastivity ze záznamu síla-dráha

Z mikrokryalické celulosy a stearanu vápenatého byly připraveny za pomoci mísící krychle směsi s 0, 0,5, 1, 1,5, 2 a 2,5 % koncentrací stearanu vápenatého. Mísení probíhalo při 105 otáčkách po dobu 20 minut.

Podmínky lisování:

Předzatížení: 2 N

Rychlost předzatížení: 2 mm/s

Rychlost cyklu: 2 mm/s

Lisovací tlaky: 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7,5, 10, 12,5, 15 kN

Tablety byly připraveny na lisu T1 – FRO 50. Do matrice byl zasunut spodní lisovací trn a ten byl fixován zajišťovací částí. Poté byl do matrice kvantitativně přenesen vzorek o hmotnosti  $0,500\text{g} \pm 2\text{mg}$ , mírně sklepan, a do matrice byl zasunut horní lisovací trn. Naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu. Po zapnutí přístroje se horní lisovací trn pohyboval směrem dolů. Po dosažení nastaveného lisovacího tlaku se čelisti automaticky oddálily. Po vyjmutí lisovacího přípravku byla odstraněna zajišťovací část a tableta byla tlakem na horní lisovací trn vytlačena.

Pro každou koncentraci a každý lisovací tlak bylo připraveno 10 tablet. Z měření byl získán záznam síla-dráha, ze kterého je možné vypočítat energie lisovacího procesu, tj. energie  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_{\text{lis}}$ .

K vyhodnocení získaných dat byla použita metoda analýzy průměrů podle Otta<sup>23)</sup> Zjištěny byly regulační meze pro lisovací tlaky dle vzorce:

$$RM_{LT} = x \pm s_{LT} \times 2,73$$

RM<sub>LT</sub>.....regulační mez pro lisovací tlak  
x.....průměr daného parametru

$$s_{LT} = \frac{\bar{s}}{\sqrt{6}}$$

s..... průměr směrodatných odchylek

A pro koncentrace dle vzorce:

$$RM_K = x \pm s_K \times 2,46$$

RM<sub>K</sub>..... regulační mez pro koncentrace

$$s_K = \frac{\bar{s}}{\sqrt{11}}$$

### 3.3.2. Stanovení elastického odskoku

Inhed po vylisování tablety byla pomocí číselníkového úchylkoměru změřena výška a průměr u každé tablety. Toto měření bylo zopakováno po 24 hodinách. U každé tablety byl spočítán její objem podle následujícího vzorce:

$$V = \frac{\pi D^2 h}{4}$$

D.....průměr tablety

h.....výška tablety

a relaxace tablety podle vzorce:

$$R = \left( \frac{V_{24} - V_0}{V_0} \right) 100 (\%)$$

$V_{24}$ .....objem tablety po 24 hodinách

$V_0$ .....objem tablety ihned po vylisování

### 3.4. Ukázka protokolu

**Zwick / Roell**

Protokol

23.03.2010

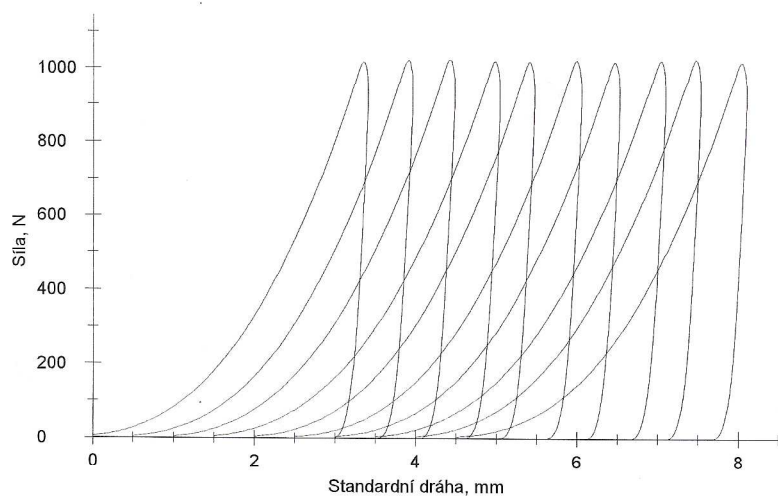
#### Zk. parametry:

Zákazník :  
Zkoušel(a) :  
Materiál : Flocel 102  
Zkušební systém:

#### Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Výška pružiny mm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	k kN/mm
1	1017,13	3,35	0,554	1,040	0,108	111,86	1,70	1,15	32,55	90,59	0,031
2	1021,58	3,41	0,591	1,039	0,109	111,84	1,74	1,15	34,00	90,55	0,028
3	1022,72	3,43	0,584	1,061	0,107	111,95	1,75	1,17	33,33	90,87	0,029
4	1019,13	3,49	0,595	1,078	0,105	112,02	1,78	1,18	33,46	91,16	0,030
5	1016,81	3,43	0,595	1,043	0,103	111,96	1,74	1,15	34,18	91,01	0,025
6	1020,10	3,51	0,629	1,055	0,104	112,05	1,79	1,16	35,16	91,03	0,022
7	1016,10	3,47	0,613	1,046	0,101	111,98	1,76	1,15	34,84	91,19	0,023
8	1019,97	3,54	0,626	1,076	0,104	112,13	1,81	1,18	34,68	91,21	0,027
9	1022,64	3,47	0,603	1,070	0,101	111,98	1,77	1,17	33,99	91,38	0,027
10	1015,14	3,55	0,644	1,056	0,100	112,03	1,80	1,16	35,76	91,36	0,021

#### Grafické záznamy zkoušek:



#### Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Výška pružiny mm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	k kN/mm
$\bar{x}$	1019,13	3,46	0,603	1,057	0,104	111,98	1,76	1,16	34,20	91,03	0,026
s	2,74	0,06	0,026	0,015	0,003	0,09	0,03	0,01	0,95	0,29	0,003
v	0,27	1,82	4,28	1,39	2,86	0,08	1,81	1,21	2,78	0,32	13,32

## **4. TABULKY A GRAFY**

#### 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

c	koncentrace
DRM	dolní regulační mez
$E_1$	energie předlisování
$E_2$	energie akumulovaná v tabletě
$E_3$	energie uvolněná z tablety po vylisování
$E_{iis}$	energie spotřebovaná na vylisování tablety
HRM	horní regulační mez
LT	lisovací tlak
n	nezjistitelná hodnota
Pl	plasticita
R	korelační koeficient
s	směrodatná odchylka
X	průměrná hodnota

## **4.2. Tabulky**



Tabulka 1: Vliv lisovacího tlaku na visko-elastické parametry u tablet obsahujících 0% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	E <sub>1</sub>		E <sub>2</sub>		E <sub>3</sub>		E <sub>vis</sub>		PI	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	0,061	0,013	0,162	0,003	0,022	0,001	0,18	0	88,24	0,46
3,8	0,217	0,016	0,409	0,007	0,049	0,001	0,46	0,01	89,32	0,3
7,5	0,603	0,026	1,057	0,015	0,104	0,003	1,16	0,01	91,03	0,29
15	1,761	0,12	2,675	0,02	0,224	0,006	2,9	0,02	92,27	0,19
22,6	3,449	0,103	4,332	0,018	0,365	0,005	4,7	0,02	92,24	0,11
30,1	5,575	0,205	5,846	0,022	0,526	0,004	6,37	0,02	91,75	0,05
37,7	7,965	0,187	7,123	0,035	0,723	0,005	7,85	0,03	90,78	0,09
56,5	14,565	0,331	9,934	0,032	1,344	0,01	11,28	0,03	88,08	0,08
75,3	22,233	0,47	12,153	0,055	2,167	0,011	14,32	0,06	84,87	0,07
94,2	30,452	0,478	14,02	0,041	3,232	0,033	17,25	0,07	81,27	0,13
113	38,871	0,763	15,687	0,099	4,44	0,041	20,13	0,1	77,94	0,2

Tabulka 2: Vliv lisovacího tlaku na visko-elastické parametry u tablet obsahujících 0,5% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	E <sub>1</sub>		E <sub>2</sub>		E <sub>3</sub>		E <sub>vis</sub>		PI	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	-0,018	0,004	0,111	0,005	0,019	0	0,13	0,01	85,43	0,52
3,8	0,052	0,016	0,305	0,014	0,046	0,001	0,35	0,01	86,76	0,54
7,5	0,194	0,049	0,831	0,011	0,104	0,002	0,94	0,01	88,84	0,22
15	0,74	0,052	2,312	0,022	0,227	0,002	2,54	0,02	91,07	0,08
22,6	1,565	0,095	3,899	0,027	0,366	0,003	4,27	0,03	91,41	0,08
30,1	2,725	0,288	5,349	0,07	0,532	0,002	5,88	0,07	90,95	0,1
37,7	4,388	0,227	6,685	0,046	0,732	0,004	7,42	0,05	90,13	0,07
56,5	9,407	0,41	9,51	0,027	1,36	0,006	10,87	0,03	87,49	0,05
75,3	15,019	0,388	11,612	0,048	2,213	0,015	13,82	0,05	84	0,1
94,2	21,631	0,458	13,409	0,063	3,293	0,019	16,7	0,07	80,29	0,12
113	29,022	0,817	14,881	0,077	4,601	0,031	19,48	0,1	76,38	0,1

Tabulka 3: Vliv lisovacího tlaku na visko-elastické parametry u tablet obsahujících 1% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	E <sub>1</sub>		E <sub>2</sub>		E <sub>3</sub>		E <sub>vis</sub>		PI	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	-0,009	0,004	0,115	0,007	0,02	0	0,13	0,01	85,18	0,72
3,8	0,032	0,011	0,305	0,011	0,045	0,001	0,35	0,01	87,12	0,35
7,5	0,173	0,025	0,85	0,021	0,1	0,001	0,95	0,02	89,43	0,22
15	0,72	0,052	2,316	0,026	0,221	0,001	2,54	0,03	91,28	0,1
22,6	1,59	0,103	3,84	0,034	0,363	0,003	4,2	0,03	91,36	0,12
30,1	2,919	0,135	5,318	0,023	0,528	0,004	5,85	0,02	90,97	0,07
37,7	4,511	0,213	6,633	0,047	0,726	0,005	7,36	0,05	90,13	0,06
56,5	9,161	0,175	9,298	0,048	1,365	0,007	10,66	0,05	87,2	0,06
75,3	14,684	0,259	11,401	0,046	2,224	0,012	13,63	0,05	83,67	0,1
94,2	21,35	0,76	13,197	0,069	3,309	0,016	16,51	0,07	79,95	0,11
113	27,727	0,923	14,626	0,062	4,621	0,025	19,25	0,08	75,99	0,08

Tabulka 4: Vliv lisovacího tlaku na visko-elastické parametry u tablet obsahujících 1,5% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	E <sub>1</sub>		E <sub>2</sub>		E <sub>3</sub>		E <sub>vis</sub>		PI	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	-0,016	0,003	0,109	0,003	0,019	0	0,13	0	85,29	0,53
3,8	0,042	0,014	0,309	0,009	0,046	0	0,35	0,01	87,09	0,32
7,5	0,178	0,025	0,831	0,017	0,101	0,001	0,93	0,02	89,2	0,19
15	0,819	0,085	2,3	0,02	0,223	0,002	2,52	0,02	91,15	0,09
22,6	1,71	0,132	3,829	0,051	0,367	0,003	4,2	0,05	91,26	0,09
30,1	3	0,188	5,259	0,032	0,532	0,004	5,79	0,03	90,82	0,06
37,7	4,579	0,247	6,537	0,051	0,729	0,005	7,27	0,05	89,97	0,06
56,5	9,408	0,405	9,188	0,075	1,376	0,01	10,56	0,08	86,97	0,11
75,3	14,818	0,368	11,328	0,052	2,232	0,014	13,56	0,06	83,54	0,08
94,2	20,889	0,311	12,924	0,081	3,315	0,011	16,24	0,08	79,59	0,13
113	27,387	0,493	14,231	0,048	4,652	0,031	18,88	0,06	75,36	0,14

Tabulka 5: Vliv lisovacího tlaku na visko-elastické parametry u tablet obsahujících 2% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	E <sub>1</sub>		E <sub>2</sub>		E <sub>3</sub>		E <sub>vis</sub>		PI	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	-0,015	0,005	0,113	0,005	0,019	0	0,13	0,01	85,83	0,62
3,8	0,058	0,021	0,306	0,005	0,047	0,001	0,35	0,01	86,63	0,27
7,5	0,231	0,024	0,838	0,016	0,103	0,002	0,94	0,02	89,08	0,19
15	0,83	0,04	2,275	0,028	0,227	0,002	2,5	0,03	90,94	0,13
22,6	1,78	0,089	3,765	0,031	0,369	0,003	4,13	0,03	91,08	0,1
30,1	2,995	0,205	5,133	0,048	0,536	0,005	5,67	0,05	90,54	0,1
37,7	4,66	0,195	6,419	0,04	0,732	0,005	7,15	0,04	89,76	0,07
56,5	9,739	0,345	8,95	0,068	1,373	0,009	10,32	0,07	86,7	0,09
75,3	15,394	0,209	10,976	0,057	2,263	0,012	13,24	0,06	82,9	0,08
94,2	21,775	0,734	12,6	0,052	3,335	0,025	15,94	0,07	79,07	0,1
113	28,859	0,758	13,966	0,034	4,666	0,033	18,63	0,06	74,96	0,11

Tabulka 6: Vliv lisovacího tlaku na visko-elastické parametry u tablet obsahujících 2,5% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	E <sub>1</sub>		E <sub>2</sub>		E <sub>3</sub>		E <sub>lis</sub>		PI	
	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9	-0,014	0,003	0,115	0,005	0,019	0	0,13	0	85,92	0,58
3,8	0,044	0,012	0,313	0,004	0,046	0	0,36	0	87,08	0,18
7,5	0,236	0,018	0,851	0,014	0,102	0,001	0,95	0,01	89,31	0,13
15	0,814	0,062	2,256	0,02	0,224	0,002	2,48	0,02	90,98	0,08
22,6	1,878	0,125	3,73	0,031	0,363	0,002	4,09	0,03	91,14	0,06
30,1	3,194	0,144	5,12	0,015	0,527	0,003	5,65	0,02	90,67	0,05
37,7	4,973	0,247	6,336	0,045	0,729	0,004	7,06	0,05	89,69	0,08
56,5	9,992	0,177	8,829	0,09	1,386	0,007	10,21	0,09	86,43	0,1
75,3	15,84	0,431	10,804	0,056	2,27	0,015	13,07	0,06	82,64	0,1
94,2	22,116	0,469	12,333	0,031	3,364	0,022	15,7	0,03	78,57	0,12
113	29,441	0,79	13,601	0,137	4,697	0,032	18,3	0,15	74,33	0,2

Tabulka 7: Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablet obsahujících 0% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	Relaxace [%]	
	X	s
1,9	0,814	0,705
3,8	1,017	0,409
7,5	0,882	0,292
15	0,811	0,297
22,6	0,637	0,242
30,1	0,906	0,364
37,7	0,792	0,663
56,5	0,576	0,866
75,3	0,874	0,565
94,2	0,848	0,549
113	1,095	0,832

Tabulka 8: Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablet obsahujících 0,5% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	Relaxace [%]	
	X	s
1,9	n	n
3,8	n	n
7,5	2,019	0,568
15	2,178	0,225
22,6	2,267	0,321
30,1	2,238	0,310
37,7	1,945	0,421
56,5	1,565	0,421
75,3	1,538	0,404
94,2	1,238	0,527
113	1,151	0,394



Tabulka 9: Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablet obsahujících 1% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	Relaxace [%]	
	X	s
1,9	n	n
3,8	n	n
7,5	n	n
15	2,525	0,195
22,6	2,515	0,358
30,1	2,297	0,409
37,7	1,904	0,394
56,5	1,528	0,439
75,3	1,518	0,359
94,2	1,080	0,444
113	1,070	0,297

Tabulka 10: Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablet obsahujících 1,5% stearanu vápenatého

Tlak [MPa]	Relaxace [%]	
	X	s
1,9	n	n
3,8	n	n
7,5	n	n
15	2,248	0,269
22,6	2,202	0,291
30,1	1,929	0,322
37,7	1,575	0,283
56,5	1,596	0,531
75,3	1,663	0,471
94,2	1,682	0,399
113	1,650	0,721

Tabulka 11: Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablet obsahujících 2% stearanu vápenatého

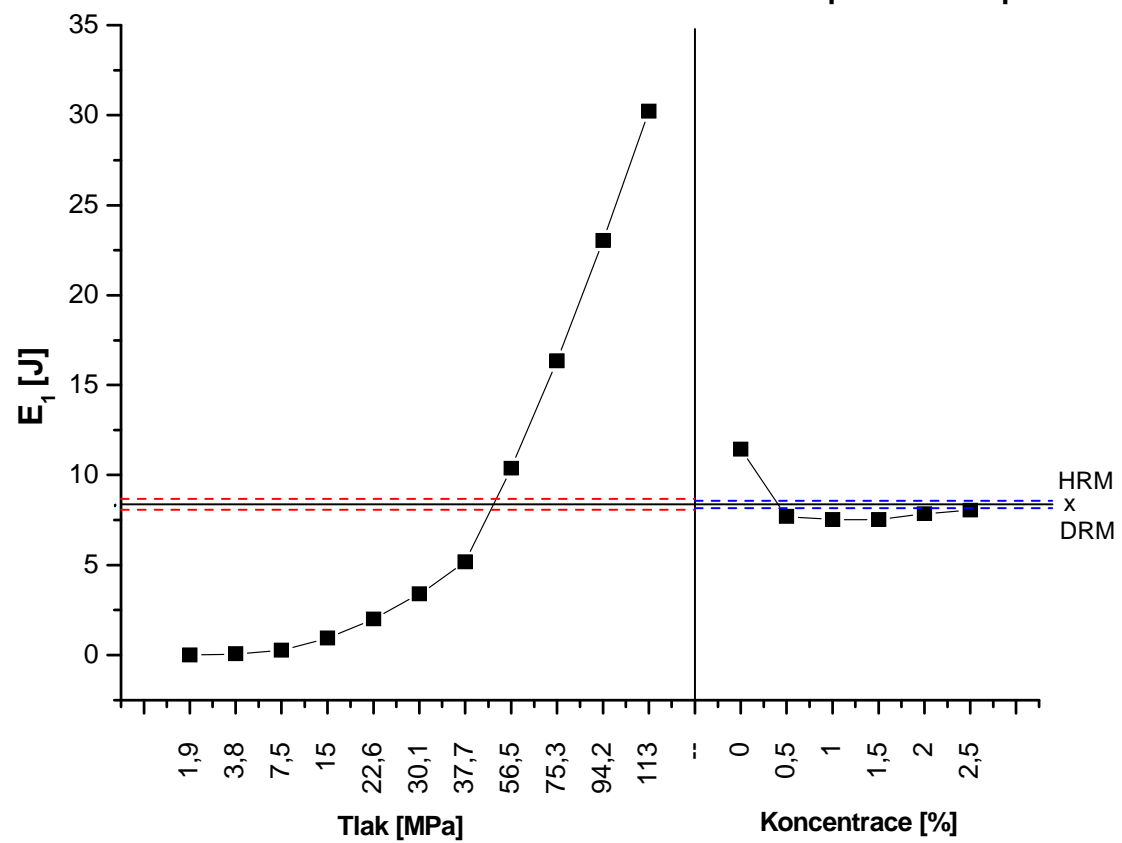
Tlak [MPa]	Relaxace [%]	
	X	s
1,9	n	n
3,8	n	n
7,5	n	n
15	2,219	0,225
22,6	2,099	0,300
30,1	2,067	0,326
37,7	1,742	0,448
56,5	1,654	0,390
75,3	1,460	0,500
94,2	1,301	0,254
113	1,240	0,455

Tabulka 12: Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablet obsahujících 2,5% stearanu vápenatého

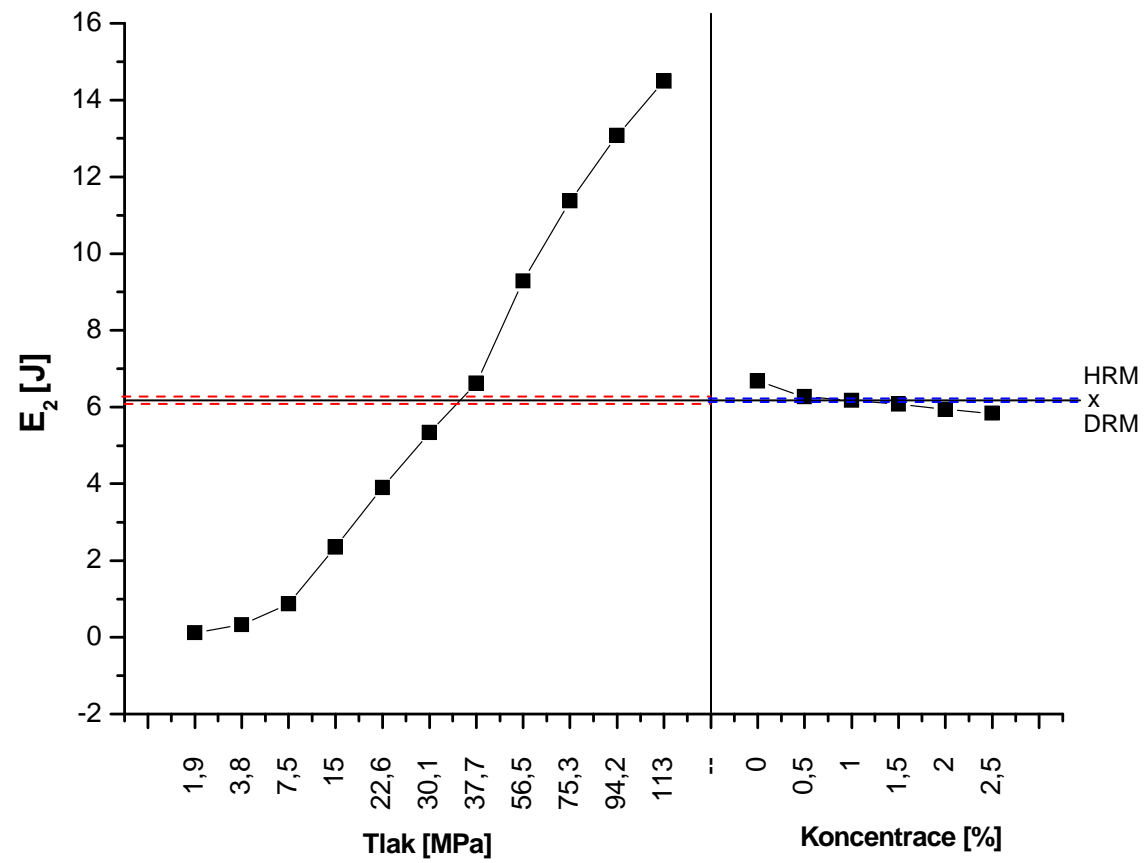
Tlak [MPa]	Relaxace [%]	
	X	s
1,9	n	n
3,8	n	n
7,5	n	n
15	2,426	0,309
22,6	2,337	0,291
30,1	2,283	0,508
37,7	2,240	0,220
56,5	2,094	0,505
75,3	1,646	0,452
94,2	1,324	0,310
113	1,013	0,493

### **4.3. Grafy**

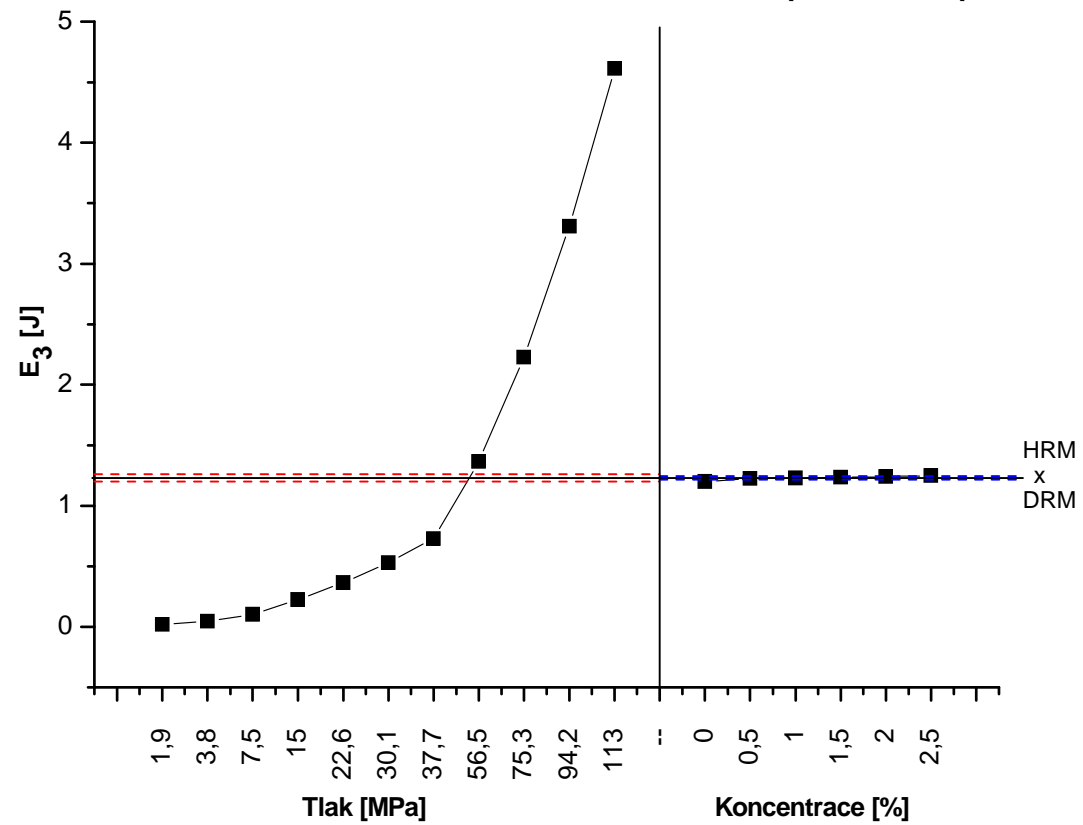
Graf 1: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace stearanu vápenatého na parametr  $E_1$



Graf 2: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace stearanu vápenatého na parametr  $E_2$

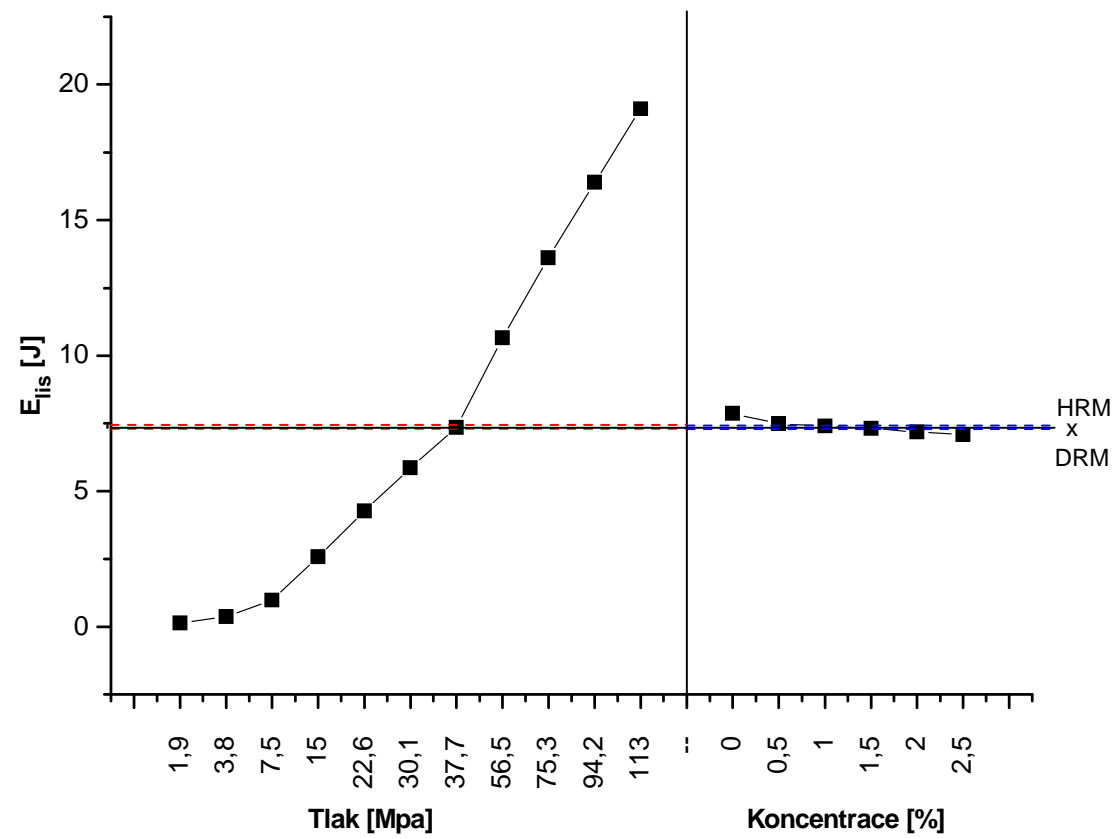


Graf 3: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace stearanu vápenatého na parametr  $E_3$

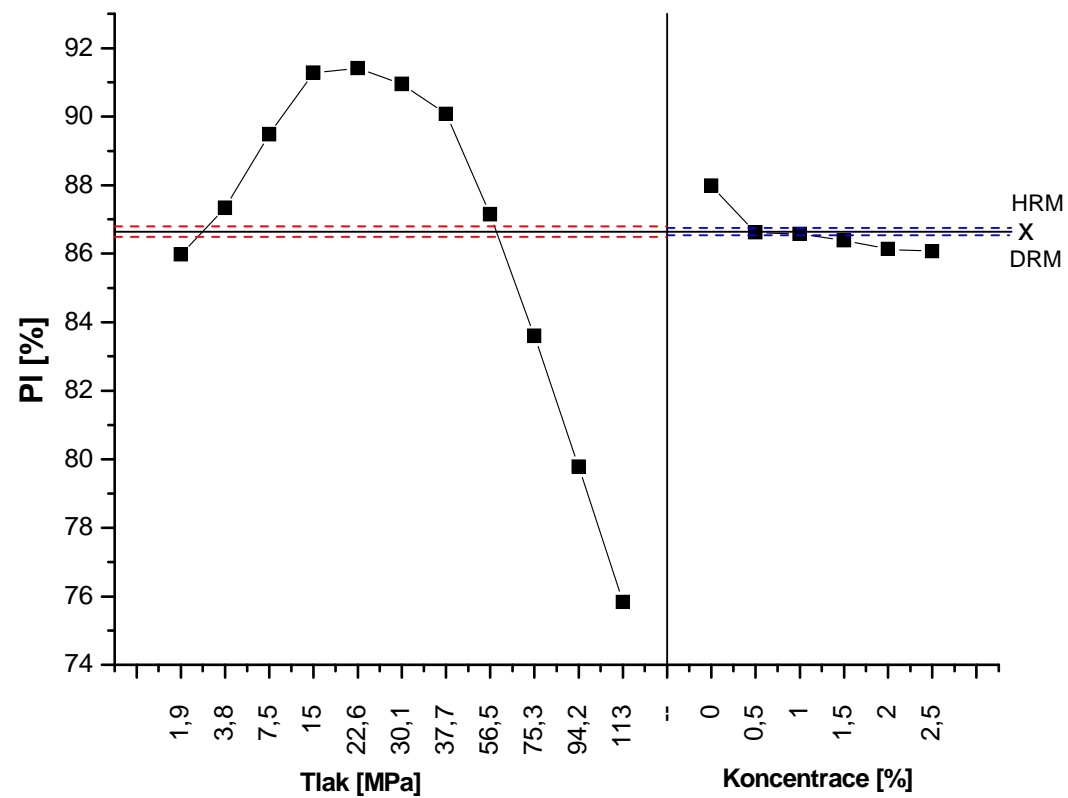




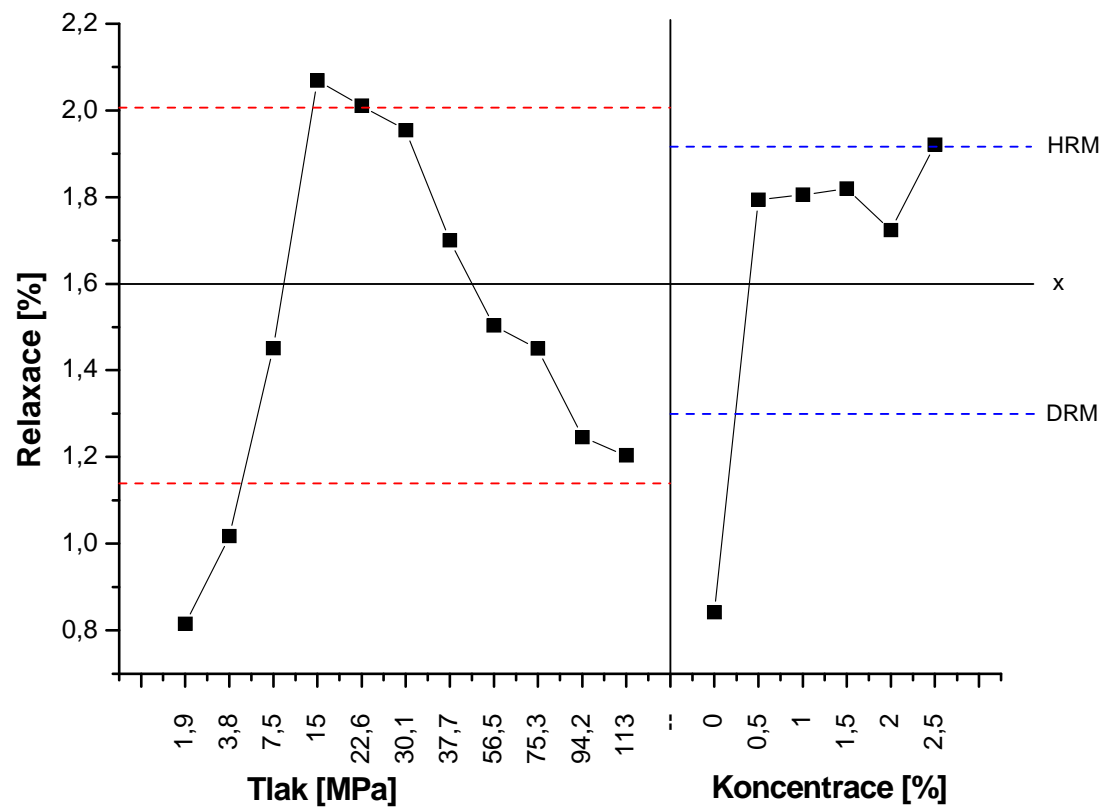
Graf 4: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace stearanu vápenatého na parametr  $E_{lis}$



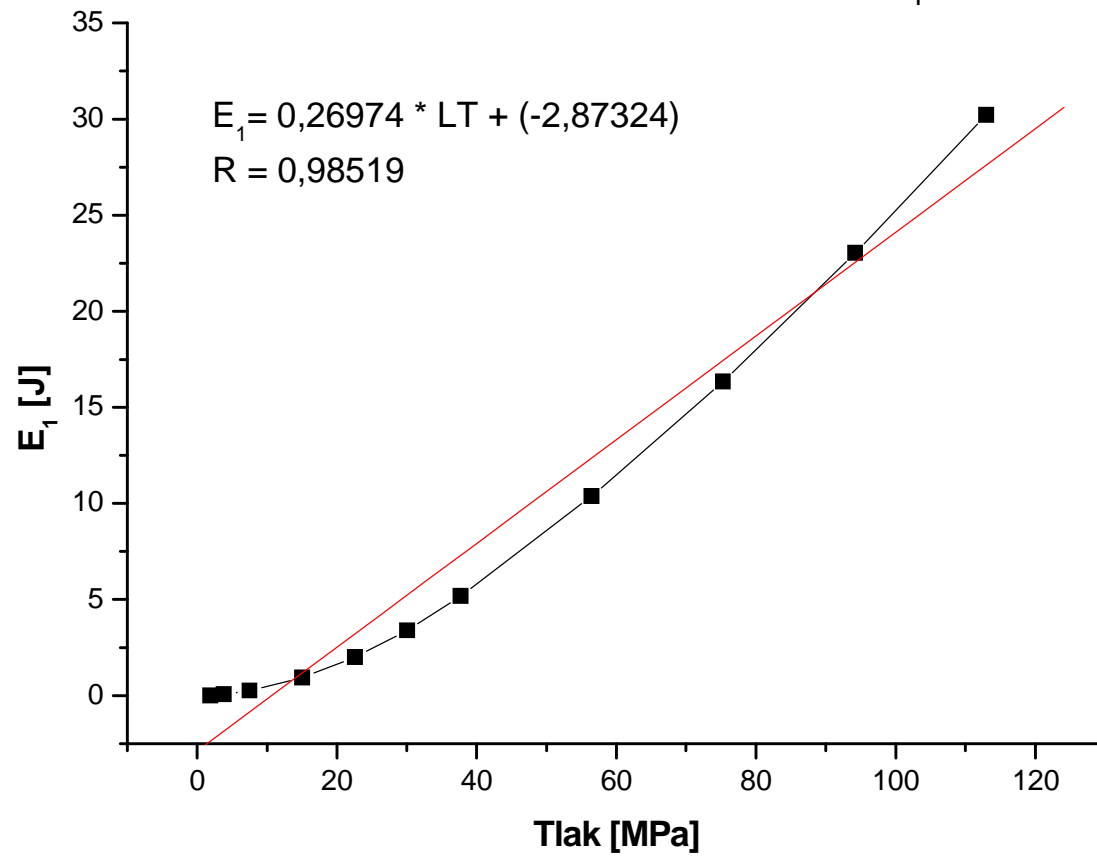
Graf 5: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace stearanu vápenatého na parametr PI



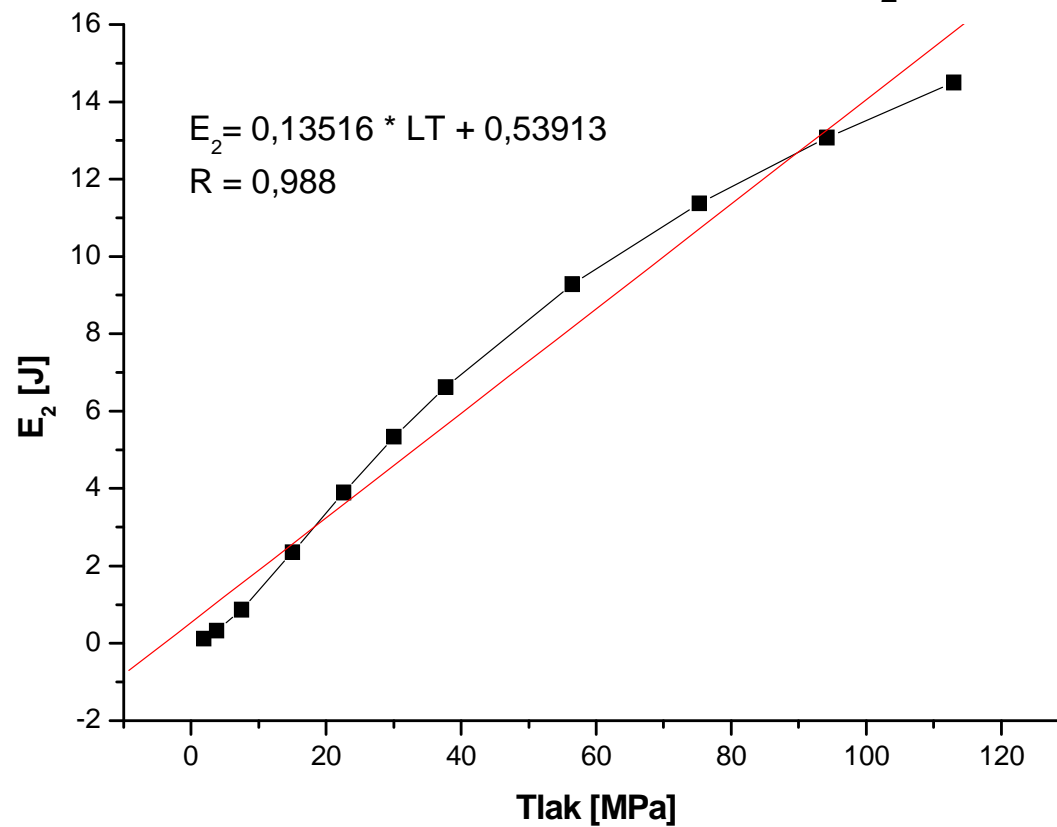
Graf 6: Vliv lisovacího tlaku a koncentrace stearanu vápenatého na relaxaci tablet



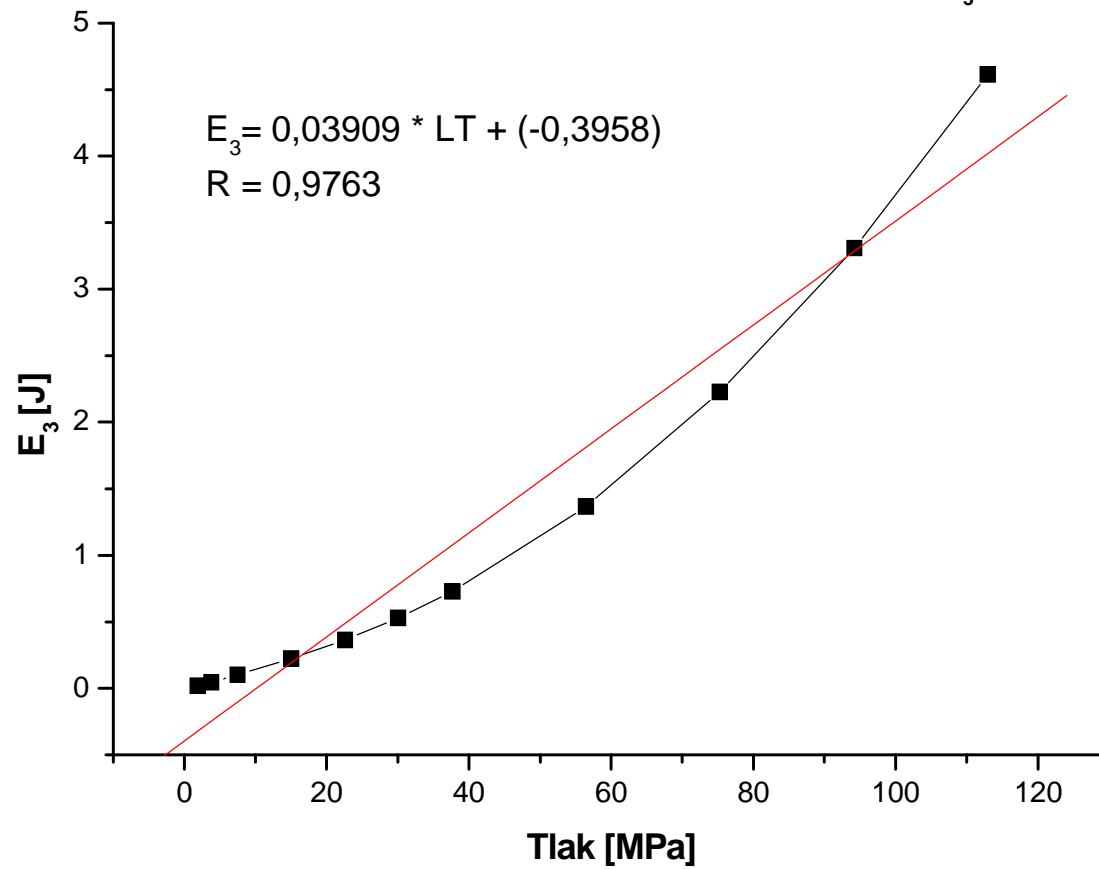
Graf 7: Vliv lisovacího tlaku na parametr  $E_1$



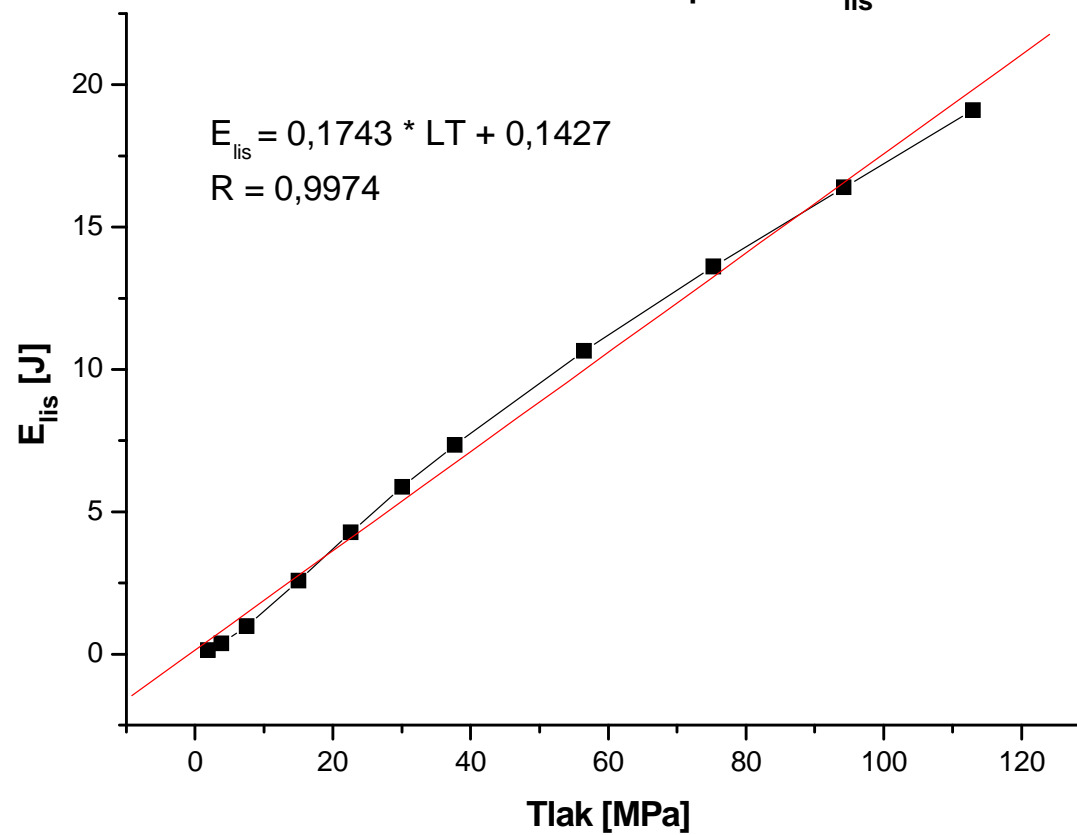
Graf 8: Vliv lisovacího tlaku na parametr E<sub>2</sub>



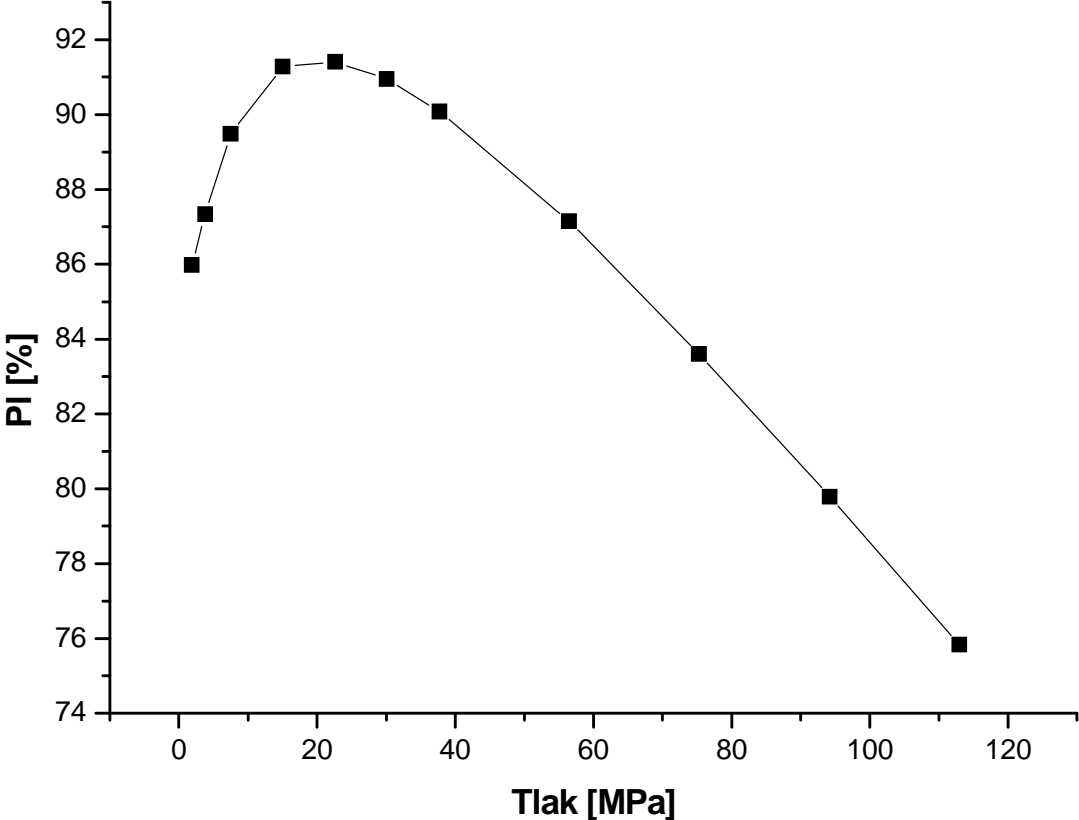
Graf 9: Vliv lisovacího tlaku na parametr  $E_3$



Graf 10: Vliv lisovacího tlaku na parametr  $E_{lis}$

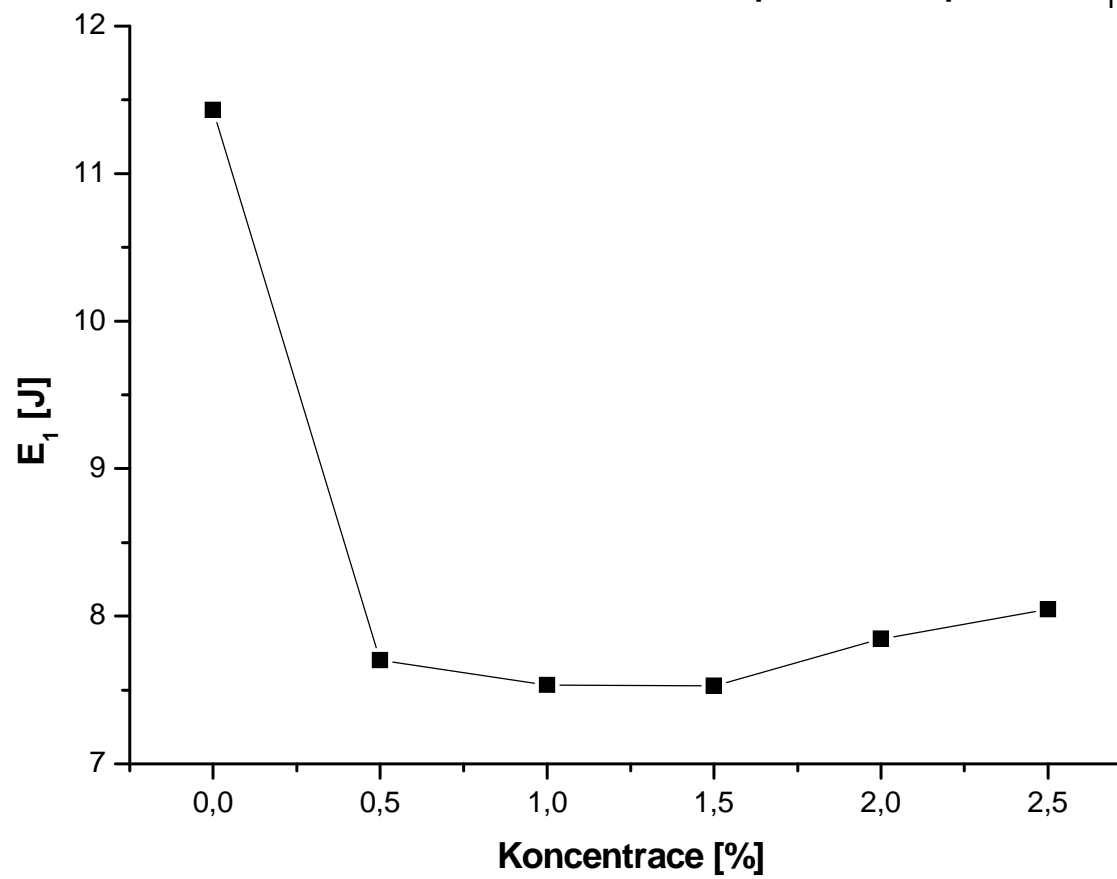


Graf 11: Vliv lisovacího tlaku na parametr PI

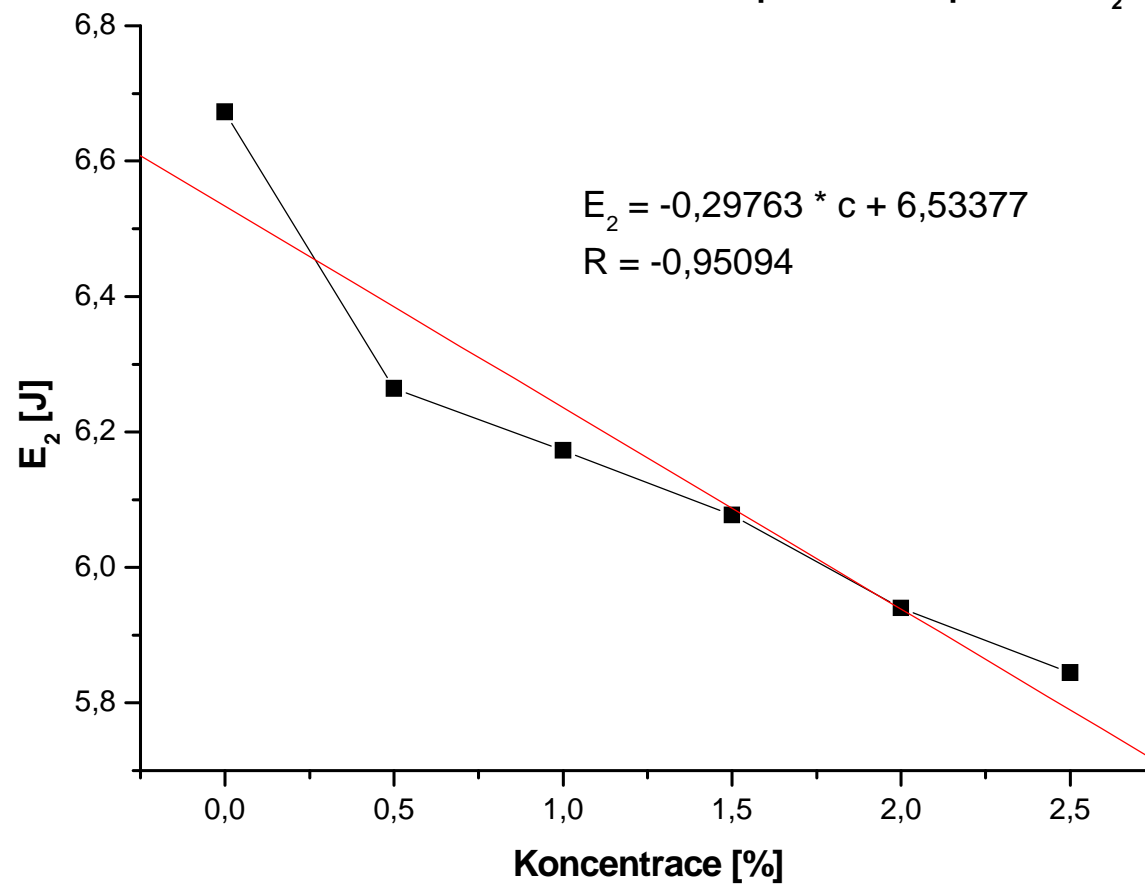




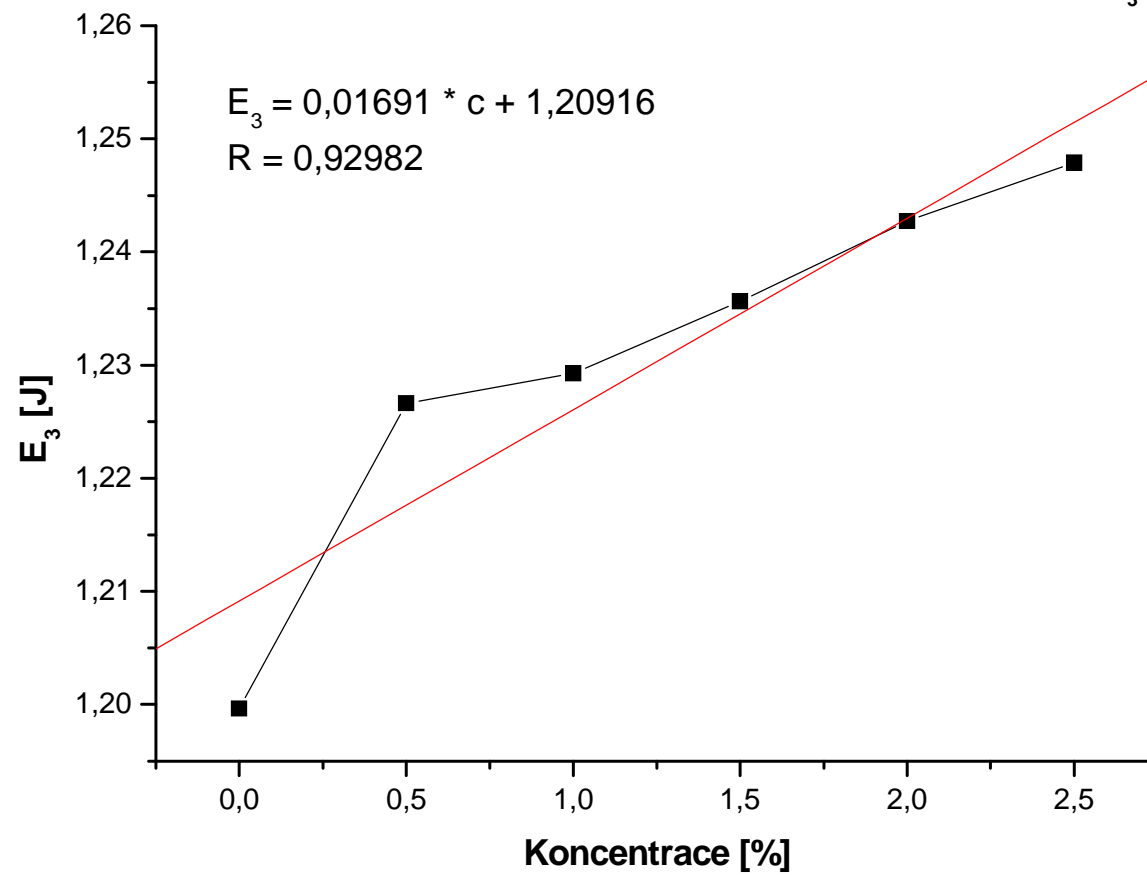
Graf 12: Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr  $E_1$



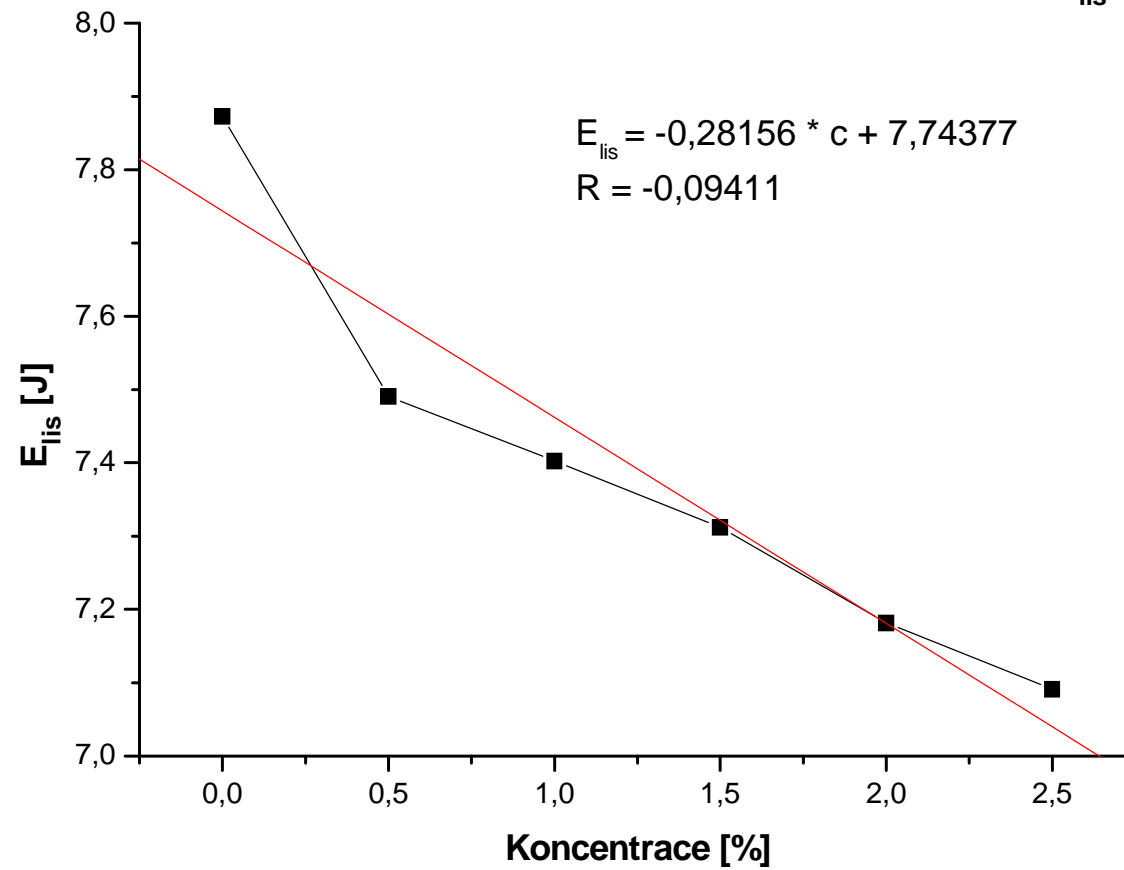
Graf 13: Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr  $E_2$



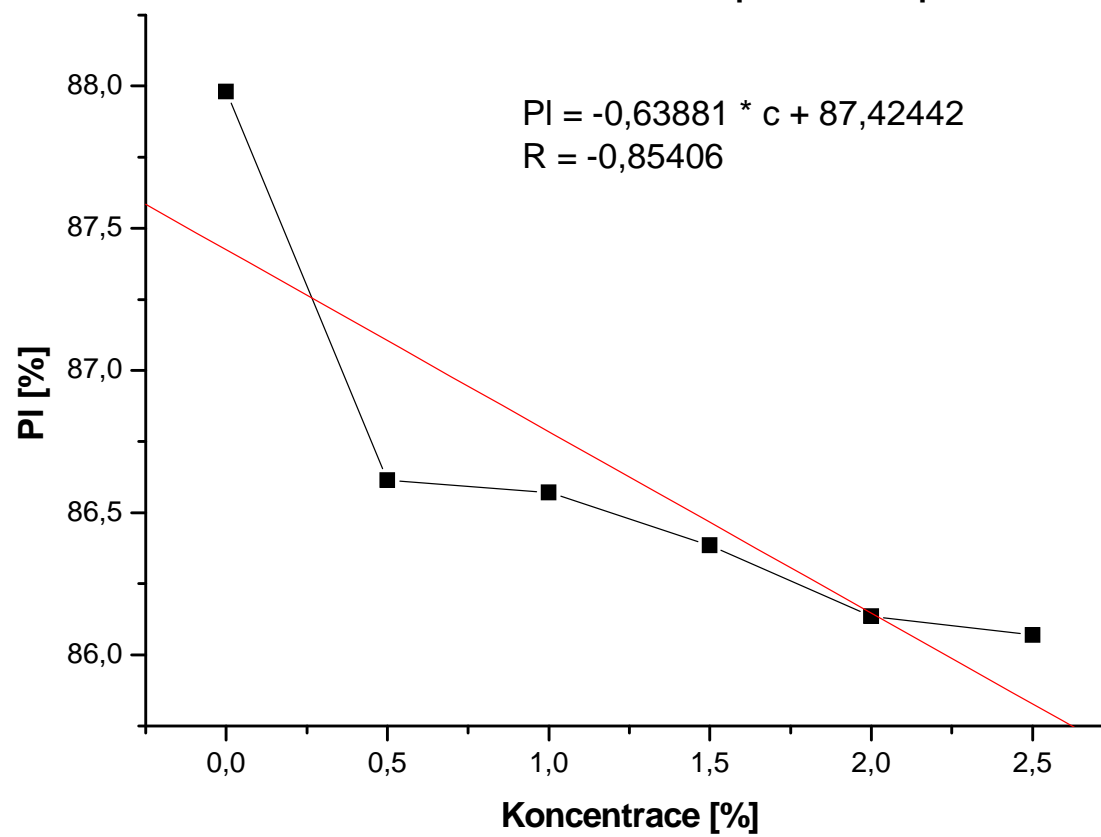
**Graf 14: Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr  $E_3$**



Graf 15: Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr  $E_{lis}$



Graf 16: Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr PI



## 5. DISKUSE

### 5.1. Vliv lisovacího tlaku na energie lisování

V této práci byl studován vliv lisovacího tlaku na parametry  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_{lis}$  a  $Pl$ .

#### 5.1.1. Vliv lisovacího tlaku na parametr $E_1$

Parametr  $E_1$  vyjadřuje energii předlisování tabletoviny. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 1 a 7.

Z výsledků vyplývá, že s růstem lisovacího tlaku se hodnota parametru  $E_1$  zvyšuje, ovšem nebyl zjištěn lineární vztah.

#### 5.1.2. Vliv lisovacího tlaku na parametr $E_2$

Parametr  $E_2$  vyjadřuje energii, která se akumuluje v tabletě po jejím vylisování. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 2 a 8.

Se vzrůstajícím lisovacím tlakem se parametr  $E_2$  statisticky významně zvyšuje. Vlastní závislost není lineární.

#### 5.1.3. Vliv lisovacího tlaku na parametr $E_3$

Parametr  $E_3$  vyjadřuje energii, která se z tablety uvolní po dokončení lisovacího procesu. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 3 a 9.

S růstem lisovacího tlaku se parametr  $E_3$  statisticky významně zvyšuje. Daná závislost nemá lineární průběh.

#### 5.1.4. Vliv lisovacího tlaku na parametr $E_{lis}$

Parametr  $E_{lis}$  představuje součet energií  $E_2$  a  $E_3$ , to je energie, která se spotřebuje na vylisování tablety. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 4 a 10.

Z výsledků vyplývá, že se vzrůstajícím lisovacím tlakem se parametr  $E_{lis}$  statisticky významně zvyšuje. Vzájemný vztah mezi lisovacím tlakem a  $E_{lis}$  je

lineární a je možno ho vyjádřit rovnicí  $y = 0,1743x + 0,1427$  při korelačním koeficientu 0,9974.

#### **5.1.5. Vliv lisovacího tlaku na parametr Pl (Plasticita)**

Parametr Pl znamená podíl  $E_2$  a součtu energií  $E_2$  a  $E_3$  vynásobený 100%. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 5 a 11.

S růstem lisovacího tlaku od 1,9 do 22,6 MPa parametr Pl stoupá, při dalším vzrůstu lisovacího tlaku ke 113 MPa podstatně klesá. Do lisovacího tlaku 22,6 MPa se parametr  $E_2$  oproti součtu  $E_2$  a  $E_3$  zvětšuje a naopak nad lisovací tlak 22,6 MPa se parametr  $E_2$  zmenšuje.

#### **5.2. Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablety**

Relaxace tablety vyjadřuje změnu objemu tablety za 24 hodin po jejím vylisování. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 7 až 12 a grafu 6. S růstem lisovacího tlaku od 1,9 do 15 MPa se daný parametr zvyšuje, při dalším vzrůstu lisovacího tlaku došlo k jeho poklesu. V případě stearanu vápenatého došlo ke statisticky významným změnám. Při nižších tlacích vzniká menší počet vodíkových vazeb v tabletě než při vyšších lisovacích tlacích, tudíž tablety více relaxují.

#### **5.3. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na energie lisování**

V této práci byl studován vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametry  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_{lis}$  a Pl.

##### **5.3.1. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $E_1$**

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 1 a 12.

S přidavkem stearanu vápenatého dojde k podstatnému snížení parametru  $E_1$ , dále již množství stearanu vápenatého parametr  $E_1$  neovlivňuje. Stearan vápenatý významně ovlivňuje předlisování tabletoviny, tj. redukci vzduchu v tabletě.

### **5.3.2. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $E_2$**

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 2 a 13.

S růstem koncentrace stearanu vápenatého statisticky významně klesá v celém rozsahu parametr  $E_2$ . Lineární pokles je patrný od 0,5 do 2,5% koncentrace stearanu vápenatého, což lze vyjádřit rovnicí  $y = -0,2144x + 6,3811$  při korelačním koeficientu  $-0,9975$ . Znamená to tedy, že přídavek stearanu vápenatého snižuje energii lisování akumulovanou v tabletě.

### **5.3.3. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $E_3$**

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 3 a 14.

Z výsledků vyplývá, že při koncentraci 0-0,5% stearanu vápenatého se významně zvyšuje parametr  $E_3$  a při dalším vzrůstu koncentrace lineárně stoupá, což je možno vyjádřit rovnicí  $y = 0,011x + 1,2196$  při korelačním koeficientu  $0,9912$ .

### **5.3.4. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $E_{lis}$**

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 4 a 15.

Ze získaných výsledků vyplývá, že markantní pokles parametru  $E_{lis}$  je v rozsahu 0-0,5% stearanu vápenatého. Při zvýšení koncentrace od 0,5 do 2,5% stearanu vápenatého již parametr  $E_{lis}$  klesá mírně, závislost je lineární dle rovnice  $y = -0,2042x + 7,6019$  při korelačním koeficientu  $0,9976$ .

### **5.3.5 Vliv koncentrace stearanu vápenatého na parametr $Pl$**

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1 až 6 a grafech 5 a 16.

Hlavní pokles parametru  $Pl$  je v rozmezí koncentrace stearanu vápenatého od 0 do 0,5%, při dalším vzrůstu koncentrace došlo k mírnému lineárnímu poklesu parametru  $Pl$ . Lineární průběh lze vyjádřit rovnicí  $y = -0,3049x + 86,8113$  při korelačním koeficientu  $0,9752$ .



#### **5.4. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na relaxaci tablety**

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách 7 až 12 a grafu 6.

V rozsahu koncentrace stearanu vápenatého od 0 do 0,5% markantně stoupá relaxace tablety, přičemž další vzrůst koncentrace stearanu vápenatého již relaxaci tablety neovlivňuje.

## 6. ZÁVĚR

### 6.1. Vliv lisovacího tlaku na energie lisování

- S růstem lisovacího tlaku rostou parametry  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ . Mezi uvedenými parametry a lisovacím tlakem nebyl zjištěn lineární vztah.
- Se vzrůstem lisovacího tlaku se parametr  $E_{lis}$  zvyšoval. Mezi lisovacím tlakem a parametrem  $E_{lis}$  byl zjištěn lineární vztah ( $y = 0,1743x + 0,1427$ ,  $R = 0,9974$ ).
- Parametr  $Pl$  se od lisovacího tlaku 1,9 do 22,5 MPa zvyšuje. V rozsahu lisovacího tlaku od 22,5 do 113 MPa se snižuje. Tato změna parametru  $Pl$  je způsobena zvyšováním nebo snižováním parametru  $E_2$  k parametru  $E_{lis}$ .

### 6.2. Vliv lisovacího tlaku na relaxaci tablety

- V rozsahu lisovacího tlaku od 1,9 do 15 MPa relaxace tablety stoupá, od 15 MPa dále klesá. Příčinou je množství vzniklých vodíkových vazeb během lisovacího procesu.

### 6.3. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na energie lisování

- Stearan vápenatý snižuje parametr  $E_1$ , markantní pokles byl zaznamenán přidavkem 0,5% stearanu vápenatého, přičemž další vzrůst koncentrace stearanu vápenatého již parametr  $E_1$  neovlivnil.

- S růstem koncentrace stearanu vápenatého se snižuje parametr  $E_2$ , v rozsahu koncentrace stearanu vápenatého od 0,5 do 2,5% je pokles lineární ( $y = -0,2144x + 6,3811$ ,  $R = -0,9975$ ).
- S rostoucí koncentrací stearanu vápenatého od 0 do 0,5% se parametr  $E_3$  markantně zvyšuje, v rozsahu od 0,5 do 2,5% se zvyšuje lineárně ( $y = 0,011x + 1,2196$ ,  $R = 0,9912$ ).
- S růstem koncentrace stearanu vápenatého od 0 do 0,5% parametr  $E_{lis}$  výrazně klesá, od 0,5% do 2,5% již klesá mírně. V rozsahu koncentrace stearanu vápenatého od 0,5 do 2,5% je závislost  $E_{lis}$  na koncentraci lineární ( $y = -0,2042x + 7,6019$ ,  $R = -0,9976$ ).
- S růstem koncentrace stearanu vápenatého k 0,5% dochází k výraznému poklesu parametru  $PI$ , s dalším vzrůstem k 2,5% stearanu vápenatého dochází k mírnému lineárnímu poklesu parametru  $PI$  ( $y = -0,3049x + 86,8113$ ,  $R = -0,9752$ ).

#### **6.4. Vliv koncentrace stearanu vápenatého na relaxaci tablety**

- S růstem koncentrace stearanu vápenatého k 0,5% relaxace výrazně stoupá, další vzrůst koncentrace relaxaci již neovlivňuje.

## 7. POUŽITÁ LITERATURA

1 Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Oken, C.S.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5. Edition, Pharmaceutical Press, London, American Pharmacists Association, Washington, 2006. s. 132-134

2 Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Oken, C.S.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5. Edition, Pharmaceutical Press, London, American Pharmacists Association, Washington, 2006. s. 102-103

3 Larhrib, H., Wells, J.I.: Polyethylene glycol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure. International Journal of Pharmaceutics, 159, 1997, s. 75-83

4 Antikainen, O., Yliruusi, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. International Journal of Pharmaceutics, 252, 2003, s. 253-261

5 Mohammed, H., Briscoe, B.J., Pitt, K.G.: The intrinsic nature and the coherence of compacted pure pharmaceutical tablets. Powder Technology, 165, 2006, s. 11-21

6 Yoshinari, T., Forbes, R.T., York, P., Kawashima, Y.: The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition. International Journal of Pharmaceutics, 258, 2003, s. 121-131

7 Belda, P.M., Mielck, J.B.: The difficulty in the assessment of the compression behaviour of powder mixtures: Double layer tablets versus arithmetic additivity rule. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 60, 2005, s. 133-145

- 8 Vachon, M.G., Chulia, D.: The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixture in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 177, 1999, s.183-200
- 9 Bangudu, A.B., Pilpel, N.: Effects of composition, moisture and stearic acid on the plasto-elasticity and tableting of paracetamol-microcrystalline cellulose mixtures. *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 1985, s. 289-293
- 10 Akande, O.F., Rubinstein, M.H., Rowe, P.H., Ford, J.L.: Effect of compression speeds on the compaction properties of a 1:1 paracetamol-microcrystalline cellulose mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main-compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 157, 1997, s. 127-136
- 11 Kása, P., Bajdik, J., Zsigmont, Z., Pintye-Hódi, K.: Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chemical Engineering and Processing*, 48, 2009, s. 859-863
- 12 Briscoe, B.J., Mohammed, H., Pitt, K.G.: A study on the coherence of compacted binary composites of microcrystalline cellulose and paracetamol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 2006, s. 19-25
- 13 Podczeck, F., Révész, P.: Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 91, 1993, s.183-193

- 14 Kim, H., Venkatesh, G., Fassihi, R.: Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics*, 161, 1998, s. 149-159
- 15 Nokhodchi, A., Rubinstein, M.H., Ford, J.L.: The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *International Journal of Pharmaceutics*, 126, 1995, s. 189-197
- 16 Katikaneni, P.R., Upadrashta, S.M., Rowlings, C.E., Neau, S.H., Hileman, G.A.: Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed, and lubricants. *International Journal of Pharmaceutics*, 117, 1995, s. 13-21
- 17 Garekani, H.A., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., Rajabi-Siahboomi, A.R.: Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thin plate-like crystals of paracetamol. *International Journal of Pharmaceutics*, 187, 1999, s. 77-89
- 18 Muñoz-Ruiz, A., Villar, T.P., Justo, A., Velasco, V., Jiménez-Castellanos, R.: X-ray tablet and raw diffraction as a method to study compression parameters in a direct compression excipient, Compril ®. *International Journal of Pharmaceutics*, 144, 1996, s. 147-152
- 19 Chantraine, F., Viana, M., Cazalbou, S., Brielles, N., Mondain-Monval, O., Pouget, Ch., Branlard, P., Rubinstenn, G., Chulia, D.: From compressibility to structural investigation of sodium dodecyl sulphate – Part 2: A singular behavior under pressure. *Powder Technology*, 177, 2007, s. 41-50
- 20 Urabe, M., Ito, S., Itai, S., Yuasa, H., Kanaya, Y.: Assessment of tableting properties using infinitesimal quantities of powdered medicine. *International Journal of Pharmaceutics*, 263, 2003, s. 183-187

21 Szabó-Révész, P., Göcző, H., Pintye-Hódi, K., Kása, P.jr, Erós, I., Hasznos-Nezdei, M., Farkas, B.: Development of spherical crystal agglomerates of an aspartic acid salt for direct tablet making. Powder Technology, 114, 2001, s. 118-124

22 Instruction manual For materials testing machina T1-FR050 TH. A1K, Zwick GmbH & Co. Ulm. 2002

23 Otto, R.E.: Process Quality control. Mc GRAW-Hill Book Company, USA, 1.vydání, 1975, 379s

## 8. ABSTRAKT

Diplomová práce se zabývá charakterizací směsi mikrokrytalické celulosy s kluznou látkou, stearanem vápenatým, pomocí záznamu síla-dráha a relaxace tablet. Teoretická část práce se zabývá lisovacím procesem, energetickými parametry ze záznamu síla-dráha, rozdělením a charakterizací pomocných látek používaných při výrobě tablet. Cílem experimentální části práce bylo hodnocení lisovacího procesu, zjištění energetických parametrů. Záznam síla-dráha byl získán při procesu lisování. Sledován byl vliv lisovacího tlaku a koncentrace stearanu vápenatého na energie lisování a relaxaci tablet.

Výsledkem práce bylo určení závislostí lisovacího tlaku a koncentrace stearanu vápenatého na energetické parametry a relaxaci tablet. V některých případech byl zjištěn lineární průběh, charakterizovaný příslušnou rovnicí linearity.



## **ABSTRACT**

This graduation theses deals with characterization of microcrystalline cellulose mixed with a lubricant, calcium stearate, by force-distance record and tablet relaxation . The theoretical part concerns with compaction process, energy parameters of force-distance record, classification and characterization of farmaceutical materials used in tablet production. The aim of experimental part was evaluation of compaction process and measuring of energy parameters. The force-distance record was obtain during the compaction process. The influence of compaction pressure and calcium stearate concentration in relation to compaction energy and tablet relaxation was observed.

The result of this work was determination of the relationship of compaction pressure and calcium stearate concentration in relation to compaction energy and tablet relaxation. In some cases was observed a linearity characterized by an appropriate equation.