

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

Stanovení lisovatelnosti plniv a mastku  
Determining the compression behaviour of fillers  
and talc

Diplomová práce

Hradec Králové 2011

Tereza Hofmanová

## **Poděkování**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat všem, kteří mi pomáhali při vytváření této diplomové práce.

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc., za odborné vedení diplomové práce, jeho pomoc a cenné rady.

Rovněž bych ráda poděkovala paní Lence Svobodové, Mgr. Petře Svačinové a Mgr. Pavlovi Ondrejčekovi za ochotu a pomoc při zpracovávání experimentální části práce.

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Opavě dne 5.5. 2011

.....

Tereza Hofmanová

## **Zadání diplomové práce**

Výzkumná činnost katedry farmaceutické technologie se dlouhodobě zabývá studiem teorie lisování tablet. Řešenou problematikou jsou rovnice lisování, viskoelasticita u tabletovin a energie lisování. Ze záznamu síla-dráha se získávají základní informace o probíhajícím lisovacím procesu, tzn. hodnoty energie předlisování, energie akumulované v tabletě a energie uvolněná z tablety po ukončení lisování. Tyto hodnoty přímo korelují se vznikem vazeb mezi molekulami nebo částicemi lisovaných materiálů.

V této práci je hodnocen vliv typu plniva, přítomnost kluzné látky, lisovací tlak a proces lisování s prodlevou a bez prodlevy na hodnotu energie lisování tablet.

# Stanovení lisovatelnosti plniv a mastku

## Abstrakt

Cílem této práce bylo zjištění, jakým způsobem ovlivňuje typ plniva, přítomnost kluzné látky, velikost lisovacího tlaku a lisování s prodlevou a bez prodlevy hodnoty energie lisování tablet. Použité látky byly mikrokrytalická celulóza (Avicel PH 200), laktosa (Tablettose<sup>®</sup> 70) a mastek. V mísící krychli byly připraveny směsi s koncentrací 0%, 0,5%, 1 % mastku. Tablety o hmotnosti 500 mg byly lisovány na lisu T1 – FRO 50 lisovací silou o velikosti 5 kN, 10 kN a 15 kN. Z výsledných hodnot měření jednotlivých lisovacích procesů byly získány křivky závislosti síly na dráze, z níž byly vypočteny hodnoty energií  $E_2$  (plastická energie),  $E_3$  (elastická energie) a  $E_{lis}$  ( $E_2 + E_3$ ). Získaná data byla statisticky vyhodnocena metodou podle Otta.

Z těchto vypočtených hodnot vyplývá, že při lisování s prodlevou roste plasticita a klesá elasticita. S rostoucí lisovací silou rostou parametry  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$ . Se zvyšující se koncentrací použité kluzné látky nedošlo, na základě předpokladů, k poklesu energie  $E_2$ ,  $E_{lis}$  a vzrůstu energie  $E_3$ , což je zapříčiněno charakterem použité látky. Získané hodnoty rovněž charakterizují vlastnosti obou látek, kdy laktosa má nižší plasticitu a vyšší elasticitu než mikrokrytalická celulóza.

# Determining the compression behaviour of fillers and talc

## Abstract

The aim of this study was to determine how do the type of filler, presence of lubricant, size of compression force and compression with dwell time or without dwell time influence values of energy compression of tablets. Materials used were microcrystalline cellulose (Avicel PH 200), lactose monohydrate (Tabletose<sup>®</sup> 70) and talc. Mixtures with the 0%, 0,5% and 1% concentration of talc were prepared in a blending cube. Tablets with a weight of 500 mg were compacted in the compaction machine T1 - FRO 50 with the compaction force of 5 kN, 10 kN and 15 kN. Force-displacement curves were obtained from the resulting values of measurements of individual compaction processes, and numerical values of a plastic energy ( $E_2$ ), an elastic energy ( $E_3$ ), and  $E_{lis}$  ( $E_2 + E_3$ ) were calculated from them. Obtained data were statistically evaluated according to the Stats-Otto method.

It results from these calculated values that the plasticity increases and the elasticity decreases during the compression with dwell time. Parameters  $E_2$ ,  $E_3$  and  $E_{lis}$  increase with an increasing applied pressure. As expected, energy  $E_2$  and  $E_{lis}$  did not decrease and energy  $E_3$  did not increase with the raising concentration of lubricant. This is caused by the character of the used lubricant. The obtained results also characterize properties of both fillers, where lactose monohydrate has a lower plasticity and a higher elasticity than microcrystalline cellulose.

# Obsah

## Zadání diplomové práce

### Abstrakt

### Abstract

<b>1</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Teoretická část</b> .....	<b>10</b>
2.1	Charakterizace studovaných pomocných látek.....	10
2.1.1	Mikrokrystalická celulóza .....	10
2.1.2	Laktosa monohydrát .....	11
2.1.3	Mastek .....	12
2.2	Energie lisování .....	14
2.2.1	Charakterizace energie lisování.....	14
2.2.2	Faktory ovlivňující lisování.....	15
2.2.2.1	Vliv doby mísení na hodnoty energií lisování tablet .....	16
2.2.2.2	Závislost hodnot lisovací energie na vlastnostech použitého materiálu.....	17
2.2.2.3	Vliv kluzné látky na energii lisování .....	21
2.2.2.4	Ovlivnění energie lisování z hlediska viskozity .....	22
2.2.2.5	Působení změn tepla na energii lisování .....	22
2.2.2.6	Ovlivnění energie lisování vlhkostí .....	23
<b>3</b>	<b>Experimentální část</b> .....	<b>25</b>
3.1	Použité suroviny .....	25
3.2	Použité přístroje a zařízení.....	25
3.3	Postup práce.....	27
3.3.1	Příprava směsí .....	27
3.3.2	Příprava tablet.....	27
3.3.3	Výpočet energií ze záznamu síla-dráha.....	28
3.3.4	Použitá statistická metoda .....	29
<b>4</b>	<b>Tabulky a grafy</b> .....	<b>30</b>
4.1	Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	30

4.2	Tabulky .....	31
4.3	Grafy .....	56
<b>5</b>	<b>Diskuse.....</b>	<b>60</b>
5.1	Vliv typu plniva na energii lisování tablet.....	60
5.2	Vliv kluzné látky na energii lisování .....	60
5.3	Vliv lisovací síly na energii lisování tablet.....	61
5.4	Vliv prodlevy na energii lisování tablet.....	61
<b>6</b>	<b>Shrnutí závěrů práce.....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>64</b>



# 1 Úvod

Tablety jsou nejrozšířenější lékovou formou. Oproti tobolkám mají nižší výrobní cenu, mohou maskovat nepříjemnou chuť nebo zápach obsažených léčivých látek. Mohou modifikovat uvolňování léčivé látky, zpomalovat nebo urychlovat uvolňování. Významnou charakteristikou tablet je i jejich vysoká stabilita obsažených léčivých látek.

Teorie lisování se zaměřuje na 2 okruhy:

Prvním okruhem je studium rovnic lisování. Tyto rovnice matematicky zhodnocují vztah mezi výškou lisované tablety a lisovacím tlakem. Jednparametrické rovnice udávají rozsah lisovacích tlaků, při kterých dochází k plastické deformaci tabletoviny, zároveň vyjadřují rychlostní konstantu děje. Dvou, respektive tří parametrické rovnice vyjadřují podíl interpartikulárních pórů, intrapartikulárních pórů a redukce tuhé fáze v lisované tabletovině.

Další studovanou oblastí je studium viskoelasticity materiálu. K hodnocení viskoelasticity se využívá mnoho metod, např. stress relaxation, relaxace tablety, kinetika drcení tablet. Nejstarší metodou je získávání viskoelastických charakteristik ze záznamu síla-dráha. Této metodě se také věnuje tato diplomová práce.

## 2 Teoretická část

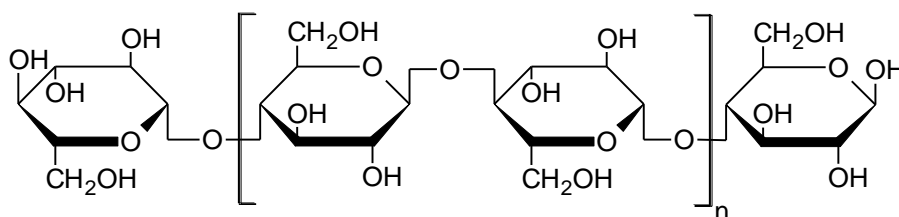
### 2.1 Charakterizace studovaných pomocných látek

#### 2.1.1 Mikrokrystalická celulóza

Mikrokrystalická celulóza <sup>1)</sup> je čištěná, roztokem minerálních kyselin částečně hydrolyzovaná  $\alpha$ -celulóza, která byla získána jako buničina z rostlinného vláknitého materiálu. Strukturní vzorec je uveden na obrázku č. 1.

Empirický vzorec:  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , kde  $n \approx 220$

$M_r \approx 36\,000$



Obr. č. 1: Strukturní vzorec celulózy

Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek <sup>2)</sup>, bez chuti a zápachu, prakticky nerozpustný ve vodě, ve zředěných kyselinách, acetonu, toluenu, bezvodém ethanolu, mírně rozpustný v roztoku hydroxidu sodného (50 g/l).

Mikrokrystalická celulóza je stabilní, i když hygroskopický materiál, měl by být uchováván v dobře uzavřené nádobě, na suchém a chladném místě, je inkompatibilní se silně oxidujícími činidly. Jedná se relativně o nedráždivý a netoxický materiál.

Mikrokrystalická celulóza se široce užívá jako pojivo, plnivo, rozvolňovadlo a mazadlo ve farmaceutickém průmyslu, rovněž se uplatňuje v kosmetickém

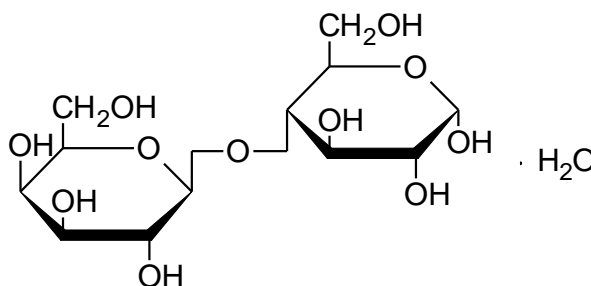
a potravinářském průmyslu. Komerčně dostupné jsou různé druhy mikrokrystalické celulosy, které se liší velikostí částic a využitím.

### 2.1.2 Laktosa monohdrát

Laktosa monohdrát <sup>3)</sup> je přírodní disacharid získávaný z kravského mléka. Jedná se o monohdrát  $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-glukopyranosy. V závislosti na krystalizaci a sušení se v pevném skupenství vyskytuje v mnoha izomerních formách:  $\alpha$ -laktosa monohdrát,  $\alpha$ -laktosa bezvodá,  $\beta$ -laktosa bezvodá. Strukturální vzorec  $\alpha$ -laktosy monohdrátu je uveden na obrázku č. 2.

Empirický vzorec:  $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$

*Mr* 360,31



Obr. č. 2: strukturální vzorec  $\alpha$ -laktosy

Laktosa je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek <sup>2)</sup> s mírně nasládlou chutí, bez zápachu. Pomalu, ale snadno rozpustná ve vodě, nerozpustná v ethanolu 96%, chloroformu a etheru.

Uchováváním za nevhodných podmínek (vlhko, teplo) dochází k hnědému zabarvení, proto by měla být uskladněna v dobře uzavřené nádobě, na chladném a suchém místě.

Laktosa může reagovat se sloučeninami obsahujícími primární aminoskupinu za vzniku žlutých až žluto-hnědých kondenzátů. Rovněž je inkompatibilní s amfetaminy, aminokyselinami, aminofylinem a lisinoprilem.

Laktosa se široce užívá jako plnivo a pojivo do tablet a tobolek, nosič léku v inhalačních práškových systémech a méně v lyofilizovaných přípravcích. V současné době jsou dostupné různé typy laktosy, které mají odlišné fyzikální vlastnosti, např. velikost částic, tokové vlastnosti. Tyto vlastnosti ovlivňují její další využití, např. aglomerovaný monohydrát  $\alpha$ -laktosy se užívá pro přímé lisování.

### 2.1.3 Mastek

Mastek <sup>4)</sup> je práškový čištěný přírodní hydratovaný křemičitan hořečnatý. Může obsahovat malé proměnlivé množství křemičitanu hlinitého, železa, magnezitu (uhličitan hořečnatý), kalcitu (uhličitan vápenatý) a dolomitu (uhličitan vápenato-hořečnatý).

Pravděpodobný vzorec mastku je  $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ ,  $M_r$  379,27 <sup>2)</sup>. Mastek je velmi jemný, bílý až šedavě bílý, krystalický prášek, mastný na dotek (neabrazivní). Získává se z přírodních ložisek, proto je nutné, aby výrobce doložil zkouškou na amfiboly a serpentiny, že mastek neobsahuje azbest.

Mastek je stabilní materiál, měl by být sterilizován teplem minimálně po dobu jedné hodiny, při teplotě 160 °C nebo ethylenoxidem, či gama zářením. Měl by být uchováván v dobře uzavřené nádobě, na suchém a chladném místě. Je nekompatibilní s kvarterními amonnými sloučeninami. Prakticky nerozpustný ve vodě, zředěných roztocích kyselin a alkalických hydroxidů, organických rozpouštědlech.

Je široce užíván při výrobě orálních pevných lékových forem jako ředící látka a mazadlo, rovněž jako látka zpomalující uvolňování u produktů s řízeným uvolňováním. Je také užíván jako mazadlo při tvorbě tablet a adsorbent.

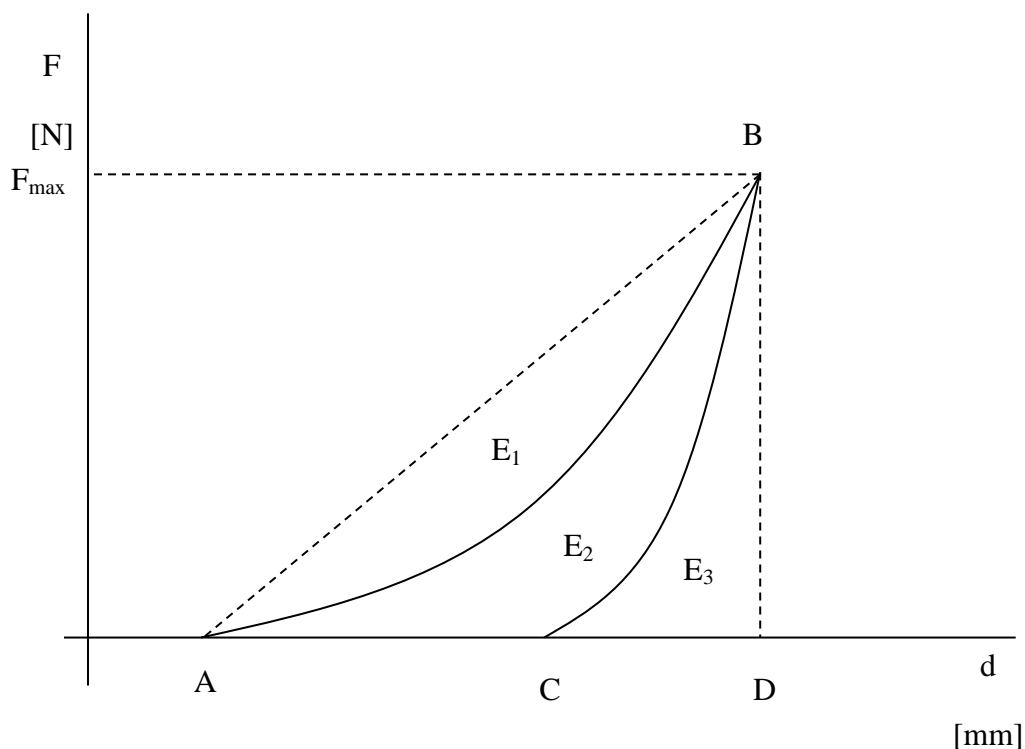
Mastek je považován za netoxický materiál, neboť není po perorálním podání systémově absorbován. Při intravenosním, intranasálním podání může způsobovat granulomy v tkáních a obzvláště v plicích, rovněž při kontaminaci ran a tělních dutin. Po inhalaci mastku dochází ke dráždění dýchacích cest, při dlouhodobé expozici může dojít ke vzniku pneumokoniózy.

## 2.2 Energie lisování

### 2.2.1 Charakterizace energie lisování

Energie lisování lze charakterizovat více způsoby, mezi nich patří: kalorimetrické měření jednotlivých fází procesu lisování <sup>5)</sup>, využití rovnic lisování – např. Heckelova, Coopera-Eatona, závislost síly na čase, závislost dráhy na čase a závislost síly na dráze <sup>6)</sup>.

V této práci je pro hodnocení jednotlivých energií během lisovacího cyklu využita závislost síly na dráze. Z vypočtených hodnot energie získáme parametry pro jednotlivé fáze lisovacího cyklu. Tato energie nebo také práce lisování je závislost mezi dráhou horního trnu a lisovacím tlakem. Tuto závislost popisuje níže uvedený graf <sup>6)</sup> na obr. č. 3.



Obr. č. 3: Záznam síla-dráha

Kde bod **A** označuje počátek lisování, bod **B** maximální lisovací sílu, bod **C** dráhu horního trnu po odlehčení a bod **D** dráhu trnu při maximální lisovací síle. Dále **trojúhelník ABD** znázorňuje teoretickou lisovací energii, **křivka ABD** nebo také součet ploch **E<sub>2</sub>** a **E<sub>3</sub>** znázorňuje celkovou energii, kromě energie vynaložené na tření. **Křivka ABA**, což je současně plocha **E<sub>1</sub>**, znázorňuje třecí energii nebo se užívá termín energie přeskupování částic. Tření je vyvoláno vzájemným třením mezi částicemi, částicemi a stěnou matrice. Plocha **E<sub>1</sub>** současně znázorňuje rozdíl mezi teoretickou a celkovou energií. **Křivka CBD** nebo také plocha **E<sub>3</sub>** zobrazuje elastickou energii, což je energie uvolněná expanzí výlisku. Křivka **ABC** nebo také plocha **E<sub>2</sub>** znázorňuje čistou energii, která je využita pro vlastní tvorbu tablet.

### 2.2.2 Faktory ovlivňující lisování

Orální tablety <sup>2)</sup> jsou obvykle neobalované a jejich složení umožňuje pomalé uvolňování a místní účinek léčivé látky. Při lisování tablet mají značný vliv níže uvedené faktory, které ovlivňují hodnotu energie lisování. Mezi tyto faktory patří <sup>7)</sup>:

- vlastnosti částic – jejich velikost (optimální velikost v rozmezí 0,25-0,35 mm), povrchová struktura, tvar krystalů (výhodná je kubická soustava)
- pórovitost materiálu – pórovitost přímo souvisí s obsahem vzduchu v materiálu
- vlhkost – určité množství vlhkosti hraje významnou roli pro vznik vazeb, současně velké množství zabraňuje vzniku vazeb v tabletovině <sup>8)</sup>
- kluzná látka – ovlivňuje jednotlivé fáze lisovacího procesu
- viskozita materiálu <sup>9)</sup>
- teplotní změny materiálu během lisování <sup>5)</sup>
- doba mísení materiálu <sup>6)</sup>

### **2.2.2.1 Vliv doby mísení na hodnoty energií lisování tablet**

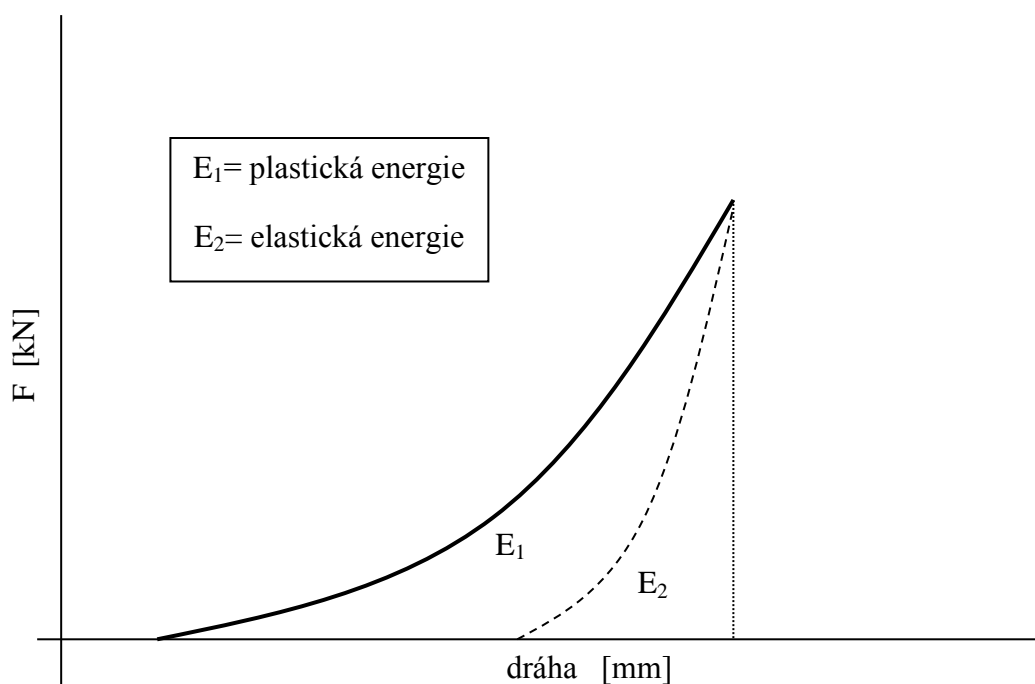
S. Patel a kolektiv <sup>6)</sup> se zabývali ve své studii kluznými vlastnostmi dvou vzorků stearanu hořečnatého. Současně sledovali závislost lisovacího cyklu tablet na odlišných dobách mísení směsi a rychlosti tabletování. Použitý materiál byl následující: 2 vzorky stearanu hořečnatého odlišného výrobce, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (DCP) a mikrokrystalická celulóza (MCC). Vzniklá směs obsahovala 92% DCP, 8% MCC a 0,2% (w/w) stearanu hořečnatého, následně byla míchána rychlostí 20 ot/min, po dobu 10, 20 a 30 minut. Lisovány byly tablety o hmotnosti  $300 \pm 4$  mg, silou  $13,8 \pm 0,2$  kN, při teplotě  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ . Při studiu rychlosti tabletování byly použity rychlosti 10,7 ot/min, 13,8 ot/min a 17,5 ot/min. Křivka záznamu síla-dráha je uvedena na obrázku č. 3.

Ze záznamu síla-dráha bylo zjištěno, že zvyšující se doba mísení ovlivňuje snížení třecí energie. Doba mísení má vliv na rozmístění částic stearanu hořečnatého a se zvyšující se dobou tedy roste distribuce částic. Zjištěné hodnoty byly porovnány se záznamem lisovacího procesu síla-čas, kde byla kvantitativně měřena schopnost materiálu se rozmístit vlivem působení třecí síly. Stejně výsledky byly dosaženy také u záznamu síly, která je nutná k vysunutí tablety z matrice. Z výsledků rovněž vyplývá, že rozdílné hodnoty energií dvou vzorků stearanu hořečnatého jsou způsobeny rozdílnými velikostmi částic, specifickou plochou povrchu a také vzájemnou vzdáleností atomů.



### 2.2.2.2 Závislost hodnot lisovací energie na vlastnostech použitého materiálu

K. Kotler a D. Flick <sup>10)</sup> se zabývali ve své práci použitím suchých pojiv při přímém lisování a tabletování. Použitá suchá pojiva byla kopovidon, povidon, mikrokrystalická celulóza, hydroxypropylmethylcelulóza 2910, maltodextrin a další látky - kyselina askorbová, Ludipress, Aerosil 200, Di-Tab, stearan hořečnatý. Byly lisovány tablety o hmotnosti 500 mg, průměru 12 mm, obsahovaly 0,5% magnesium-stearátu jako kluzné látky a lisovací síla byla 10, 18 a 25 kN. Zabývali se jak strukturou a vlastnostmi suchých pojiv, tak průběhem lisování těchto materiálů na základě analýzy křivky síla-dráha. Křivka popisující závislost síly na dráze je uvedena na obrázku č. 4.



Obr. č. 4: Křivka síla-dráha

Ze záznamu lze rovněž vypočítat hodnotu plasticity podle níže uvedeného vzorce:

$$Plasticita = \frac{E_1}{E_1 + E_2} * 100\%$$

Z výsledku práce vyplývá, že při přímém lisování záleží na řadě vlastností suchého pojiva, např. na struktuře, ploše povrchu, velikosti částic a elasticitě. Z uvedených pojiv měl nejlepší vlastnosti kopovidon, čemuž odpovídala i nejvyšší hodnota plasticity.

Busignies V. a kolektiv <sup>11)</sup> ve své práci zjišťovali vliv složení směsi na lisovatelnost. Jako materiál byly použity mikrokrystalická celulóza, sprejově sušená směs krystalické a amorfni laktosy (Fast Flo<sup>®</sup>) a bezvodý fosforečnan vápenatý. Látky byly prosety přes síto o velikosti 100-180 μm a uchovávány po dobu 3 dnů v místnosti o relativní vlhkosti 48 ± 6%. Binární směsi byly připraveny v poměrech 20/80, 35/65, 50/50, 65/35, 80/20 (% w/w). Lisovány byly tablety dvojího typu, jeden typ o tvaru rovnoběžnostěnu, bez obsahu kluzné látky při tlaku 4 – 210 MPa, druhé byly lisovány válcovité tablety s obsahem 0,5% stearanu hořečnatého při tlaku 5 – 280MPa.

Z naměřených hodnot byly sestrojeny záznamy síla-dráha, které charakterizují daný lisovací proces. Tyto záznamy byly využity ke studiu energií. Specifická lisovací energie byla lineární ke složení směsi, což nelze říci o uvolněné specifické energii. Stejně tak byla zjištěna lineární závislost mezi porozitou a složením směsi.

H. A. Garekani a kolektiv <sup>12)</sup> se ve své práci zabývali kompresními vlastnostmi krystalů paracetamolu, které byly vysráženy z různých ethanolických a vodných roztoků paracetamolu, byly měřeny hodnoty plastické (E<sub>2</sub>) a elastické (E<sub>3</sub>) energie. Použité látky byly paracetamol, ethanol 99,5%. Vykrytalizované krystaly byly prosety přes síto o velikosti 105-210 μm. Lisovány byly tablety o hmotnosti 400 mg

silou 30 kN. Stěna matrice byla před každým lisováním vyčištěna acetonem a promazána 4% roztokem stearanu hořečnatého v acetonu.

Z výsledku práce vyplývá, že tvar krystalů ovlivňuje chování při lisování – polyhedrální krystaly jsou plastičtější a krystaly, podobné tenkým plátům, jsou křehčí. Elastická energie, která je uvolněna po lisování, nabývá vyšších hodnot u krystalů podobných tenkým plátům, než u polyhedrálních.

Mark T. DeCrosta a kolektiv<sup>5)</sup> se ve své práci zabývali termodynamickou analýzou tvorby výlisků; lisováním, odlehčením a vysunutím tablety z lisovací matrice. Cílem práce bylo zkoumání jednotlivých změn tepelné energie a práce. Měření probíhalo na lisovacím kalorimetru při síle 12 - 45 kN, trn a matrice byly vytřeny před každým lisováním 2% roztokem kyseliny stearové v acetonu, aby došlo ke snížení třecí síly. Jako materiál pro lisování tablet byl použit Avicel<sup>®</sup> pH 102, Emcompress<sup>®</sup>, sprejově sušená směs krystalické a amorfnní laktosy, paracetamol, polyethylen s nízkou hustotou, předbobtnalý kukuřičný škrob 1500. Velikost částic všech materiálů byla v rozmezí 150 – 212  $\mu\text{m}$ , pouze u polyethylenu 212 - 300  $\mu\text{m}$ .

Z výsledků vyplývá<sup>13)</sup>, že Avicel<sup>®</sup> pH 102, Emcompress<sup>®</sup>, laktosa a paracetamol mají negativní hodnoty lisovací energie, což odpovídá vzniku vazeb. Křehké materiály – Emcompress<sup>®</sup>, laktosa – mají větší hodnoty lisovací energie než plastické materiály – Avicel<sup>®</sup>, škrob a elastické – paracetamol. U křehkých materiálů dochází při zátěži pravděpodobně k tvorbě většího množství vazeb nebo silnějších vazeb.

Z výsledků dále vyplývá, že práce uvolněná po odlehčení nabývala kladných hodnot u všech materiálů, což odpovídá snížení objemu nebo zpevnění tablety. Měřená hodnota tepelné energie, po uvolnění lisovacího tlaku, byla negativní pro všechny materiály až na paracetamol. Tato energie poukazovala na vznik vazeb nebo byla vynaložena na tření, u paracetamolu se energie uvolňovala, což odpovídá rozpadu vazeb, které vznikly během lisování. Změny vnitřních energií po odlehčení nabývaly kladných hodnot, což odpovídá fázi, kdy dochází převážně k rozpadu

vazeb. Paracetamol má nejvyšší kladné hodnoty změn vnitřní energie, což značně souvisí s tzv. „víčkováním“ tablet.

O. Antikainen a J. Ylirruusi <sup>14)</sup> ve své práci srovnávali chování materiálů při lisování. Využili křivky síly-dráhy ke stanovení číselných hodnot, které vyjadřují probíhající elastickou, plastickou deformaci a fragmentaci. Použité látky byly  $\alpha$ -laktosa monohydrát, mikrokrystalická celulóza PH-101, PH-200, kukuřičný škrob, hydrogenufosforečnan vápenatý dihydrát a 0,5% (w/w) stearan hořečnatý jako kluzná látka. Plnivo a stearan hořečnatý byly míchány po dobu 5 minut, následně uchovávány 3 dny při relativní vlhkosti 55% a teplotě 22°C. Tablety byly lisovány excentrickým tabletovacím lisem, při různé lisovací síle, rychlostí 34 ot/min.

Z výsledku vyplývá, že je možné díky získaným hodnotám popsat plastické, elastické a křehké vlastnosti testovaných materiálů.

H. Mohammed a kolektiv <sup>15)</sup> se ve svém výzkumu zaměřili na soudržnost dvousložkové směsi mikrokrystalické celulózy (MCC) a paracetamolu. Použitý materiál byla mikrokrystalická celulóza o velikosti částic 80  $\mu\text{m}$  a paracetamol o velikosti částic 10  $\mu\text{m}$ . Tablety o hmotnosti 1,0 g obsahovaly směs MCC a paracetamolu v různých poměrech, lisovány byly tlakem o velikosti 20 kN. Ze získaných hodnot vyplývá, že paracetamol ovlivňuje chování dvousložkové směsi až do poměru 46:54% (w/w) paracetamolu v MCC. Když frakce MCC přesáhla množství paracetamolu, následně došlo k výraznému zvýšení hodnoty plastické energie, což vedlo ke vzniku pevnějších tablet.

Ve své studii se Y. Zhang a kolektiv <sup>16)</sup> zabývali základními fyzikálně-chemickými a pojíciemi vlastnostmi současně užívaných plniv a pojiv, které jsou určeny k přímému lisování. Použité materiály byly mikrokrystalická celulóza,

hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (DCB), předbobtnalý škrob a škrob. Tablety o hmotnosti 600 mg byly lisovány deseti lišícími se lisovacími tlaky v rozmezí od 2,2 kN do 22 kN. Ze získaných hodnot bylo zjištěno, že mikrokrystalická celulóza má střední tekutost, vynikající lisovatelnost a dobrou tvrdost. U laktosy, škrobu a cukru byla zjištěna dobrá tekutost, lisovatelnost a tvrdost. DCB má vynikající tekutost, ale nízkou lisovatelnost a tvrdost. Tato studie rovněž srovnává mechanismy vzniku vazeb. Ze zjištěných hodnot vyplývá, že mikrokrystalická celulóza je užívána jako pojivo díky své plastické deformaci, která nastává během lisování. Naproti tomu u laktosy a DCB dochází vlivem lisování k fragmentaci. U škrobu a cukru nastávají během lisování oba dva procesy.

### **2.2.2.3 Vliv kluzné látky na energii lisování**

V. Velasco a kolektiv<sup>17)</sup> se ve své práci zabývali parametry síly-dráhy. Zkoumali vliv tří mazadel – magnesium-stearátu, natrium-stearyl-fumarátu a glycerol-palmitostearátu na dvě pomocné látky – maltodextrin M150, M510. Vždy byla připravena směs pomocné látky a mazadla o koncentracích 0,5, 1 a 2%, která byla poté míchaná po dobu 2 a 10 minut. Z připravené směsi byly lisovány tablety o tloušťce 4 mm, v matrici o průměru 12 mm a lisovacím tlaku 50, 100 a 200 MPa.

Z výsledku práce vyplývá, že přidáním mazadel došlo ke snížení třecí síly a k zvýšení uvolněné energie. Čím vyšším lisovacím tlakem se působilo, tím vyšší byla uvolněná energie a energie uchovávaná v tabletě. Z výsledku dále vyplývá, že nezáleží pouze na vlastnostech mazadla, ale také na parametrech pomocných látek. Mnoho faktorů ovlivňuje výsledek, což bylo prokázáno na koncentracích a čase.

Rahmouni M. a kolektiv<sup>18)</sup> se ve studii zabývali vlivem kluzných látek na granulovaný a ngranulovaný materiál. Použité látky byly Contramid<sup>®</sup> (CLA), stearan hořečnatý (MgSt), oxid křemičitý (CSD). Byly připraveny binární směsi

v poměrech CLA: MgSt (99,75 : 0,25, 99,5 : 0,5 w/w) a CLA:CSD (99,75 : 0,25, 99,5 : 0,5 w/w), negranulovaný a granulovaný CLA byl proset. Tablety o hmotnosti 410 mg byly lisovány tlakem 150 MPa na excentrickém tabletovacím lisu.

Ze záznamu síly-dráhy vyplývá, že celková čistá energie –  $E_2$ , energie vynaložena na lisování –  $E_1$ , elastická energie –  $E_3$  a energie vynaložena na tření nabývají nižších hodnot u granulované CLA. Rovněž bylo zjištěno, že přidáním MgSt k CLA dochází ke snížení tření a i k snížení lisovatelnosti CLA, ale přidáním CSD dochází ke snížení tření a tvorbě pevnějších výlisků.

#### **2.2.2.4 Ovlivnění energie lisování z hlediska viskozity**

S. M. Upadrashta a kolektiv <sup>9)</sup> zkoumali ve své práci vlastnosti, které nastanou při lisování ethylcelulosy o různé viskozitě. Využili čtyři rozličné techniky analýzy dat; vliv lisovací síly na tvrdost tablet, Hecklovu analýzu, vypočet práce ze záznamu síla-dráha a síly-času. Lisovány byly tablety o hmotnosti 200 mg při síle 2 – 12 kN, použita byla ethylcelulosa o viskozitě 10, 20, 45 a 100 mPa.s a velikosti částic 420-840  $\mu\text{m}$ . Na základě analýzy bylo zjištěno, že schopnost zhuštění klesá se zvyšující se viskozitou a tvrdost tablet roste s rostoucím tlakem. Podle očekávání roste čistá a elastická práce se zvyšující se lisovací silou, se zvyšující se viskozitou roste elastická práce, ale klesá čistá práce.

#### **2.2.2.5 Působení změn tepla na energii lisování**

D. E. Wurster a kolektiv <sup>19)</sup> se ve své práci zabývali stanovením tepla a práce během lisování srovnáním hodnot pomocí dvou nezávislých teplotních snímačů, jeden byl umístěn uvnitř vzorku, druhý pod povrchem horního trnu lisu. Použitý

materiál byl Avicel PH-101, bezvodá laktosa a škrob 1500, fenacetin, polyetylen. Lisovány byly tablety o hmotnosti 5,0 g, při lisovacím tlaku 4000lb/inch<sup>2</sup>. Celkový lisovací proces zahrnuje celou řadu jednotlivých fází – uspořádání částic, tření mezi částicí a stěnou matrice, tření mezi částicemi, elastická a plastická deformace, tvorba interpartikulárních vazeb; všechny fáze jsou charakterizovány uvolněním či spotřebováním tepla, kromě fáze uspořádání částic (zanedbatelná hodnota), což je využíváno pro jednu z metod stanovení lisovatelnosti. Z výsledku práce vyplývá<sup>20)</sup>, že naměřené hodnoty uvolněného tepla odpovídají hodnotám ze záznamu síla-dráha. Obě dvě metody snímání teplotních rozdílů vzájemně souhlasí, i když naměřené teplotní hodnoty nebyly stejné. Vypočtená energie ale odráží pouze nevratné procesy, a tedy u materiálů s nízkou lisovatelností není použitelná.

Negativní změny vnitřní energie způsobené lisováním byly zjištěny u všech materiálů. Pro Avicel, bezvodou laktosu a škrob tyto výsledky podporují teorii vzniku interpartikulárních vazeb, avšak u fenacetinu a polyethylenu dochází po uvolnění k rozpadu vazeb, což z energetického hlediska neodpovídá.

### **2.2.2.6 Ovlivnění energie lisování vlhkostí**

A. Nokhodchi a kolektiv<sup>8)</sup> ve své práci sledovali vliv vlhkosti na hodnoty energie lisování. Použitou látkou byl ibuprofen o velikosti částic 45-215  $\mu\text{m}$ . Jednotlivé vzorky obsahovaly 1, 2.5, 3.5, 5, 7.5 a 10% (w/w) apyrogenní vody. Tato směs pak byla míchána po dobu 10 minut rychlostí 40 ot/min. Tablety o hmotnosti 400 mg byly lisovány tlakem 10 kN. Před každým měřením byla matrice vyčištěna acetonem a natřena 4% roztokem stearanu hořečnatého. Z výsledků vyplývá, že plastická energie se zvyšuje do obsahu vlhkosti 2,5%, což je způsobeno zvyšující se interakcí mezi částicemi. Následné zvýšení vlhkosti vede ke snížení hodnot plastické energie. Elastická energie nabývá nízkých hodnot do vlhkosti 2,5%, což je způsobeno tvorbou pevnějších vazeb díky vlhkosti, která podporuje vznik více vodíkových můstků a tím

se sníží vzájemné oddělování částic po ukončení lisování. Následně, se zvyšující se vlhkostí, dochází pravděpodobně k rozvrstvení vody na povrchu částic, což vede ke zvýšení hodnot elastické energie.



## **3 Experimentální část**

### **3.1 Použité suroviny**

- Cellulosum microcristallinum, Mikrokrystalická celuloza - Avicel PH-200 (dále jen mikrokrystalická celuloza)  
Šarže: D921C  
Výrobce: FMC EUROPE N. V., Brusel, Belgie
- Lactosum monohydricum, Laktosa monohydrát - Tablettose<sup>®</sup> 70 (dále jen laktosa)  
Šarže: 0307  
Výrobce: MEGGLE AG, Wasserburg, Německo
- Talcum, Mastek  
Šarže: 210110  
Výrobce: PENTA, Praha, Česká republika

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

Laboratorní váhy A&D HR 120

*Výrobce: A&D company, Japonsko*

Mísíci krychle Erweka AR 401

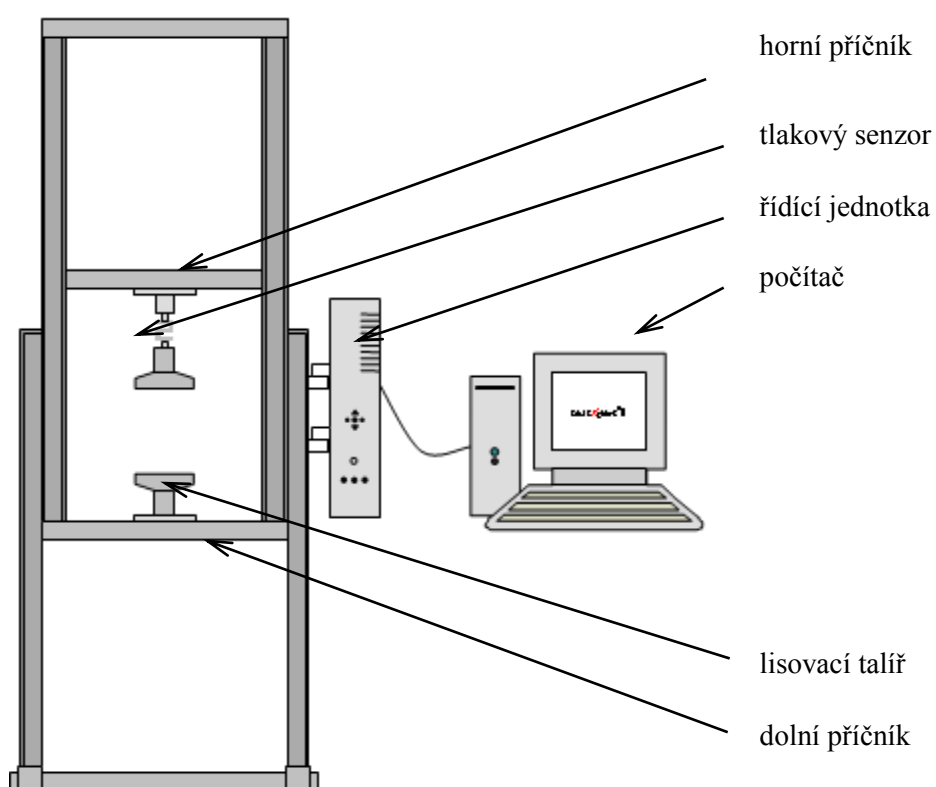
*Výrobce: Erweka GmgH, Germany*

## Lisovací přípravek

*Výrobce: Machine Factory group Adamus HT, Štětín, Polsko*

Přístroj pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50 <sup>21)</sup> uvedený na obrázku č. 5.

*Výrobce: Zwick GmbH & Corp., Ulm, Germany*



Obr. č. 5

## **3.3 Postup práce**

### **3.3.1 Příprava směsí**

Z naváženého množství mikrokrytalické celulosy /nebo laktosy/ a mastku byly v mísící krychli připraveny směsi s koncentrací 0%, 0,5%, 1 % mastku. Mísení proběhlo při 105 ot/min, po dobu 5 minut.

### **3.3.2 Příprava tablet**

Tablety o průměru 13 mm byly připraveny na lisu T1 – FRO 50, s hodnoty předzatižení 2 N, rychlostí předzatižení 2 mm/s, rychlostí cyklu 2 mm/s a lisovacími tlaky 5kN, 10 kN, 15kN.

Spodní lisovací trn byl zasunut do matrice a následně byl fixován zajišťovací částí. Do matrice byl kvantitativně přenesen vzorek o hmotnosti  $500\text{mg} \pm 2\text{mg}$ , mírně sklepán, poté byl do matrice zasunut horní lisovací trn. Takto připravena matrice byla vložena mezi čelisti lisu. Po nastavení všech parametrů byl spuštěn přístroj – horní lisovací trn se pohyboval směrem dolů. V okamžiku dosažení požadovaného nastaveného lisovacího tlaku se čelisti automaticky oddálily. Po vyjmutí matrice byla odstraněna zajišťovací část, čímž bylo umožněno vytlačit vylisovanou tabletu tlakem na horní lisovací trn.

Lisování tablet s prodlevou se lišilo od lisování bez prodlevy tím, že po dosažení maximálního lisovacího tlaku nedošlo ihned k uvolnění působící lisovací síly, ale k zastavení lisování po dobu 180 s. V této době byla udržována konstantní výška tablety a byl zaznamenán pokles lisovací síly.

Vždy bylo připraveno 10 tablet pro každý lisovací tlak, každou koncentrací a pro lisování bez a s prodlevou.

### 3.3.3 Výpočet energií ze záznamu síla-dráha

Měření probíhalo na výše uvedeném lisu T1 – FRO 50. Ze zaznamenaných hodnot měření lisovacího cyklu byl získán záznam síla-dráha, z něhož lze vypočítat energie lisovacího procesu, tj.  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_{lis}$ .

Tyto energie byly vypočítány programem v počítači automaticky. Záznam měření lisování bez prodlevy je uveden na obr. č. 6.

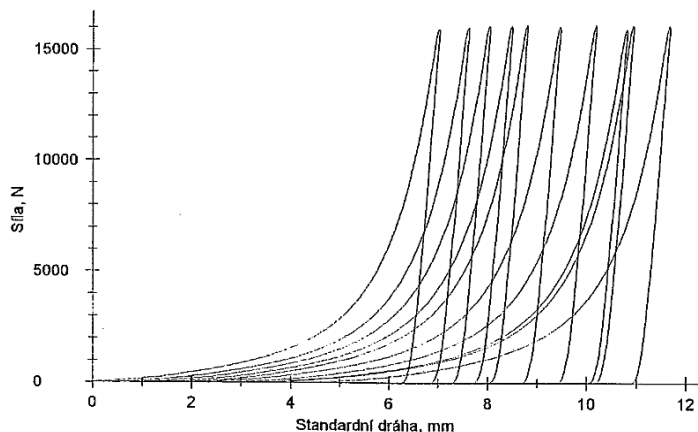
#### Zk. parametry:

Zákazník :  
 Zkoušel(a) : Tereza Hofmanová  
 Materiál : 0,5 % MCC - 15 kN, bez prodlevy  
 Zkušební systém :

#### Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Výška pružiny mm	E <sub>max</sub> Nm	E <sub>lis</sub> Nm	EP %	PI %	k kN/mm
1	15994,53	7,00	36,758	14,670	4,561	111,60	55,99	19,23	65,65	76,28	0,093
2	16034,35	7,10	37,769	14,594	4,588	111,68	56,95	19,18	66,32	76,08	0,088
3	16114,69	7,02	37,273	14,674	4,634	111,60	56,58	19,31	65,88	76,00	0,089
4	16126,54	6,98	36,853	14,781	4,663	111,57	56,30	19,44	65,46	76,02	0,092
5	16130,22	6,78	35,411	14,663	4,626	111,37	54,70	19,29	64,74	76,02	0,093
6	16081,06	6,96	36,564	14,758	4,623	111,54	55,95	19,38	65,36	76,15	0,155
7	16123,73	7,18	38,312	14,918	4,653	111,78	57,88	19,57	66,19	76,23	0,089
8	15951,51	7,30	38,902	14,779	4,541	111,90	58,22	19,32	66,82	76,50	0,097
9	16122,13	6,93	36,316	14,892	4,615	111,52	55,82	19,51	65,06	76,34	0,310
10	16121,60	7,16	38,219	14,833	4,639	111,75	57,69	19,47	66,25	76,18	0,092

#### Grafické záznamy zkoušek:



#### Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Výška pružiny mm	E <sub>max</sub> Nm	E <sub>lis</sub> Nm	EP %	PI %	k kN/mm
x	16080,04	7,04	37,238	14,756	4,614	111,63	56,61	19,37	65,77	76,18	0,120
s	64,30	0,15	1,064	0,106	0,040	0,15	1,09	0,13	0,64	0,16	0,070
v	0,40	2,10	2,86	0,72	0,66	0,13	1,93	0,65	0,97	0,21	58,30

Obr. č. 6: Grafický záznam síly-dráhy z měření MCC s obsahem 0,5% mastku, při lisovací síle 15 kN, bez prodlevy.

### 3.3.4 Použitá statistická metoda

Získaná data byla vyhodnocena pomocí metody analýzy podle Otta<sup>22)</sup>.

Regulační meze pro dané lisovací tlaky byly zjištěny podle uvedeného vzorce:

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

$RM_{LT}$  .....regulační mez pro lisovací tlak

$x$  .....průměr daného parametru

$s_{LT}$  .....směrodatná odchylka vztažena k lisovacímu tlaku

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

$s$  .....průměr směrodatných odchylek

Regulační meze pro koncentrace dle uvedeného vzorce:

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

$RM_K$  .....regulační mez pro koncentrace

$s_K$  .....směrodatná odchylka vztažena ke koncentraci

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

## 4 Tabulky a grafy

### 4.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

c.....	koncentrace
$E_2$ .....	plastická deformace
$E_3$ .....	elastická deformace
$E_{lis}$ .....	energie využitá k lisování, součet $E_2$ a $E_3$
MCC.....	mikrokrystalická celulóza
LAC .....	laktosa
s.....	směrodatná odchylka
x .....	aritmetický průměr hodnot

## **4.2 Tabulky**

Tabulka č. 1: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 0% mastku v MCC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	7,024	0,657	7,68
2	7,153	0,668	7,82
3	7,022	0,669	7,69
4	7,049	0,649	7,7
5	6,993	0,658	7,65
6	6,965	0,665	7,63
7	7,101	0,664	7,77
8	7,141	0,684	7,83
9	7,104	0,667	7,77
10	7,137	0,658	7,79
x	7,069	0,664	7,733
s	0,067	0,009	0,072

Tabulka č. 2: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 10 kN, 0% mastku v MCC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	11,477	2,087	13,56
2	11,587	2,165	13,75
3	11,616	2,081	13,7
4	11,453	2,127	13,58
5	11,416	2,14	13,56
6	11,561	2,116	13,68
7	11,564	2,234	13,8
8	11,538	2,251	13,79
9	11,583	2,085	13,67
10	11,469	2,241	13,71
x	11,526	2,153	13,680
s	0,067	0,067	0,089



Tabulka č. 3: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 15kN, 0% mastku v MCC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	14,594	4,493	19,09
2	14,763	4,598	19,36
3	14,507	4,555	19,06
4	14,461	4,513	18,97
5	14,573	4,586	19,16
6	14,584	4,495	19,08
7	14,494	4,47	18,96
8	14,574	4,524	19,1
9	14,6	4,634	19,23
10	14,585	4,642	19,23
x	14,574	4,551	19,124
s	0,082	0,061	0,124

Tabulka č. 4: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 0,5% mastku v MCC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	7,237	0,716	7,95
2	7,136	0,705	7,84
3	7,037	0,725	7,76
4	6,961	0,72	7,68
5	6,995	0,743	7,74
6	6,996	0,723	7,72
7	7,063	0,724	7,79
8	7,175	0,741	7,92
9	7,025	0,726	7,75
10	7,03	0,727	7,76
x	7,066	0,725	7,791
s	0,089	0,011	0,087

Tabulka č. 5: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 10 kN, 0,5% mastku v MCC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	11,679	2,204	13,88
2	11,669	2,204	13,87
3	11,647	2,205	13,85
4	11,613	2,232	13,84
5	11,611	2,2	13,81
6	11,727	2,241	13,97
7	11,655	2,234	13,89
8	11,594	2,225	13,82
9	11,682	2,224	13,91
10	11,549	2,185	13,73
x	11,643	2,215	13,857
s	0,051	0,018	0,064

Tabulka č. 6: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 15 kN, 0,5% mastku v MCC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	14,67	4,561	19,23
2	14,594	4,588	19,18
3	14,674	4,634	19,31
4	14,781	4,663	19,44
5	14,663	4,626	19,29
6	14,758	4,623	19,38
7	14,918	4,653	19,57
8	14,779	4,541	19,32
9	14,892	4,615	19,51
10	14,833	4,639	19,47
x	14,756	4,614	19,370
s	0,106	0,039	0,126

Tabulka č. 7: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 1% mastku v MCC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	6,984	0,702	7,69
2	6,962	0,72	7,68
3	6,944	0,724	7,67
4	6,853	0,717	7,57
5	6,905	0,701	7,61
6	6,826	0,707	7,53
7	6,951	0,703	7,65
8	6,923	0,707	7,63
9	6,903	0,707	7,61
10	6,929	0,71	7,64
x	6,918	0,710	7,628
s	0,049	0,008	0,050

Tabulka č. 8: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 10kN, 1% mastku v MCC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	11,557	2,191	13,75
2	11,517	2,168	13,69
3	11,489	2,168	13,66
4	11,602	2,139	13,74
5	11,47	2,158	13,63
6	11,489	2,145	13,63
7	11,599	2,167	13,77
8	11,568	2,143	13,71
9	11,49	2,125	13,61
10	11,604	2,14	13,74
x	11,539	2,154	13,693
s	0,053	0,019	0,058

Tabulka č. 9: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 15kN, 1% mastku v MCC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	14,82	4,438	19,26
2	14,814	4,44	19,25
3	14,682	4,426	19,11
4	14,767	4,482	19,25
5	14,678	4,448	19,13
6	14,782	4,448	19,23
7	14,77	4,442	19,21
8	14,633	4,458	19,09
9	14,731	4,396	19,13
10	14,961	4,435	19,4
x	14,764	4,441	19,206
s	0,093	0,022	0,094

Tabulka č. 10: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 0% mastku v MCC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	7,44	0,396	7,84
2	7,413	0,396	7,81
3	7,301	0,379	7,68
4	7,31	0,392	7,7
5	7,387	0,386	7,77
6	7,395	0,395	7,79
7	7,297	0,402	7,7
8	7,27	0,406	7,68
9	7,254	0,385	7,64
10	7,444	0,405	7,85
x	7,351	0,394	7,746
s	0,072	0,009	0,075

Tabulka č. 11: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 10 kN, 0% mastku v MCC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	12,319	1,553	13,87
2	12,335	1,564	13,9
3	12,259	1,657	13,92
4	12,213	1,534	13,75
5	12,442	1,581	14,02
6	12,244	1,629	13,87
7	12,317	1,655	13,97
8	12,294	1,561	13,85
9	12,249	1,563	13,81
10	11,937	1,556	13,49
x	12,261	1,585	13,845
s	0,131	0,045	0,146

Tabulka č. 12: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 15 kN, 0% mastku v MCC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	15,888	3,779	19,67
2	15,886	3,811	19,7
3	15,592	3,806	19,4
4	15,922	3,824	19,75
5	15,834	3,775	19,61
6	15,683	3,75	19,43
7	15,845	3,77	19,61
8	15,515	3,713	19,23
9	15,812	3,794	19,61
10	16,032	3,696	19,73
x	15,801	3,772	19,574
s	0,158	0,042	0,168

Tabulka č. 13: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 0,5% mastku v MCC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	7,625	0,378	8
2	7,63	0,406	8,04
3	7,653	0,417	8,07
4	7,554	0,409	7,96
5	7,626	0,409	8,04
6	7,564	0,397	7,96
7	7,659	0,398	8,06
8	7,523	0,406	7,93
9	7,583	0,398	7,98
10	7,65	0,406	8,06
x	7,607	0,402	8,010
s	0,047	0,011	0,050

Tabulka č. 14: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 10 kN, 0,5% mastku v MCC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	12,818	1,588	14,41
2	12,725	1,614	14,34
3	12,791	1,6	14,39
4	12,783	1,601	14,38
5	12,574	1,592	14,17
6	12,768	1,603	14,37
7	12,325	1,597	13,92
8	12,587	1,571	14,16
9	12,653	1,592	14,25
10	12,728	1,597	14,32
x	12,675	1,596	14,271
s	0,149	0,011	0,152

Tabulka č. 15: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 15 kN, 0,5% mastku v MCC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	16,128	3,761	19,89
2	16,341	3,846	20,19
3	16,194	3,843	20,04
4	16,243	3,811	20,05
5	16,205	3,79	19,99
6	16,199	3,884	20,08
7	16,303	3,711	20,01
8	16,38	3,76	20,14
9	16,453	3,791	20,24
10	16,112	3,71	19,82
x	16,256	3,791	20,045
s	0,111	0,057	0,128

Tabulka č. 16: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 1% mastku v MCC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	7,497	0,403	7,9
2	7,451	0,427	7,88
3	7,512	0,409	7,92
4	7,422	0,408	7,83
5	7,508	0,411	7,92
6	7,469	0,399	7,87
7	7,528	0,402	7,93
8	7,454	0,4	7,85
9	7,482	0,407	7,89
10	7,44	0,41	7,85
x	7,476	0,408	7,884
s	0,035	0,008	0,034

Tabulka č. 17: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 10kN, 1% mastku v MCC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	12,404	1,594	14
2	12,529	1,552	14,08
3	12,543	1,589	14,13
4	12,536	1,544	14,08
5	12,254	1,601	13,85
6	12,493	1,631	14,12
7	12,55	1,589	14,14
8	12,46	1,588	14,05
9	12,507	1,588	14,1
10	12,559	1,556	14,12
x	12,484	1,583	14,067
s	0,093	0,026	0,087

Tabulka č. 18: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s MCC při dané síle

Lisovací síla 15kN, 1% mastku v MCC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	16,093	3,801	19,89
2	16,085	3,84	19,92
3	16,134	3,772	19,91
4	16,054	3,882	19,94
5	16,016	3,799	19,82
6	16,079	3,777	19,86
7	16,014	3,832	19,85
8	15,956	3,82	19,78
9	16,07	3,839	19,91
10	16,044	3,865	19,91
x	16,055	3,823	19,879
s	0,050	0,036	0,050



Tabulka č. 19: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 0% mastku v LAC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	2,53	0,737	3,27
2	2,476	0,748	3,22
3	2,534	0,745	3,28
4	2,503	0,716	3,22
5	2,561	0,75	3,31
6	2,501	0,734	3,24
7	2,5	0,724	3,22
8	2,505	0,738	3,24
9	2,475	0,709	3,18
10	2,501	0,7	3,2
x	2,509	0,730	3,238
s	0,026	0,017	0,039

Tabulka č. 20: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 10 kN, 0% mastku v LAC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	4,478	2,282	6,76
2	4,506	2,251	6,76
3	4,507	2,208	6,72
4	4,52	2,224	6,74
5	4,505	2,214	6,72
6	4,565	2,286	6,85
7	4,534	2,267	6,8
8	4,465	2,233	6,7
9	4,601	2,23	6,83
10	4,498	2,208	6,71
x	4,518	2,240	6,759
s	0,040	0,030	0,052

Tabulka č. 21: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 15 kN, 0% mastku v LAC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	6,414	4,526	10,94
2	6,41	4,483	10,89
3	6,109	4,688	10,8
4	4,945	4,826	9,77
5	6,203	4,786	10,99
6	6,088	4,755	10,84
7	6,14	4,708	10,85
8	6,135	4,721	10,86
9	6,11	4,691	10,8
10	5,292	4,773	10,07
x	5,985	4,696	10,681
s	0,479	0,110	0,411

Tabulka č. 22: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 0,5% mastku v LAC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	2,572	0,673	3,24
2	1,9	0,767	2,67
3	1,853	0,764	2,62
4	2,503	0,713	3,22
5	2,511	0,727	3,24
6	2,62	0,715	3,34
7	2,565	0,712	3,28
8	2,466	0,712	3,18
9	2,088	0,758	2,85
10	2,568	0,712	3,28
x	2,365	0,725	3,092
s	0,297	0,029	0,271

Tabulka č. 23: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 10 kN, 0,5% mastku v LAC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	4,302	2,292	6,59
2	3,186	2,427	5,61
3	3,298	2,375	5,67
4	3,302	2,389	5,69
5	3,313	2,359	5,67
6	3,401	2,389	5,79
7	3,114	2,322	5,44
8	3,07	2,386	5,46
9	3,093	2,399	5,49
10	3,144	2,389	5,53
x	3,322	2,373	5,694
s	0,362	0,039	0,335

Tabulka č. 24: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 15 kN, 0,5% mastku v LAC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	5,328	4,704	10,03
2	4,251	4,69	8,94
3	4,271	4,768	9,04
4	4,322	4,782	9,1
5	4,058	4,751	8,81
6	4,25	4,829	9,08
7	4,416	4,788	9,2
8	3,706	4,857	8,56
9	4,387	4,698	9,08
10	4,419	4,75	9,17
x	4,341	4,762	9,101
s	0,407	0,055	0,378

Tabulka č. 25: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 1% mastku v LAC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	1,865	0,762	2,63
2	1,872	0,752	2,62
3	1,808	0,765	2,57
4	1,774	0,743	2,52
5	1,715	0,745	2,46
6	1,821	0,758	2,58
7	1,808	0,752	2,56
8	1,877	0,776	2,65
9	1,833	0,762	2,6
10	1,834	0,743	2,58
x	1,821	0,756	2,577
s	0,049	0,011	0,056

Tabulka č. 26: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 10kN, 1% mastku v LAC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	4,302	2,308	6,61
2	3,483	2,366	5,85
3	4,202	2,297	6,5
4	2,991	2,368	5,36
5	3,009	2,394	5,4
6	3,19	2,367	5,56
7	3,116	2,376	5,49
8	3,051	2,36	5,41
9	3,106	2,454	5,56
10	3,157	2,448	5,6
x	3,361	2,374	5,734
s	0,490	0,050	0,455

Tabulka č. 27: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 15kN, 1% mastku v LAC, bez prodlevy			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	5,91	4,642	10,55
2	4,579	4,682	9,26
3	4,474	4,777	9,25
4	4,527	4,849	9,38
5	4,614	4,742	9,36
6	4,547	4,819	9,37
7	4,421	4,747	9,17
8	4,62	4,798	9,42
9	4,459	4,789	9,25
10	4,622	4,788	9,41
x	4,677	4,763	9,442
s	0,439	0,062	0,398

Tabulka č. 28: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 5 KN, 0% mastku v LAC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	2,869	0,656	3,52
2	2,794	0,673	3,47
3	2,808	0,654	3,46
4	2,819	0,653	3,47
5	2,829	0,658	3,49
6	2,806	0,674	3,48
7	2,851	0,688	3,54
8	2,828	0,666	3,49
9	2,877	0,668	3,54
10	2,812	0,662	3,47
x	2,829	0,665	3,493
s	0,028	0,011	0,030

Tabulka č. 29: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 10 kN, 0% mastku v LAC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	4,866	2,134	7
2	5,018	2,132	7,15
3	5,089	2,201	7,29
4	5,091	2,136	7,23
5	5,001	2,251	7,25
6	4,929	2,161	7,09
7	5,037	2,19	7,23
8	4,999	2,207	7,21
9	4,945	2,192	7,14
10	5,063	2,215	7,28
x	5,004	2,182	7,187
s	0,073	0,040	0,092

Tabulka č. 30: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 15 kN, 0% mastku v LAC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	6,079	4,369	10,45
2	7,021	4,422	11,44
3	7,091	4,487	11,58
4	7,182	4,52	11,7
5	6,983	4,403	11,39
6	7,093	4,516	11,61
7	7,191	4,564	11,76
8	7,127	4,487	11,61
9	7,037	4,466	11,5
10	7,081	4,524	11,6
x	6,989	4,476	11,464
s	0,326	0,061	0,373

Tabulka č. 31: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 0,5% mastku v LAC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	2,211	0,591	2,8
2	2,244	0,585	2,83
3	2,396	0,304	2,7
4	2,328	0,383	2,71
5	2,397	0,349	2,75
6	2,373	0,326	2,7
7	2,291	0,403	2,69
8	2,292	0,482	2,77
9	2,325	0,511	2,84
10	2,275	0,452	2,73
x	2,313	0,439	2,752
s	0,063	0,103	0,056

Tabulka č. 32: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 10 kN, 0,5% mastku v LAC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	4,01	1,973	5,98
2	4,317	1,514	5,83
3	4,179	1,813	5,99
4	4,184	1,675	5,86
5	4,159	1,789	5,95
6	4,078	1,735	5,81
7	4,112	1,89	6
8	4,535	1,303	5,84
9	4,345	1,548	5,89
10	4,093	1,656	5,75
x	4,201	1,690	5,890
s	0,156	0,197	0,086

Tabulka č. 33: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 15 kN, 0,5% mastku v LAC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	6,039	3,397	9,44
2	5,878	3,821	9,7
3	5,846	3,827	9,67
4	6,237	3,271	9,51
5	5,812	3,963	9,77
6	6,232	3,484	9,72
7	6,525	3,259	9,78
8	5,693	3,788	9,48
9	5,856	3,848	9,7
10	5,894	3,813	9,71
x	6,001	3,647	9,648
s	0,255	0,265	0,124

Tabulka č. 34: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u tablet s LAC při dané síle

Lisovací síla 5 kN, 1% mastku v LAC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	2,813	0,654	3,47
2	2,755	0,652	3,41
3	2,305	0,567	2,87
4	2,234	0,652	2,89
5	2,318	0,34	2,66
6	2,329	0,478	2,81
7	2,308	0,452	2,76
8	2,327	0,469	2,8
9	2,269	0,553	2,82
10	2,21	0,553	2,76
x	2,387	0,537	2,925
s	0,214	0,103	0,279



Tabulka č. 35: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  LAC při dané síle

Lisovací síla 10kN, 1% mastku v LAC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	4,013	1,808	5,82
2	4,039	2,11	6,15
3	4,095	1,957	6,05
4	4,052	1,965	6,02
5	4,043	2,036	6,08
6	4,001	1,989	5,99
7	4,252	1,714	5,97
8	4,103	1,797	5,9
9	4,178	1,888	6,07
10	4,054	2,101	6,16
x	4,083	1,937	6,021
s	0,078	0,133	0,106

Tabulka č. 36: Jednotlivé a průměrné hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  LAC při dané síle

Lisovací síla 15 kN, 1% mastku v LAC, s prodlevou			
Tableta č.	$E_2$ [J]	$E_3$ [J]	$E_{lis}$ [J]
1	5,787	3,681	9,47
2	5,741	4,267	10,01
3	6,31	3,491	9,8
4	6,262	3,323	9,58
5	5,633	4,471	10,1
6	6,052	3,552	9,6
7	5,685	4,447	10,13
8	6,569	4,4	10,97
9	5,87	3,885	9,76
10	6,687	4,465	11,15
x	6,060	3,998	10,057
s	0,379	0,460	0,575

Tabulka č. 37: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry  $E_2$  u mikrokrystalické celulosy

$E_2$					
		lisovací síla	c mastku	x	s
		[kN]	% (w/w)	[J]	[J]
Mikrokrystalická celulosa	bez prodlevy	5	0	7,069	0,067
			0,50	7,065	0,089
			1	6,918	0,049
		10	0	11,526	0,067
			0,50	11,643	0,051
			1	11,539	0,053
		15	0	14,574	0,082
			0,50	14,756	0,106
			1	14,764	0,092
	s prodlevou	5	0	7,351	0,072
			0,50	7,607	0,047
			1	7,476	0,035
		10	0	12,261	0,131
			0,50	12,675	0,149
			1	12,483	0,094
		15	0	15,801	0,158
			0,50	16,256	0,011
			1	16,055	0,05

Tabulka č. 38: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry  $E_2$  u laktosy

$E_2$					
		lisovací síla	c mastku	x	s
		[kN]	% (w/w)	[J]	[J]
Laktosa	bez prodlevy	5	0	2,509	0,026
			0,50	2,364	0,297
			1	1,821	0,049
		10	0	4,518	0,04
			0,50	3,33	0,344
			1	3,361	0,49
		15	0	5,985	0,479
			0,50	4,341	0,407
			1	4,677	0,439
	s prodlevou	5	0	2,829	0,028
			0,50	2,313	0,063
			1	2,378	0,213
		10	0	5,004	0,073
			0,50	4,201	0,156
			1	4,083	0,078
		15	0	6,989	0,326
			0,50	6,001	0,256
			1	6,06	0,379

Tabulka č. 39: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry  $E_3$  u mikrokrystalické celulosy

$E_3$					
		lisovací síla	c mastku	x	s
		[kN]	% (w/w)	[J]	[J]
Mikrokrystalická celulosa	bez prodlevy	5	0	0,664	0,009
			0,50	0,725	0,011
			1	0,71	0,008
		10	0	2,153	0,067
			0,50	2,215	0,018
			1	2,155	0,019
		15	0	4,551	0,061
			0,50	4,614	0,04
			1	4,441	0,022
	s prodlevou	5	0	0,394	0,009
			0,50	0,402	0,011
			1	0,408	0,008
		10	0	1,585	0,045
			0,50	1,596	0,011
			1	1,583	0,026
		15	0	3,772	0,042
			0,50	3,791	0,058
			1	3,823	0,036

Tabulka č. 40: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry  $E_3$  u laktosy

$E_3$					
		lisovací síla	c mastku	x	s
		[kN]	% (w/w)	[J]	[J]
Laktosa	bez prodlevy	5	0	0,73	0,017
			0,50	0,725	0,03
			1	0,756	0,011
		10	0	2,24	0,03
			0,50	2,368	0,04
			1	2,374	0,051
		15	0	4,696	0,111
			0,50	4,762	0,055
			1	4,763	0,063
	s prodlevou	5	0	0,665	0,011
			0,50	0,439	0,103
			1	0,537	0,103
		10	0	2,182	0,04
			0,50	1,69	0,197
			1	1,936	0,133
		15	0	4,476	0,061
			0,50	3,647	0,265
			1	3,998	0,46

Tabulka č. 41: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry  $E_{lis}$  u mikrokrystalické celulosy

$E_{lis}$						
		lisovací síla	c mastku	x	s	
		[kN]	% (w/w)	[J]	[J]	
Mikrokrystalická celulosa	bez prodlevy	5	0	7,73	0,07	
			0,50	7,79	0,09	
			1	7,63	0,05	
		10	0	13,68	0,09	
			0,50	13,86	0,06	
			1	13,69	0,06	
		15	0	19,12	0,12	
			0,50	19,37	0,13	
			1	19,2	0,09	
		s prodlevou	5	0	7,75	0,07
				0,50	8,01	0,05
				1	7,88	0,03
	10		0	13,85	0,15	
			0,50	14,27	0,15	
			1	14,07	0,09	
	15		0	19,57	0,17	
			0,50	20,05	0,13	
			1	19,88	0,05	

Tabulka č. 42: Hodnoty aritmetických průměrů a směrodatných odchylek pro parametry  $E_{lis}$  u laktosy

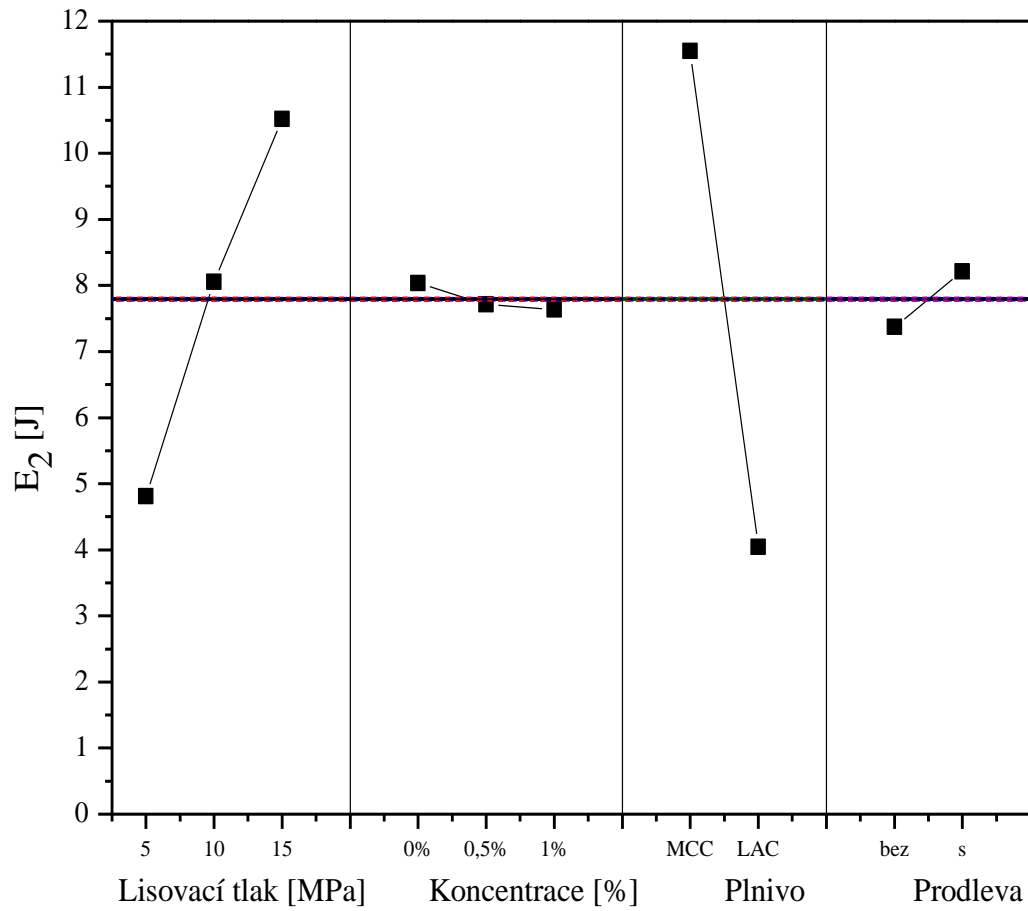
$E_{lis}$					
		lisovací síla	c mastku	x	s
		[kN]	% (w/w)	[J]	[J]
Laktosa	bez prodlevy	5	0	3,24	0,04
			0,50	3,09	0,27
			1	2,58	0,06
		10	0	6,76	0,05
			0,50	5,7	0,32
			1	5,73	0,45
		15	0	10,68	0,41
			0,50	9,1	0,38
			1	9,44	0,4
	s prodlevou	5	0	3,49	0,03
			0,50	2,75	0,06
			1	2,92	0,28
		10	0	7,19	0,09
			0,50	5,89	0,09
			1	6,02	0,11
		15	0	11,46	0,37
			0,50	9,65	0,13
			1	10,06	0,57

## **4.3 Grafy**

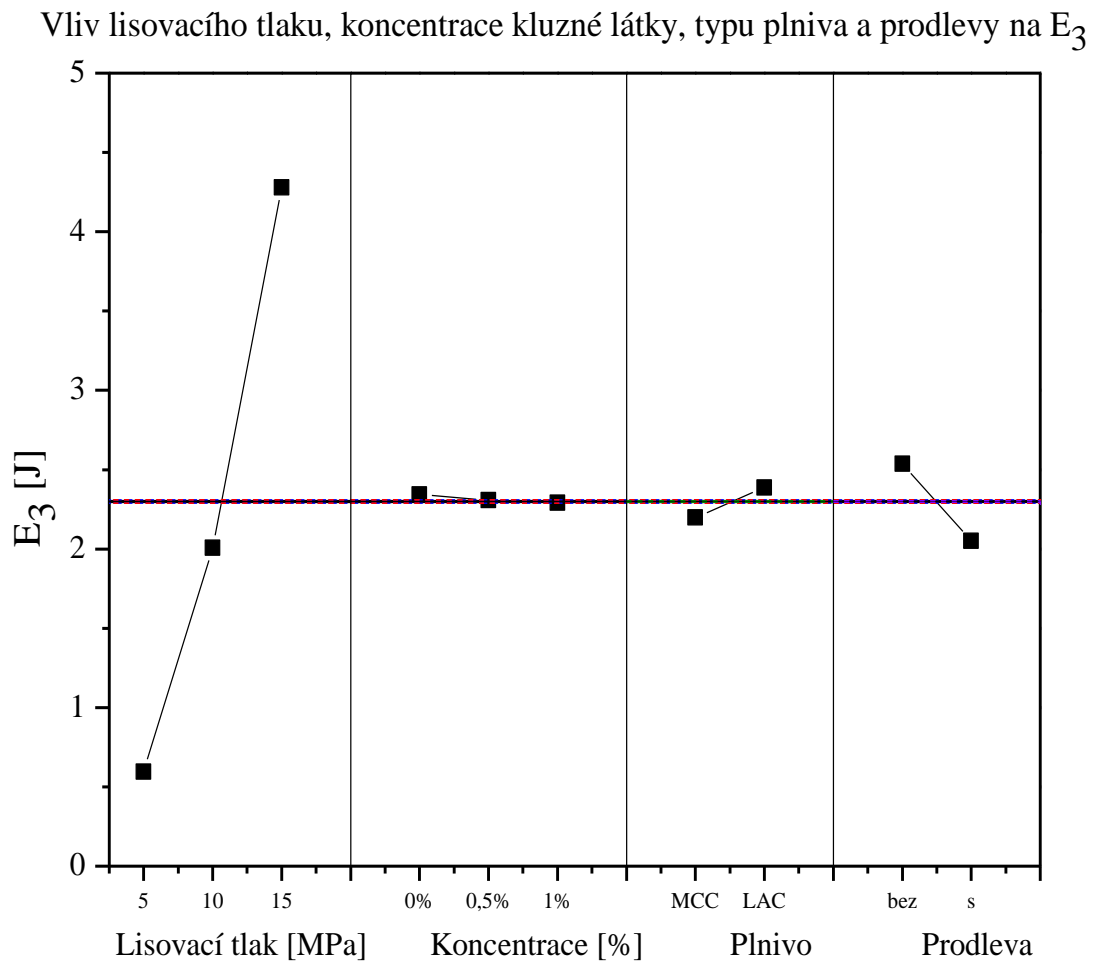


Graf č. 1

Vliv lisovacího tlaku, koncentrace kluzné látky, typu plniva a prodlevy na  $E_2$

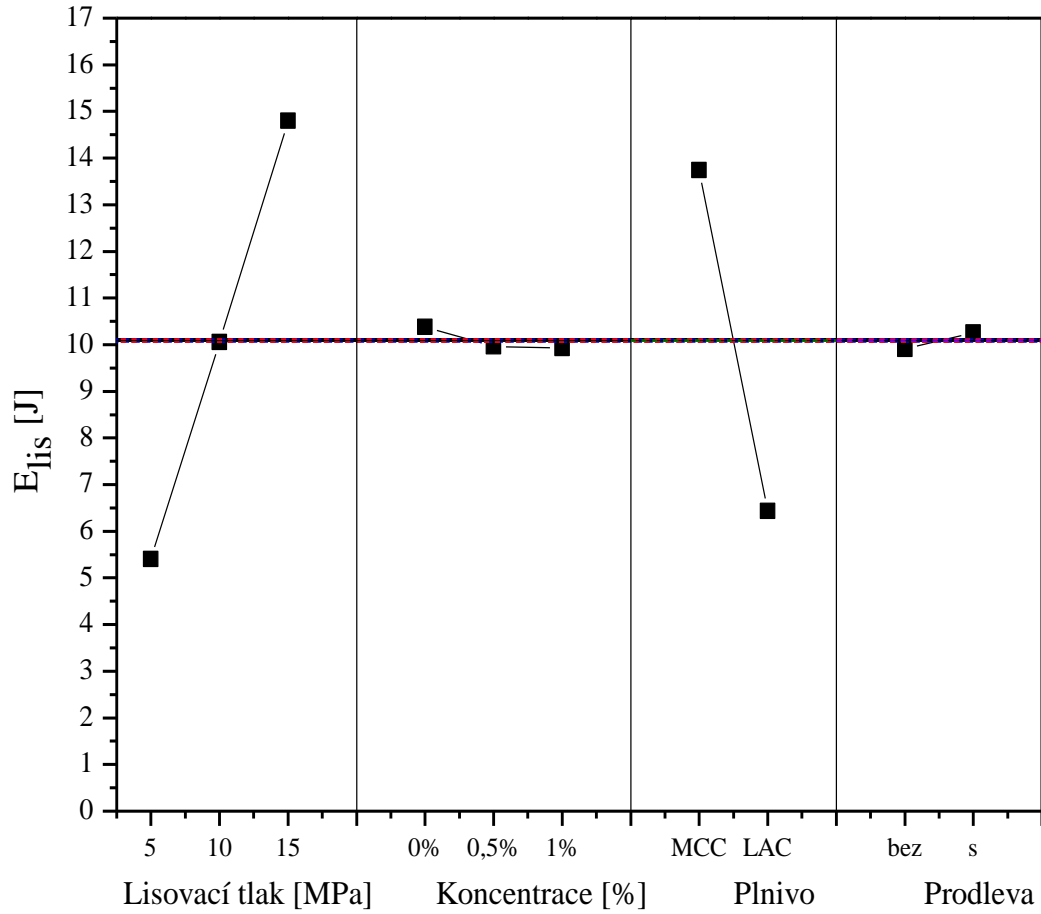


Graf č. 2:



Graf č. 3:

Vliv lisovacího tlaku, koncentrace kluzné látky, typu plniva a prodlevy na  $E_{lis}$



## 5 Diskuse

### 5.1 Vliv typu plniva na energii lisování tablet

V této části byly porovnávány hodnoty  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  u mikrokrystalické celulosy a laktosy. Ze zjištěných hodnot uvedených v tabulce č. 1–42 a v grafech č. 1-3 vyplývá, že mikrokrystalická celulosa má výrazně vyšší hodnoty  $E_2$  a  $E_{lis}$  oproti laktose. Je to způsobeno tím, že v mikrokrystalické celulose dochází během lisování k větší tvorbě vazeb než u laktosy, tudíž akumuluje větší množství energie při stejné lisovací síle, i když u laktosy při stejné lisovací síle dochází k energeticky náročnému ději – fragmentaci. Nižší hodnota  $E_3$  u mikrokrystalické celulosy vypovídá o tom, že vlivem vzniklých vazeb nedochází k takové expanzi tablety jako u laktosy. Mikrokrystalická celulosa vykazuje vyšší plasticitu a nižší elasticitu v porovnání s laktosou.

### 5.2 Vliv kluzné látky na energii lisování

Tato část práce byla zaměřena na vliv přítomnosti mastku o koncentraci 0%, 0,5% a 1% na energii lisování. Získané hodnoty jsou uvedeny v tabulkách č. 1 až 42 a v grafech č. 1 a 3. V případě jednotlivých pomocných látek došlo k rozdílným situacím. Ze zjištěných výsledků vyplývá, že u MCC dochází při koncentraci 0,5% a 1% k poklesu hodnot  $E_2$  a  $E_{lis}$ , avšak mezi 0% a 0,5% došlo k vzestupu těchto hodnot. Parametr hodnoty  $E_3$  se zvyšoval mezi koncentrací 0% a 0,5%, ale mezi koncentrací 0,5% a 1% klesal.

Teoreticky by měly parametry hodnot  $E_2$  a  $E_{lis}$  se zvyšující koncentrací kluzné látky klesat, neboť dochází ke snížení energie předlisování. V této 1. fázi lisovacího cyklu dochází vlivem kluzné látky ke snížení tření mezi částicemi a částicemi a maticí. Proto by měla s rostoucí koncentrací kluzných látek klesat energie lisování, což by se projevilo zkrácením dráhy horního

lisovacího trnu nebo prohnutím křivky daného záznamu síla-dráha. Současně by měla vzrůst hodnota  $E_3$ . Tento stav je dán dvěma důvody. Vlivem kluzné látky dochází ke snížení tvorby vazeb mezi částicemi tablety. Druhý důvod je způsoben částicemi kluzné látky, které mohou vazebně stínit částice plniva. Mezi pomocnou látkou nedochází v místě kluzné látky k tvorbě vodíkových vazeb.

V případě laktosy došlo k poklesu hodnot  $E_2$  a  $E_{lis}$  se zvyšující se koncentrací mastku, a však u 0,5% více než u 1%. Současně nedošlo u parametru energie  $E_3$  k vzestupu mezi 0% a 0,5%, nýbrž k poklesu. U koncentrace 0,5% a 1% došlo k vzrůstu hodnoty  $E_3$ .

Uvedené anomálie mohou být dány povahou použité kluzné látky, tzn. mastku.

### **5.3 Vliv lisovací síly na energii lisování tablet**

V této části práce byl sledován vliv lisovací síly na hodnoty jednotlivých energií. Lisovací silou o velikosti 5, 10 a 15 kN byly lisovány tablety. Zjištěné hodnoty jsou uvedeny v tabulkách č. 1 až 42 a grafech č. 1 až 3. Z výsledků práce vyplynulo, že se zvyšující se lisovací silou došlo ke vzrůstu hodnot  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$ . Při hodnocení těchto energií se ve všech třech případech vycházelo ze záznamu síla-dráha, kde byly plošně vyhodnoceny rozdílné úseky dráhy.

### **5.4 Vliv prodlevy na energii lisování tablet**

Poslední hodnocení sleduje rozdíl mezi lisováním s prodlevou a bez prodlevy. Získané hodnoty jsou uvedené v tabulkách č. 1 až 42 a v grafech č. 1 až 3. Předpokládá se, že energie  $E_{lis}$  má mít v obou případech stejné hodnoty. Z naměřených hodnot lze stanovit, že při lisování s prodlevou

dochází ke zvýšení hodnoty  $E_2$  a snížení hodnoty  $E_3$ , naopak je tomu u tablet lisovaných bez prodlevy. U tablet lisovaných s prodlevou tedy dochází k větší akumulaci energie, která je využita na tvorbu vazeb. Tyto vzniklé vazby způsobují menší relaxaci tablet po ukončení lisování.

## 6 Shrnutí závěrů práce

Z práce vyplývají tyto závěry:

1. Mikrokrystalická celulóza má vyšší hodnoty  $E_2$ ,  $E_{lis}$  a nižší  $E_3$  než laktosa. Laktosa se na rozdíl od mikrokrystalické celulózy vyznačuje vyšší elastickou energií a nižší plastickou energií
2. Nelze říci, že u mastku hodnoty energie  $E_2$  a  $E_{lis}$  se s jeho rostoucí koncentrací snižují. Zároveň také nedošlo ke zvýšení energie  $E_3$ , což by mělo být způsobeno menším množstvím vznikajících vazeb.
3. Energie  $E_2$ ,  $E_3$  a  $E_{lis}$  rostou se zvyšujícím se lisovacím tlakem od 5 do 15 kN.
4. Hodnoty  $E_{lis}$  by měly být u tablet lisovaných bez prodlevy a s prodlevou totožné. Energie  $E_2$  nabývá vyšších a energie  $E_3$  nižších hodnot u tablet lisovaných s prodlevou. U tablet lisovaných bez prodlevy nastává opačná situace. Tento jev je dán tím, že při lisování s prodlevou vzniká v tabletě více vazeb.

## 7 Seznam použité literatury

1. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S.C.: *Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed*, 2006, Pharmaceutical Press, London, s.918 s., ISBN 0-85369-618-7, s. 132-135.
2. *Český lékopis 2009*, 2009, Grada Publishing a.s., Praha, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7, s. 829, 1647, 2439, 3238.
3. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S.C.: *Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed*, 2006, Pharmaceutical Press, London, s.918 s., ISBN 0-85369-618-7, s . 189-192.
4. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S.C.: *Handbook of pharmaceutical excipients. 5th ed*, 2006, Pharmaceutical Press, London, s.918 s., ISBN 0-85369-618-7, s.767-768.
5. DECROSTA, M.T., SCHWARZ, J.B., WIGENT, R.J., MARSHALL K.: Thermodynamic analysis of compact formation; compaction, unloading, and ejection I. Design and development of a compaction calorimeter and mechanical and thermal energy determinations of powder compaction, *Int. J. Pharm.*, 2000, 198, s. 113–134.
6. PATEL, S., KAUSHAL, A. M., BANSAL, A. K.: Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press. *AAPS PharmSciTech*, 2007, 8 (4), článek 89, s. E1-E8.
7. CHALABALA, M. et al.: *Technologie léků*, 2. vydání 2001, Galén, Praha, 408 s, ISBN 80-7262-128-9, Léky jako aplikační systémy. s. 229-232.



8. NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M. H., LARHRIB, H., GUYOT, J. C.: The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen, *Int. J. Pharm.*, 1995, 120, s. 13-20.
9. UPADRASHTA, S. M., KATIKANENI, P. R., HILEMAN, G. A., NEAU, S. H., ROWLINGS, C. E.: Compressibility and compactibility properties of ethylcellulose. *Int. J. Pharm.*, 1994, 112, s. 173-179.
10. KOLTER, K., FLICK, D.: Structure and Dry Binding Activity of Different Polymers, Including Kollidon<sup>®</sup> VA 64, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26(11), s. 1159-1165.
11. BUSIGNIES, V., LECLERC, B., PORION, P., EVESQUE, P., COUARRAZE, G., TCHORELOFF, P.: Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2006, 64, s. 66-74.
12. 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. *Int. J. Pharm.*, 1999, 187, s. 77-89.
13. DECROSTA, M.T., SCHWARZ, J.B., WIGENT, R.J., MARSHALL K.: Thermodynamic analysis of compact formation; compaction, unloading, and ejection II. Mechanical energy (work) and thermal energy (heat) determinations of compact unloading and ejection, *Int. J. Pharm.*, 2001, 213, s. 45-62.

14. ANTIKAINEN, O., YLIRUUSI, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force–distance compression profile. *Int. J. Pharm.*, 2003, 252, s. 253-261.
15. MOHAMMED, M., BRISCOE, B. J., PITT, K. G.: A study on the coherence of compacted binary composites of microcrystalline cellulose and paracetamol. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2006, 63, s.19-25.
16. ZHANG, Y., LAW, Y., CHAKRABARTI, S.: Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders. *AAPS PharmSciTech*, 2003, 4 (4), článek 62, s.1-12.
17. VELASCO, V., MUÑOZ-RUIZ, A., MONEDERO, C., JIMÉNEZ-CASTELLANOS, R. Force-displacement parameters of malodextrins after the addition of lubricants. *Int. J. Pharm.*, 1997, 152, s. 111-120.
18. RAHMOUNI, M., LENAERTS, V., MASSUELLE, D., DOELKER, E., LEROUX, J.-CH.: Influence of physical parameters an lubricants on the compaction properties of granulated and non-granulated cross-linked high amylose starch. *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, 50 (90), s. 1155-1162.
19. WURSTER, D. E., ROWLINGS, C. E., CREEKMORE, J. R.: Calorimetric analysis of powder compression: I. Design and development of comperession calorimetr. *Int. J. Pharm.*, 1995, 116, s. 179-189.
20. ROWLINGS, C. E., WURSTER, D. E., CREEKMORE, J. R.: Calorimetric analysis of powder compression: II. The relationship between energy terms measured with a compression calorimeter and tableting behavior. *Int. J. Pharm.*, 1995, 116, s. 191-200.

21. ONDREJČEK, P.: *Stanovení lisovatelnosti mikrokrystalických celulos.* Diplomová práce. 2009. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 56 s.
  
22. OTT, E. R., *Process Quality Control*, 1975, McGraw-Hill, Inc., USA. 379s., ISBN 0-07-047923-2, s. 252-256.