

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

Vplyv ibuprofenu na parametre rovníc lisovania

Effect of ibuprofen on the parameters of compression equation

Diplomová práca

Hradec Králové 2013

Zuzana Tisoňová

Na tomto mieste by som sa chcela poďakovať všetkým, ktorí mi pomáhali pri vypracovaní tejto diplomovej práce.

Menovite ďakujem pánovi školiteľovi, Doc. RNDr. Milanovi Řehulovi, CSc., za pomoc pri poskytovaní cenných odborných rád a za pomoc pri vyhodnocovaní nameraných výsledkov.

V neposlednom rade ďakujem Mgr. Pavlovi Ondrejčekovi, Mgr. Petre Svačinovej a pani laborantke Lenke Svobodovej za ochotu a pomoc pri spracovávaní mojej diplomovej práce.

Prehlasujem, že táto diplomová práca je mojím pôvodným autorským dielom. Literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a sú riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

Dátum:

Podpis:

Zadanie práce

Katedra farmaceutickej technológie v Hradci Králové sa už dlhodobo sústreďí na hodnotenie lisovacieho procesu, ktorý je neodmysliteľnou súčasťou výroby tabliet. Hodnotia sa lisovacie rovnice, viskoelasticita tabliet a energie lisovania.

Na tejto katedre bola vytvorená aj trojexponenciálna rovnica. Autorom tejto rovnice je Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc. Navrhnutá bola pre polymérne látky, ktoré vo svojej štruktúre obsahujú okrem interpartikulárnych aj intrapartikulárne póry vo vnútri častíc. Počas lisovania daných látok dochádza najskôr k redukcii interpartikulárnych pórov, potom následne k redukcii intrapartikulárnych pórov a tretím procesom je redukcia tuhej látky bez pórov.

V tejto práci bola využívaná vyššie uvedená rovnica. Sledoval sa vplyv ibuprofenu a mikrokryštalickej celulózy v rôznych pomeroch na parametre rovníc lisovania. Následne boli parametre vyhodnocované a boli vyvedené závery.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutickej technológie

Študent: Tisoňová Zuzana

Školiteľ: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Vplyv ibuprofenu na parametre rovníc lisovania.

Lisovací proces je matematicky vyjadrený lisovacími rovnicami. Charakterizujú ho jednotlivé parametre rovníc lisovania. Rovnice lisovania vyjadrujú závislosť objemu, hustoty alebo výšky stĺpca daného materiálu na lisovacom tlaku.

V práci sa hodnotia parametre rovníc lisovania a študuje sa fáza predlisovania, fáza elastickej a plastickej deformácie.

Táto diplomová práca sa zaoberá vplyvom ibuprofenu na parametre rovníc lisovania. Bolo študovaných päť zmesí, ktoré obsahovali mikrokryštalickú celulózu a ibuprofen v pomere 100:0, 75:25, 50:50, 25:75 a 0:100. Výsledky vychádzali z trojexponenciálnej rovnice. Boli vyhodnocované na základe získaných krabicových grafov.

Z výsledkov získaných počas fáze predlisovania vyplýva, že so znižujúcim sa množstvom mikrokryštalickej celulózy (MCC) sa zvyšoval parameter a_1 a mierne tiež parameter E_1 . Na parametre $1/t_1$ a pH_1 nemalo zloženie tabletoviny veľký vplyv. Vo fáze elastickej deformácie sa so znižujúcim sa množstvom ibuprofenu znižoval parameter a_2 a E_2 . Naopak zvyšovala sa rýchlosť redukcie $1/t_2$ a znižoval sa parameter pH_2 . Vo fáze plastickej deformácie so znižujúcim sa množstvom MCC od 100% k 75% klesal parameter a_3 , E_3 . Pri ďalšom poklese MCC od 75% k 0% naopak tieto parametre narastali. Podobná závislosť vyplynula tiež z hodnotenia mechanickej odolnosti tabliet.

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Student: Tisoňová Zuzana

Consultant: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Compacting process is mathematically expressed by compression equations. It is characterized by various parameters of equations. The equation expresses the dependence of the volume, density and height on compacting pressure. In this paperwork, the parameters of compacting equation are evaluated and the pre-loading phase, the phase of elastic deformation and the phase of plastic deformation are studied. This thesis deals with impact of ibuprofen on the parameters of compaction equation. Five mixtures which included microcrystalline cellulose and ibuprofen in different ratio 100:0, 75:25, 50:50, 25:75 and 0:100 were studied. Results were based on the three-exponential equation. They were evaluated thanks to box plots.

From the results obtained, it is obvious that with decreasing amount of microcrystalline cellulose, the parameter a_1 has increased and the parameter E_1 also slightly has increased. The composition of the used material didn't have any huge influence on parameters $1/t_1$ and pH_1 . During the phase of elastic deformation, the parameters a_2 and E_2 with decreasing amount of ibuprofen have decreased. On the other hand, the speed of reduction has increased and the parameter pH_2 has decreased. In the phase of plastic deformation, the parameters a_3 , E_3 have decreased with decreasing amount of MCC in the range of 100%-75%. During the next decrease of MCC in the range of 75%-0% this parameters have grown. Similar dependency resulted from the mechanical resistance of tablets as well.

Obsah

Teoretická časť	9
1 Úvod	10
2 Charakteristika použitej pomocnej a liečivej látky	11
2.1 Charakteristika mikrokryštalickej celulózy	11
2.2 Charakteristika Ibuprofenu	12
3 Lisovanie	13
3.1 Lisovací tlak	14
3.2 Hodnotenie procesu lisovania	15
3.3 Lisovacie rovnice	15
3.3.1 Walkerova rovnica	15
3.3.2 Heckelova rovnica	17
3.3.3 Kawakita a Lüdde rovnica	18
3.3.4 Cooper-Eaton rovnica	19
3.3.5 Rovnica podľa Řehulu	19
3.4 Príklady využitia rovníc lisovania pri hodnotení lisovacieho procesu	20
3.4.1 Vplyv hustoty častíc a počiatočného objemu na matematické lisovacie rovnice	20
3.4.2 Hodnotenie vlastností mikrokryštalickej a mikrojemnej celulózy	21
3.4.3 Predpoveď lisovateľnosti komplexných zmesí	21
3.4.4 Vlastnosti mikrokryštalického škrobu	22
3.4.5 Kryštálová mriežka a ovplyvnenie lisovateľnosti	22
3.4.6 Lisovateľnosť práškoveho hliníka a zmesi hliníka s nanočasticami oxidu hliníka	23
Experimentálna časť	24
4 Použité prostriedky a postup práce	25
4.1 Použité suroviny	25
4.2 Použité prístroje a zariadenia	26
4.3 Postup práce	28
4.3.1 Príprava zmesí	28
4.3.2 Príprava tabliet	28
4.3.3 Výpočet parametrov lisovacej rovnice	29
4.3.4 Štatistické vyhodnotenie	30
5 Tabuľky a grafy	31

5.1 Vysvetlivky k tabuľkám a grafom	31
5.2 Tabuľky.....	32
5.3 Grafy	45
6 Diskusia.....	61
6.1 Správanie mikrokryštalickej celulózy a ibuprofenu behom lisovacieho procesu. 61	61
6.2 Fáza predlisovania tabletovín	61
6.3 Fáza elastickej deformácie.....	61
6.4 Fáza plastickej deformácie.....	62
Záver	63
Použitá literatúra	64

Teoretická část

1 Úvod

Tablety

Tablety sú dnes jednou z najviac používaných liekových foriem. Sú určené k perorálnemu podaniu. Môžu byť obalené, neobalené, s enterosolventným obalom, dispergovateľné, šumivé, tablety pre prípravu roztokov či perorálne lyofilizáty. Výroba tabliet je dnes plne automatizovaná, pričom sa uskutočňuje prostredníctvom tabletovacích lisov za pôsobenia lisovacieho tlaku.

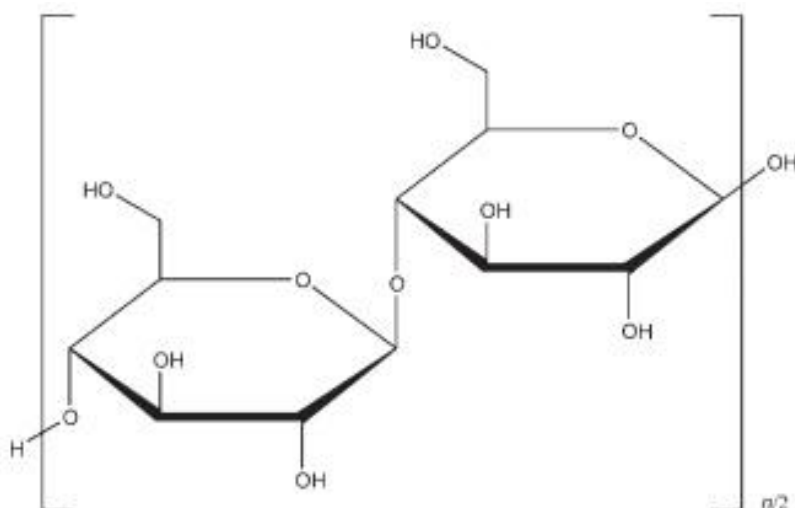
Táto lieková forma má v porovnaní s inými nespočetné výhody, a to napríklad ľahkosť dávkovania, stabilita, možnosť riadeného uvoľňovania a prijateľná trvanlivosť. V porovnaní s roztokmi majú tablety pomalší nástup účinku.

Hlavným záujmom v oblasti farmaceutickej technológie je vyrobiť tablety, ktoré by mali čo najlepšie vlastnosti. Za týmto účelom sa študuje teória lisovania tabliet, a to konkrétne viskoelasticita tabliet (pomocou testu stresovej relaxácie) alebo rovnice lisovania, kde sa využíva najmä trojexponenciálna rovnica. Práve tejto časti sa venuje aj táto diplomová práca, ktorá porovnáva, ako ovplyvnia liečivá (ibuprofen) a pomocná látka (mikrokryštalická celulóza) parametre rovníc lisovania.

2 Charakteristika použitej pomocnej a liečivej látky

2.1 Charakteristika mikrokryštalickej celulózy

Mikrokryštalická celulóza je čistená, čiastočne depolymerizovaná celulóza, ktorá sa vyskytuje ako biely prášok bez chuti a zápachu. Je to kryštalická porézna látka. Vyrába sa kyslou hydrolyzou α -celulózy zriedenými roztokmi minerálnych kyselín. α -celulóza sa získava ako buničina z vláknitých rastlinných materiálov. Je široko využívaná vo farmaceutickom a potravinárskom priemysle. Využíva sa hlavne ako adsorbent, suspenzné činidlo, plnivo, spojivo, rozvoľňovadlo a kĺzadlo. Mikrokryštalická celulóza je stabilná, aj keď hygroskopická látka. Suchý prášok musí byť uchovávaný v dobre uzatvorenom obale na suchom a chladnom mieste. Je inkompatibilná so silnými oxidačnými činidlami. Je považovaná za relatívne netoxický a nedráždivý materiál. Po perorálnom podaní sa nevstrebáva, preto má malý toxický potenciál. Požitie väčšieho množstva spôsobuje laxatívny účinok. Úmyselné požitie, vdýchnutie alebo injekčné podanie môže spôsobiť vznik granulómu. Je komerčne dostupná v rôznych formách podľa veľkosti častíc a vlhkosti, v dôsledku ktorých má odlišné použitie a aplikáciu. Vyskytuje sa pod názvami ako napr. Avicel PH-101, Vivapur 101, Celex 101. [1]



Obrázok 1: Štruktúrny vzorec mikrokryštalickej celulózy

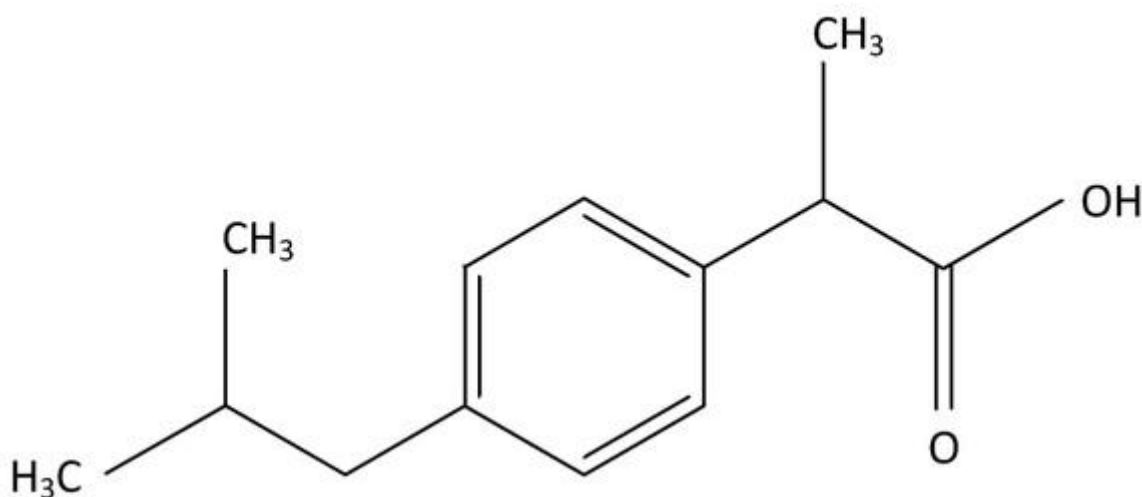
[1]

2.2 Charakteristika Ibuprofenu

Ibuprofen je biely kryštalický prášok alebo vytvára bezfarebné kryštály. Má molekulovú hmotnosť 206,28. Je prakticky nerozpustný vo vode, ľahko rozpustný v acetóne, methanole, ethere a v dichlormethane. Rozpúšťa sa v zriedených roztokoch alkalických hydroxidov a uhličitanov. Uchováva sa v dobre uzatvorených obaloch. [2]

Patrí do skupiny nesteroidných antiflogistík, má účinok antipyretický, analgetický, antiflogistický a využíva sa tiež ako antireumatikum.

Jeho ďalšie spracovávanie v oblasti farmaceutickej technológie je však obtiažne. Má nízku rozpustnosť a zlé správanie behom tabletovania, ktoré je dané hlavne dôsledkom jeho hydrofóbnej štruktúry. Má vysokú kohezivitu a nízku tekutosť. [3]



Obrázok 2: Štruktúrny vzorec ibuprofenu [23]

3 Lisovanie

Základným procesom tvarovania tabliet je tvarovanie lisovaním. Využíva sa schopnosť voľne nasypáných práškových častíc látok zhusťovať sa pôsobením tlaku do pevných výliskov. [4]

Lisovateľnosť tabletoviny ovplyvňujú viaceré faktory:

- Kryštalický tvar – priaznivý pre lisovanie je pravidelný tvar kryštálov, dobre lisovateľné látky patria do kubickej sústavy, naopak jednoklonná a kosoštvorcová spôsobujú často problémy behom lisovania.
- Veľkosť častíc – optimálna veľkosť zŕn je 0,25-0,30 mm, obsah prachových častíc by nemal prevýšiť 5-10 %.
- Pórovitosť – pórovitý granulát s veľkým obsahom vzduchu sa lisuje obtiažne.
- Teplota topenia – materiály s nižšou teplotou topenia sa už pri nízkych lisovacích tlakoch plasticky deformujú a lepia na tŕne, riešením je prídanie plnív, ktoré túto teplotu zvýšia.
- Vlhkosť – určitý obsah vlhkosti je nevyhnutný. [4]

Lisovací proces môžeme rozdeliť na štyri štádiá:

- 1) Počiatočné štádium – tabletovina je voľne nasypávaná do matrice.
- 2) Štádium zhutnenia – zmeny v priestorovom usporiadaní častíc v dôsledku pôsobenia lisovacej sily. Častice tuhej látky sa priestorovo usporadúvajú, vyplňajú sa interpartikulárne priestory, znižuje sa priestor medzi nimi. U veľmi dobre lisovateľných systémov môže už toto štádium viesť k vzniku súdržných výliskov.
- 3) Štádium elastickej deformácie – častice už nemôžu ustupovať ďalej pôsobiacej sile, môžu sa znižovať iba intrapartikulárne priestory. Atómy, ióny a molekuly za normálnych okolností usporiadané tak, že ich príťažlivé a odpudivé sily sú v rovnováhe, získavajú potenciálnu energiu až po tzv. hranicu elasticity. Prerušenie týchto síl má za následok návrat do pôvodnej polohy. Závislosť zaťažovania a odľahčovania materiálu je lineárna. U homogénnych, izotropných, tuhých látok je štádium elastickej deformácie vyjadrené Hookovým zákonom.

$$\varepsilon = \frac{\sigma}{E} \quad (1)$$

σ - napätie

ε - relatívna dĺžka predĺženia

E - konštanta úmernosti, Youngov model pružnosti

- 4) Štádium plastickej deformácie – charakterizujú ju trvalé zmeny a fixácia tvaru tablety. Nastáva po prekonaní hranice elasticity, kedy častice opúšťajú svoje pôvodné usporiadanie. Často býva sprevádzané aj drtením častíc a vytváraním nových medzipovrchov. [4]

Toto rozdelenie je iba teoretické. A to v dôsledku nejednotnosti farmaceutických materiálov. Niektoré sa nedeformujú vôbec, iné sa deformujú iba plasticky. [4]

3.1 Lisovací tlak

Lisovací tlak je rozhodujúcim faktorom pre utváranie štruktúry tabliet. Ovplyňuje približovanie povrchu častíc a vznik väzieb, ktoré spájajú jednotlivé častice tablety. Lisovací tlak tak priamo ovplyvňuje pevnosť tabliet. Obecne platí, že s nárastom lisovacieho tlaku sa zvyšuje pevnosť tabliet a zároveň sa znižuje oder tabliet. Ak sa jedná o dobu rozpadu tabliet, tá sa s lisovacím tlakom predlžuje. Nejasný je efekt lisovacieho tlaku na disolúciu neobalených tabliet. Tu platí, že do určitého lisovacieho tlaku sa disolúcia zvyšuje a od uvedeného lisovacieho tlaku sa naopak disolúcia znižuje. Vplyv lisovacieho tlaku na disolúciu je možné vysvetliť veľkosťou a množstvom pórov. Pri nižších lisovacích tlakoch je v tablete veľké množstvo pórov, v ktorých sa plne neuplatňuje efekt rozvoľňovadla a penetrácia kvapaliny do vnútra tablety. Pri vysokých lisovacích tlakoch sú naopak póry veľmi malé a do tablety preniká malé množstvo kvapaliny. Tablety sa rozpadajú iba z povrchových vrstiev. [5]

3.2 Hodnotenie procesu lisovania

V praxi sa využívajú metódy hodnotenia tabletoviny pomocou viskoelastických parametrov alebo parametrov rovníc lisovania. [6]

Rovnice lisovania vyjadrujú závislosť výšky, objemu alebo hustoty stĺpca lisovaného materiálu na lisovacom tlaku. Získané parametre slúžia k charakterizácii lisovaného materiálu alebo k štúdiu mechanizmu lisovacieho procesu. Zároveň môžu definovať a charakterizovať jednotlivé fázy lisovacieho procesu. Vo farmaceutickej oblasti sa používajú dve skupiny látok. Prvou skupinou sú kryštalické anorganické alebo organické látky. Druhú skupinu predstavujú polymerné látky. U kryštalických látok sa lisovací proces skladá z redukcie interpartikulárnych pórov a redukcie tuhej látky bez pórov. Polymérne látky vo svojej štruktúre obsahujú intrapartikulárne póry. Proces lisovania u týchto látok sa skladá z troch súbežne prebiehajúcich fáz. Prvou je redukcia interpartikulárnych pórov, druhý proces je redukcia intrapartikulárnych pórov a tretí proces je redukcia tuhej látky bez pórov. [6]

3.3 Lisovacie rovnice

3.3.1 Walkerova rovnica

Prvé presné zhutňovacie údaje boli získané pravdepodobne Walkerom v roku 1923. Ich následné odvodenie a použitie zohralo dôležitú úlohu. Zhutňovacie údaje sa týkajú niektorých meraní stavu a ustálenosti práškov, akými sú objem, pórovitosť a hustota. Parametre skúšobných rovníc môžu byť tiež použité pre porovnávacie účely. Prínos spočíva tiež v získaní praktických informácií o tlakoch potrebných pre získanie požadovaných objemov. Takto určil Walker relatívny objem pre zhutňovanie práškov a ukázal to v nasledujúcej rovnici:

$$V = a_1 - K_1 \ln Pa \quad (2)$$

V – relatívny objem,

a_1, K_1 – nešpecifická konštanta,

Pa – aplikovaný lisovací tlak [7].

Nedávnym skúmaním kompresných profilov a ich matematických popisov sa došlo k záverom, že Walkerov model dáva dostatočnú zhodu k pozorovaným vzťahom medzi objemovou redukciou a lisovacím tlakom:

$$V = w \log(P) + V_1 \quad (3)$$

V – relatívny objem,

w – konštanta vyjadrujúca zmenu objemu v percentách,

P – tlak v MPa,

V_1 – tlak pri 1 MPa [8].

Walkerova rovnica nie je vhodná v prípade vysokých tlakov, kde sa hustota zvyšuje pomalšie, než sa predpokladalo[9].

Walkerov model bol založený na experimentálnych postupoch a ukázal, že tento vzťah je vhodný pre veľké množstvo materiálov. Shapiro navrhol model pre redukciu pórovitosti počas lisovania do nasledujúcej formy:

$$-\frac{d\varepsilon}{dP} = K_\varepsilon \quad (4)$$

Shapiro integroval vyššiu diferenciálnu rovnicu od počiatkovej pórovitosti ε na konečnú pórovitosť ε_0 :

$$\ln \frac{1}{\varepsilon} = \ln \frac{1}{\varepsilon_0} + KP \quad (5)$$

ε - počiatková pórovitosť

ε_0 - konečná pórovitosť

K - konštanta

P - lisovací tlak [10].

3.3.2 Heckelova rovnica

Neskôr Heckel vyniesol do grafu pokusné dáta o stlačení kovových práškov na základe Shapirovho modelu. Ukázal tak, že existujú lineárne časti pre krivky, v ktorých sklon konštanty K je nepriamo úmerný vzhľadom na tvrdosť kovových práškov. Vo vyššie uvedenej rovnici by termín pórovitosť (ε) mohol byť nahradený relatívnou hustotou (D) a výsledná rovnica je známa ako Heckelova rovnica:

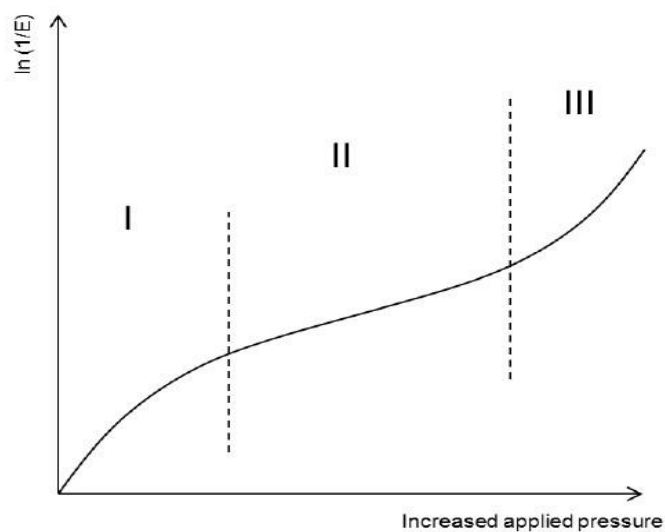
$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = A + KP \quad (6)$$

D - relatívna hustota

A, K – konštanty

P - tlak [10].

Obrázok 2 popisuje typický Heckelov profil. Profil má počiatočné zakrivenie (fáza I), potom lineárny úsek (fáza II) a nakoniec posledná fáza (fáza III), ktorá súvisí so zvyšovaním porozity tablety a s mechanickým preskupovaním častíc. Nelinearita v počiatočnej fáze je vysvetlená rôznymi spôsobmi. Podľa Heckela je to dôsledok preskupovania častíc. Podľa ďalšieho vedca Dennyho je to dôsledok prítomnosti aglomerátov primárnych častíc. Aglomeráty sú však oveľa slabšie ako primárne častice, a teda už pôsobením nízkych tlakov zanikajú. To sa prejaví počiatočnou nelinearitou v Heckelovom grafe. [11]



Obrázok 3: Heckelov graf [11]

3.3.3 Kawakita a Lüdde rovnica

Kawakitova a Lüddeho rovnica je založená na predpoklade, že v priebehu kompresie prachových častíc v uzavretom priestore je systém v rovnováhe vo všetkých fázach:

$$C = \frac{a \cdot b \cdot P}{1 + bP} \quad (7)$$

C - relatívny objem znižujúci sa pod tlakom P .

$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{\Delta V}{V_0} \quad (8)$$

a, b – Kawakitove parametre

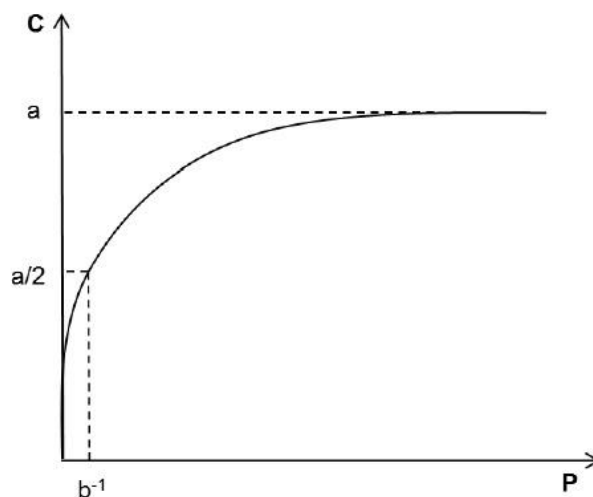
V_0 – začiatočný zdanlivý objem prášku

$a, 1/b$ – relatívny objem znižujúci sa s tlakom, tlak potrebný na dosiahnutie poklesu relatívneho objemu [12].

Kawakitova rovnica sa často používa prepísaná na lineárne vyjadrenie:

$$\frac{P}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P}{a} \quad (9)$$

Matematicky reprezentuje parameter a stupeň kompresie na neobmedzenom tlaku, kým obrátený b parameter reprezentuje aplikovaný tlak potrebný na dosiahnutie stupňa kompresie $a/2$ [13].



Obrázok 4: Kawakitov graf [13]

3.3.4 Cooper-Eaton rovnica

Cooper a Eaton sa sústredili na lisovacie mechanizmy pre keramické prášky a odvodili matematickú rovnicu, kde poukazujú na redukciu objemu pri pôsobení tlaku. Uvažujú, že lisovanie práškov prebieha v dvoch fázach. V prvej dochádza k napĺňaniu dutín rovnakej alebo väčšej veľkosti a v druhej sa voľné miesta zapĺňajú prostredníctvom plastických deformácií alebo prostredníctvom fragmentácie častíc [14].

Dvojexponenciálna rovnica podľa Coopera a Eatona má tvar:

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_{max}} = B_1 e^{-\frac{k_1}{p}} + B_2 e^{-\frac{k_2}{p}} + y_0 \quad (10)$$

V_0 je počiatočný objem tabletoviny pri nulovom lisovacom tlaku p a k_1 , k_2 , B_1 , B_2 a y_0 sú parametre rovnice. Parametre B_1 , B_2 vyjadrujú teoretické maximá zahustenia, ktoré môžu byť dosiahnuté vyplnením pórov rovnakej alebo väčšej veľkosti alebo menšej veľkosti než sú skutočné častice. Parametre k_1 a k_2 sú rýchlostné konštanty a y_0 sa rovná objemu lisovanej látky pri maximálnom lisovacom tlaku. Keďže bola navrhnutá pre keramické materiály, vystupujú do popredia odlišnosti týkajúce sa tvaru a obsahu pórov v časticiach polymérnych látok, deformovanosti častíc a vznikom rôznych väzieb [6].

3.3.5 Rovnica podľa Řehulu

Pre polymérne látky bola navrhnutá trojexponenciálna rovnica, ktorá má tvar:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{t}{t_1} P} + A_2 e^{-\frac{t}{t_2} P} + A_3 e^{-\frac{t}{t_3} P} + y_0 \quad (11)$$

V_0 je počiatočný objem tabletovaného materiálu. V je objem tabletovaného materiálu po pôsobení lisovacieho tlaku. P je lisovací tlak. Parameter A_1 charakterizuje redukciu interpartikulárnych pórov, A_2 intrapartikulárnych pórov a A_3 redukciu pevných látok bez pórov. Parametre $1/t_{1-3}$ sú rýchlostné konštanty odpovedajúce redukcii objemu, z ktorých sú vypočítané ostatné parametre P_{H1-3} . Tieto parametre vyjadrujú lisovací tlak, počas ktorého prebehne polovičná redukcia interpartikulárnych, intrapartikulárnych pórov a tuhej látky bez pórov. Ďalšími parametrami sú E_{1-3} . Tie vyjadrujú energiu spotrebovanú materiálom na dosiahnutie zníženia objemu. Alebo inými slovami vyjadrujú energiu vzťahujúcu sa k redukcii objemu v individuálnych procesoch [15].

3.4 Príklady využitia rovníc lisovania pri hodnotení lisovacieho procesu

3.4.1 Vplyv hustoty častíc a počiatočného objemu na matematické lisovacie rovnice

Vo výpočtoch koeficientov lisovacej rovnice práškov je ako normalizačný faktor uvádzaný buď počiatočný objem alebo hustota častíc. Vplyv týchto normalizačných profilov bol skúmaný Sonnergaardom na lisovacích profiloch sedemnástich látok s rôznou molekulovou štruktúrou a hustotou častíc. Medzi skúmanými látkami sa nachádzali látky obsahujúce iónové väzby (KCl, NaCl), makromolekulové, čiastočne amorfné látky (kukuričný škrob, mikrokryštalická celulóza, pregelatinizovaný škrob), anorganické a organické látky s kovalentnými väzbami (kyselina askorbová, kofeín, CaHPO_4 , CaHPO_4 dihydrát, ibuprofen, monohydrát laktózy, paracetamol, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, hydrochlorid propranololu, sorbitol, citrónan sodný, hydrogénuhličitan sodný). Dáta boli spracované na základe lineárnej regresie s využitím Kawakitovej rovnice a nelineárnej regresie pomocou Heckelovej rovnice. Bol vyhodnocovaný efekt molekulárnej štruktúry na základe vzťahu hustota-postupujúci tlak. Iba halogenidy kovov sa vychýľujú zo základného lineárneho vzťahu hustota-postupujúci tlak. Odchýlky dvoch typov škrobu a MCC sú menej zrejme. Substancie, u ktorých sa očakáva plastická deformácia (halogenidy kovov, makromolekulárne látky) sa združili do zhlukov, zatiaľ čo látky s kovalentnou väzbou si udržali svoju nezávislosť na hustote. Ďalej sa vyhodnocoval efekt týchto parametrov na Kawakitovom modeli. Študoval sa vzťah medzi počiatočným objemom V_0 a parametrom a . Nebolo žiadnym prekvapením, že vysoko porézna MCC sa vyznačuje vysokými hodnotami parametru a , keďže ten sa rovná relatívnej objemovej redukcii pri pôsobení veľkých tlakov. Z vyhodnotenia metódou nelineárnej regresie sa dospelo k záveru, že hustota plasticky deformovateľných materiálov nie je zmenená, zatiaľ čo hustota ibuprofenu, ryžového škrobu bola mierne zvýšená. Najviac ovplyvnená bola hustota CaHPO_4 . Ukazuje sa teda, že u látok s kovalentnými väzbami hustota častíc významne ovplyvňuje postupujúci tlak. A u látok makromolekulových a látok s iónovými väzbami táto závislosť nie je významná. To platí iba v prípade Heckelovej rovnice [16].

3.4.2 Hodnotenie vlastností mikrokryštalickej a mikrojemnej celulózy

Hodnoteniu vlastností mikrokryštalickej (MCC) a mikrojemnej (MCF) celulózy sa vo svojej štúdií zaoberali Fridrun Podczeeck a Piroska Révész. Hodnotili radu MCC a MCF produktov od rôznych výrobcov. Uvádzajú, že celulóзовý prášok je jeden z najdôležitejších typov pomocných látok pri tabletovaní, hlavne v procese priameho lisovania. Produkty mikrokryštalického typu sú produkované z natívnej celulózy pomocou kyslej hydrolyzy. Hydrolyzované produkty môžu byť transformované na produkty vhodné pre farmaceutické použitie mletím a následným sprejovým sušením. Tieto produkty sú charakteristické vysokou kryštalinitou 60-80%. Mikrojemná celulóza (MFC) reprezentuje pomocnú látku pripravenú mletím prečistenej celulózy. MFC má stupeň kryštalinity asi 15-45%. Ten ovplyvňuje rôzne vlastnosti vrátane kompatibility a adsorpcie vody. V štúdií bolo použitých viacero metód hodnotenia, napríklad hodnotenie skutočnej hustoty. Látky boli hodnotené na základe metódy vytlačovania kvapaliny v plynovom pyknometri. Dospelo sa k záverom, že skutočná hustota produktov z mikrokryštalickej celulózy je nepatrne väčšia. Bolo to odôvodnené ako dôsledok rozdielov stupňa kryštalinity [17].

3.4.3 Predpoveď lisovateľnosti komplexných zmesí

V ďalšej štúdií prezentovali Busignies, Mazel, Diarra a Tchoreloff metódu predpovede lisovateľnosti komplexných zmesí. Táto metóda je založená na predpoklade, že objem je prídavná vlastnosť. Zároveň je nutná reformulácia Kawakitovej rovnice ako funkcie hustoty. Boli hodnotené štyri odlišné zmesi obsahujúce štyri klasické farmaceutické pomocné látky: mikrokryštalická celulóza (Avicel PH101), $\text{Ca}(\text{PO}_4)_3$ dihydrát (DCP_1), laktóza a 1-ethenyl-2-pyrrolidinon (Kolidon CL®). Kolidon sa pridáva kvôli zlepšeniu rozpúšťania, DCP_1 a laktóza sú látky krehké a MCC je látka plastická. Zmesi boli lubrikované 1%-ným stearanom horečnatým. Výsledok bol hlavne riadený faktom, že DCP_1 má oveľa vyššiu skutočnú hustotu ako ostatné produkty, kým MCC a laktóza mali hodnoty porovnateľné. Takže platí, že čím vyšší je v zmesi obsah DCP_1 , tým majú tablety väčšiu hustotu [18].

3.4.4 Vlastnosti mikrokryštalického škrobu

Zameranie ďalšej štúdie bolo orientované na preskúmanie a stanovenie lisovacích vlastností mikrokryštalického škrobu (MCS) a ich porovnanie s vlastnosťami dobre známeho plniva pre priame lisovanie – mikrokryštalickej celulózy (MCC). Škrob je látka používaná pri tabletovaní ako plnivo, rozvoľňovadlo, kĺzadlo. Avšak nie je vhodný pre priame lisovanie z dôvodu nízkej lisovateľnosti. Je preto nutné ho určitým spôsobom modifikovať. Na modifikáciu bola použitá enzymatická hydrolýza α -amylázou za účelom vytvorenia mikrokryštalického škrobu, ktorý by bol multifunkčnou pomocnou látkou v procese priameho lisovania. Boli použité rôzne metódy pre porovnanie MCS a MCC, medzi nimi napríklad určenie skutočnej hustoty, objemovej hustoty, indexu stlačiteľnosti, kapacity hydratácie či kapacity sorpcie vlhkosti. Výsledky ukázali, že väčšia kapacita bola u MCS ako u MCC, čo svedčí o dobrých rozvoľňovacích predpokladoch MCS. Hodnota hydratačnej kapacity bola porovnateľná u oboch látok. Ukázali sa markantné rozdiely v kapacite sorpcie vlhkosti MCS (19%) a MCC (10%). Z toho vyplýva, že MCS je hygroskopickejší materiál s tendenciou vlhkosť zadržiavať. Pri skladovaní preto musia byť použité náležité opatrenia. Čo sa týka charakteristík lisovacieho procesu, bola použitá Heckelova a Kawakitova rovnica. Po vynesení výsledkov do grafu podľa Heckela bolo zrejmé, že obe látky vykazujú lineárny vzťah, čo naznačuje, že sa deformujú hlavne plasticky. Výsledky hodnôt Kawakitovho modelu pre MCS boli vyššie v porovnaní s MCC. To naznačuje, že MCS má hutnú štruktúru s minimálnou porozitou, ktorá je nutná pre efektívne vytvorenie väzieb. Ďalej sa skúmala tiež reciproká hodnota parametru b , označovaná ako P_K , ktorá reprezentuje údaj o tlaku potrebnom na deformáciu častíc. Hodnota P_K oboch materiálov ukázala, že MCS sa deformuje pri vyšších tlakoch ako MCC. Na záver štúdie sa teda ukázalo, že MCS môže byť zaregistrovaný ako priamo lisovateľný excipient. Malo by však byť zaistené dobré odvádzanie vlhkosti [19].

3.4.5 Kryštalová mriežka a ovplyvnenie lisovateľnosti

Ako uvádzajú vo svojej štúdii vedci Rasenack a Müller, zmenou kryštalovej mriežky môže byť ovplyvnené správanie látok behom tabletovania. Porovnávali kryštalové sústavy dvoch analgetík ibuprofenu a acetaminophenu. V prípade ibuprofenu boli porovnávané kryštály plochého tvaru (habit I) a ihličkovitého tvaru (habit II). V prípade acetaminophenu sa porovnávalo viacero kryštalových stavov. A to veľké hranolovité kryštály (habit II), malé hranolovité kryštály (habit III), veľké ploché kryštály (habit IV), malé ploché kryštály (habit V). Ibuprofen a acetaminophen majú zlé manufaktúrne

správanie. Ibuprofen je kohezívny a adhezívny prášok, tokové vlastnosti sú malé a navyše má tendenciu lepíť sa na tŕne. Lisovateľnosť acetaminophenonu je ešte oveľa horšia. Čo sa týka tokových vlastností, tie sú veľmi zlé u ibuprofenu v habit I, keďže u acetaminophenonu tieto rozdiely medzi jednotlivými formami nie sú tak dramatické. Lepšie správanie behom lisovania vykazuje u ibuprofenu habit II a v prípade acetaminophenonu je to habit V a habit III [20].

Keďže cieľom tejto štúdie bolo nájsť kryštalovú formu vhodnú pre priame lisovanie za použitia iba minimálneho množstva excipientov, boli k týmto dvom práškom pridávané rôzne bežne používané pomocné látky (napr. mikrokryštalická celulóza, pregelatinizovaný škrob, laktóza). Za účelom porovnávania správania rôznych substancií bol vykalkulovaný porovnávací *T* faktor. *T*-faktor týchto zmesí bol vyšší než u samotných látok a to v dôsledku dobrých lisovacích vlastností pridaných excipientov. Rozdiely medzi samotnými kryštalovými formami sú tiež stále prítomné [20].

3.4.6 Lisovateľnosť práškoveho hliníka a zmesi hliníka s nanočasticami oxidu hliníka

V ďalšej práci bola sledovaná lisovateľnosť práškoveho hliníku ako takého a v zmesi s 5% nanočasticami oxidu hliníka. Zložený prášok bol pripravený pomocou miešania a mechanického mletia. Ukázalo sa, že mechanické mletie významne ovplyvňuje lisovateľnosť prášku. Morfológické zmeny prášku, ktoré vznikajú v dôsledku mletia, zvyšujú preskupovanie častíc. Takisto sa dospelo k záveru, že lisovateľnosť miešaných alebo mletých zmesí prejavuje rovnaké znaky ako typický kovový prášok. Pridanie tvrdých nanočastíc do hlinikového prášku pomocou miešania zlepšuje zhutňovaciu kapacitu. Dôvodom je rozrušovanie zhlukov a aglomerátov a vyplňanie dutín medzi časticami. Prášok tiež dosahoval nižšie hodnoty plastickej deformácie a to z dôvodu distribúcie nanočastíc. Mletý zložený prášok vykazoval menšiu mieru zhutnenia vo fáze predlisovania v porovnaní s čistým hliníkovým práškom [21].

Experimentálna časť

4 Použité prostředky a postup práce

4.1 Použité suroviny

Mikrokryštalická celulóza - Avicel ® PH-102

Šarža: 370212

Výrobca: FMC Europe N.V., Belgicko

Ibuprofenum (Ibuprofen, Ph. Eur. 6.1)

Šarža: IBU/M-03605R

Atest: 0429/1009/538

Výrobca: Dr. Kulich Pharma s.r.o. Hradec Králové

4.2 Použité prístroje a zariadenia

Kockový miešač Erweka GmbH, Nemecko

Nerezová kocka, ktorá umožňuje plynulé premiešanie zmesí. Dĺžka hrany je cca 200 mm, je možné nastavenie otáčok.

Analytické váhy HR-120 A&D Company, Japonsko

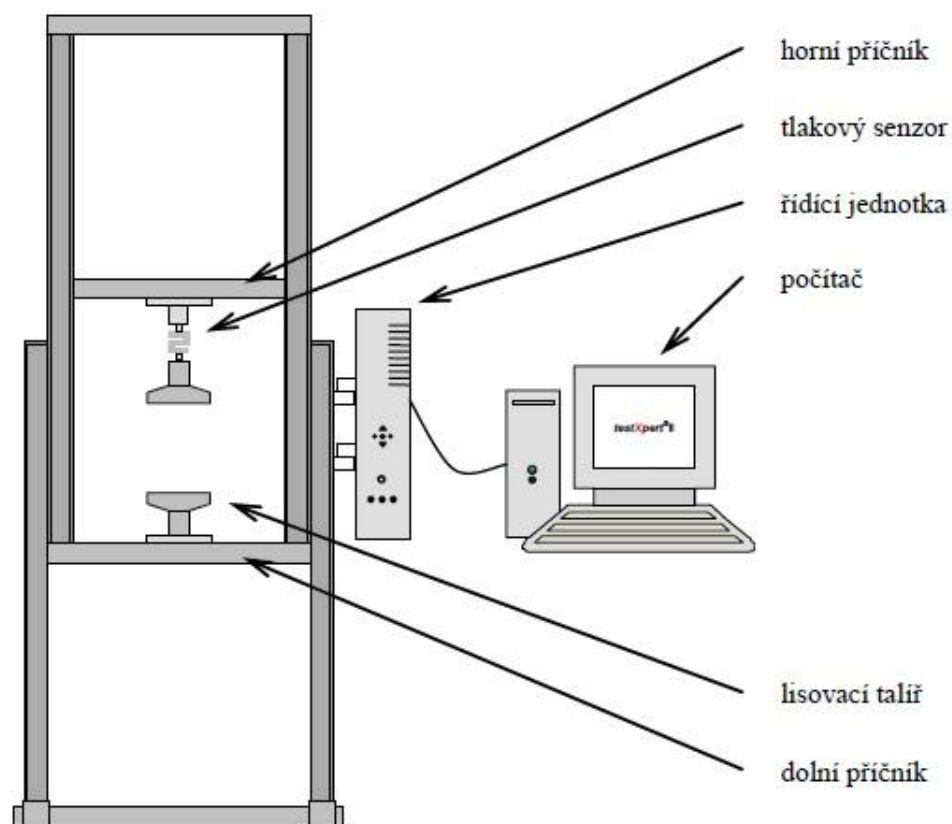
Váhy, ktoré umožňujú navažovať v rozmedzí do 120 g. Minimálna navážka je 10 mg. Navažovanie s presnosťou 0,0001 g. S vonkajšou kalibráciou a GLP software.

Číselníkový úchytomer Mitutoyo 543-681B

Absolute digimatic, digitálny úchytomer ID-S na meranie výšky tablety a jej priemeru.

Prístroj pre skúšanie v tlaku a ťahu T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (Zwick

GmbH&Co., Ulm, Germany)



Obrázok 5: Popis prístroja T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell [22]

Lisovací přípravok Adamus HT

Výrobca: Machine Factory group, Adamus HT, Štetín, Poľsko.

4.3 Postup práce

4.3.1 Príprava zmesí

Postupne sme si navážili päť tabletovín podľa tabuľky. Konečné zmesi vážili 100 g. Potom sa každá zmes samostatne miešala po dobu piatich minút na kockovom miešači Erweka pri 105 otáčkach/minútu.

Tabuľka 1: Zloženie jednotlivých tabletovín

	MCC [g]	IBU [g]
1.	100	0
2.	75	25
3.	50	50
4.	25	75
5.	0	100

4.3.2 Príprava tabliet

Z každej zmesi bolo pripravených 20 tabliet o priemere 13 mm, s hmotnosťou 500 mg. Následne sa navážená tabletovina previedla do lisovacieho prípravku, ktorý bol zaistený dolným lisovacím trňom. Ďalej bol zavedený horný lisovací trň a celá matrica bola vložená medzi čeľuste lisovacieho zariadenia. Stroj sa uviedol do chodu stlačením príslušných tlačidiel a horný lisovací trň sa začal približovať k dolnému lisovaciemu trňu až do momentu dosiahnutia požadovaného lisovacieho tlaku. Vtedy sa lisovanie ukončilo a horný lisovací trň sa dvíhal nahor. Matrica sa vytiahla z čeľustí lisu a bola z nej vybratá vzniknutá tableta.

Lisovalo sa na prístroji pre skúšanie v tlaku a ťahu T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Štandardná sila zaťaženia bola 42000 N, štandardná sila odľahčenia 2 N. Dráha priečniku bola 0,5 mm/s a vzdialenosť čeľustí 13 mm. Pracovalo sa pri predzaťažení 2 N a rýchlosti predzaťaženia 0,5 mm/s. Tablety boli lisované pri lisovacej sile: 2 N, 50 N, 100 N, 150 N, 200 N, 250 N, 300 N, 350 N, 400 N, 450 N, 500 N, 750 N, 1000 N, 1500 N, 2000 N, 2500 N, 3000 N, 3500 N, 4000 N, 4500 N, 5000 N, 5500 N, 6000 N, 6500 N, 7000 N, 7500 N, 8000 N, 8500 N, 9000 N, 10000 N, 11000 N, 12000 N, 13000 N, 14000 N, 15000 N, 16000 N, 17000 N, 18000 N, 19000 N, 20000 N, 22000 N, 24000 N, 26000 N, 28000 N, 30000 N, 32000 N, 34000 N, 36000 N, 38000 N, 40000 N.

4.3.3 Výpočet parametrov lisovacej rovnice

Pre výpočet parametrov rovnice lisovania sa využila trojexponenciálna rovnica:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{t}{t_1} P} + A_2 e^{-\frac{t}{t_2} P} + A_3 e^{-\frac{t}{t_3} P} + y_0 \quad (11)$$

Súčet parametrov A_1, A_2, A_3 a V_∞/V_0 vyjadruje celkovo objem materiálu pri lisovaní za pôsobenia nulového lisovacieho tlaku. Pričom parameter V_∞/V_0 je vyjadrením objemu tuhej látky za pôsobenia nekonečného lisovacieho tlaku. Parametre p_1, p_2, p_3 vyjadrujú zmeny v lisovacom tlaku a boli neskôr použité na vypočítanie polčasu lisovania pH_{1-3} a energií E_1, E_2, E_3 a R_1, R_2, R_3 .

Pre exponenciálne zložky platí vyjadrenie:

$$\frac{V_i}{V_0} = A_i e^{-\frac{1}{p_i} P} \quad (12)$$

Zároveň pre určenie polčasu lisovania musí platiť:

$$A_i e^{-\frac{1}{p_i} P} = \frac{1}{2} A_i e^{-\frac{1}{p_i} (P + p_{Hi})} \quad (13)$$

Riešenie vyplýva zo vzťahu:

$$P_{Hi} = p_i * \ln 2 \quad (14)$$

Pre výpočet energií sa využíva vzťah, kde E je energia lisovania, F je sila lisovania a S je plocha prierezu tablety:

$$dE = F * dx = \frac{F}{S} * S * dx = p * dV \quad (15)$$

Derivovaním týchto rovníc, získame energiu potrebnú na stlačenie tlaku od $p = 0$ do $p = p_{max}$.

$$E(p_{max}) = - \int_0^{p_{max}} p * V_0 \sum_{i=1}^3 (A_i p_i) \quad (16)$$

Tento vzťah je zložitý, ale jeho limitná hodnota pre tlak rastúci neobmedzene je jednoduchšia:

$$E_\infty \equiv \lim_{p_{max} \rightarrow \infty} E(p_{max}) = V_0 * \sum_{i=1}^3 (A_i p_i) \quad (17)$$

Mezná energia, ktorá vyjadruje energiu potrebnú k stlačeniu jednotkového objemu, má tvar:

$$\frac{E_{\infty}}{V_0} = \sum_{i=1}^3 (A_i p_i) \quad (18)$$

Relatívne energetické podiely v jednotlivých fázach sa vyjadrujú v percentách a vypočítajú sa podľa vzorca:

$$R_i = \frac{A_i * t_1}{\sum_{i=1}^3 A_i * t_1} * 100 (\%) [6] \quad (19)$$

4.3.4 Štatistické vyhodnotenie

K získaniu údajov, ktoré popisujú lisovací proces bol použitý program zariadenia pre testovanie pevnosti materiálu v tlaku a ťahu T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Pre výpočet jednotlivých parametrov rovníc lisovania bol použitý program OriginPro 7.5 (Originlab Corporation, Northampton, MA, USA). Datá boli štatisticky hodnotené v programe QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, Pardubice, CZ). Pre hodnotenie vplyvu a zároveň koncentrácie liečivej a pomocnej látky bol použitý test ANOVA a výsledky boli spracované do krabicových grafov.

5 Tabuľky a grafy

5.1 Vysvetlivky k tabuľkám a grafom

a_1	redukcia objemu tabletoviny vo fáze predlisovania [bezr.]
a_2	redukcia objemu tabletoviny vo fáze elastickej deformácie [bezr.]
a_3	redukcia objemu tabletoviny vo fáze plastickej deformácie [bezr.]
E	celková energia spotrebovaná behom celého lisovacieho procesu [MJ/m ³]
E_1	energia potrebná na objemovú redukciu vo fáze predlisovania [MJ/m ³]
E_2	energia potrebná na objemovú redukciu vo fáze elastickej deformácie [MJ/m ³]
E_3	energia potrebná na objemovú redukciu vo fáze plastickej deformácie [MJ/m ³]
pH_1	počas lisovania vo fáze predlisovania [MPa]
pH_2	počas lisovania vo fáze elastickej deformácie [MPa]
pH_3	počas lisovania vo fáze plastickej deformácie [MPa]
R_1	relatívny percentuálny podiel energie vo fáze predlisovania [%]
R_2	relatívny percentuálny podiel energie vo fáze elastickej deformácie [%]
R_3	relatívny percentuálny podiel energie vo fáze plastickej deformácie [%]
s	smerodatná odchýlka [bezr.]
$1/t_1$	rýchlostná konštanta a_1 [MPa ⁻¹]
$1/t_2$	rýchlostná konštanta a_2 [MPa ⁻¹]
$1/t_3$	rýchlostná konštanta a_3 [MPa ⁻¹]
y_0	objemová redukcia pri pôsobení maximálneho lisovacieho tlaku [bezr.]
x	priemerná hodnota určitého parametru vypočítaná z 20-tich tabliet [bezr.]

5.2 Tabuľky

Tabuľka 2A: Parametre rovníc lisovania u 100% MCC

parameter	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,264414	0,24361	0,247323	0,239818	0,244311	0,249522	0,23743	0,238687	0,233704	0,24898
a2 [bezr.]	0,348573	0,349327	0,34716	0,351401	0,34986	0,350478	0,34946	0,352923	0,354308	0,34649
a3 [bezr.]	0,387013	0,407063	0,405517	0,408782	0,405829	0,4	0,41311	0,40839	0,411987	0,40453
y0 [bezr.]	0,09832	0,09166	0,09332	0,09557	0,09532	0,09838	0,08916	0,09577	0,08991	0,09323
1/t1 [MPa⁻¹]	1,422677	0,931741	0,941655	1,096744	1,112273	1,369132	0,770707	1,068125	0,861156	0,930025
1/t2 [MPa⁻¹]	0,089969	0,077145	0,076491	0,080834	0,082248	0,090907	0,072549	0,080852	0,073317	0,077475
1/t3 [MPa⁻¹]	0,007338	0,006535	0,006568	0,006808	0,006819	0,007187	0,006258	0,006756	0,006403	0,00659
pH1 [MPa]	0,487213	0,743927	0,736095	0,632005	0,623181	0,506268	0,899365	0,648938	0,804903	0,7453
pH2 [MPa]	7,70431	8,984969	9,061776	8,574896	8,427512	7,624834	9,554216	8,573059	9,454084	8,946728
pH3 [MPa]	94,4548	106,0623	105,5274	101,8069	101,6546	96,43977	110,7631	102,6045	108,256	105,177
E [M]/m³	65976,97	73779,63	73527,81	71603,7	71324,2	68158,64	76568,24	72012,35	75522,89	73596,53
E1 [M]/m³	215,891	287,584	290,2361	242,3467	244,8223	208,1021	331,5797	247,4148	295,1226	297,9727
E2 [M]/m³	4500,473	4980,674	5015,284	4818,007	4741,19	4402,289	5184,514	4832,906	5255,24	4977,793
E3 [M]/m³	61260,6	68511,38	68222,28	66543,35	66338,19	63548,25	71052,15	66932,03	69972,53	68320,76
R1 [%]	0,327222	0,389788	0,39473	0,338455	0,343253	0,30532	0,433051	0,343573	0,390772	0,404873
R2 [%]	6,821278	6,750744	6,820936	6,728712	6,647379	6,458887	6,771102	6,711218	6,958473	6,763625
R3 [%]	92,8515	92,85947	92,78433	92,93283	93,00937	93,23579	92,79585	92,94521	92,65075	92,8315

Tabuľka 2B: Parametre rovníc lisovania u 100% MCC

	Tableta číslo									
parameter	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1 [bezr.]	0,246387	0,25303	0,232885	0,244759	0,256909	0,242662	0,244329	0,247974	0,238078	0,249771
a2 [bezr.]	0,346755	0,353475	0,353787	0,352998	0,350147	0,348088	0,348441	0,349188	0,34783	0,349103
a3 [bezr.]	0,406858	0,393494	0,413327	0,402243	0,392944	0,409249	0,40723	0,402838	0,414092	0,401127
y0 [bezr.]	0,09121	0,09808	0,09227	0,0912	0,0988	0,09016	0,09276	0,09535	0,08801	0,09763
1/t1 [MPa⁻¹]	0,860904	1,226693	0,934169	0,860326	1,28146	0,853621	0,942783	1,067168	0,762067	1,308781
1/t2 [MPa⁻¹]	0,072859	0,084135	0,075587	0,073072	0,087466	0,07325	0,076146	0,079907	0,069919	0,087359
1/t3 [MPa⁻¹]	0,006366	0,007051	0,006527	0,006405	0,007187	0,006389	0,006529	0,006748	0,006133	0,00707
pH1 [MPa]	0,805139	0,565054	0,741993	0,80568	0,540904	0,812008	0,735214	0,64952	0,909562	0,529613
pH2 [MPa]	9,513535	8,238546	9,170206	9,485768	7,924766	9,462714	9,102832	8,674397	9,913523	7,934442
pH3 [MPa]	108,8799	98,30461	106,1902	108,2277	96,44473	108,4928	106,1605	102,7241	113,0204	98,03602
E [MJ/m³]	75731,11	68638,36	74450,22	74360,92	67479,61	75086,67	73779,98	72004,2	78216,03	69257,18
E1 [MJ/m³]	314,3201	235,1275	271,938	311,4692	229,77	308,9346	284,5106	260,1971	335,6227	216,9573
E2 [MJ/m³]	5226,948	4789,067	5105,624	5288,81	4588,065	5164,277	5023,61	4893,301	5344,352	4543,006
E3 [MJ/m³]	70189,85	63614,17	69072,65	68760,64	62661,78	69613,46	68471,86	66850,71	72536,06	64497,21
R1 [%]	0,415048	0,34256	0,365261	0,418861	0,340503	0,411437	0,38562	0,361364	0,429097	0,313263
R2 [%]	6,901982	6,977246	6,857769	7,112352	6,799187	6,877754	6,808907	6,795854	6,832809	6,559618
R3 [%]	92,68297	92,68019	92,77697	92,46879	92,86031	92,71081	92,80547	92,84278	92,73809	93,12712

Tabuľka 3A: Parametre rovníc lisovania u 75% MCC

parameter	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,273158	0,279129	0,273485	0,272685	0,273547	0,277465	0,272401	0,277545	0,272294	0,272882
a2 [bezr.]	0,330215	0,326676	0,32729	0,322164	0,324311	0,326256	0,311315	0,322151	0,319328	0,325121
a3 [bezr.]	0,396628	0,394195	0,399225	0,405151	0,402142	0,396279	0,416285	0,400304	0,408378	0,401997
y0 [bezr.]	0,12191	0,12288	0,11967	0,11755	0,11861	0,12174	0,10698	0,11741	0,11411	0,11782
1/t1 [MPa⁻¹]	1,152007	1,264846	1,196888	0,982878	1,052443	1,20061	0,722752	1,05373	0,89029	0,956453
1/t2 [MPa⁻¹]	0,095926	0,100233	0,097479	0,08687	0,091543	0,097551	0,074508	0,090766	0,083234	0,088223
1/t3 [MPa⁻¹]	0,006294	0,006453	0,006317	0,005967	0,006134	0,006342	0,00537	0,006085	0,00576	0,006075
pH1 [MPa]	0,601686	0,548009	0,579124	0,705222	0,658608	0,577329	0,959038	0,657804	0,778564	0,724706
pH2 [MPa]	7,225838	6,915384	7,110706	7,979143	7,571843	7,105521	9,302999	7,63661	8,327671	7,85674
pH3 [MPa]	110,1227	107,4136	109,7328	116,1726	112,9955	109,3015	129,0865	113,9197	120,3411	114,1033
E [MJ/m³]	69912,37	68651,43	70016,86	73969,83	72078,62	69647,73	81625,13	72498,6	76390,12	72749,61
E1 [MJ/m³]	248,5601	234,6447	239,5447	285,461	270,1072	243,638	374,8009	274,3499	311,3385	295,8971
E2 [MJ/m³]	3608,545	3465,388	3519,868	3815,869	3681,642	3525,887	4155,081	3696,885	3905,366	3821,999
E3 [MJ/m³]	66055,26	64951,39	66257,45	69868,5	68126,87	65878,2	77095,24	68527,36	72173,42	68631,71
R1 [%]	0,355531	0,341791	0,342124	0,385915	0,37474	0,349815	0,459173	0,378421	0,407564	0,406734
R2 [%]	5,161526	5,047802	5,027172	5,158684	5,107814	5,062458	5,090444	5,099251	5,112396	5,253635
R3 [%]	94,48294	94,61041	94,6307	94,4554	94,51745	94,58773	94,45038	94,52233	94,48004	94,33963

Tabuľka 3B: Parametre rovníc lisovania u 75% MCC

parameter	Tableta číslo									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1 [bezr.]	0,282852	0,274297	0,271427	0,274097	0,273448	0,275147	0,270764	0,270843	0,284118	0,276553
a2 [bezr.]	0,32577	0,338156	0,320935	0,331315	0,332903	0,327584	0,312789	0,331297	0,329667	0,321034
a3 [bezr.]	0,391377	0,387547	0,407637	0,394588	0,393649	0,39727	0,416448	0,39786	0,386215	0,402413
y0 [bezr.]	0,12234	0,12778	0,11569	0,12461	0,12491	0,12164	0,10973	0,12291	0,12397	0,11767
1/t1 [MPa⁻¹]	1,245687	1,439781	0,926175	1,203934	1,28373	1,187169	0,744325	1,182508	1,482602	0,991818
1/t2 [MPa⁻¹]	0,098752	0,107802	0,085223	0,098725	0,101616	0,097586	0,077504	0,098868	0,108636	0,089175
1/t3 [MPa⁻¹]	0,006396	0,006739	0,005872	0,006406	0,006509	0,006333	0,005474	0,006363	0,006714	0,005976
pH1 [MPa]	0,556438	0,481425	0,748398	0,575735	0,539948	0,583866	0,931243	0,586167	0,467521	0,698866
pH2 [MPa]	7,019099	6,42982	8,133292	7,020992	6,821241	7,102915	8,943394	7,010858	6,380448	7,772925
pH3 [MPa]	108,369	102,8518	118,0468	108,2019	106,491	109,4518	126,6188	108,932	103,2327	115,9887
E [M]/m³	69398,01	65416,84	75142,43	68919,77	67918,79	69938,79	79915,71	69621,42	66028,35	73617,3
E1 [M]/m³	243,4959	204,868	299,6861	240,731	226,1707	244,4147	361,2514	241,2219	208,2977	288,2309
E2 [M]/m³	3537,593	3373,187	3850,919	3548,503	3478,483	3540,045	4007,83	3529,112	3298,457	3721,384
E3 [M]/m³	65616,92	61838,79	70991,82	65130,54	64214,13	66154,33	75546,62	65851,08	62521,59	69607,69
R1 [%]	0,350869	0,313173	0,398824	0,349292	0,333002	0,349469	0,452041	0,346477	0,315467	0,391526
R2 [%]	5,097543	5,156451	5,124826	5,148744	5,121534	5,061633	5,015072	5,069004	4,995516	5,05504
R3 [%]	94,55159	94,53038	94,47635	94,50196	94,54546	94,5889	94,53289	94,58452	94,68902	94,55343

Tabuľka 4A: Parametre rovníc lisovania u 50% MCC

parameter	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,30267	0,31133	0,305474	0,311214	0,307012	0,306731	0,30912	0,305462	0,303741	0,309214
a2 [bezr.]	0,296881	0,296482	0,297279	0,293653	0,299801	0,292635	0,292522	0,298478	0,300675	0,302021
a3 [bezr.]	0,40045	0,392188	0,397247	0,395133	0,393187	0,400634	0,398358	0,396059	0,395583	0,388765
y0 [bezr.]	0,1357	0,13772	0,13558	0,1356	0,13775	0,13236	0,13428	0,13729	0,13866	0,13784
1/t1 [MPa⁻¹]	1,069873	1,148778	1,109558	1,108463	1,174881	1,041363	1,02307	1,122259	1,132824	1,242946
1/t2 [MPa⁻¹]	0,105395	0,10907	0,108206	0,107091	0,111235	0,102872	0,103289	0,109085	0,110404	0,116184
1/t3 [MPa⁻¹]	0,005165	0,005296	0,005245	0,005233	0,005339	0,005115	0,00513	0,005277	0,005306	0,005443
pH1 [MPa]	0,647878	0,603378	0,624706	0,625323	0,589972	0,665615	0,677517	0,617636	0,611876	0,557665
pH2 [MPa]	6,57665	6,355092	6,405817	6,472504	6,231379	6,73798	6,710781	6,354177	6,278305	5,965932
pH3 [MPa]	134,1909	130,8691	132,1657	132,4689	129,8386	135,5087	135,1255	131,3429	130,624	127,3407
E [MJ/m³]	80213,91	78389,53	79131,52	79502,03	77673,68	81097,71	81193,57	78780,35	78271,43	75937,98
E1 [MJ/m³]	281,4583	275,7714	276,5834	284,2092	264,9506	293,2298	303,6513	274,7085	270,6588	254,3622
E2 [MJ/m³]	2802,458	2766,044	2760,041	2775,763	2732,725	2831,929	2846,16	2761,556	2749,129	2657,885
E3 [MJ/m³]	77129,99	75347,72	76094,89	76442,06	74676	77972,55	78043,75	75744,09	75251,64	73025,73
R1 [%]	0,350885	0,351796	0,349524	0,357487	0,341107	0,361576	0,373984	0,348702	0,345795	0,33496
R2 [%]	3,493731	3,528589	3,487917	3,491437	3,518213	3,491996	3,505401	3,505386	3,512302	3,500074
R3 [%]	96,15538	96,11962	96,16256	96,15108	96,14068	96,14643	96,12061	96,14591	96,1419	96,16497

Tabuľka 4B: Parametre rovníc lisovania u 50% MCC

parameter	Tableta číslo									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1[bezr.]	0,305431	0,306409	0,307723	0,307388	0,309525	0,309118	0,312037	0,309521	0,307594	0,311031
a2[bezr.]	0,299387	0,296536	0,294012	0,293684	0,296845	0,285863	0,287693	0,294902	0,292888	0,290391
a3[bezr.]	0,395182	0,397055	0,398266	0,398928	0,39363	0,40502	0,40027	0,395577	0,399518	0,398578
y0[bezr.]	0,13718	0,136345	0,13409	0,13551	0,13405	0,12806	0,13429	0,13606	0,13418	0,13019
1/t1 [MPa⁻¹]	1,137656	1,078606	1,028669	1,019555	1,160308	0,908463	1,001603	1,057608	1,047998	1,0272
1/t2 [MPa⁻¹]	0,11005	0,106469	0,104453	0,102888	0,108499	0,096424	0,102307	0,10586	0,105179	0,101342
1/t3 [MPa⁻¹]	0,005291	0,005196	0,00515	0,005101	0,005241	0,004887	0,005076	0,005195	0,005151	0,005012
pH1 [MPa]	0,609276	0,644564	0,673829	0,679853	0,597382	0,762989	0,692038	0,655391	0,661401	0,674793
pH2 [MPa]	6,298448	6,517691	6,635983	6,736933	6,388488	7,188498	6,775146	6,547801	6,590173	6,839651
pH3 [MPa]	130,9946	133,4461	134,581	135,8975	132,2647	141,8286	136,5486	133,4261	134,5711	138,2955
E [MJ/m³]	78238,7	79780,56	80592,97	81322,43	78862,55	84928,43	81742,23	79957,19	80298,43	82453,37
E1 [MJ/m³]	270,4309	285,8747	299,7119	301,3185	269,3165	335,3297	310,6495	295,3683	292,2531	301,9209
E2 [MJ/m³]	2740,288	2796,533	2820,098	2852,778	2762,125	2921,633	2804,032	2811,556	2772,775	2857,174
E3 [MJ/m³]	75227,98	76698,16	77473,16	78168,33	75831,11	81671,47	78627,55	76850,27	77233,4	79294,27
R1 [%]	0,345649	0,358086	0,371883	0,370523	0,341501	0,394838	0,380035	0,369408	0,363959	0,366172
R2 [%]	3,502472	3,505228	3,499186	3,507984	3,502455	3,440112	3,430334	3,516326	3,453088	3,4652
R3 [%]	96,15188	96,13669	96,12893	96,12149	96,15604	96,16505	96,18963	96,11427	96,18295	96,16863

Tabuľka 5A: Parametre rovníc lisovania u 25% MCC

parameter	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,328649	0,327093	0,332537	0,326799	0,322241	0,329946	0,33231	0,325978	0,326366	0,326487
a2 [bezr.]	0,270478	0,263563	0,254266	0,259914	0,269447	0,262692	0,262129	0,258894	0,268714	0,267105
a3 [bezr.]	0,400873	0,409345	0,413197	0,413287	0,408312	0,407363	0,405561	0,415127	0,40492	0,406408
y0 [bezr.]	0,14404	0,13427	0,1339	0,13052	0,13917	0,13568	0,13525	0,13139	0,13752	0,13686
1/t1 [MPa⁻¹]	1,18899	1,067054	0,943743	0,984552	1,056535	1,025778	1,063603	0,990766	1,09583	1,019877
1/t2 [MPa⁻¹]	0,123664	0,114889	0,10718	0,109937	0,116083	0,111677	0,113389	0,109463	0,11737	0,115508
1/t3 [MPa⁻¹]	0,004273	0,004102	0,003954	0,003974	0,004147	0,00404	0,004073	0,003984	0,00418	0,004117
pH1 [MPa]	0,582971	0,64959	0,734466	0,704023	0,656057	0,675728	0,651697	0,699607	0,632531	0,679638
pH2 [MPa]	5,605086	6,033167	6,467153	6,304929	5,971116	6,206717	6,113017	6,332225	5,905649	6,00088
pH3 [MPa]	162,2297	168,9822	175,3087	174,3986	167,1617	171,592	170,1963	173,9615	165,8075	168,3497
E [MJ/m³]	94361,66	98402,1	103511,5	102230,9	98061,31	100868,8	99902,92	102332,3	97083,89	98667,65
E1 [MJ/m³]	270,8834	294,5856	340,1436	318,0814	295,8429	313,4209	305,3975	315,0165	290,7457	311,6826
E2 [MJ/m³]	2143,467	2204,604	2290,086	2265,584	2251,48	2292,035	2259,677	2264,481	2235,032	2251,475
E3 [MJ/m³]	91947,31	95902,91	100881,3	99647,26	95513,99	98263,31	97337,85	99752,76	94558,11	96104,49
R1 [%]	0,287069	0,299369	0,328604	0,31114	0,301692	0,310721	0,305694	0,307837	0,299479	0,315891
R2 [%]	2,271544	2,240403	2,212396	2,216143	2,295992	2,272294	2,261873	2,212871	2,302165	2,281878
R3 [%]	97,44139	97,46023	97,459	97,47272	97,40232	97,41698	97,43243	97,47929	97,39836	97,40223

Tabuľka 5B: Parametre rovníc lisovania u 25% MC

parameter	Tableta číslo									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1 [bezr.]	0,327013	0,333943	0,325558	0,328031	0,332621	0,332981	0,33314	0,326608	0,330539	0,326256
a2 [bezr.]	0,254752	0,267028	0,263278	0,263728	0,255678	0,245919	0,240708	0,255993	0,263266	0,27219
a3 [bezr.]	0,418235	0,399029	0,411164	0,408241	0,411701	0,4211	0,426152	0,417399	0,406195	0,401554
y0 [bezr.]	0,12831	0,14156	0,13586	0,13719	0,1345	0,1267	0,11997	0,13256	0,1376	0,1402
1/t1 [MPa⁻¹]	0,901201	1,142648	0,991513	1,033464	0,973757	0,881197	0,828226	0,935637	1,048856	1,139393
1/t2 [MPa⁻¹]	0,104969	0,120963	0,110408	0,113184	0,10862	0,101945	0,098891	0,106531	0,114007	0,121391
1/t3 [MPa⁻¹]	0,003869	0,004233	0,00403	0,004094	0,003988	0,003814	0,003718	0,003921	0,004087	0,004241
pH1 [MPa]	0,769137	0,606615	0,699081	0,670703	0,711827	0,786597	0,836906	0,740829	0,66086	0,608348
pH2 [MPa]	6,60335	5,73022	6,278063	6,12408	6,38139	6,799226	7,009208	6,506552	6,079871	5,710036
pH3 [MPa]	179,1584	163,7328	171,9889	169,3071	173,802	181,7463	186,4057	176,7753	169,5953	163,4363
E [MJ/m³]	105598,1	95521,88	101407,5	99388,71	102404,7	107448,8	110027,8	104334,9	99690,25	95357,37
E1 [MJ/m³]	345,5421	288,5226	317,9163	308,1839	330,2276	358,6609	376,846	333,5154	307,9772	280,8827
E2 [MJ/m³]	2311,079	2179,327	2308,854	2262,358	2275,604	2289,618	2280,447	2295,881	2256,703	2199,51
E3 [MJ/m³]	102941,5	93054,03	98780,68	96818,17	99798,87	104800,5	107370,5	101705,5	97125,57	92876,98
R1 [%]	0,327224	0,302049	0,313504	0,310079	0,322473	0,333797	0,342501	0,319658	0,308934	0,294558
R2 [%]	2,18856	2,281495	2,276809	2,276272	2,222168	2,130892	2,07261	2,200492	2,263715	2,306597
R3 [%]	97,48422	97,41646	97,40969	97,41365	97,45536	97,53531	97,58489	97,47985	97,42735	97,39884

Tabuľka 6A: Parametre rovníc lisovania u 0% MCC

parameter	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,33908	0,336953	0,337221	0,3405	0,33476	0,336599	0,338871	0,343803	0,343309	0,338217
a2 [bezr.]	0,247482	0,233047	0,22511	0,220762	0,22603	0,227389	0,239692	0,241967	0,222758	0,223594
a3 [bezr.]	0,413438	0,429999	0,43767	0,438738	0,43921	0,436012	0,421437	0,41423	0,433934	0,43819
y0 [bezr.]	0,13074	0,11817	0,10906	0,11276	0,11071	0,1134	0,12395	0,12625	0,11231	0,11062
1/t1 [MPa⁻¹]	1,249813	1,068844	0,964702	0,959555	1,00057	1,001482	1,11515	1,154215	1,001833	0,980344
1/t2 [MPa⁻¹]	0,138506	0,128048	0,119691	0,117421	0,120485	0,12185	0,131545	0,134753	0,12247	0,119703
1/t3 [MPa⁻¹]	0,003218	0,002985	0,002863	0,002854	0,002876	0,002901	0,003082	0,003135	0,002916	0,002883
pH1 [MPa]	0,554601	0,648502	0,718509	0,722363	0,692752	0,692121	0,621573	0,600536	0,691879	0,707045
pH2 [MPa]	5,00446	5,413174	5,791127	5,903077	5,752962	5,688548	5,269284	5,143852	5,659734	5,790558
pH3 [MPa]	215,3908	232,2084	242,1347	242,9104	240,9735	238,9047	224,8825	221,1005	237,6712	240,4556
E [MJ/m³]	126758,5	139414,6	145716,9	147231,9	145411,9	144003,6	133977,8	130659	142677,7	145297,2
E1 [MJ/m³]	263,4633	300,6444	328,3698	334,9318	314,0703	317,4142	293,2036	289,9542	323,8971	325,0316
E2 [MJ/m³]	1735,158	1735,673	1766,745	1774,536	1761,056	1762,395	1758,12	1747,932	1719,179	1759,8
E3 [MJ/m³]	124759,9	137378,3	143621,8	145122,4	143336,8	141923,8	131926,5	128621,1	140634,6	143212,4
R1 [%]	0,207847	0,215648	0,225348	0,227486	0,215987	0,220421	0,218845	0,221917	0,227013	0,223701
R2 [%]	1,368869	1,244973	1,21245	1,205266	1,211081	1,223855	1,312247	1,337782	1,20494	1,211172
R3 [%]	98,42328	98,53938	98,5622	98,56725	98,57293	98,55572	98,46891	98,4403	98,56805	98,56513

Tabuľka 6B: Parametre rovnic lisovania u 0% MCC

	Tableta číslo									
parameter	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1 [bezr.]	0,338986	0,335923	0,345769	0,334939	0,333811	0,337667	0,342283	0,341372	0,339172	0,336478
a2 [bezr.]	0,23148	0,226711	0,225859	0,240084	0,222489	0,230216	0,233986	0,231871	0,228463	0,214881
a3 [bezr.]	0,429534	0,437366	0,428372	0,424977	0,4437	0,432118	0,423731	0,426758	0,432365	0,448641
y0 [bezr.]	0,11598	0,11066	0,10836	0,12251	0,10627	0,11561	0,12134	0,12136	0,11491	0,10189
1/t1 [MPa⁻¹]	1,060187	1,03046	0,979749	1,135705	0,927799	1,031396	1,062801	1,050486	1,029643	0,91396
1/t2 [MPa⁻¹]	0,125053	0,123229	0,124141	0,131014	0,115067	0,123762	0,126414	0,12498	0,123196	0,112838
1/t3 [MPa⁻¹]	0,002959	0,00294	0,00295	0,003095	0,002835	0,002958	0,003012	0,003002	0,002942	0,002777
pH1 [MPa]	0,653797	0,672658	0,663227	0,610323	0,747088	0,672048	0,652189	0,659835	0,673191	0,7584
pH2 [MPa]	5,542848	5,624889	5,583869	5,290619	6,023879	5,60065	5,483148	5,546085	5,626366	6,142851
pH3 [MPa]	234,2721	235,7389	235,0055	223,9626	244,458	234,3425	230,1168	230,8665	235,6316	249,5985
E [MJ/m³]	140163,2	141646,7	140904,9	133088,2	148408,2	140752,8	137507,8	138111,8	141568,9	152035
E1 [MJ/m³]	304,1548	305,9751	305,0649	281,4794	336,2932	310,7691	310,0206	310,9859	312,6341	341,6577
E2 [MJ/m³]	1760,829	1726,788	1743,808	1749,003	1807,296	1765,722	1781,773	1775,456	1760,041	1767,273
E3 [MJ/m³]	138098,2	139613,9	138856,1	131057,7	146264,6	138676,3	135416	136025,4	139496,2	149926,1
R1 [%]	0,217	0,216013	0,216507	0,211498	0,2266	0,220791	0,225457	0,22517	0,220835	0,224723
R2 [%]	1,25627	1,219081	1,237676	1,314168	1,217787	1,254485	1,295762	1,28552	1,24324	1,162412
R3 [%]	98,52673	98,56491	98,54582	98,47433	98,55561	98,52472	98,47878	98,48931	98,53592	98,61286

Tabuľka 7: Vplyv jednotlivých tabletovín na parametre a_1 , a_2 , a_3

c MCC	a1		a2		a3	
[%]	[bezr.]	s	[bezr.]	s	[bezr.]	s
0	0,3388	0,0032	0,2297	0,0080	0,4315	0,0091
25	0,3288	0,0033	0,2610	0,0080	0,4103	0,0070
50	0,3089	0,0049	0,2966	0,0081	0,3945	0,0117
75	0,2749	0,0037	0,3253	0,0065	0,3998	0,0082
100	0,2452	0,0077	0,3500	0,0024	0,4048	0,0072

Tabuľka 8: Vplyv jednotlivých tabletovín na parametre $1/t_1$, $1/t_2$, $1/t_3$ a y_0

c MCC	1/t1		1/t2		1/t3		y0	
[%]	[MPa-1]	s	[MPa-1]	s	[MPa-1]	s	[bezr.]	s
0	1,0359	0,0814	0,1238	0,0066	0,0030	0,0001	0,1153	0,0073
25	1,0156	0,0912	0,1120	0,0064	0,0040	0,0001	0,1347	0,0055
50	1,0418	0,1959	0,1142	0,0358	0,0054	0,0011	0,1415	0,0289
75	1,1080	0,2031	0,0935	0,0091	0,0062	0,0004	0,1195	0,0051
100	1,0301	0,2004	0,0791	0,0062	0,0067	0,0003	0,0938	0,0034

Tabuľka 9: Vplyv jednotlivých tabletovín na parametre pH_1 , pH_2 , pH_3

c MCC	pH1		pH2		pH3	
[%]	[MPa]	s	[MPa]	s	[MPa]	s
0	0,6728	0,0504	5,6125	0,2919	234,8107	8,5440
25	0,6879	0,0635	6,2081	0,3596	171,6968	6,2252
50	0,7384	0,4264	6,3352	0,9154	130,3986	14,5590
75	0,6480	0,1321	7,4834	0,7716	112,5687	6,9553
100	0,6961	0,1274	8,8164	0,6756	103,9614	5,1898

Tabuľka 10: Vplyv jednotlivých tabletovín na parametre E , E_1 , E_2 , E_3

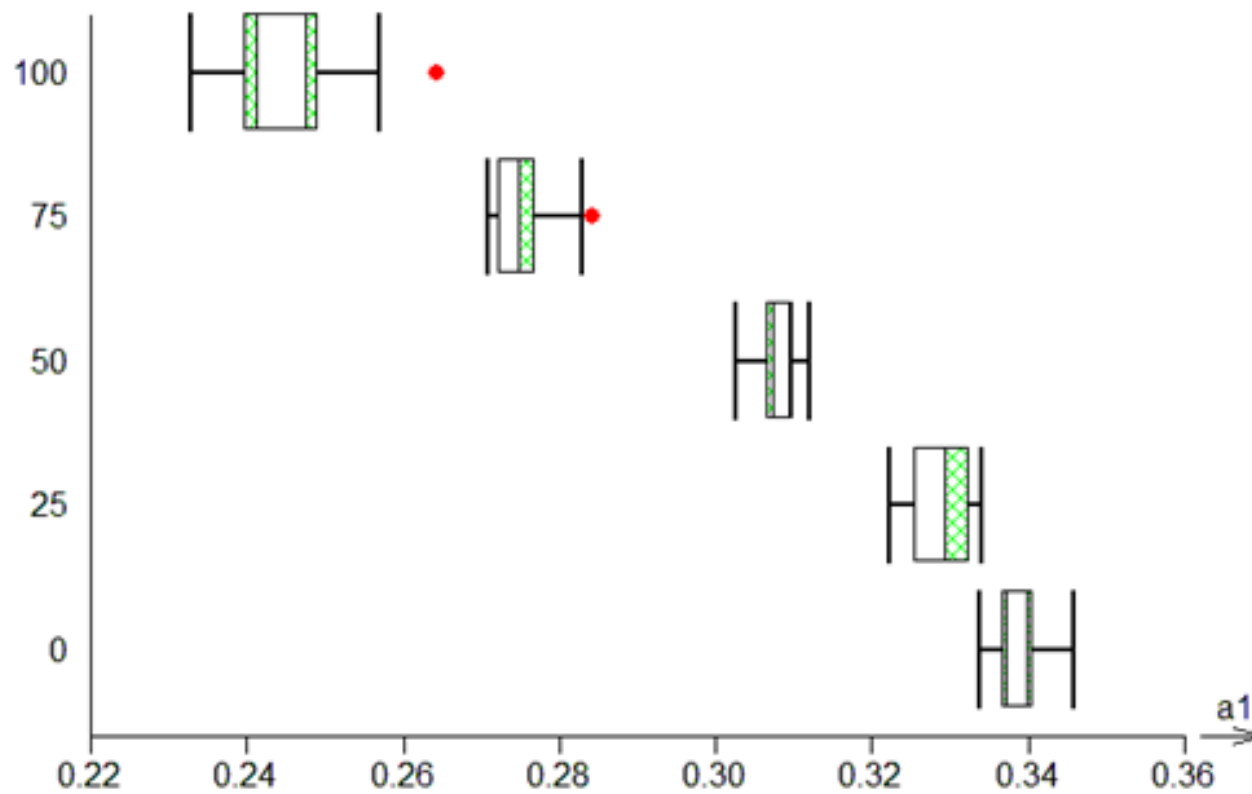
c MCC	E		E1		E2		E3	
[%]	[MJ/m3]	s	[MJ/m3]	s	[MJ/m3]	s	[MJ/m3]	s
0	140947,9189	6266,4803	312,1388	20,0465	1763,5733	29,5956	138872,2069	6236,6859
25	100830,1507	4066,0489	315,2038	26,4305	2255,8651	44,1670	98259,0818	4005,4091
50	77795,2393	9725,7858	332,2473	202,5493	2712,5106	354,8847	74750,4815	9565,6879
75	71672,8837	4208,2530	266,8355	45,4830	3654,1022	217,7867	67751,9460	3949,9504
100	72553,7613	3268,1468	271,4959	39,7440	4933,7714	278,5286	67348,4940	2970,3939

Tabulka 11: Vplyv jednotlivých tabletovín na parametre R_1 , R_2 , R_3

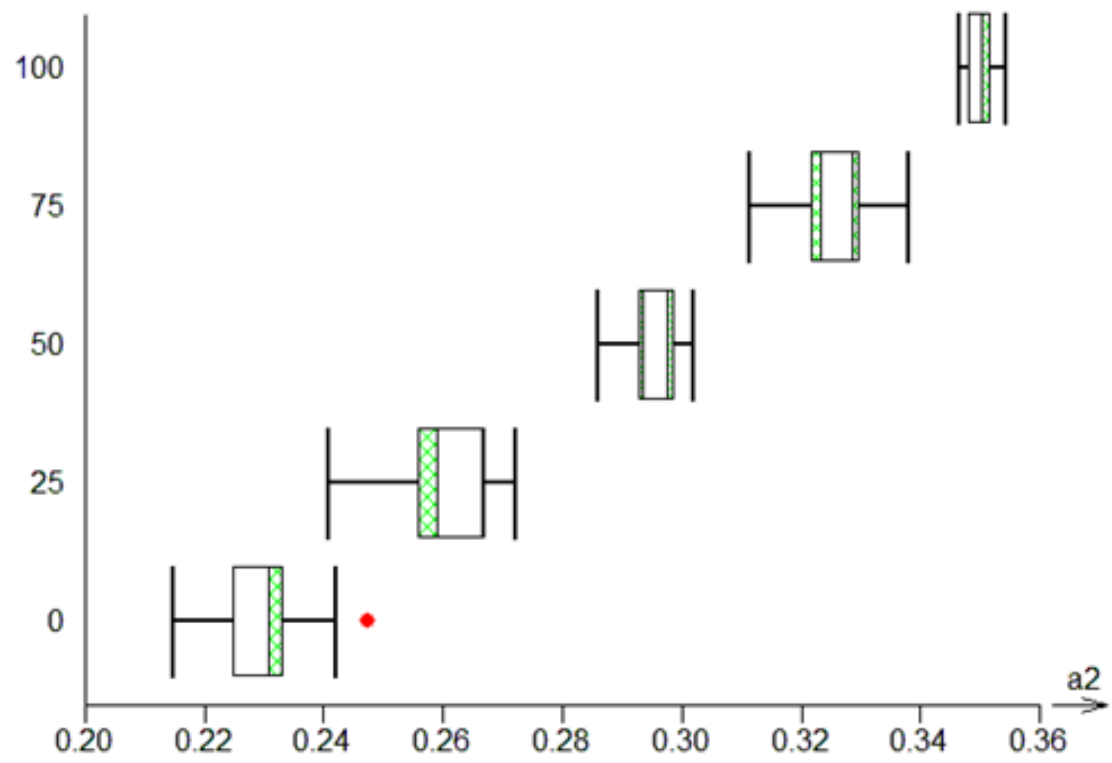
c MCC	R1		R2		R3	
[%]	[%]	s	[%]	s	[%]	s
0	0,2213	0,0061	1,2533	0,0529	98,5254	0,0508
25	0,3121	0,0138	2,2394	0,0595	97,4485	0,0487
50	0,5003	0,6324	3,4816	0,0540	96,0181	0,5852
75	0,3701	0,0401	5,0983	0,0606	94,5316	0,0760
100	0,3727	0,0395	6,7978	0,1434	92,8295	0,1697

5.3 Grafy

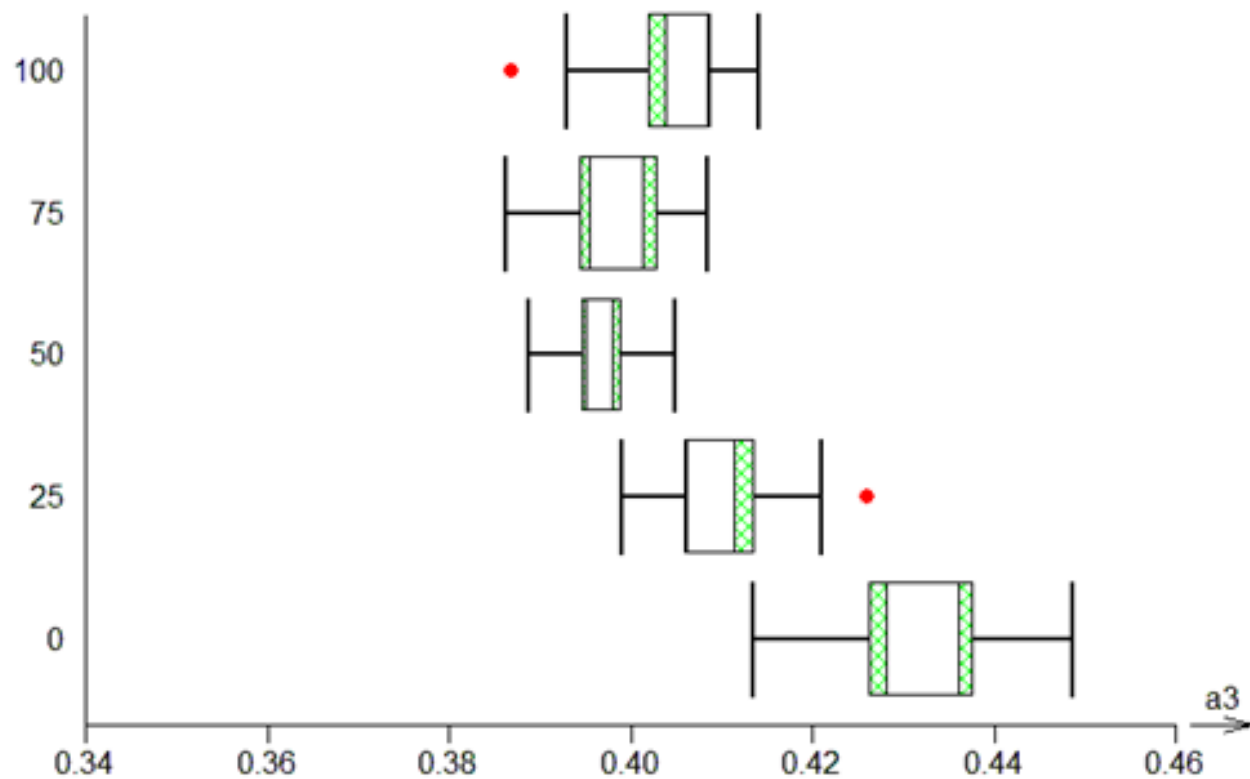
Graf 1: Vplyv obsahu MCC na parameter a_1



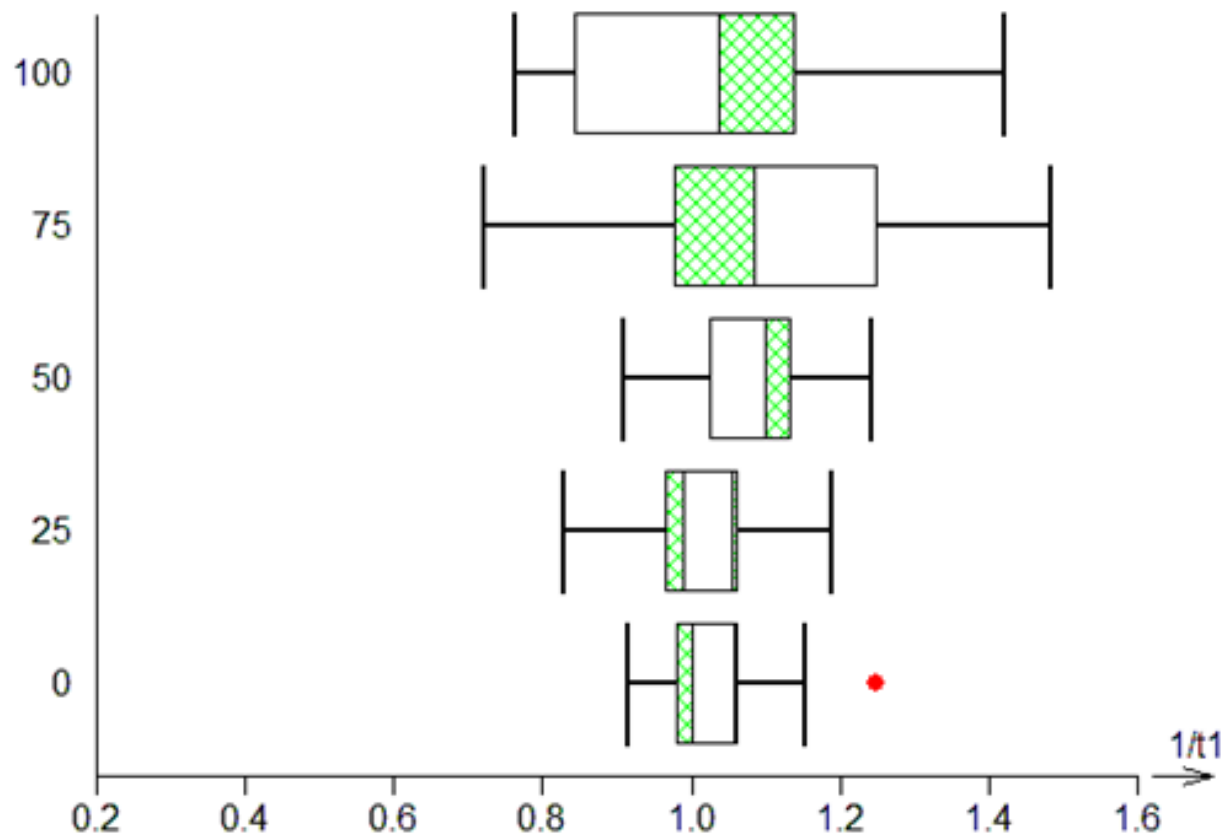
Graf 2: Vplyv obsahu MCC na parameter a_2



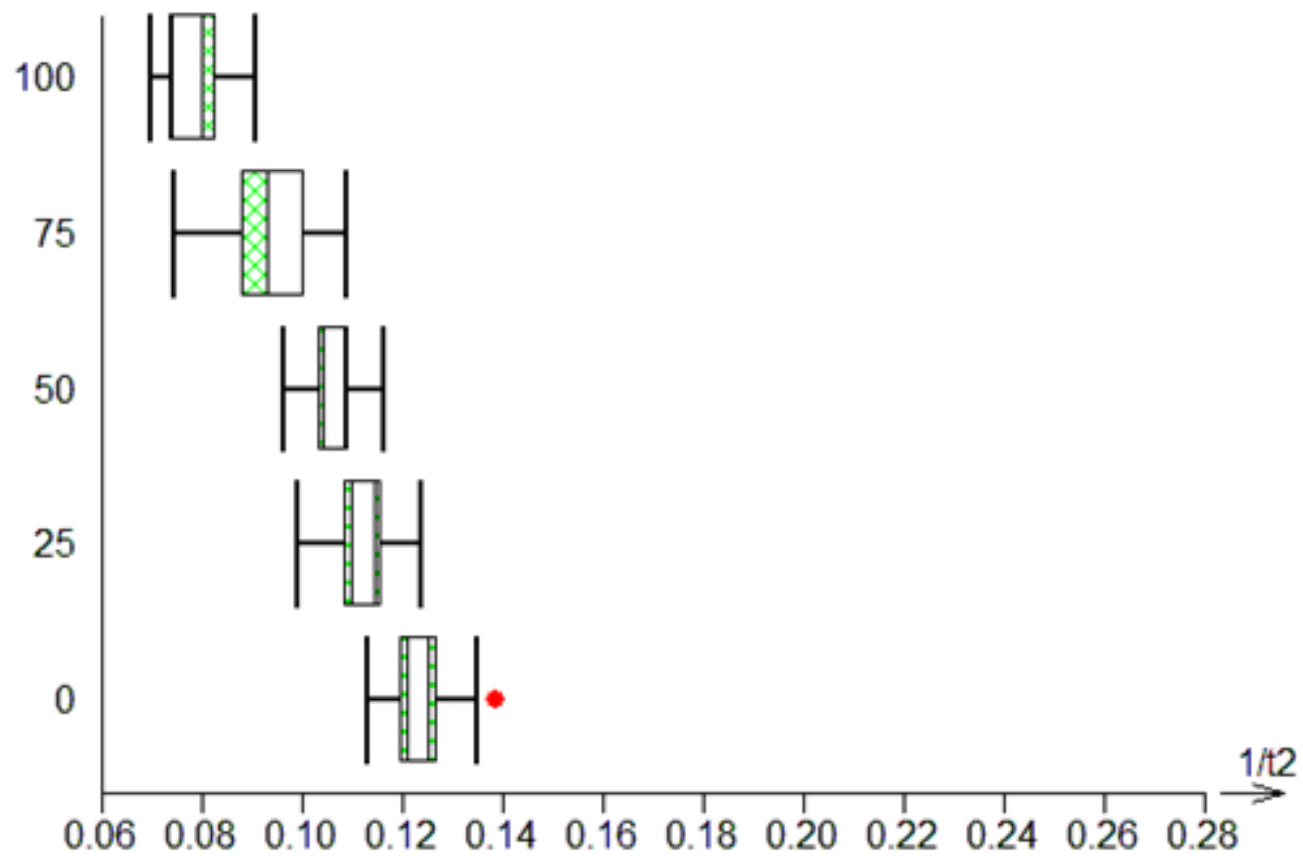
Graf 3: Vplyv obsahu MCC na parameter a_3



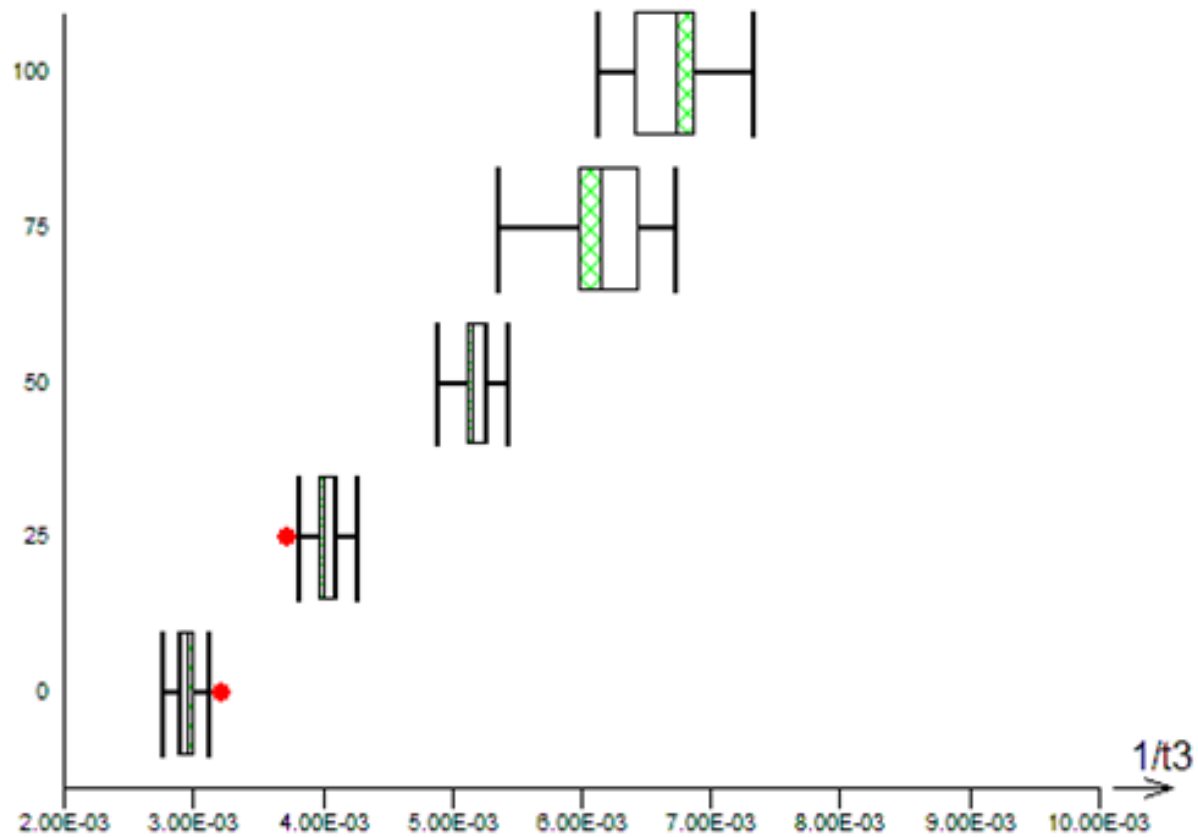
Graf 4: Vplyv obsahu MCC na parameter $1/t_1$



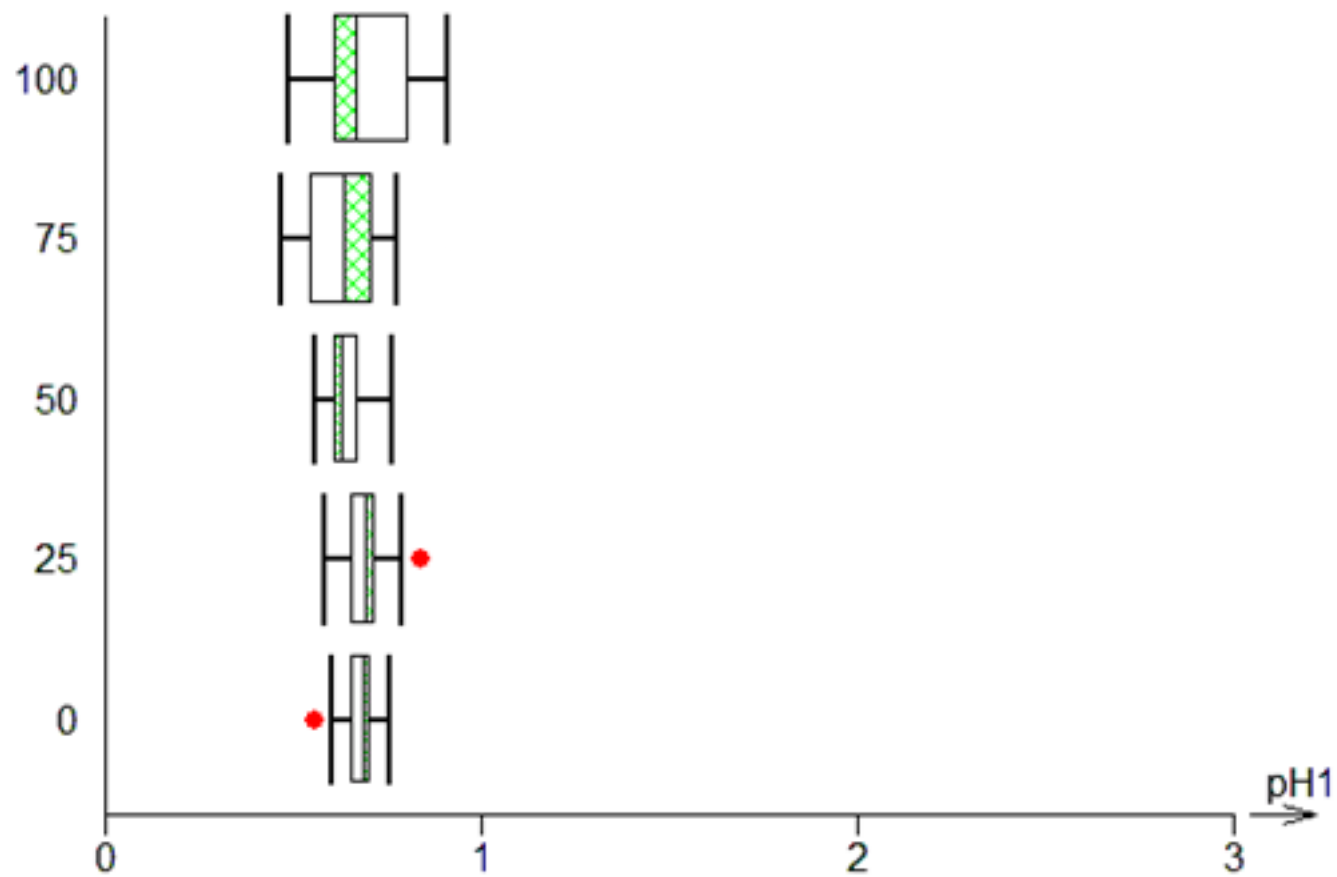
Graf 5: Vplyv obsahu MCC na parameter $1/t_2$



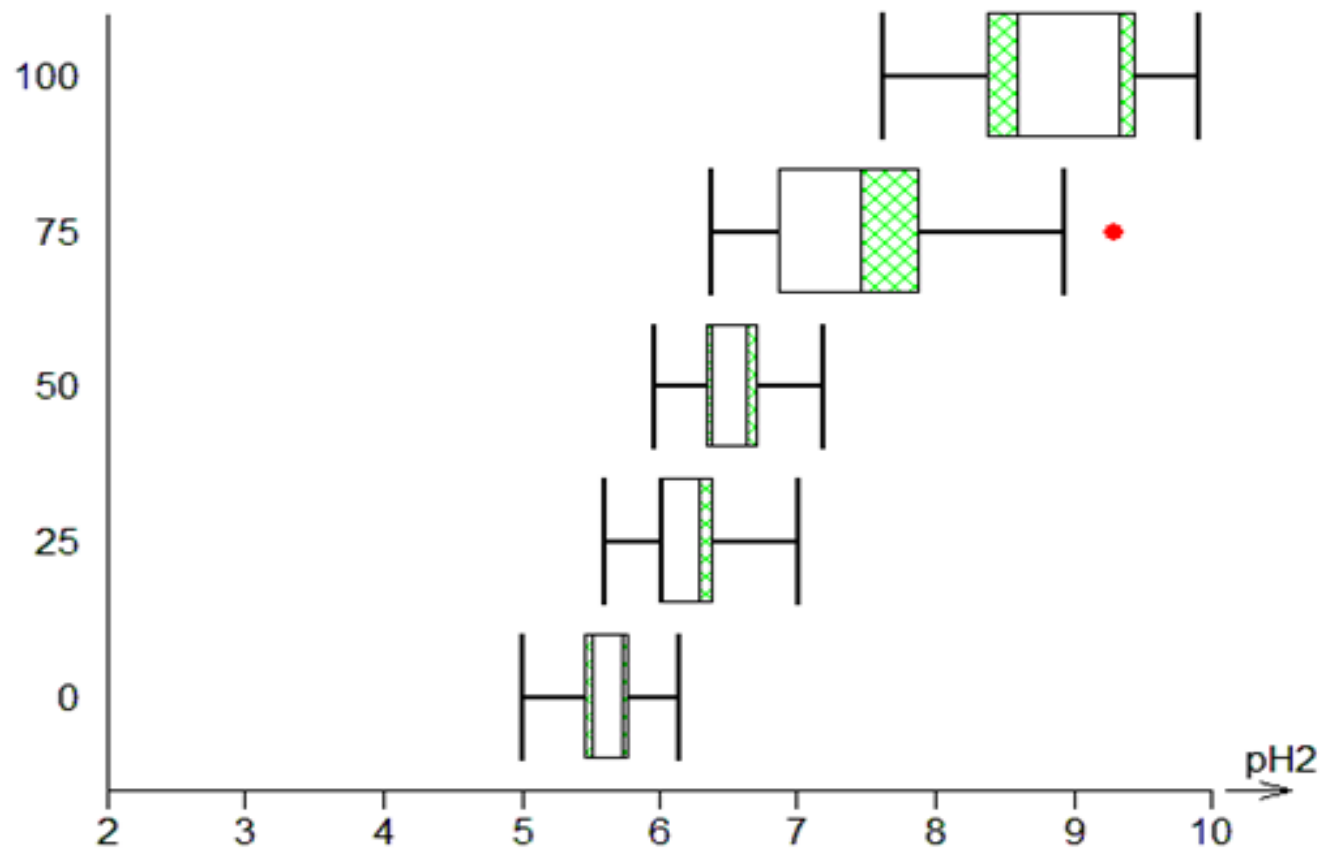
Graf 6: Vplyv obsahu MCC na parameter $1/t_3$



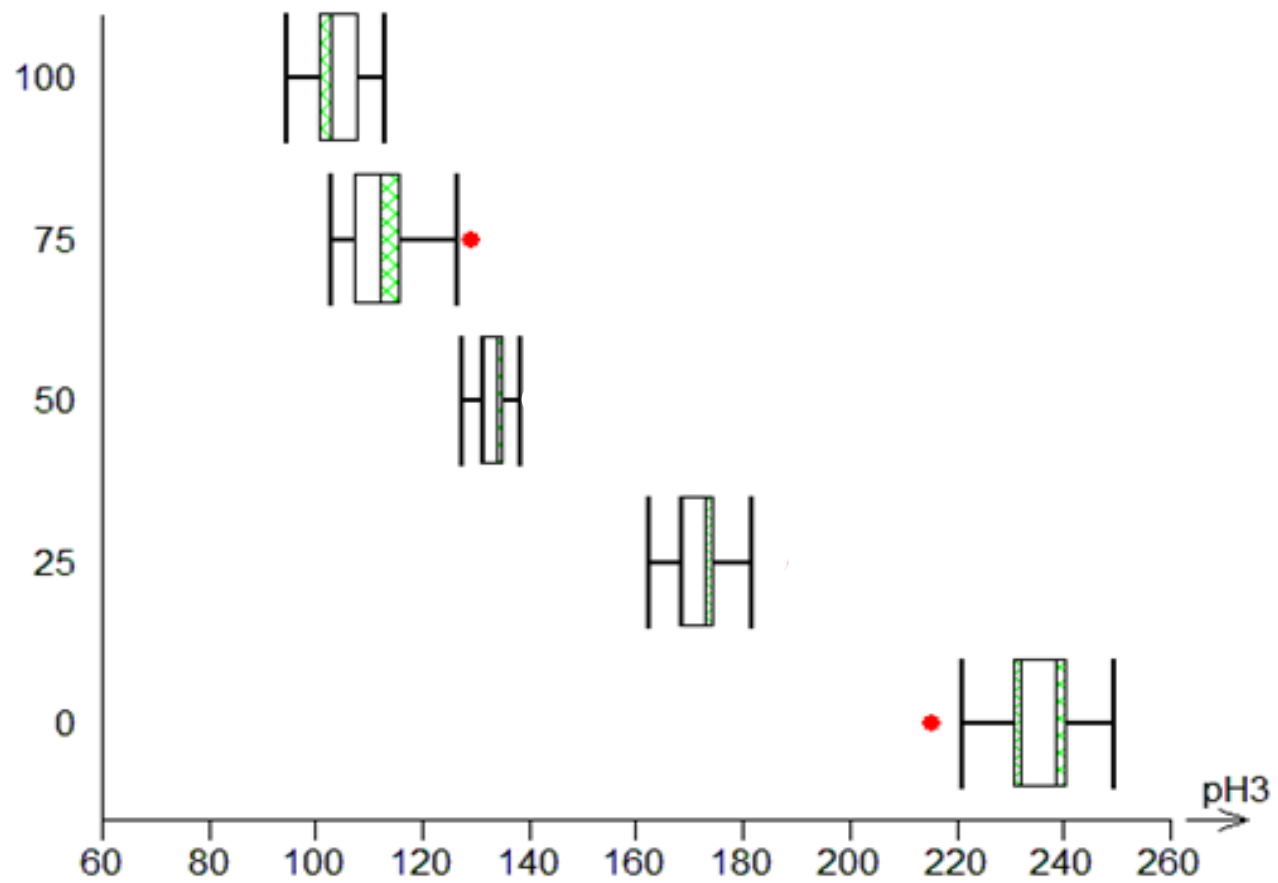
Graf 7: Vplyv obsahu MCC na parameter pH_1



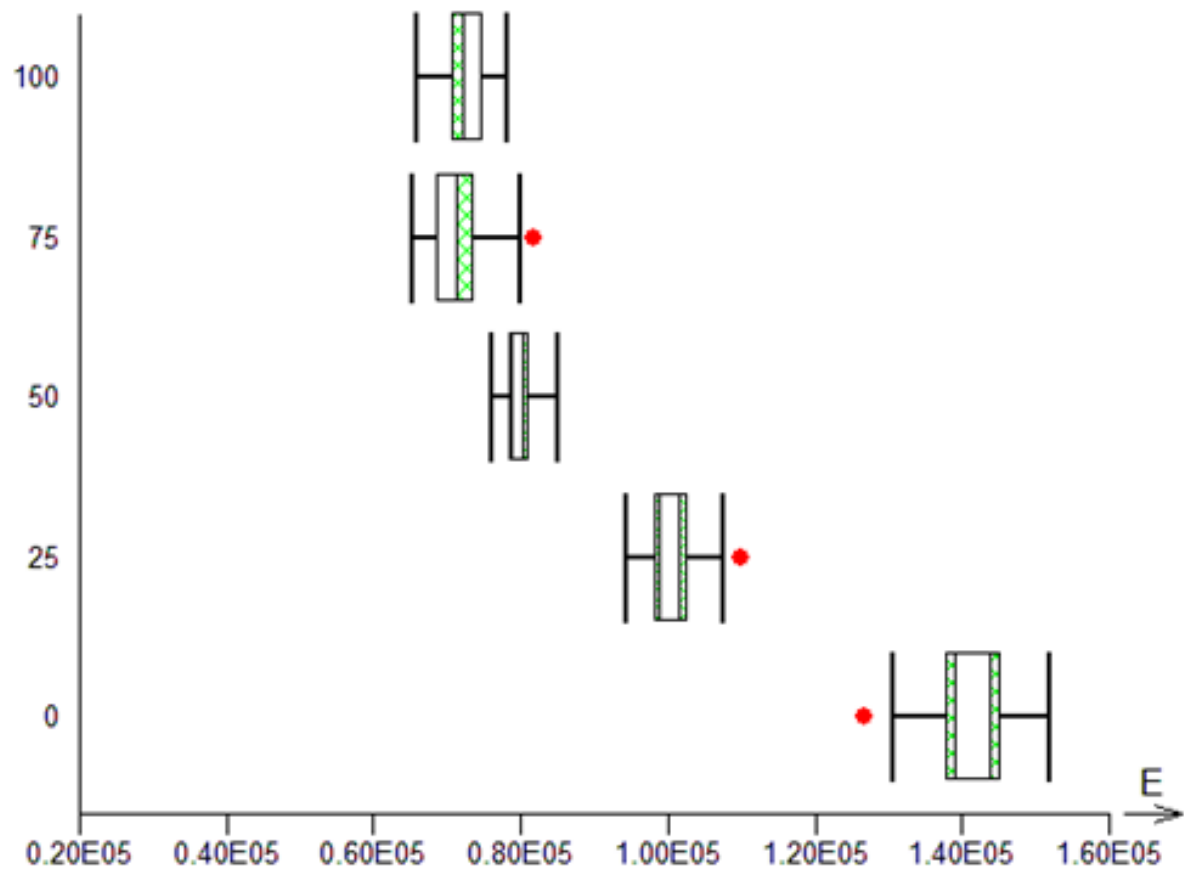
Graf 8: Vplyv obsahu MCC na parameter pH₂



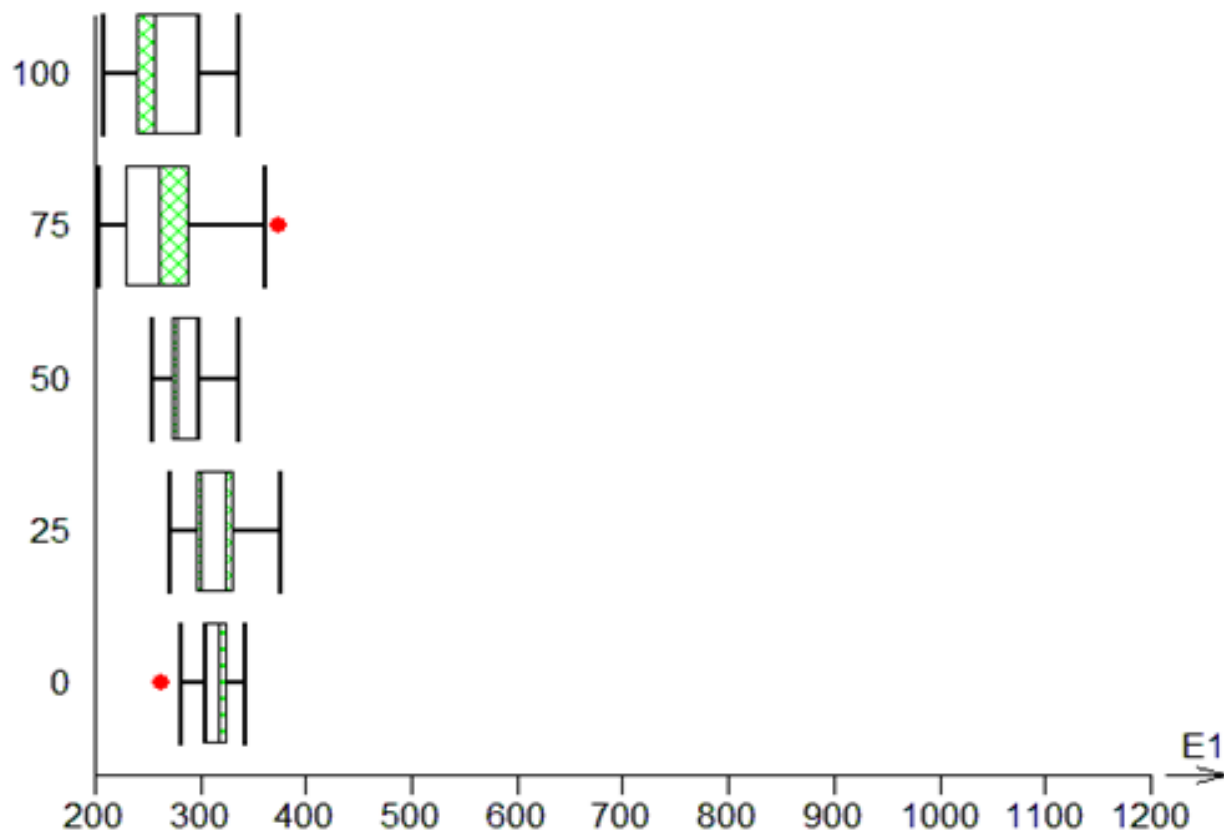
Graf 9: Vplyv obsahu MCC na parameter pH₃



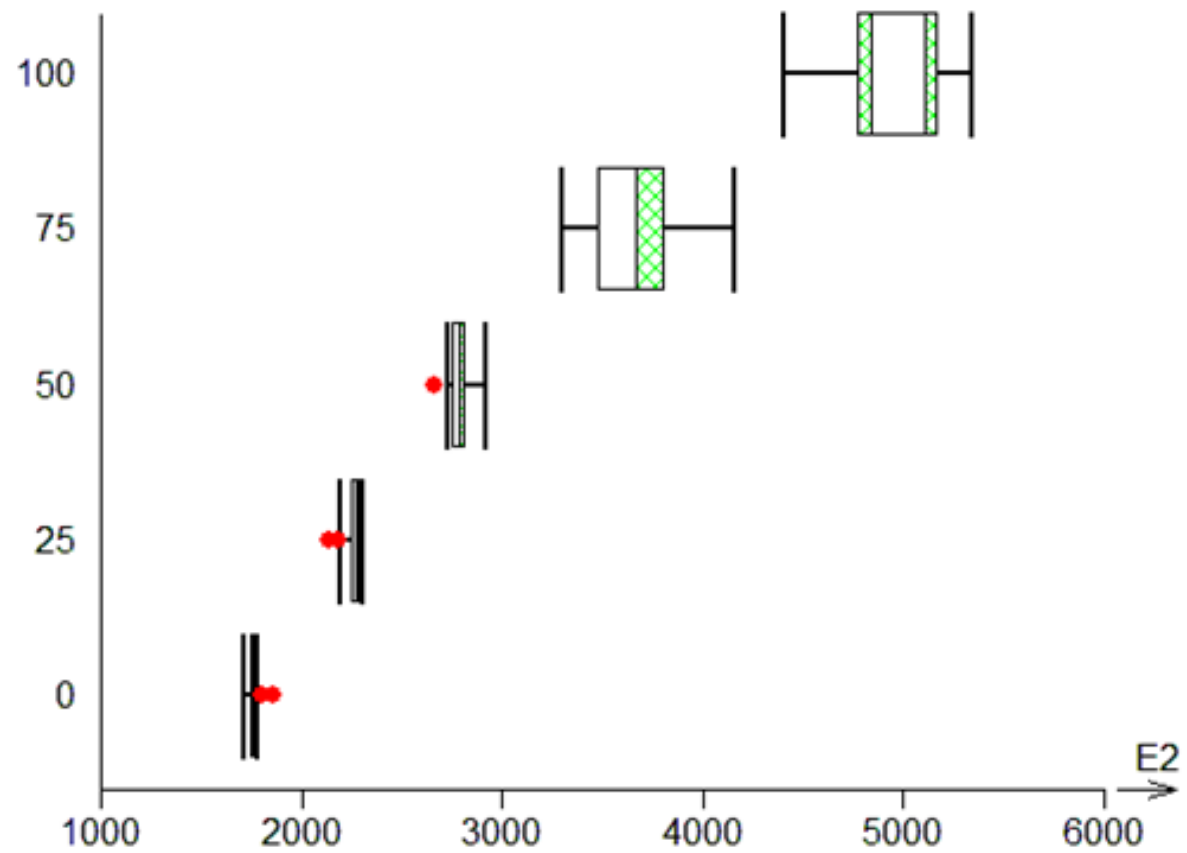
Graf 10: Vplyv obsahu MCC na parameter E



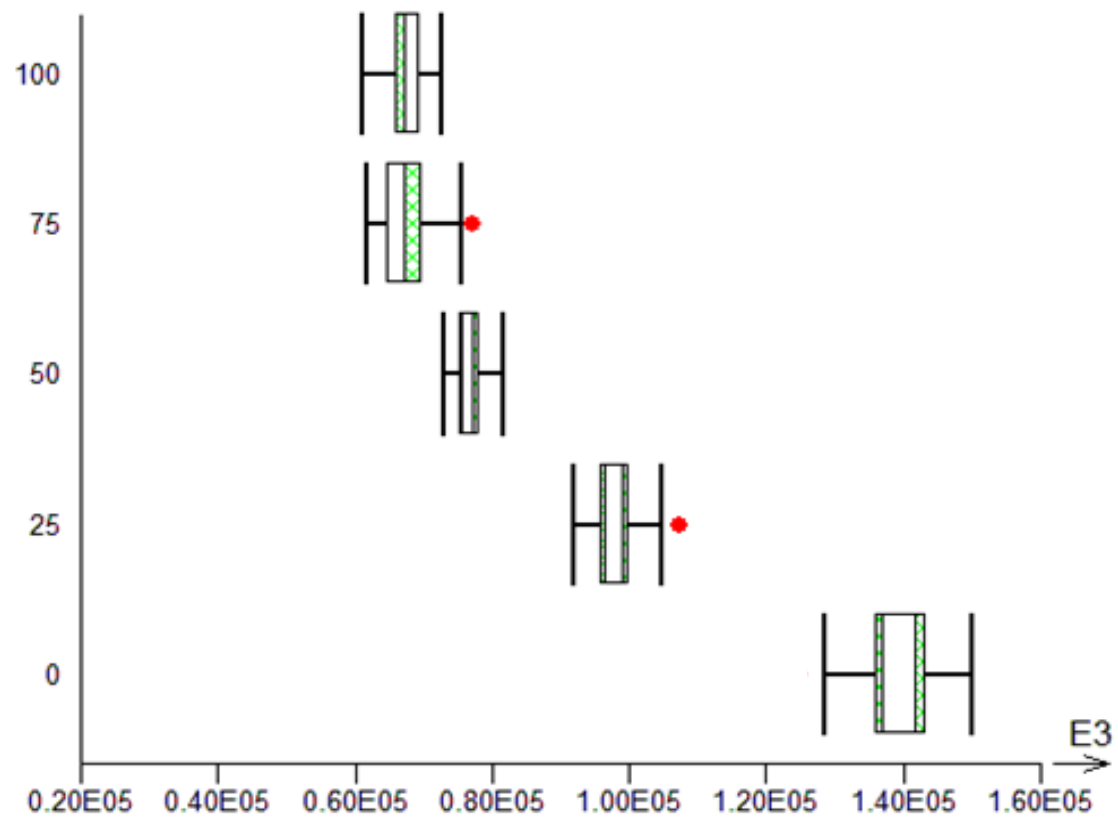
Graf 11: Vplyv obsahu MCC na parameter E_1



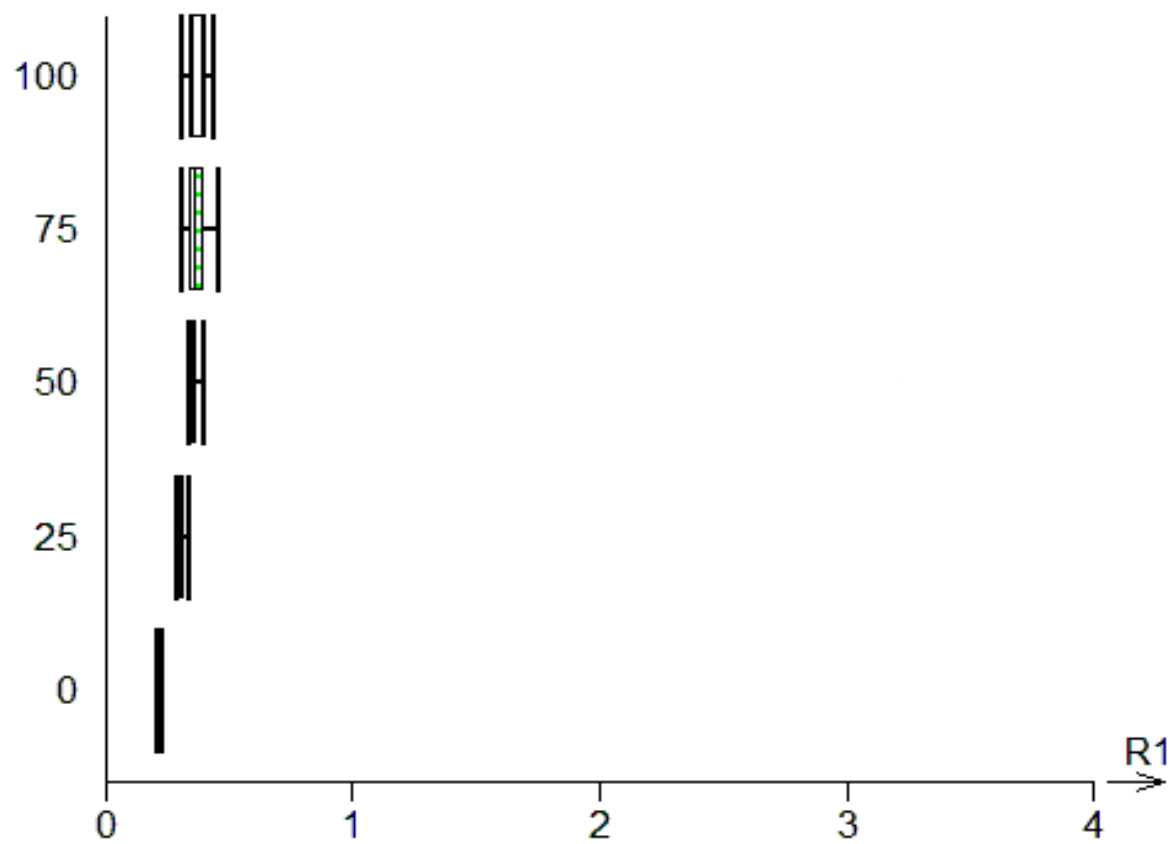
Graf 12: Vplyv obsahu MCC na parameter E_2



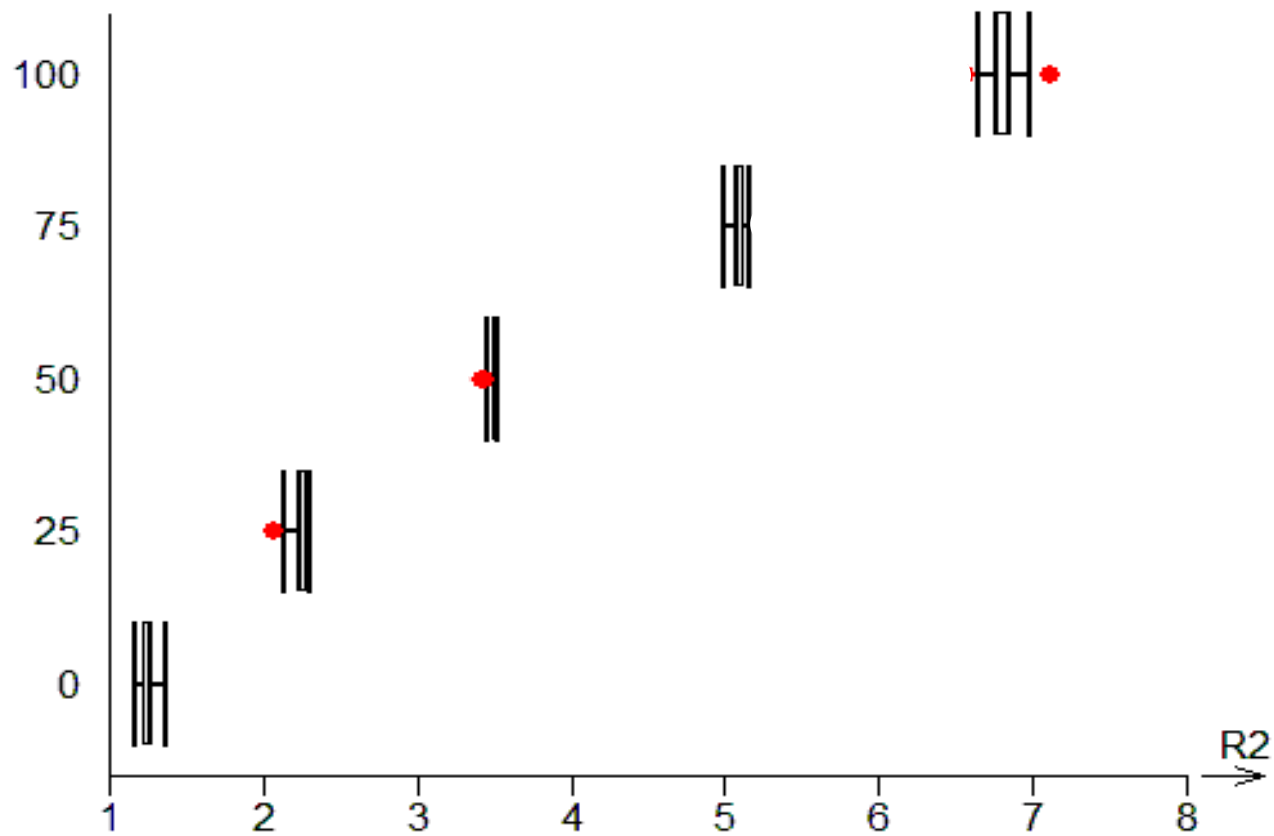
Graf 13: Vplyv obsahu MCC na parameter E_3



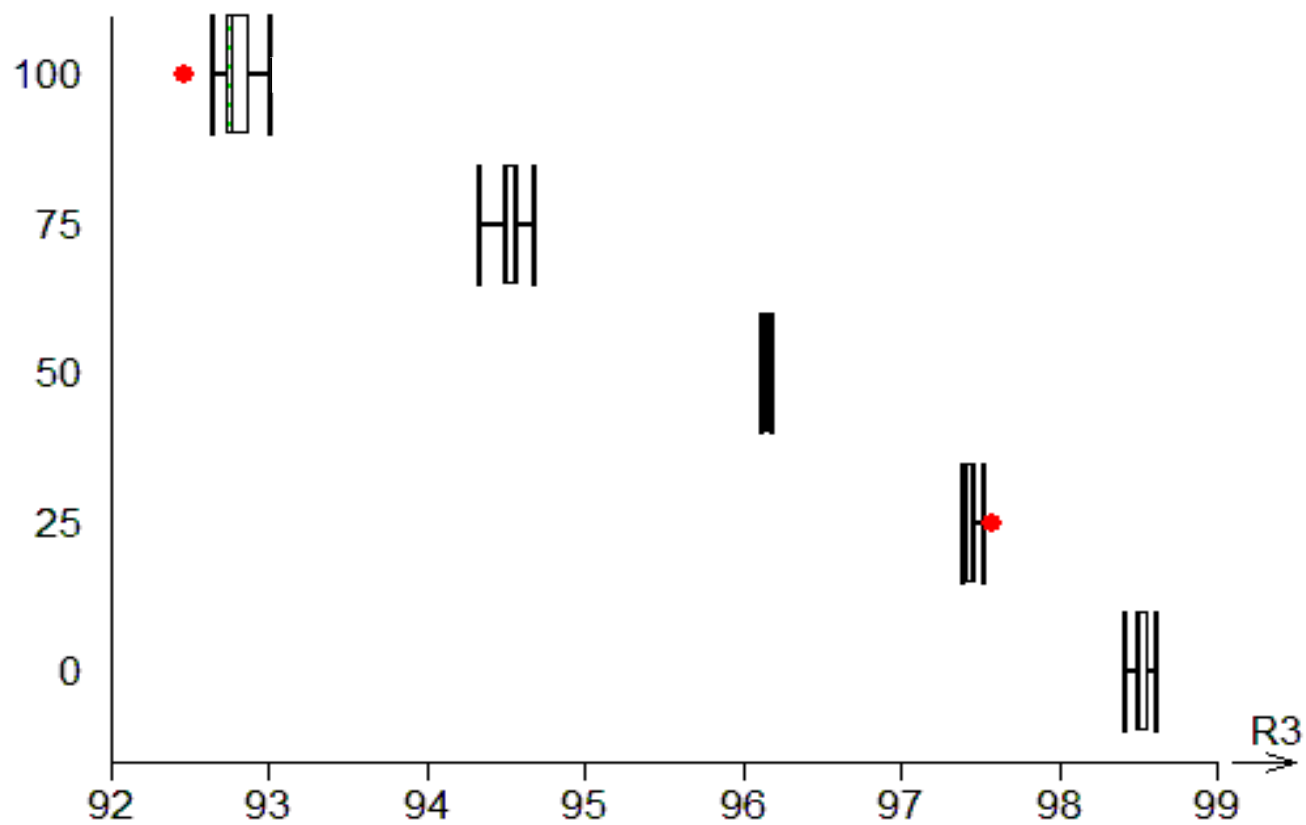
Graf 14: Vplyv obsahu MCC na parameter R_1



Graf 15: Vplyv obsahu MCC na parameter R_2



Graf 16: Vplyv obsahu MCC na parameter R_3



6 Diskusia

V tejto diplomovej práci boli študované tabletoviny, ktoré obsahovali mikrokryštalickú celulózu (MCC) a ibuprofen v pomere 100:0, 75:25, 50:50, 25:75 a 0:100.

U týchto zmesí tabletovín bola sledovaná sypná hustota, hustota po zotrasení, Index stlačiteľnosti a Hausnerov pomer a tokové vlastnosti. Samotná MCC mala nepravidelné častice, ktoré sa javili ako rozdrobené, nemala teda štandardné vlastnosti. Ako liečivá látka bol použitý ibuprofen.

Pri hodnotení sypnej hustoty sa hodnoty daných veličín s klesajúcim množstvom MCC zvyšovali. Naproti tomu tokové vlastnosti sa s klesajúcim množstvom MCC znižovali a samotná liečivá látka mala tokové vlastnosti najhoršie.

6.1 Správanie mikrokryštalickej celulózy a ibuprofenu behom lisovacieho procesu

Správanie MCC behom lisovacieho procesu bolo štandardné, nevykazovalo odchýlky oproti štandardnému správaniu. Správanie ibuprofenu bolo mierne neštandardné.

6.2 Fáza predlisovania tabletovín

Fáza predlisovania tabletoviny je prvou fázou lisovania. Behom tohto procesu sa vytláča vzduch medzi časticami (interpartikulárny vzduch). Častice sa dostávajú bližšie k sebe a vo väčšej blízkosti sú aj ich povrchy. Dochádza tiež k nepatrnému pohybu častíc behom ich preusporiadávania. Z výsledkov vyplýva, že so znižujúcim sa množstvom MCC sa zvyšoval parameter a_1 . Znamená to teda, že u liečivej látky alebo zmesi s obsahom liečivej látky tabletovina po nasypaní do matrice obsahovala viac interpartikulárneho vzduchu. Zároveň sa mierne zvyšuje aj parameter E_1 . Na parametre $1/t_1$ a pH_1 nemá zloženie tabletoviny veľký vplyv.

6.3 Fáza elastickej deformácie

V tejto fáze dochádza k zmenšovaniu objemu jednotlivých častíc. Avšak pri poklese lisovacieho tlaku sa tieto častice vracajú do pôvodného usporiadania. So znižovaním množstva liečivej látky v tabletovine sa znižovala redukcia objemu. Súčasne sa znižovala aj spotrebovaná energia. Naopak zvyšovala sa rýchlosť redukcie $1/t_2$ a znižoval sa parameter pH_2 . Získané výsledky o vplyve úbytku MCC na parameter a_2 je možné vysvetliť vytláčaním intrapartikulárneho vzduchu z povrchu častíc MCC.

S poklesom častíc MCC teda klesá parameter a_2 a súčasne sa znižuje aj spotrebovaná energia E_2 .

6.4 Fáza plastickej deformácie

Poslednou fázou lisovania je fáza plastickej deformácie častíc. Teraz tabletovina neobsahuje už nijaký interpartikulárny a ani intrapartikulárny vzduch. Častice sú stlačené elasticky. Pri zvyšovaní lisovacej sily častice začínajú vzájomne interagovať. Výsledkom tohto procesu je plastická deformácia častíc a vznik väzieb, čo súvisí s vytvorením tablety.

So znižujúcim sa množstvom MCC od 100% k 75% dochádza k miernemu poklesu parametru a_3 a energie E_3 . Pri ďalšom poklese MCC od 75% k 0% dochádza k nárastu parametrov a_3 a E_3 . Podobná závislosť bola zistená aj pri hodnotení mechanickej odolnosti tabliet. S klesajúcim množstvom MCC rýchlosť objemovej redukcie klesala v celom rozsahu. Doposiaľ nepopísaná anomália bola zistená u zmesi 75% MCC. Samotná MCC má relatívne nízky parameter objemovej redukcie. Častice tejto pomocnej látky už neobsahujú intrapartikulárny vzduch, reťazce sa nachádzajú blízko seba, pridaním malého množstva energie dochádza k tvorbe väzieb. Tiež u tejto pomocnej látky bola zistená najväčšia mechanická odolnosť. Naproti tomu u kryštalickej liečivej látky dochádza behom plastickej deformácie k fragmentácii častíc, teda bola zistená veľká objemová redukcia a súčasne fragmentácia častíc pohltí veľké množstvo energie.

Záver

1. Hodnotenie tabletovín

S klesajúcim množstvom mikrokryštalickej celulózy sa zvyšovala sypná hustota a znižovala sa sypnosť. Na základe parametrov Indexu stlačiteľnosti a Hausnerovho pomeru môžeme hodnotiť MCC ako materiál so zlým charakterom toku a liečivú látku ibuprofen ako materiál s charakterom toku primeraným.

2. Fáza predlisovania

So znižujúcim sa množstvom MCC v tabletovine sa zvyšuje parameter a_1 a E_1 . Na parameter $1/t_1$ a pH_1 nemá zloženie tabletoviny podstatný vplyv.

3. Elastická deformácia

So znižujúcim sa množstvom MCC v tabletovine sa znižoval parameter a_2 a súčasne aj parameter E_2 . Znižovala sa objemová redukcia pH_2 a zvyšoval sa parameter $1/t_2$.

4. Plastická deformácia

Pri klesajúcom množstve MCC od 100% k 75% dochádza k poklesu parametru a_3 , energie E_3 . Mierne klesá $1/t_3$ a stúpa pH_3 . Pri znížení množstva MCC od 75% k 0% dochádza k zvyšovaniu parametru a_3 , E_3 , pH_3 a znižuje sa rýchlosť daného deja $1/t_3$. Uvedená závislosť bola rovnako potvrdená pri hodnotení mechanickej odolnosti tabliet.

Použitá literatura

- [1] Rowe, P.C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6. vydanie. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmacists Association, 2009, 888 s., ISBN (UK) 978 0 85369 792 3, ISBN (USA) 978 1 58212 135 2, s. 129-133.
- [2] Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009, 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994, s.2301-2303.
- [3] Rasenack, R., Müller, B.W.: *Ibuprofen crystals with optimized properties*. International Journal of Pharmaceutics, 2002, vol. 245, s. 9-24.
- [4] Chalabala, M. et al, *Technologie léků*. 2.vydání. Praha : Galén, 2001, s. 239-247.
- [5] Řehula, M. et al, *Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*, 1th ed., Nakladatelství Karolinum, Praha, CZ, 2009.
- [6] Rysl, T., Řehula, M., Adámek, R., Klemra, P.: *Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv*. Chemické listy, 2011, vol. 105, s. 634–639.
- [7] Denny, P.J.: *Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations*. Powder Technology, 2002, vol. 127, s. 162-172.
- [8] Sonnergaard, J.M.: *Investigation of new mathematical model for compression of pharmaceutical powders*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, vol.14, s.149-157.
- [9] Sonnergaard, J.M.: *A critical evaluation of the Heckel equation*. International Journal of Pharmaceutics, 1999, vol.193, s.63-71.
- [10] Hassanpour, A., Ghadiri, M.: *Distinct element analysis and experimental evaluation of the Heckel analysis of bulk powder compression*. Powder Technology, 2004, vol. 141, s. 251-261.

- [11] Çomoğlu, T.: *An overview of compaction equations*. International Journal of Pharmaceutics, 2007, vol. 36, s. 123-133.
- [12] Nordström, J., Welch, K., Frenning, G., Alderborn, G.: *On the physical interpretation of the Kawakita and Adams parameters derived from confined compression of granular solids*. Powder Technology, 2008, vol. 182, s. 424-435.
- [13] Mazel, V., Busignies, V., Duca, S., Leclerc, B., Tchoreloff, P.: *Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation*. International Journal of Pharmaceutics, vol.410, s.92-98.
- [14] Lin, Ch.-W., Cham, T.-M.: *Compression behaviour and tensile strength of head-treated of polyethylene glycols*. . International Journal of Pharmaceutics, 1995, vol. 118, s. 169-179.
- [15] Řehula, M., Rysl, T.: *Characterization of microcrystalline celluloses by means of the parameters of a three-exponential compression equation*. Česká a slovenská farmacie, 2008, 57, s. 165-169.
- [16] Sonnergaard, J.M.: *Impact of particle density and initial volume on mathematical compression models*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, vol. 11, s. 307-315.
- [17] Podczeck, F., Révész, P.: *Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders*. International Journal of Pharmaceutics, 1993, vol. 91, s.183-193.
- [18] Busignies, V., Mazel, V., Diarra, H., Tchoreloff, P.: *Prediction of the compressibility of complex mixtures of pharmaceutical powders*. International Journal of Pharmaceutics, 2012, vol. 436, s. 862-868.

- [19] Apeji, Y.E., Oyi, A.R. and Musa, H.: *Evaluation of the powder and compaction properties of microcrystalline starch (MCS) derived from Cassava (Manihot Esculenta Crantz) starch by enzymatic hydrolysis*. Journal of Pharmaceutical Research and Health Care, vol. 2, issue 4, s. 314-319.
- [20] Rasenack, N., Müller, B.W.: *Crystal habit and tableting behaviour*. International Journal of Pharmaceutics, 2002, vol. 244, s. 45-57.
- [21] Hasabi, Z.Ravazi, Hafizpur, H.R., Simchi, A.: *An investigation on the compressibility of alumino/nano-alumina composite powder prepared by blending and mechanical milling*. Materials Science and Engineering A, 2007, vol. 454-455, s. 89-98.
- [22] Ondrejček, P.: *Stanovení lisovatelnosti celulos*. Diplomová práce, 2009.
- [23] *Ibuprofen*. [on line]. [cit. 2013-5-6]. Dostupné na: <http://iaspub.epa.gov/tdb/pages/contaminant/contaminantOverview.do?contaminantId=10022>