

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

Vliv kyseliny acetylsalicylové na parametry
rovnice lisování

Effect of acetylsalicylic acid on the parameters of compression
equation

Diplomová práce

Hradec Králové 2013

Jakub Šmíd

Tímto bych chtěl poděkovat Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za ochotu při vedení mé diplomové práce, za cenné připomínky a všestrannou pomoc. Dále bych chtěl poděkovat Mgr. Pavlovi Ondrejčkovi za pomoc při realizaci mé práce.

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpal, řádně cituji. Práce nebyla využita pro získání jiného nebo stejného kvalifikačního titulu.

datum

podpis

Zadání práce

Pracovníci katedry farmaceutické technologie v Hradci Králové se již delší dobu zabývají hodnocením lisovacího procesu, který je neodmyslitelnou součástí při výrobě tablet. Jsou hodnoceny lisovací rovnice, energie lisování a viskoelasticita tablet.

Trojexponenciální rovnice lisování, která byla vyvinuta Doc. RNDr. Milanem Řehulou, CSc. na této katedře, byla navržena pro látky polymerní. Ty ve své struktuře obsahují jak interpartikulární, tak intrapartikulární póry. Během lisování tabletovin dochází nejprve k redukci pórů interpartikulárních, poté jsou redukovány intrapartikulární póry a v poslední fázi se redukuje tuhá látka bez pórů.

Tato práce využívala výše zmíněnou rovnici. Byl sledován vliv kyseliny acetylsalicylové a mikrokrystalické celulózy ve směsi o různém složení na parametry rovnice lisování. Tyto parametry byly vyhodnoceny a výsledky uvedeny v závěru.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Student: Jakub Šmíd

Školitel: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Vliv kyseliny acetylsalicylové na parametry rovnice lisování.

Proces lisování lze vyjádřit matematicky pomocí lisovacích rovnic. Je charakterizován jednotlivými parametry. Rovnice lisování vyjadřují závislost objemu, hustoty nebo výšky sloupce lisovaného materiálu na lisovacím tlaku.

V této práci se hodnotí parametry rovnic lisování a studují se fáze předlisování, fáze elastické deformace a fáze plastické deformace.

Tato diplomová práce se zabývá vlivem kyseliny acetylsalicylové na parametry rovnic lisování. Z pěti tabletovin byly lisovány tablety. Ty obsahovaly kyselinu acetylsalicylovou a mikrokrystalickou celulózu v poměrech 0:100, 25:75, 50:50, 75:25 a 100:0. Výsledky byly získány pomocí trojexponenciální rovnice. Vyhodnocení proběhlo pomocí krabicových diagramů.

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Student: Jakub Šmíd

Consultant: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Effect of acetylsalicylic acid on the parameters of compression equation

Compacting process can be expressed mathematically by compression equations.

It is characterized by various parameters. The compression equation expresses the dependence of the volume, density and height on compacting pressure.

This paper evaluates the parameters of the compaction equation and study pre-loading phase, the phase of elastic deformation and the phase of plastic deformation. This thesis examines effect of acetylsalicylic acid on the parameters of compaction equation. Tablets were compressed from five mixtures. Mixtures contained acetylsalicylic acid and microcrystalline cellulose in different ratios 0:100, 25:75, 50:50, 75:25 and 0:100. The results were obtained using the three-exponential equation. Evaluation was carried out by using box plots.

Obsah

1. Úvod	8
2. Teoretická část	10
2.1. Charakterizace surovin	11
2.1.1. Charakterizace mikrokrystalické celulózy	11
2.1.2. Charakterizace kyseliny acetylsalicylové	13
2.2. Rovnice lisování	14
2.2.1. Rovnice podle Heckela.....	14
2.2.2. Rovnice podle Walkera	16
2.2.3. Rovnice podle Kawakity	16
2.2.4. Rovnice podle Cooper – Eatona.....	18
2.2.5. Trojexponenciální rovnice.....	19
2.2.6. Ostatní rovnice	20
3. Experimentální část.....	22
3.1. Použité suroviny	23
3.2. Použité přístroje, zařízení a software	23
3.3. Postup práce	25
3.3.1. Příprava tabletovin	25
3.3.2. Příprava tablet.....	26
3.3.3. Výpočet parametrů rovnice lisování.....	26
3.3.4. Statistické zpracování dat	27
4. Tabulky a grafy	28
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům	29
4.2. Tabulky	31
4.3. Grafy.....	44
5. Diskuse	60
5.1. Fáze předlisování tabletovin	61
5.2. Fáze elastické deformace	61
5.3. Fáze plastické deformace	62
6. Závěr.....	63
7. Literatura.....	65

1. Úvod

Tablety jsou stále velice rozšířenou a často užívanou lékovou formou, ať už díky jednoduché výrobě, nízké ceně, pohodlnému podání pacientovi, přesnému dávkování a vynikající stabilitě. Výhodou je množství modifikací, např. tablety obalené, enterosolventní, šumivé, s řízeným uvolňováním atd. Ve farmacii je preferovaná metoda výroby tablet přímým lisováním. Jedná se o proces, při kterém se tabletovina volně vsypaná do matrice zhutní působením tlaku a vzniká pevný výlisek požadovaného tvaru.

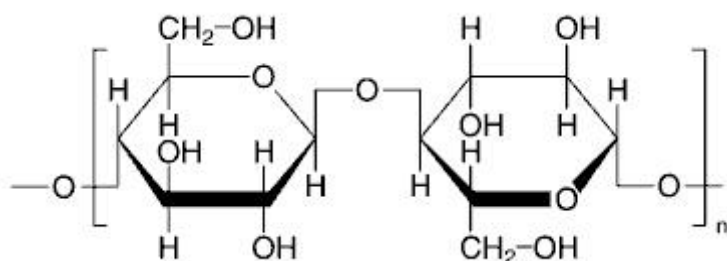
Jelikož se farmaceutický průmysl rozvíjí poměrně rychle a jsou neustále vyvíjeny nové léčivé přípravky, je třeba tyto přípravky zdlouhavě a nákladně testovat. Takový vývoj je zbytečně neekonomický, ke zlepšení mohou přispět nové metody s využitím matematických modelů lisovacího procesu. Mezi tyto metody patří hodnocení tabletovin pomocí viskoelastických parametrů a hodnocení parametrů rovnic lisování. Právě parametrům rovnic lisování se věnuje tato diplomová práce. Zkoumalo se, jak obsah léčivé látky v tabletě ovlivnil tyto parametry.

2. Teoretická část

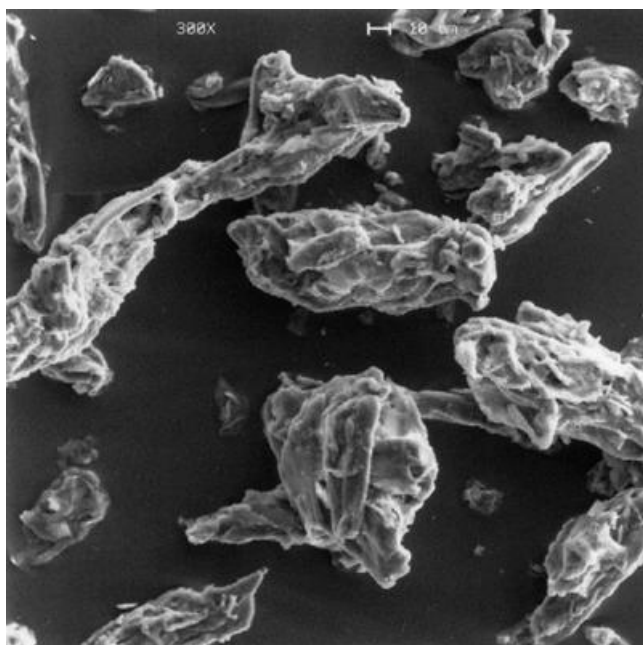
2.1. Charakterizace surovin

2.1.1. Charakterizace mikrokrytalické celulózy

Mikrokrytalická celulóza (synonyma Avicel PH, Cephhere, Ceolus, Emcocel, Fibrocel...)



Obr. 1: Strukturní vzorec celulózy ¹⁸⁾



Obr. 2: Mikroskopický snímek mikrokrytalické celulózy, 300x zvětšeno ¹⁾

Vlastnosti

Mikrokrytalická celulóza je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza. ²⁾ Je k dostání jako bílý krystalický prášek složený z porózních částic, bez chuti a zápachu. Komerčně dostupné druhy mají odlišnou velikost částic a obsah vlhkosti, tudíž i odlišné vlastnosti a užití. Obsahuje cca 220 glukózových jednotek.

Molekulová hmotnost je kolem 36 000. Mikrokrytalická celulóza je inkompatibilní se silně oxidačními činidly. Pro svou hygroskopicitu je nutné ji uchovávat v dobře uzavřených nádobách na suchém a chladném místě. Je považována za relativně netoxickou a nedráždivou, větší množství může po požití vyvolat laxativní účinky, což by při použití jako pomocná látka v léčivých přípravcích nemělo činit problém.

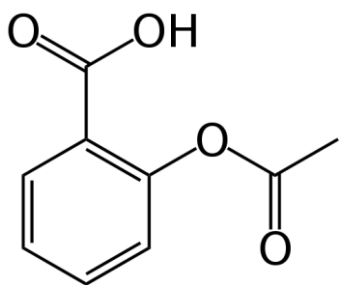
Použití

Je široce používaná ve farmacii, uplatnění nalézá jako suché a vlhké pojivo. V tabletách se používá při vlhké granulaci i přímém lisování, kapilárním mechanismem usnadňuje průnik kapalin a tím zrychluje rozpad výlisku. Má také lubrikační a desintegrační vlastnosti, kterých se využívá při tabletování.

Výroba

Vyrábí se kontrolovanou hydrolýzou ředěnými minerálními kyselinami z α -celulózy, která se získává jako buničina z vláknitých rostlinných materiálů. Po hydrolýze následuje čištění filtrací a vzniklá vodnatá kaše je za pomoci rozprašování (sprejového sušení)³⁾ převedena na suché částice, které jsou velmi pórovité, s velkým povrchem ($130\text{-}270\text{ m}^2\text{g}^{-1}$) způsobeným nahodile seskupenými vláknitými mikrokrystaly. Typická velikost se pohybuje mezi $20\text{-}200\text{ }\mu\text{m}$.

2.1.2. Charakterizace kyseliny acetylsalicylové



Obr. 3: Strukturní vzorec kyseliny acetylsalicylové ¹⁹⁾

Vlastnosti

Kyselina acetylsalicylová je aromatická karboxylová kyselina, která se vyskytuje ve formě bílého nebo téměř bílého krystalického prášku či bezbarvých krystalů ⁴⁾. Ve vodě je těžce rozpustná, snadno v etanolu 96%. Teplota tání je okolo 143 °C.

Použití

Použití nachází jako analgetikum, antipyretikum a antiflogistikum. Malé dávky jsou nejčastější antiagregační léčbou používanou v prevenci kardiovaskulárních onemocnění ⁵⁾. Nežádoucí účinky vyplývají z blokády enzymu cyklooxygenázy – zažívací obtíže a riziko vzniku eroze až gastroduodenálních vředů.

Výroba

Syntéza kyseliny acetylsalicylové probíhá jako esterifikační reakce. Na kyselinu salicylovou se působí acetanhydridem, což způsobí chemickou reakci, při které se hydroxylová skupina kyseliny salicylové esterifikuje za vzniku kyseliny octové a acetylsalicylové.

2.2. Rovnice lisování

2.2.1. Rovnice podle Heckela

Heckelova rovnice je ve farmaceutickém průmyslu jedna z nepoužívanějších ⁶⁾. Obdobný typ rovnice byl poprvé navržen Shapirem v roce 1944 a nezávisle na něm Konopickým v roce 1948. Uvažovali nad tím, že se úbytek porozity řídí reakcí prvního řádu.

Heckel v roce 1961 našel empirický vztah mezi konstantou K a mezí skluzu u řady kovů.

$$K=1/3\sigma_0$$

σ_0mez kluzu studovaných materiálů

K.....nepřímo úměrná schopnost materiálu deformovat se plasticky

Heckel považoval lisovací proces analogický k reakci prvního řádu. Póry představovaly reaktanty a vylisovaný materiál produkt. ⁷⁾

Výsledné znění Heckelovy rovnice ⁶⁾:

$$\ln\left(\frac{V}{V - V_{MAX}}\right) = k_2 p + B_2$$

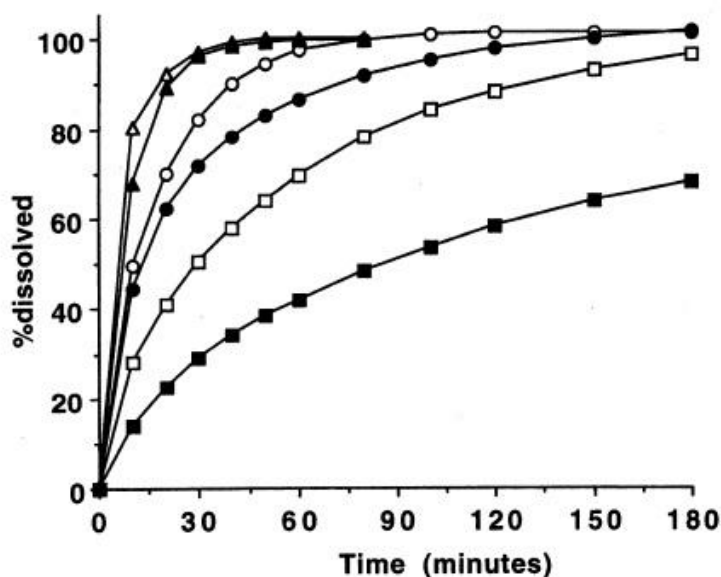
k_2 a B_2 jsou parametry charakterizující lisovací proces, k_2 je rychlostní konstanta vyjadřující rychlost redukce objemu tabletoviny ve fázi plastické deformace

Bhavesh S. Barot et al. ⁸⁾ se zabývali vylepšením lisovatelnosti hydrochloridu metforminu pomocí různých krystalizačních technik. Metformin HCl byl rozpuštěn v 50 ml vodného roztoku obsahujícího 0%, 1% nebo 2% polyvinylpyrrolidinu (PVP), ten sloužil jako inhibitor růstu krystalů. K roztokům léčiv bylo poté prudce přidáno 50ml acetonu vychlazeného na 3°C. Výsledné roztoky byly důkladně promíchány po dobu 15 minut pomocí magnetického míchadla a udržovány v ledové lázni po různě dlouhé doby (krystalizační časy 1, 2,5 a 4 hodiny). Po dosažení požadovaného času následovala filtrace a sušení krystalů v troubě při 45°C. Vysušené krystaly se zvážily k výpočtu % výtěžku.

Metformin vykrytalizovaný v přítomnosti 2% PVP s krystalizačním časem 4h (CryMet) vykazoval impozantní zlepšení tokových vlastností, stlačitelnosti a

kompaktnosti ve srovnání s originálním nepozměněným metforminem (XMeT). Odvozené parametry lisování 'a', '1/b' a 'Py', získané pomocí Kawakitovy a Heckelovy rovnice byly 0,369, 15,34 a 198,54 MPa pro XMet a 0,249, 11,05 a 143,33 Mpa pro CryMet. Vyhodnocení vzorků tedy ukázalo horší stlačitelnost u XMet , zatímco CryMet byl přímo lisovatelný. Dále byly provedeny testy DSC a FTIR, které prokázaly, že částice Crymet neprodělaly chemickou modifikaci během krystalizace.

*Tatsuya Suzuki a Hiroaki Nakagami*⁹⁾ ve své práci popisují, jaký má krystalinita vliv na lisování a disoluci tablet a pomocí Heckelovy rovnice byly vypočteny dva parametry týkající se lisovatelnosti, hodnota B a 1/K. Tablety byly lisovány z Avicelu PH, který byl nejprve umletý ve vibračním tyčovém mlýnu po dobu 2-30 minut, a poté přesátý přes síto 106 μ m. Tímto klesla krystalinita z 65,5% až na 12,1%. Následně byly pomocí přístroje Autograph AG5000B vylisovány tablety o průměru 8mm, hmotnosti 200mg a použitím tlaku 155,6MPa. Pro zkoušku na disoluci byla lisována směs s léčivem v poměru paracetamol-Avicel 10:90. Výsledky disoluce ukázaly zajímavý jev. Pokud byl stupeň krystalinity Avicelu v rozmezí 65,5-37,6%, byla disoluce paracetamolu snížena. Naopak rychlejší disoluce se dosáhlo, pokud bylo rozmezí krystalinity Avicelu mezi 25,8 a 12,1%.



Obr. 4.: Disoluční profily paracetamolu z tablet obsahujících Avicel s různým stupněm krystalinity. Krystalinita Avicelu v tabletách: (●)54,6% (□)48,2% (■)37,6% (Δ)25,8% (▲)12,1%

2.2.2. Rovnice podle Walkera

Rovnice lisování dle Walkera patří k nejstarším. Je založena na předpokladu, že je rychlost změny tlaku s ohledem na objem přímo úměrná použitému tlaku¹⁰). Její tvar je:

$$100 \cdot \left(\frac{V'}{V_0} \right) = -W \log P + c$$

$$100 \cdot V = -W \log P + c$$

V_0 vyjadřuje objem při nulové porozitě

V' je objem při tlaku P

$V'/V_0 = V = 1/D$ je relativní objem

W je koeficient stlačitelnosti, který je považován za měřítko nevratné stlačitelnosti výlisku. Vyjadřuje procentuální změnu objemu materiálu.

c je konstant

2.2.3. Rovnice podle Kawakity

Tato rovnice byla prosazována obzvláště japonskými pracovníky od roku 1960⁶).

Rovnice má tvar:

$$\frac{P_a}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P_a}{a}$$

kde C je relativní úbytek objemu tj,

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

a a b jsou konstanty.

Lze dokázat, že konstanta a je úměrná hodnotě počáteční porozity. V praxi bylo zjištěno, že její derivovaná hodnota příliš nesouhlasí s naměřenou hodnotou, kvůli časté nelinearitě v grafickém znázornění. Konstanta b je převrácená hodnota tlaku, ale obecně neexistuje korelace mezi její hodnotou a jakoukoliv mechanickou vlastností použitých částic. Ačkoliv některá Kawakitova grafická znázornění mohou být přímočará skrze celé spektrum tlaků, přes které procházejí, řada z nich při nízkém tlaku končí.

Kawakita a Ludde uvedli, že se tato rovnice nejvíce hodí pro měkké a kypré farmaceutické práškové materiály. Dále uvedli, že zvláštní pozornost musí být věnována měření počátečního objemu V_0 .

V dnešní době je všeobecně přijato, že se Kawakitova rovnice hodí nejvíce pro užití při nízkém lisovacím tlaku vysoce porózních materiálů.

*Fridrun Podczeck a Monica Sharma*¹¹⁾ z University of London studovali vliv velikosti a tvaru částic práškových směsí na maximální objemovou redukci za použití Kawakitovy rovnice. Z materiálů použili tři druhy mikrokrystalické celulózy: Avicel PH 102, PH 105 a Emcocel. Dále laktózu monohydrát, práškovanou celulózu Elcema G250 a kyselinu acetylsalicylovou. Byla provedena síťová analýza velikosti částic pomocí sít o velikosti ok 500, 250, 125, 90 a 38 μ m a mikroskopická analýza tvaru částic. Avicel PH 105 a Emcocel měl částice vláknitého tvaru, zatímco Avicel PH 102 tvořil velké, sférické aglomeráty. Tvar laktózy byl hranatý, Elcema sférická a kyselina acetylsalicylová jehličkového tvaru. Směs, která se vytvořila ze 75 g prášku a byla mísená 10 minut, obsahovala jeden druh mikrokrystalické celulózy a jednu velikostní frakci laktózy, celulózy nebo kyseliny. Směsi byly poté přesypány do odměrného válce a podrobeny zkoušce na setřesnou hustotu. Bylo zjištěno, že ani po 50.000 sklepnutích pokles objemu neustal. Z tohoto důvodu byla Kawakitova konstanta a vypočtena na základě

poklesu funkce objemové redukce z rovnice $\frac{N}{c} = \frac{1}{ab} + \frac{1}{a} N$, kde a a b jsou

konstanty charakterizující prášek, N je počet sklepnutí, c je objemová redukce po N sklepnutích.

Zatímco částice hranatého tvaru zlepšily zhuštění mikrokrystalické celulózy, přidání sférických a jehličkovitých částic způsobilo nižší hodnoty konstanty a pro ekvivalentní koncentrace. Čím menší velikost částic použitého komponentu, tím vyšší byla hodnota konstanty a .

*Vincent Mazel et al.*¹²⁾ zkoumali, zdali je možné aplikovat Kawakitovu rovnici na binární směsi po předchozím zkoumání jednotlivých složek zvlášť. Jako surovinu zvolili mikrokrystalickou celulózu a L-alanin. Jsou to plastické materiály, liší se však úbytkem porozity při zatížení tlakem. Mimoto se tablety vylisované z těchto materiálů odlišují drtící silou, L-alanin má mnohem menší soudržnost v tabletě. Aby předešli vlivu velikosti částic na studii, oba materiály nejprve přešly přes síto 125-315 μ m. Byly lisovány tablety cylindrického tvaru s přídavkem

stearanu hořečnatého jako kluzné látky v množství 0,5% (w/w). Matrice měla objem 1cm³ a plnili ji ručně. Použitý tlak byl 40 a 200MPa. Objemová redukce, jako funkce lisovacího tlaku, byla získána během lisovacího procesu a po elastické regeneraci tablet. Shoda mezi experimentálními a předpovězenými daty ukázala, že Kawakitův model byl vhodný k predikci objemové redukce mikrokrytalické celulózy a L-alaninu v jejich směsi z údajů jednotlivých komponent.

2.2.4. Rovnice podle Cooper – Eatona

Zhodnotit vliv mikrokrytalické celulózy ve směsi s ibuprofenem na lisovatelnost a disoluci se stalo předmětem zájmu pro *Subrata Mallicka, Saroje K. Pradhana a Rajarama Mohapatra* ¹³⁾ ze Siksha 'O' University, Indie. Jelikož je ibuprofen špatně rozpustný a lisovatelný, nehodí se příliš pro přímé lisování. Proto do směsi přidali mikrokrytalickou celulózu (Avicel PH 101) a koloidní oxid křemičitý (Aerosil), který slouží jako kluzná pomocná látka. Výsledné chování při lisování poté vyhodnotili pomocí rovnice Coopera-Eatona. Tato rovnice je biexponenciální a popisuje lisovací proces prášků jako funkci aplikovaného tlaku. Rovnice má tvar:

$$\frac{1/R_0 - 1/R}{1/R_0 - 1} = a \exp\left(\frac{-K_a}{P}\right) + b \exp\left(\frac{-K_b}{P}\right)$$

R₀-relativní hustota při nulovém tlaku

R-relativní hustota při tlaku P

a,b-konstanty

K_a, K_b-rozsah tlaku, při kterém dojde k příslušnému zhutnění

Aerosil použili do směsi ibuprofenu a Avicelu tak, aby jeho obsah tvořil 1, 2, 5 a 10%. Směs poté mleli po dobu jedné hodiny při 100 otáčkách za minutu. Lisování probíhalo na hydraulickém lisu na pelety (Kimaya Engineers) při tlaku 24,5-294,2MPa, matrice měla průměr 10mm, navážené množství 400mg bylo do matrice vsypáno ručně. Z výsledků vyplývá, že přidání aerosilu a Avicelu mělo pozitivní důsledky jak na proces lisování, tak se zlepšila disoluce ibuprofenu v porovnání s nemletým krystalickým léčivem.

Subrata Mallick et al. ¹⁴⁾ v další práci studovali, jaký vliv na přeskupení částic, lisování a disoluci má disperze ibuprofenu, který byl před smísením s pomocnými látkami roztaven. Kluznost Avicelu PH 101 zvýšili přidávkem

Aerosilu 200 v množství 1%, 2%, 5% a 10% prostým smísením pomocí třenky s těrku. Takto vzniklé směsi pojmenovali Smcc₁, Smcc₂, Smcc₅ a Smcc₁₀. Poté v inkubátoru při 80°C roztavili 5g ibuprofenu, se kterým každou silikonovanou směs smísili, promísili v homogenní hmotu a nechali při laboratorní teplotě vychladnout. Následně byla směs protlačena přes síto o velikosti ok 595 μm. Takto vznikly 4 vzorky, pojmenované lbsmd₁, lbsmd₂, lbsmd₅ a lbsmd₁₀. Lisování probíhalo stejným způsobem jako u předchozí studie. Z výsledků vyplývá, že zvýšené zhutnění při lisování může být dosaženo, pokud použijeme roztátou disperzi ibuprofenu a kluznost mikrokrytalické celulózy zvýšíme přidávkem oxidu křemičitého, narozdíl od ibuprofenu samotného. Tímto způsobem je možné zpracovat ibuprofen do tablet způsobem přímého lisování, což u krystalického léčiva bylo značně obtížné.

2.2.5. Trojexponenciální rovnice

Tato rovnice ¹⁵⁾ byla vyvinuta v Hradci Králové na Katedře farmaceutické technologie. Oproti rovnici podle Coopera a Eatona, která je dvouexponenciální a sloužila primárně pro hodnocení keramických materiálů, je trojexponenciální rovnice pro farmaceutické materiály a polymerní látky vhodnější.

Rovnice má následující tvar:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{p^1} P} + A_2 e^{-\frac{1}{p^2} P} + A_3 e^{-\frac{1}{p^3} P} + \frac{V_\infty}{V_0}$$

kde V je objem tabletoviny při daném lisovacím tlaku, V_0 objem tabletoviny volně nasypané bez působení tlaku, V_∞ vyjadřuje objem vylisku při nekonečném lisovacím tlaku. Parametr A_1 znázorňuje redukci interpartikulárních pórů, parametr A_2 redukci pórů uvnitř částic a parametr A_3 redukci tuhé látky bez pórů. Rychlostní konstanty redukci objemů jsou vyjádřeny jako $1/P_{1,2,3}$.

T. Rysl, M. Řehula et al. ¹⁴⁾ hodnotili pomocí nově navržené trojexponenciální rovnice tři plniva pro přímé lisování. Použitými pomocnými látkami byla mikrokrytalická celulóza Avicel PH 102, prášková celulóza Vitacel A 300 a hydroxypropylmetylcelulóza Hydromellose E3. Tablety o průměru 13 mm a

hmotnosti 500 mg lisovali v lisovacím přípravku Adamus v přístroji pro zkoušení pevnosti materiálů v tahu a tlaku T1-FRO při padesáti lisovacích tlacích od 0,377 MPa až do 301,358 MPa. U každé lisovací síly hodnotili 20 tablet. Z testovaných plniv se jeví jako nejlépe lisovatelná mikrokrystalická celulóza. Toto plnivo mělo nejvyšší obsah pórů mezi částicemi, ve fázích předlisování, elastické i plastické deformace mělo nejnižší hodnoty energií E₃ a R₃. Vykázalo zároveň nejlepší lisovatelnost, jelikož mělo nejnižší hodnotu „poločasu lisování“ PH₃.

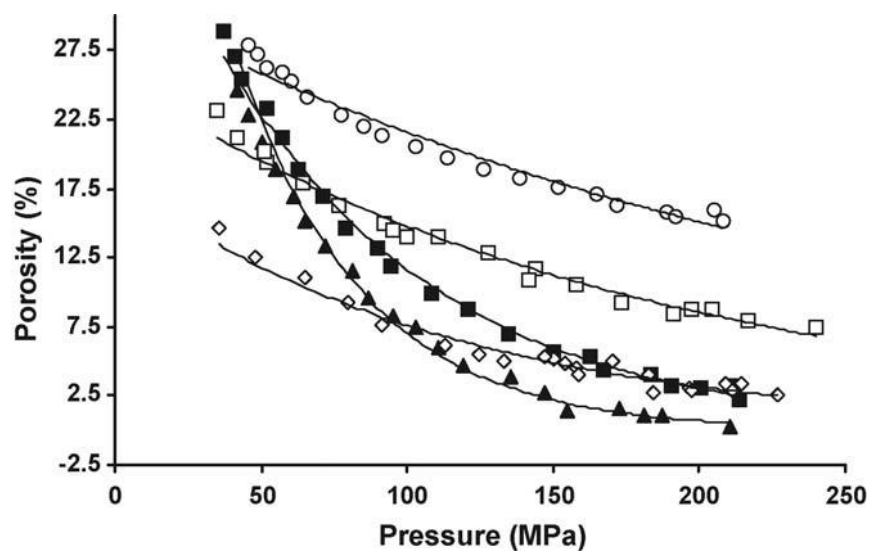
V další své práci *M. Řehula, T. Rysl*¹⁵⁾ porovnali mikrokrystalické celulózy pomocí parametrů trojexponenciální rovnice lisování. Použili Avicely PH 102, 103, 105 a 301 od výrobce FMC Corporation, Belgie. Tyto použité pomocné látky se liší svými vlastnostmi, např. obsahem vlhkosti, hustotou, velikostí a tvarem částic. Tablety o průměru 13mm a hmotnosti 500 mg připravili v lisovacím přípravku Adamus a pomocí zařízení na zkoušení materiálu v tahu a tlaku T1-FRO 50. Následně bylo provedeno hodnocení velikosti redukci A_R, velikosti energií E_A a půtlaků P_H. Výsledky práce ukazují, že při snižování velikosti částic Avicelu se snižuje i energie E_A, půtlaky P_H se naopak zvyšují.

2.2.6. Ostatní rovnice

*J. Zhao, H.M. Burt a R.A. Miller*¹⁷⁾ zkoumali lisovatelnost farmaceutických materiálů za pomoci Gurnhamovy rovnice. Používali přístroj manesty betapress a vylisovali při tlacích 50, 100, 150 a 200 Mpa 20 tablet od každého materiálu. Lisovali acetaminofen, Avicel PH 102, kukuřičný škrob, laktózu monohydrát a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého-emcompress. Dospěli k závěru, že při zhutnění prášku existuje nelineární vztah mezi porozitou a tlakem a zdá se, že tyto nelineární vztahy korespondují s exponenciálním vztahem předpokládaným rovnicí:

$$d\varepsilon = \frac{-cdP}{P}$$

Křivky pěti použitých materiálů v této studii se dají rozdělit na dvě skupiny. Křehké materiály (acetaminofen, laktóza a emcompress) měli podobný trend, zatímco tvárné materiály Avicel a kukuřičný škrob měli silnější tendenci měnit porozitu s tlakem.



Obr. 5: Závislost porozity na tlaku pro (◇)acetaminofen (○)emcompress (▲)kukuřičný škrob (■)Avicel (□)laktóza

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

Kyselina acetylsalicylová

Výrobce: Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Česká Republika

Šarže: 201041126

Atest: 0178/0411/538

Mikrokrystalická celulóza: Avicel® PH 102

Výrobce: FMC Europe N.V., Belgie

Šarže: 370212

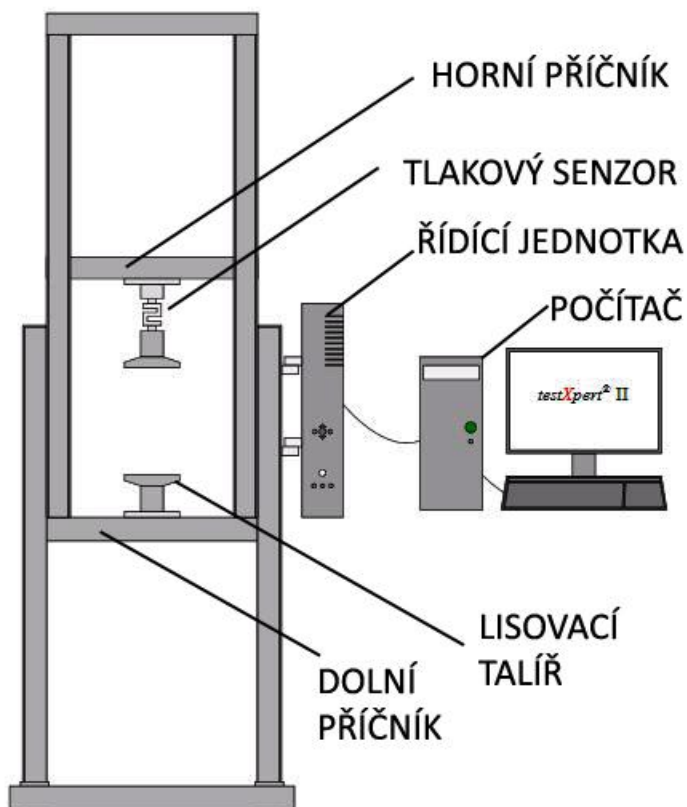
3.2. Použité přístroje, zařízení a software

Trhací lis – přístroj pro zkoušení v tahu a tlaku

Výrobce: Zwick/Roell T1-FRO 50; Zwick GmbH, Německo

Popis: Přístroj je schopen vyvíjet sílu v tahu a tlaku v rozmezí od 0 kN do 50kN.

Byl použit pro lisování tablet. Ovládání pomocí počítače s programem TestXpert.



Obr. 6: Schéma přístroje T1-FRO 50

Lisovací přípravek

Výrobce: Adamus HT; Machine factory group, Polsko

Popis: Skládá se z matrice, spodního trnu a zajišťovacího čepu a horního trnu.

Vzniklé tablety měly průměr 13mm.

Navážovací váhy

Výrobce: Kern 440-45N; KERN & SOHN GmbH, Německo

Pohonná jednotka

Výrobce: Erweka AR 401; Erweka GmbH, Německo

Mísící krychle

Výrobce: Erweka KB 15S; Erweka GmbH, Německo

Zařízení na zjišťování setřesných objemů

Výrobce: Erweka ZT 301; Erweka GmbH, Německo

Analytické váhy

Výrobce: HR-120; A&D Company, Japonsko

TestXpert v9.01; Zwick/Roell

Ovládací program trhacího lisu, který poskytuje základní data popisující průběh lisovacího procesu.

Origin v7.5; Originlab Corporation

Program, který umožňuje výpočet parametrů lisovací rovnice.

QC Expert v3.3; TriloByte Statistical Software

Matematický a statistický program.

3.3. Postup práce

3.3.1. Příprava tabletovin

Tabletovina byla připravena ze dvou složek, Avicelu a kyseliny acetylsalicylové. Obsah kyseliny acetylsalicylové ve směsi byl 0%, 25%, 50%, 75% a 100%. Na analytických vahách bylo postupně naváženo potřebné množství surovin, aby vzniklo celkem 100g směsi. Ta byla poté přesypána do mísící krychle Erweka KB 15S, která se otáčela rychlostí 110 ot./min. po dobu 5 minut. Promíchaná směs se poté uchovávala ve skleněné lékovce, která byla označena a vzduchotěsně uzavřena.

3.3.2. Příprava tablet

Z každé směsi bylo naváženo 500 mg ± 1mg. Směs byla kvantitativně přesypána do lisovacího přípravku Adamus HT, který byl sestaven vsunutím spodního lisovacího trnu do matrice a zajištěním pomocí čepu. Tabletovina byla lehce sklepnuta úderem lisovacího přípravku o podložku. Poté byl zasunut horní lisovací trn a takto naplněný lisovací přípravek vložen mezi čelisti trhacího lisu T1-FRO 50. Pomocí programu Test Expert bylo spuštěno lisování tablet. Horní příčník se pohyboval směrem dolů, kde po kontaktu s horním lisovacím trnem došlo k vylisování tablety a automatickému návratu příčníku do výchozí polohy. Poté se matrice vyjmula, odjistil se pojistný čep a vyjmula se vzniklá tableta, která měla průměr 13mm. Aby se předešlo lepení tabletoviny na trny, bylo nutné po každé vylisované tabletě oba trny očistit lihem.

Přístroj byl nastaven na tyto hodnoty: vzdálenost čelistí 13 mm, metoda měření – absolutní dráha, standardní síla 42000 N, odlehčení cyklu 2N, dráha příčníku 0,5 mm/s. Definování síly pro zatížení: 8500, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 22000, 24000, 26000, 28000, 30000, 32000, 24000, 26000, 38000, 40000 N.

3.3.3. Výpočet parametrů rovnice lisování

K výpočtu parametrů rovnice lisování byla použita trojexponenciální rovnice: ¹⁴⁾

$$\frac{V}{V_0} = A_1 e^{-\frac{1}{p_1} p} + A_2 e^{-\frac{1}{p_2} p} + A_3 e^{-\frac{1}{p_3} p} + \frac{V_\infty}{V_0}$$

Součet parametrů A_1 , A_2 , A_3 a V_∞/V_0 vyjadřuje objem lisovaného materiálu při působení nulového lisovacího tlaku. Parametr V_∞/V_0 značí objem tuhé látky při působení nekonečného lisovacího tlaku. Parametry p_1 , p_2 , p_3 jsou vyjádřením změny lisovacího tlaku a lze z nich vypočítat poločasy lisování pH_1 , pH_2 a pH_3 .

Pro exponenciální členy platí:

$$\frac{V_i}{V_0} = A_i e^{-\frac{1}{p_i} p}$$

Pro určení poločasu lisování platí:

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

$$P_{Hi} = p_i * \ln 2$$

Pro výpočet energií lze využít vztahu, kde E značí energii lisování, F sílu lisování a S plochu průřezu tablety:

$$dE = F * dx = \frac{F}{S} * S * dx = p * dV$$

Derivací získáme energii potřebnou ke změně tlaku od $p=0$ do $p=p_{\max}$.

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

Limitní hodnota pro neomezeně rostoucí tlak:

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

Mezní energie vyjadřující energii potřebnou ke stlačení jednotkového objemu:

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

Relativní energetické podíly jednotlivých fází lze vypočítat dle vzorce:

$$R_i = \frac{A_i * t_i}{\sum_{i=1}^3 A_i * t_i} * 100$$

3.3.4. Statistické zpracování dat

K získání základních dat popisujících lisovací proces byl použit řídicí software trhacího lisu TestXpert v9.01. Pro zjištění a výpočet parametrů lisovací rovnice byl použit program Origin v7.5. Tato data byla poté statisticky hodnocena v programu QC Expert v3.3.

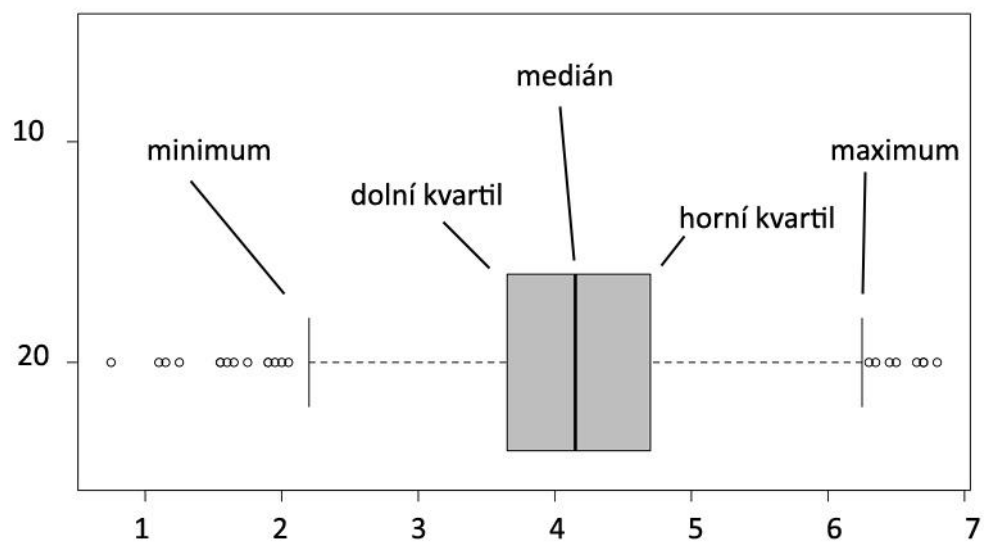
Pro hodnocení vlivu poměru mikrokrytalické celulosy a kyseliny acetylsalicylové byl použit vícefaktorový test ANOVA a výsledky byly pro zvýšení přehlednosti vypracovány do krabicových grafů.

4. Tabulky a grafy

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

a_1	objemová redukce tabletoviny ve fázi předlisování
a_2	objemová redukce tabletoviny ve fázi elastické deformace
a_3	objemová redukce tabletoviny ve fázi plastické deformace
E	celková energie spotřebovaná při stlačení celého objemu tabletoviny [MJ/m ³]
E_1	energie spotřebovaná ve fázi předlisování [MJ/m ³]
E_2	energie spotřebovaná ve fázi elastické deformace [MJ/m ³]
E_3	energie spotřebovaná ve fázi plastické deformace [MJ/m ³]
pH_1	redukce poloviny objemu interpartikulárních částic [MPa]
pH_2	redukce poloviny objemu intrapartikulárních částic [MPa]
pH_3	redukce poloviny objemu tuhé fáze částic [MPa]
R_1	procentuální podíl E_1 [%]
R_2	procentuální podíl E_2 [%]
R_3	procentuální podíl E_3 [%]
s	směrodatná odchylka
$1/t_1$	rychlostní konstanta a_1 [MPa ⁻¹]
$1/t_2$	rychlostní konstanta a_2 [MPa ⁻¹]
$1/t_3$	rychlostní konstanta a_3 [MPa ⁻¹]
y_0	objemová redukce při působení max. lisovacího tlaku

K interpretaci výsledků byl použit krabicový diagram. Jedná se o grafické zobrazení, které v jednom obrázku poskytuje informaci o maximální a minimální hodnotě v souboru naměřených hodnot, o mediánu a horním a dolním kvartilu tohoto souboru a některé další informace. Extrémní hodnoty jsou zakresleny zvlášť jako samostatné body.



Obr. 7: Krabicový diagram

4.2. Tabulky

Tabulka 1a: Parametry rovnice lisování u 0% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,2455	0,2461	0,2456	0,2450	0,2374	0,2458	0,2515	0,2453	0,2392	0,2463
a2 [bezr.]	0,2371	0,2307	0,2377	0,2448	0,2372	0,2352	0,2395	0,2316	0,2237	0,2312
a3 [bezr.]	0,5175	0,5233	0,5167	0,5102	0,5254	0,5190	0,5090	0,5231	0,5372	0,5226
y0 [bezr.]	0,0257	0,0235	0,0324	0,0413	0,0202	0,0198	0,0279	0,0163	0,0046	0,0137
1/t1 [MPa-1]	1,4480	1,2974	1,4316	1,5967	1,3895	1,4887	1,5694	1,4265	1,3075	1,4795
1/t2 [MPa-1]	0,1533	0,1425	0,1499	0,1581	0,1485	0,1564	0,1559	0,1480	0,1408	0,1530
1/t3 [MPa-1]	0,0027	0,0027	0,0027	0,0028	0,0027	0,0027	0,0028	0,0026	0,0025	0,0026
pH1 [MPa]	0,4787	0,5343	0,4842	0,4341	0,4988	0,4656	0,4417	0,4859	0,5301	0,4685
pH2 [MPa]	4,5210	4,8645	4,6247	4,3848	4,6668	4,4314	4,4459	4,6846	4,9232	4,5305
pH3 [MPa]	255,0694	257,1202	252,8020	248,4838	259,5864	258,5826	251,7455	261,9306	272,1157	262,2211
E [MJ.m3]	136975,2	139967,3	137054,5	134141,7	140522,2	139501,3	134343,5	141213,3	148083,2	141742,8
E1 [MJ.m3]	120,859	135,507	123,510	111,514	120,899	117,937	115,407	121,391	127,374	117,682
E2 [MJ.m3]	1102,39	1156,52	1140,81	1125,09	1130,47	1074,39	1106,31	1106,34	1106,36	1070,47
E3 [MJ.m3]	135751,9	138675,2	135790,2	132905,1	139270,8	138309,0	133121,8	139985,6	146849,5	140554,6
R1 [%]	0,088	0,097	0,090	0,083	0,086	0,085	0,086	0,086	0,086	0,083
R2 [%]	0,805	0,826	0,833	0,839	0,804	0,770	0,823	0,785	0,747	0,756
R3 [%]	99,107	99,077	99,078	99,078	99,109	99,145	99,091	99,129	99,167	99,162

Tabulka 1b: Parametry rovnice lisování u 0% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1 [bezr.]	0,2534	0,2488	0,2462	0,2433	0,2523	0,2481	0,2428	0,2482	0,2449	0,2453
a2 [bezr.]	0,2387	0,2318	0,2365	0,2273	0,2232	0,2222	0,2221	0,2352	0,2042	0,1813
a3 [bezr.]	0,5080	0,5195	0,5172	0,5294	0,5245	0,5298	0,5350	0,5166	0,5509	0,5734
y0 [bezr.]	0,0228	0,0139	0,0224	0,0057	0,0098	0,0023	-0,0068	0,0173	-0,0298	-0,0641
1/t1 [MPa-1]	1,7035	1,4865	1,4650	1,3273	1,3465	1,3329	1,2481	1,4715	1,1173	0,8505
1/t2 [MPa-1]	0,1675	0,1559	0,1528	0,1484	0,1460	0,1483	0,1452	0,1555	0,1340	0,1110
1/t3 [MPa-1]	0,0027	0,0026	0,0027	0,0026	0,0026	0,0025	0,0025	0,0027	0,0023	0,0021
pH1 [MPa]	0,4069	0,4663	0,4731	0,5222	0,5148	0,5200	0,5554	0,4711	0,6204	0,8150
pH2 [MPa]	4,1379	4,4457	4,5354	4,6697	4,7465	4,6735	4,7743	4,4574	5,1720	6,2428
pH3 [MPa]	252,3265	262,7019	258,3068	271,3853	267,7562	272,6676	277,2663	261,1060	297,1890	323,0957
E [MJ.m3]	135402,4	142019,3	138954,4	147453,4	145819,0	149243,0	152112,6	140729,0	164859,5	182979,5
E1 [MJ.m3]	107,990	119,734	120,103	129,353	133,714	132,211	137,193	120,941	151,907	196,038
E2 [MJ.m3]	1034,57	1063,34	1105,87	1080,26	1090,45	1064,20	1078,89	1084,23	1055,69	1110,20
E3 [MJ.m3]	134259,8	140836,2	137728,5	146243,8	144594,9	148046,6	150896,5	139523,8	163651,9	181673,3
R1 [%]	0,080	0,084	0,086	0,088	0,092	0,089	0,090	0,086	0,092	0,107
R2 [%]	0,764	0,749	0,796	0,733	0,748	0,713	0,709	0,770	0,640	0,607
R3 [%]	99,156	99,167	99,118	99,180	99,160	99,198	99,201	99,144	99,268	99,286

Tabulka 2a: Parametry rovnice lisování u 25% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,2621	0,2564	0,2726	0,2630	0,2623	0,2730	0,2764	0,2652	0,2740	0,2685
a2 [bezr.]	0,2893	0,2848	0,2917	0,2814	0,2899	0,2820	0,2875	0,2803	0,2967	0,2955
a3 [bezr.]	0,4486	0,4589	0,4357	0,4556	0,4477	0,4451	0,4362	0,4545	0,4293	0,4360
y0 [bezr.]	0,1006	0,0959	0,1048	0,0869	0,0973	0,0988	0,1025	0,0914	0,1074	0,1045
1/t1 [MPa-1]	1,5843	1,3100	1,6239	1,2178	1,3634	1,4224	1,5653	1,3567	1,7759	1,5803
1/t2[MPa-1]	0,1253	0,1125	0,1243	0,1131	0,1191	0,1187	0,1219	0,1141	0,1311	0,1276
1/t3 [MPa-1]	0,0044	0,0042	0,0045	0,0041	0,0043	0,0043	0,0044	0,0042	0,0046	0,0044
pH1 [MPa]	0,4375	0,5291	0,4268	0,5692	0,5084	0,4873	0,4428	0,5109	0,3903	0,4386
pH2 [MPa]	5,5304	6,1634	5,5785	6,1263	5,8204	5,8374	5,6868	6,0763	5,2858	5,4313
pH3 [MPa]	159,0558	165,3599	154,5213	169,9864	162,8697	159,7850	155,7972	165,9102	152,1839	156,2146
E [MJ.m3]	86394,0	90790,5	84043,3	93505,1	88752,9	87655,7	85091,4	92022,2	82336,5	84298,8
E1 [MJ.m3]	135,549	158,375	141,592	176,486	158,380	159,980	149,383	161,411	131,390	142,157
E2 [MJ.m3]	1891,62	2048,92	1980,39	2032,69	2003,90	1979,27	1995,35	2029,40	1927,04	1937,01
E3 [MJ.m3]	84366,8	88583,2	81921,3	91295,9	86590,7	85516,5	82946,7	89831,4	80278,1	82219,6
R1 [%]	0,157	0,174	0,168	0,189	0,178	0,183	0,176	0,175	0,160	0,169
R2 [%]	2,190	2,257	2,356	2,174	2,258	2,258	2,345	2,205	2,340	2,298
R3 [%]	97,654	97,569	97,475	97,637	97,564	97,559	97,479	97,619	97,500	97,534

Tabulka 2b: Parametry rovnice lisování u 25% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1 [bezr.]	0,2662	0,2741	0,2789	0,2726	0,2707	0,2734	0,2609	0,2650	0,2672	0,2558
a2 [bezr.]	0,2894	0,2972	0,2945	0,2944	0,2934	0,2943	0,2926	0,2995	0,2938	0,2984
a3 [bezr.]	0,4444	0,4287	0,4265	0,4330	0,4358	0,4323	0,4465	0,4355	0,4390	0,4457
y0 [bezr.]	0,0984	0,1083	0,1054	0,1054	0,1018	0,1050	0,1015	0,1061	0,1061	0,1050
1/t1 [MPa-1]	1,4582	1,7246	2,0085	1,7114	1,6214	1,6379	1,4438	1,6729	1,5978	1,4787
1/t2[MPa-1]	0,1189	0,1291	0,1388	0,1292	0,1260	0,1279	0,1220	0,1289	0,1275	0,1234
1/t3 [MPa-1]	0,0043	0,0046	0,0046	0,0046	0,0044	0,0045	0,0044	0,0045	0,0045	0,0044
pH1 [MPa]	0,4754	0,4019	0,3451	0,4050	0,4275	0,4232	0,4801	0,4143	0,4338	0,4688
pH2 [MPa]	5,8282	5,3689	4,9922	5,3629	5,5025	5,4193	5,6797	5,3775	5,4376	5,6171
pH3 [MPa]	161,3621	151,1848	149,8718	152,1762	158,4724	152,7536	158,1813	153,8310	153,2736	158,3907
E [MJ.m3]	88482,8	81880,8	81257,4	83420,2	85617,6	83258,9	86735,3	83930,8	83742,4	85993,2
E1 [MJ.m3]	152,295	135,583	119,426	136,269	139,960	142,184	150,034	134,086	140,702	142,431
E2 [MJ.m3]	2029,46	1963,90	1824,34	1949,08	1952,62	1960,11	1990,50	1967,25	1939,21	1991,10
E3 [MJ.m3]	86301,1	79781,4	79313,6	81334,9	83525,0	81156,6	84594,7	81829,5	81662,5	83859,7
R1 [%]	0,172	0,166	0,147	0,163	0,163	0,171	0,173	0,160	0,168	0,166
R2 [%]	2,294	2,398	2,245	2,336	2,281	2,354	2,295	2,344	2,316	2,315
R3 [%]	97,534	97,436	97,608	97,500	97,556	97,475	97,532	97,496	97,516	97,519

Tabulka 3a: Parametry rovnice lisování u 50% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,2613	0,2714	0,2589	0,2667	0,2625	0,2724	0,2688	0,2676	0,2676	0,2664
a2 [bezr.]	0,3190	0,3162	0,3192	0,3155	0,3082	0,3135	0,3162	0,3159	0,3139	0,3109
a3 [bezr.]	0,4196	0,4125	0,4219	0,4178	0,4293	0,4141	0,4150	0,4165	0,4185	0,4228
y0 [bezr.]	0,1163	0,1148	0,1132	0,1123	0,1094	0,1123	0,1149	0,1143	0,1107	0,1113
1/t1 [MPa-1]	1,6715	1,6729	1,5008	1,5248	1,3677	1,6206	1,5932	1,7121	1,5826	1,4161
1/t2 [MPa-1]	0,1131	0,1111	0,1077	0,1071	0,1019	0,1100	0,1113	0,1145	0,1093	0,1032
1/t3 [MPa-1]	0,0059	0,0058	0,0057	0,0056	0,0054	0,0057	0,0058	0,0058	0,0057	0,0055
pH1 [MPa]	0,4147	0,4143	0,4619	0,4546	0,5068	0,4277	0,4351	0,4048	0,4380	0,4895
pH2 [MPa]	6,1302	6,2370	6,4374	6,4717	6,8023	6,3035	6,2264	6,0558	6,3408	6,7190
pH3 [MPa]	118,1754	119,0093	121,5804	123,4231	128,4262	122,2723	120,0150	119,6689	122,2432	126,3017
E [MJ.m3]	70179,5	69847,3	71852,0	72407,4	75144,0	71543,0	70678,3	70726,3	72140,5	74093,6
E1 [MJ.m3]	147,248	153,492	160,677	163,401	174,283	158,118	159,294	147,766	158,722	173,695
E2 [MJ.m3]	2657,31	2691,69	2761,75	2752,10	2746,79	2681,18	2681,11	2609,09	2695,89	2782,57
E3 [MJ.m3]	67374,9	67002,1	68929,6	69491,9	72222,9	68703,7	67837,9	67969,5	69285,9	71137,3
R1 [%]	0,210	0,220	0,224	0,226	0,232	0,221	0,225	0,209	0,220	0,234
R2 [%]	3,786	3,854	3,844	3,801	3,655	3,748	3,793	3,689	3,737	3,755
R3 [%]	96,004	95,927	95,933	95,973	96,113	96,031	95,981	96,102	96,043	96,010

Tabulka 3b: Parametry rovnice lisování u 50% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1 [bezr.]	0,2486	0,2536	0,2690	0,2569	0,2570	0,2570	0,2592	0,2632	0,2600	0,2511
a2 [bezr.]	0,3213	0,3163	0,3165	0,3191	0,3175	0,3212	0,3175	0,3211	0,3152	0,3177
a3 [bezr.]	0,4300	0,4301	0,4146	0,4241	0,4255	0,4218	0,4233	0,4158	0,4248	0,4313
y0 [bezr.]	0,1144	0,1100	0,1123	0,1130	0,1138	0,1127	0,1136	0,1157	0,1089	0,1084
1/t1 [MPa-1]	1,3932	1,3896	1,5175	1,4456	1,4794	1,5377	1,5162	1,7378	1,4249	1,2896
1/t2[MPa-1]	0,1035	0,1038	0,1062	0,1044	0,1050	0,1088	0,1074	0,1120	0,1042	0,0984
1/t3 [MPa-1]	0,0056	0,0055	0,0056	0,0056	0,0056	0,0057	0,0057	0,0058	0,0055	0,0054
pH1 [MPa]	0,4975	0,4988	0,4568	0,4795	0,4685	0,4508	0,4572	0,3989	0,4864	0,5375
pH2 [MPa]	6,6961	6,6808	6,5264	6,6362	6,5990	6,3713	6,4531	6,1910	6,6493	7,0432
pH3 [MPa]	123,5519	125,3030	123,5702	123,7076	122,8643	122,3908	122,5483	119,8009	127,0438	129,3138
E [MJ.m3]	73303,8	74441,7	72167,3	73081,4	72601,1	72362,9	72451,8	70127,3	74586,6	75870,6
E1 [MJ.m3]	163,670	167,731	165,985	164,568	160,435	155,832	158,876	141,821	167,895	176,124
E2 [MJ.m3]	2846,85	2802,90	2790,48	2828,81	2791,49	2753,27	2746,78	2685,53	2782,26	2919,59
E3 [MJ.m3]	70293,3	71471,1	69210,9	70088,0	69649,2	69453,8	69546,1	67299,9	71636,5	72774,9
R1 [%]	0,223	0,225	0,230	0,225	0,221	0,215	0,219	0,202	0,225	0,232
R2 [%]	3,884	3,765	3,867	3,871	3,845	3,805	3,791	3,830	3,730	3,848
R3 [%]	95,893	96,009	95,903	95,904	95,934	95,980	95,990	95,968	96,045	95,920

Tabulka 4a: Parametry rovnice lisování u 75% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,2322	0,2586	0,2649	0,2648	0,2594	0,2564	0,2457	0,2611	0,2523	0,2618
a2 [bezr.]	0,3337	0,3356	0,3351	0,3301	0,3327	0,3379	0,3370	0,3346	0,3373	0,3352
a3 [bezr.]	0,4341	0,4058	0,4000	0,4051	0,4079	0,4057	0,4172	0,4042	0,4104	0,4030
y0 [bezr.]	0,0945	0,1056	0,1087	0,1085	0,1054	0,1078	0,1098	0,1021	0,1083	0,1072
1/t1 [MPa-1]	0,8279	1,4397	1,8184	1,5337	1,4463	1,5777	1,5058	1,5883	1,5972	1,5353
1/t2[MPa-1]	0,0772	0,0961	0,1045	0,0965	0,0950	0,1003	0,0967	0,0998	0,1000	0,0978
1/t3 [MPa-1]	0,0055	0,0065	0,0068	0,0065	0,0064	0,0067	0,0065	0,0064	0,0066	0,0065
pH1 [MPa]	0,8372	0,4815	0,3812	0,4519	0,4792	0,4393	0,4603	0,4364	0,4340	0,4515
pH2 [MPa]	8,9781	7,2095	6,6342	7,1859	7,2937	6,9129	7,1711	6,9459	6,9325	7,0874
pH3 [MPa]	124,9588	106,6900	102,3418	106,1988	107,5291	103,9907	106,4802	107,5352	104,8361	106,6088
E [MJ.m3]	78185,5	67954,6	65457,2	68570,8	68824,2	67210,2	68438,6	68596,2	67173,8	67788,5
E1 [MJ.m3]	264,573	184,606	152,763	180,339	184,321	169,594	164,877	170,302	161,718	176,208
E2 [MJ.m3]	4078,06	3586,52	3364,21	3573,95	3598,97	3517,47	3522,84	3473,21	3453,56	3542,52
E3 [MJ.m3]	73842,9	64183,5	61940,3	64816,5	65040,9	63523,1	64750,9	64952,7	63558,5	64069,8
R1 [%]	0,338	0,272	0,233	0,263	0,268	0,252	0,241	0,248	0,241	0,260
R2 [%]	5,216	5,278	5,140	5,212	5,229	5,234	5,147	5,063	5,141	5,226
R3 [%]	94,446	94,451	94,627	94,525	94,503	94,514	94,612	94,688	94,618	94,514

Tabulka 4b: Parametry rovnice lisování u 75% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1 [bezr.]	0,2576	0,2714	0,2706	0,2596	0,2506	0,2468	0,2661	0,2426	0,2561	0,2578
a2 [bezr.]	0,3356	0,3368	0,3323	0,3410	0,3414	0,3436	0,3363	0,3434	0,3404	0,3404
a3 [bezr.]	0,4068	0,3918	0,3971	0,3994	0,4080	0,4096	0,3976	0,4140	0,4035	0,4017
y0 [bezr.]	0,1078	0,1074	0,1075	0,1092	0,1096	0,1078	0,1091	0,1110	0,1084	0,1103
1/t1 [MPa-1]	1,5344	1,7043	1,9802	1,6301	1,5554	1,4360	1,6956	1,4999	1,5312	1,5810
1/t2[MPa-1]	0,0993	0,1034	0,1051	0,1005	0,0980	0,0963	0,1011	0,0959	0,0986	0,1008
1/t3 [MPa-1]	0,0066	0,0067	0,0068	0,0066	0,0065	0,0064	0,0067	0,0066	0,0066	0,0068
pH1 [MPa]	0,4517	0,4067	0,3500	0,4252	0,4456	0,4827	0,4088	0,4621	0,4527	0,4384
pH2 [MPa]	6,9812	6,7018	6,5944	6,8984	7,0698	7,2002	6,8529	7,2292	7,0304	6,8736
pH3 [MPa]	105,1538	103,8045	101,5762	105,1701	106,5382	108,2295	103,1107	105,3549	105,7921	101,9726
E [MJ.m3]	67710,2	65839,6	65279,0	66719,4	67556,0	68481,0	65878,9	67519,7	67139,7	66001,9
E1 [MJ.m3]	174,141	168,874	145,076	165,647	164,039	173,857	165,097	163,825	172,216	171,827
E2 [MJ.m3]	3506,31	3452,43	3356,48	3529,93	3544,56	3609,85	3497,87	3626,92	3554,43	3556,83
E3 [MJ.m3]	64029,7	62218,3	61777,4	63023,9	63847,4	64697,3	62216,0	63729,0	63413,1	62273,2
R1 [%]	0,257	0,256	0,222	0,248	0,243	0,254	0,251	0,243	0,257	0,260
R2 [%]	5,178	5,244	5,142	5,291	5,247	5,271	5,310	5,372	5,294	5,389
R3 [%]	94,564	94,500	94,636	94,461	94,510	94,475	94,440	94,386	94,449	94,351

Tabulka 5a: Parametry rovnice lisování u 100% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a1 [bezr.]	0,2238	0,2397	0,2383	0,2376	0,2408	0,2375	0,2419	0,2522	0,2626	0,2653
a2 [bezr.]	0,3690	0,3655	0,3665	0,3630	0,3594	0,3630	0,3620	0,3596	0,3572	0,3567
a3 [bezr.]	0,4072	0,3948	0,3953	0,3994	0,3999	0,3996	0,3961	0,3882	0,3803	0,3780
y0 [bezr.]	0,0898	0,0954	0,0904	0,0908	0,0911	0,0923	0,0952	0,0964	0,0977	0,0982
1/t1 [MPa-1]	0,8196	1,1677	1,2696	0,9915	0,9499	1,0331	1,1261	1,3165	1,5069	1,6430
1/t2[MPa-1]	0,0726	0,0826	0,0867	0,0776	0,0757	0,0783	0,0809	0,0864	0,0919	0,0951
1/t3 [MPa-1]	0,0063	0,0069	0,0069	0,0065	0,0065	0,0066	0,0068	0,0071	0,0074	0,0075
pH1 [MPa]	0,8457	0,5936	0,5460	0,6991	0,7297	0,6709	0,6155	0,5378	0,4600	0,4219
pH2 [MPa]	9,5489	8,3936	7,9988	8,9329	9,1518	8,8540	8,5627	8,0521	7,5415	7,2918
pH3 [MPa]	110,2089	100,2508	99,8121	106,2097	106,2573	104,2632	101,8553	97,9786	94,1019	92,9227
E [MJ.m3]	73144,3	67890,5	67421,3	71377,4	71501,5	70221,8	68938,4	66600,3	64262,2	63308,1
E1 [MJ.m3]	284,998	225,816	206,296	258,733	273,336	248,436	235,418	218,242	201,066	187,236
E2 [MJ.m3]	5304,65	4868,29	4648,76	5051,50	5116,79	5011,04	4902,27	4693,38	4484,50	4351,46
E3 [MJ.m3]	67554,7	62796,4	62566,3	66067,2	66111,3	64962,3	63800,7	61688,7	59576,7	58769,4
R1 [%]	0,390	0,333	0,306	0,362	0,382	0,354	0,341	0,327	0,313	0,296
R2 [%]	7,252	7,171	6,895	7,077	7,156	7,136	7,111	7,045	6,978	6,873
R3 [%]	92,358	92,497	92,799	92,560	92,462	92,510	92,547	92,628	92,709	92,831

Tabulka 5b: Parametry rovnice lisování u 100% MCC

Parametr	Tableta číslo									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
a1 [bezr.]	0,2344	0,2463	0,2420	0,2532	0,2746	0,2599	0,2651	0,2507	0,2633	0,2362
a2 [bezr.]	0,3640	0,3581	0,3626	0,3549	0,3465	0,3528	0,3567	0,3595	0,3523	0,3634
a3 [bezr.]	0,4015	0,3956	0,3953	0,3920	0,3789	0,3872	0,3783	0,3897	0,3845	0,4005
y0 [bezr.]	0,0910	0,0894	0,0970	0,0973	0,0996	0,0994	0,1002	0,0996	0,0993	0,0941
1/t1 [MPa-1]	1,0416	1,1507	1,3280	1,3569	1,8325	1,6182	1,7599	1,5133	1,5897	1,1138
1/t2 [MPa-1]	0,0801	0,0816	0,0865	0,0863	0,0982	0,0930	0,0983	0,0910	0,0922	0,0821
1/t3 [MPa-1]	0,0067	0,0067	0,0071	0,0072	0,0077	0,0074	0,0077	0,0074	0,0074	0,0068
pH1 [MPa]	0,6655	0,6024	0,5219	0,5108	0,3783	0,4283	0,3939	0,4580	0,4360	0,6223
pH2 [MPa]	8,6565	8,4985	8,0165	8,0321	7,0575	7,4542	7,0520	7,6176	7,5195	8,4425
pH3 [MPa]	104,0967	103,1586	98,0991	96,9247	90,3212	93,5254	90,3333	94,0030	93,5145	102,6455
E [MJ.m3]	70222,8	70045,9	66965,1	66800,4	62813,9	64773,5	62565,2	64840,9	64553,1	69733,8
E1 [MJ.m3]	242,871	236,124	202,304	210,843	177,400	185,134	177,544	188,563	191,380	231,261
E2 [MJ.m3]	4906,06	4844,64	4655,43	4647,27	4176,42	4373,01	4277,48	4497,07	4416,70	4826,86
E3 [MJ.m3]	65073,9	64965,2	62107,4	61942,3	58460,1	60215,4	58110,2	60155,3	59945,1	64675,7
R1 [%]	0,346	0,337	0,302	0,316	0,282	0,286	0,284	0,291	0,296	0,332
R2 [%]	6,986	6,916	6,952	6,957	6,649	6,751	6,837	6,936	6,842	6,922
R3 [%]	92,668	92,747	92,746	92,727	93,069	92,963	92,879	92,774	92,862	92,747

Tabulka 6: Vliv tabletovin na parametry a_1 , a_2 , a_3

c MCC	a1		a2		a3		y0	
	∅	s	∅	s	∅	s	∅	s
0	0,2460	0,0038	0,2286	0,0139	0,5254	0,0148	0,0109	0,0227
25	0,2679	0,0064	0,2913	0,0055	0,4408	0,0091	0,1016	0,0054
50	0,2620	0,0066	0,3166	0,0032	0,4214	0,0057	0,1126	0,0022
75	0,2568	0,0094	0,3370	0,0036	0,4062	0,0086	0,1073	0,0035
100	0,2483	0,0129	0,3596	0,0053	0,3921	0,0084	0,0952	0,0037

Tabulka 7: Vliv tabletovin na parametry $1/t_1$, $1/t_2$, $1/t_3$

c MCC	1/t1		1/t2		1/t3	
	∅	s	∅	s	∅	s
0	1,3892	0,1773	0,1486	0,0111	0,0026	0,0001
25	1,5578	0,1783	0,1240	0,0064	0,0044	0,0001
50	1,5197	0,1198	0,1071	0,0040	0,0056	0,0001
75	1,5509	0,2094	0,0981	0,0056	0,0065	0,0003
100	1,3064	0,2812	0,0858	0,0073	0,0070	0,0004

Tabulka 8: Vliv tabletovin na parametry pH₁, pH₂, pH₃

c MCC	pH1		pH2		pH3	
	∅	s	∅	s	∅	s
0	0,5094	0,0838	4,6966	0,4159	266,1729	16,9756
25	0,4508	0,0517	5,6061	0,2934	157,5591	5,3099
50	0,4590	0,0363	6,4785	0,2458	123,0605	2,9686
75	0,4588	0,0925	7,0892	0,4746	106,1936	4,6870
100	0,5569	0,1225	8,1338	0,6889	99,0241	5,6012

Tabulka 9: Vliv tabletovin na parametry E, E₁, E₂, E₃

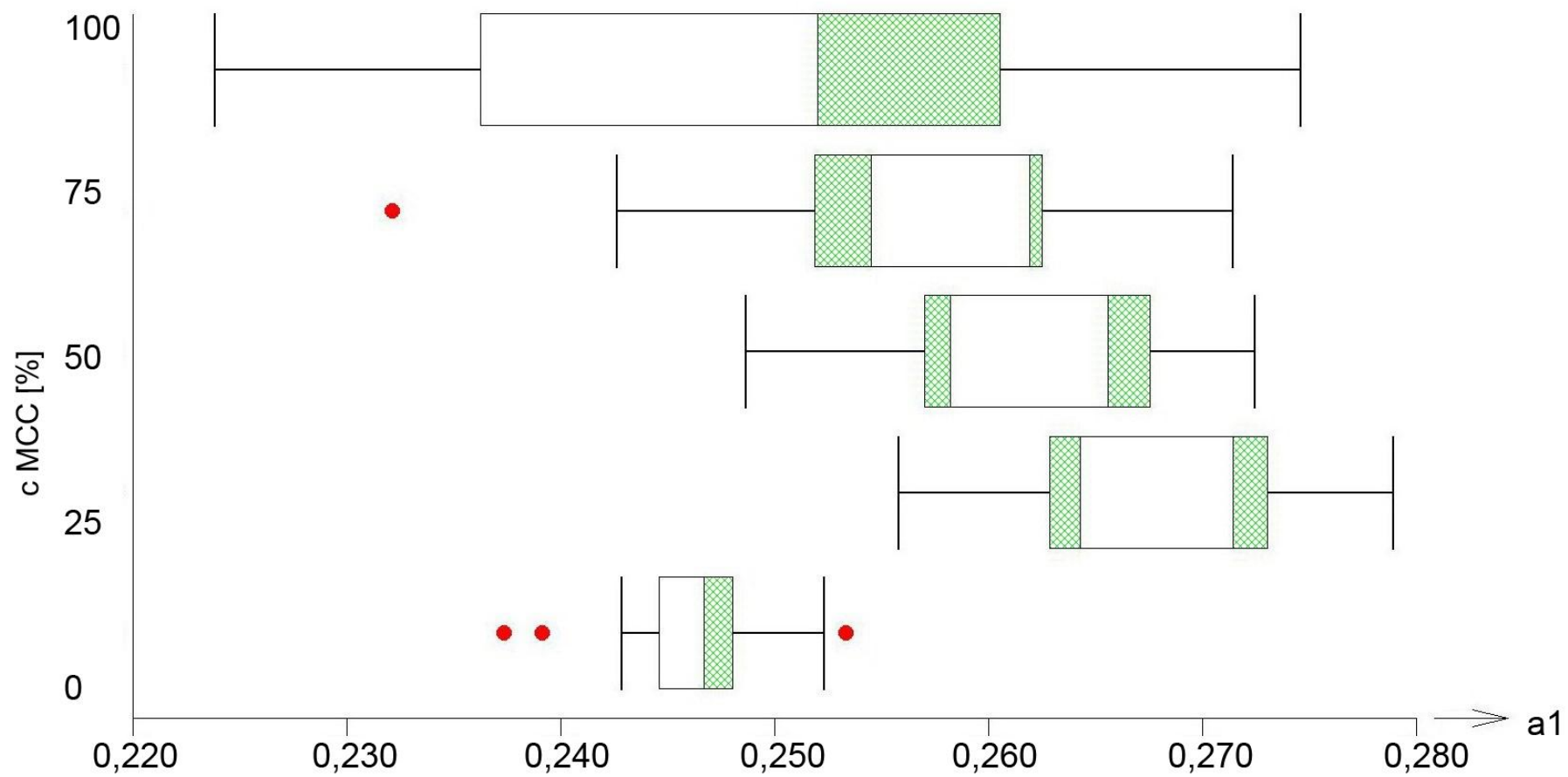
c MCC	E		E1		E2		E3	
	∅	s	∅	s	∅	s	∅	s
0	144655,8	11257,5	128,063	18,410	1094,34	29,68	143433,4	11244,3
25	85960,5	3292,5	145,384	12,705	1969,66	51,09	83845,5	3243,3
50	72480,3	1675,2	160,982	8,792	2750,37	71,13	69569,0	1611,9
75	67816,3	2608,9	173,695	22,811	3547,35	140,74	64095,2	2457,5
100	67399,0	3085,1	219,150	30,988	4702,68	297,03	62477,2	2766,0

Tabulka 10: Vliv tabletovin na parametry R₁, R₂, R₃

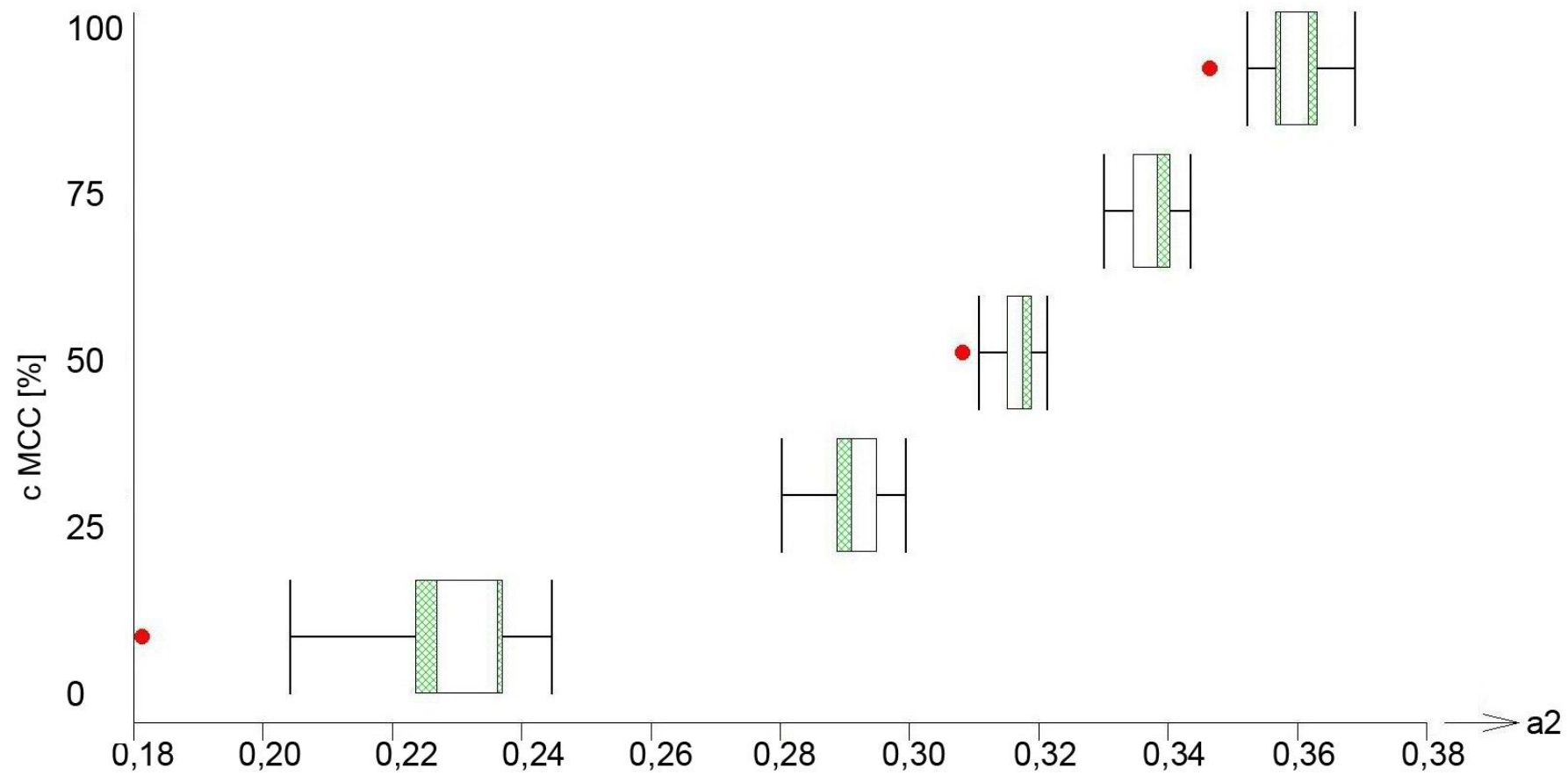
c MCC	R1		R2		R3	
	∅	s	∅	s	∅	s
0	0,088	0,006	0,761	0,059	99,151	0,056
25	0,169	0,009	2,293	0,058	97,538	0,057
50	0,222	0,008	3,795	0,061	95,983	0,062
75	0,255	0,022	5,231	0,079	94,513	0,086
100	0,324	0,031	6,972	0,146	92,704	0,174

4.3. Grafy

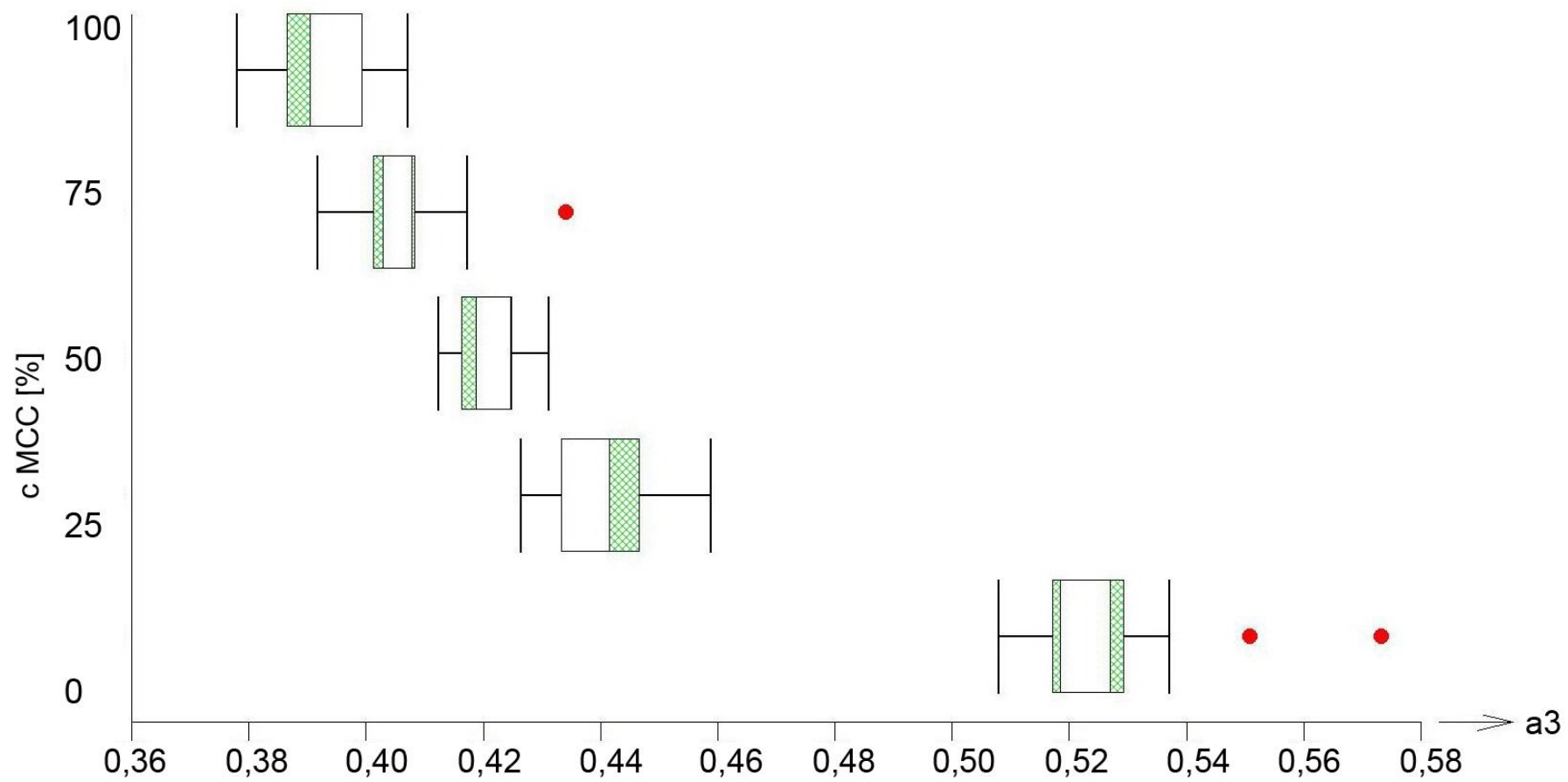
Graf 1: Závislost parametru a_1 na koncentraci mikrokrystalické celulózy



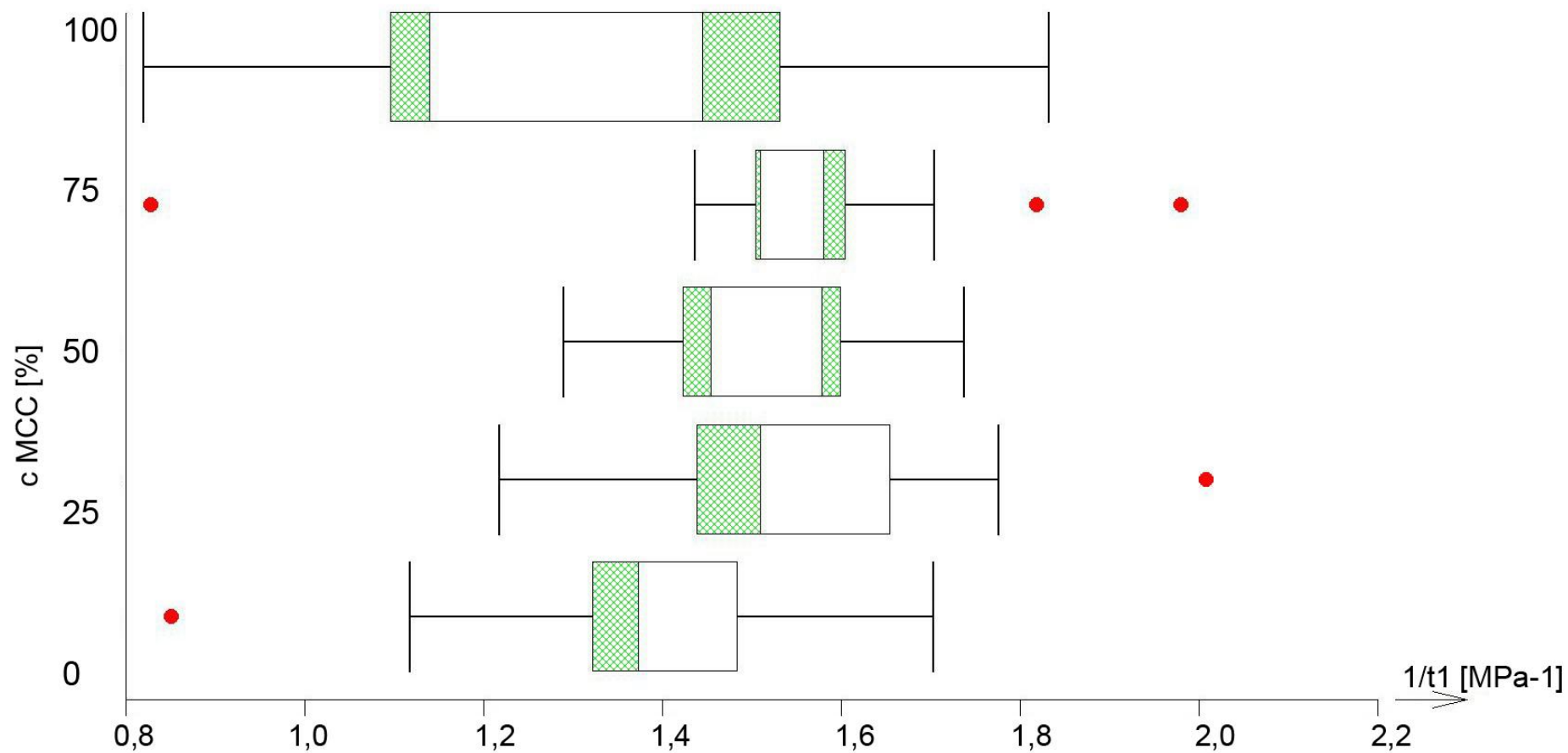
Graf 2: Závislost parametru a_2 na koncentraci mikrokrystalické celulózy



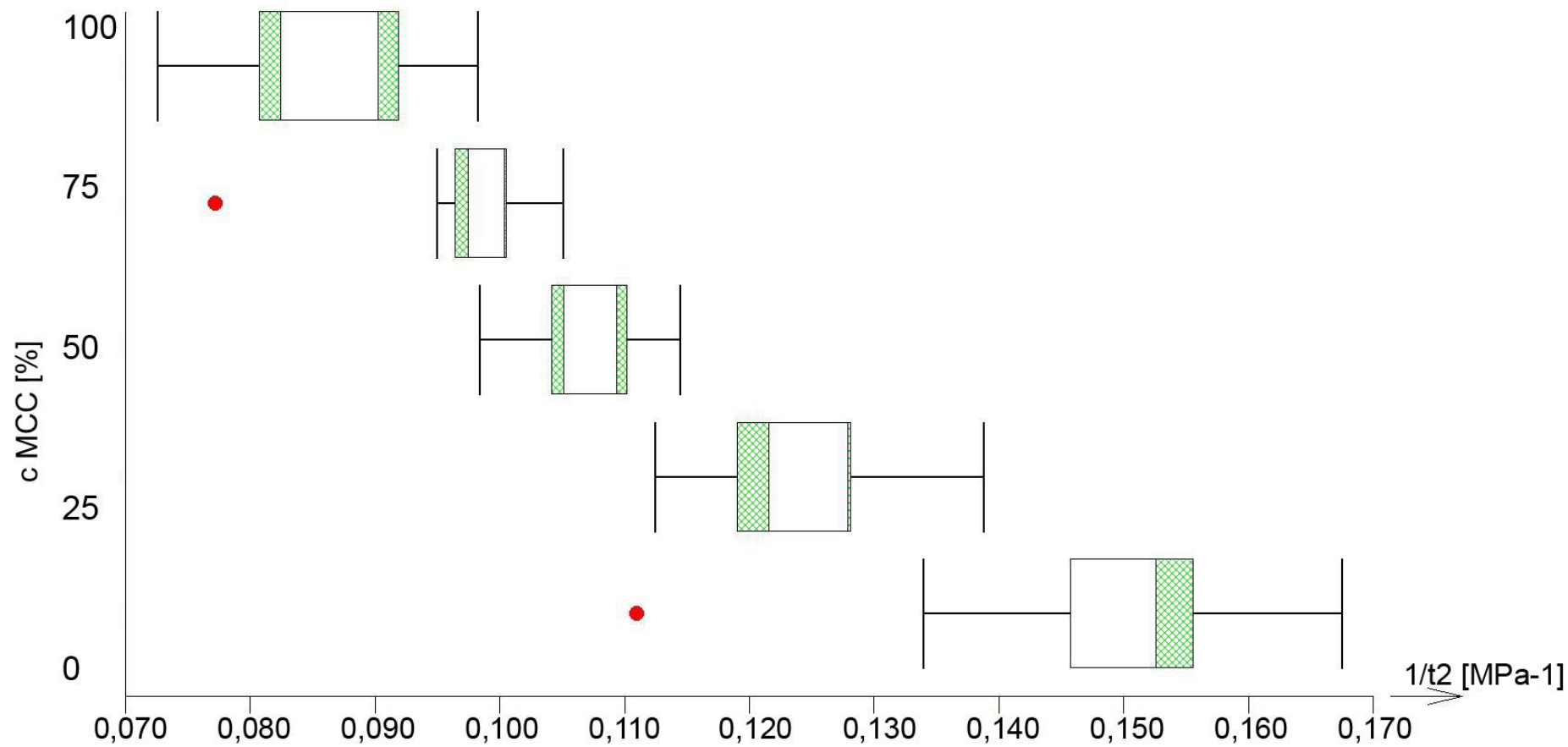
Graf 3: Závislost parametru a_3 na koncentraci mikrokrystalické celulózy



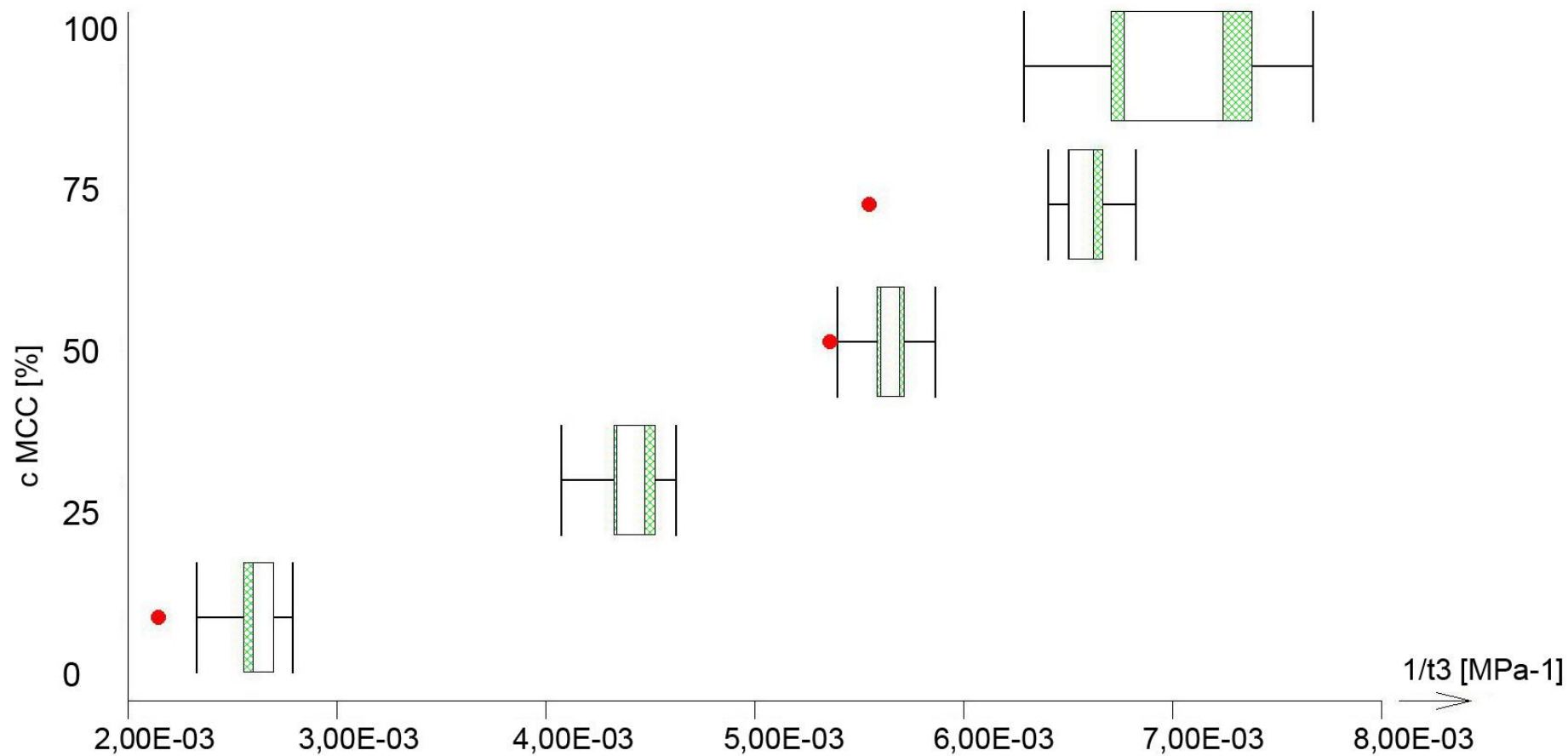
Graf 4: Závislost parametru $1/t_1$ na koncentraci mikrokrytalické celulózy



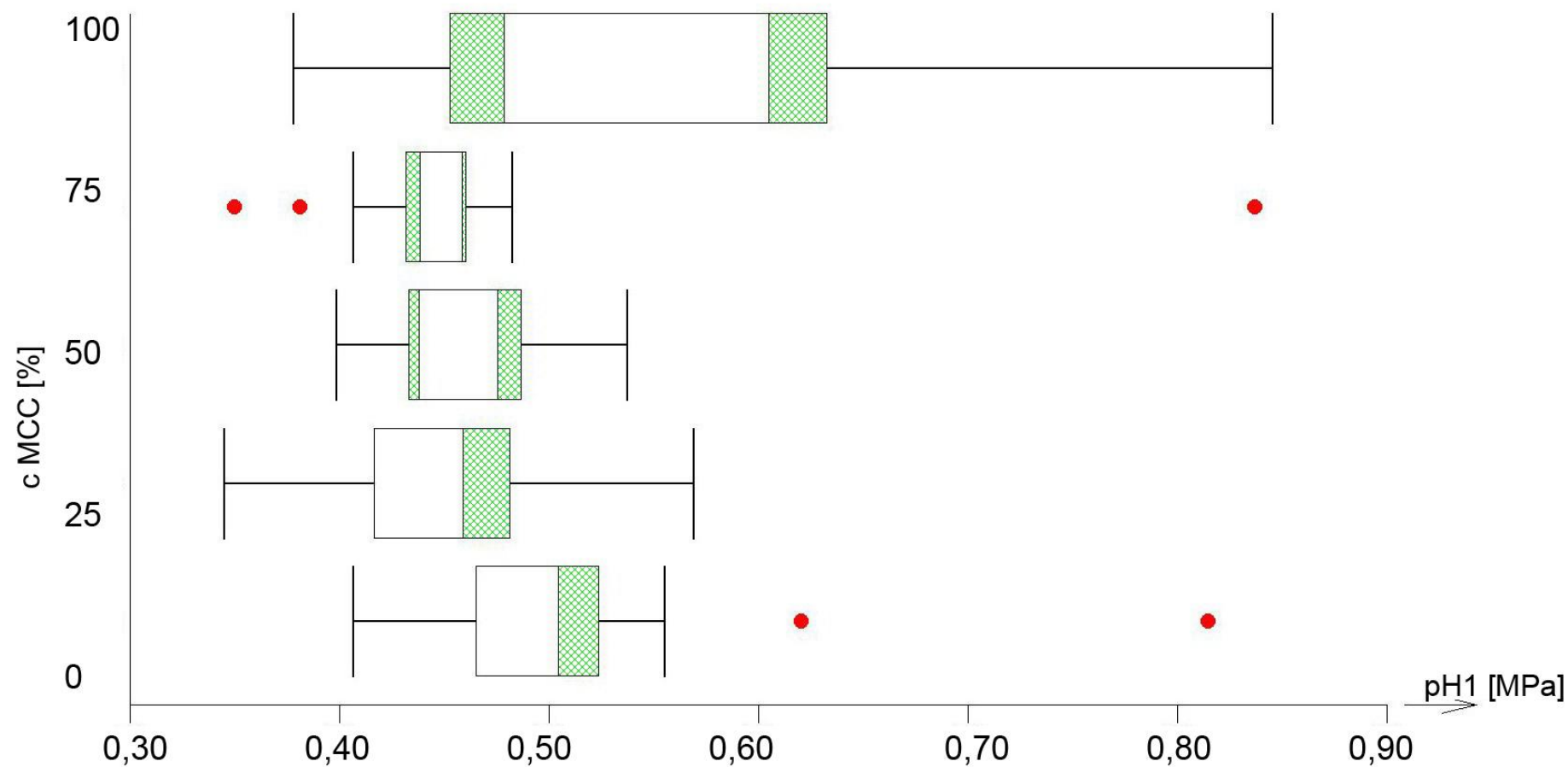
Graf 5: Závislost parametru $1/t_2$ na koncentraci mikrokrytalické celulózy



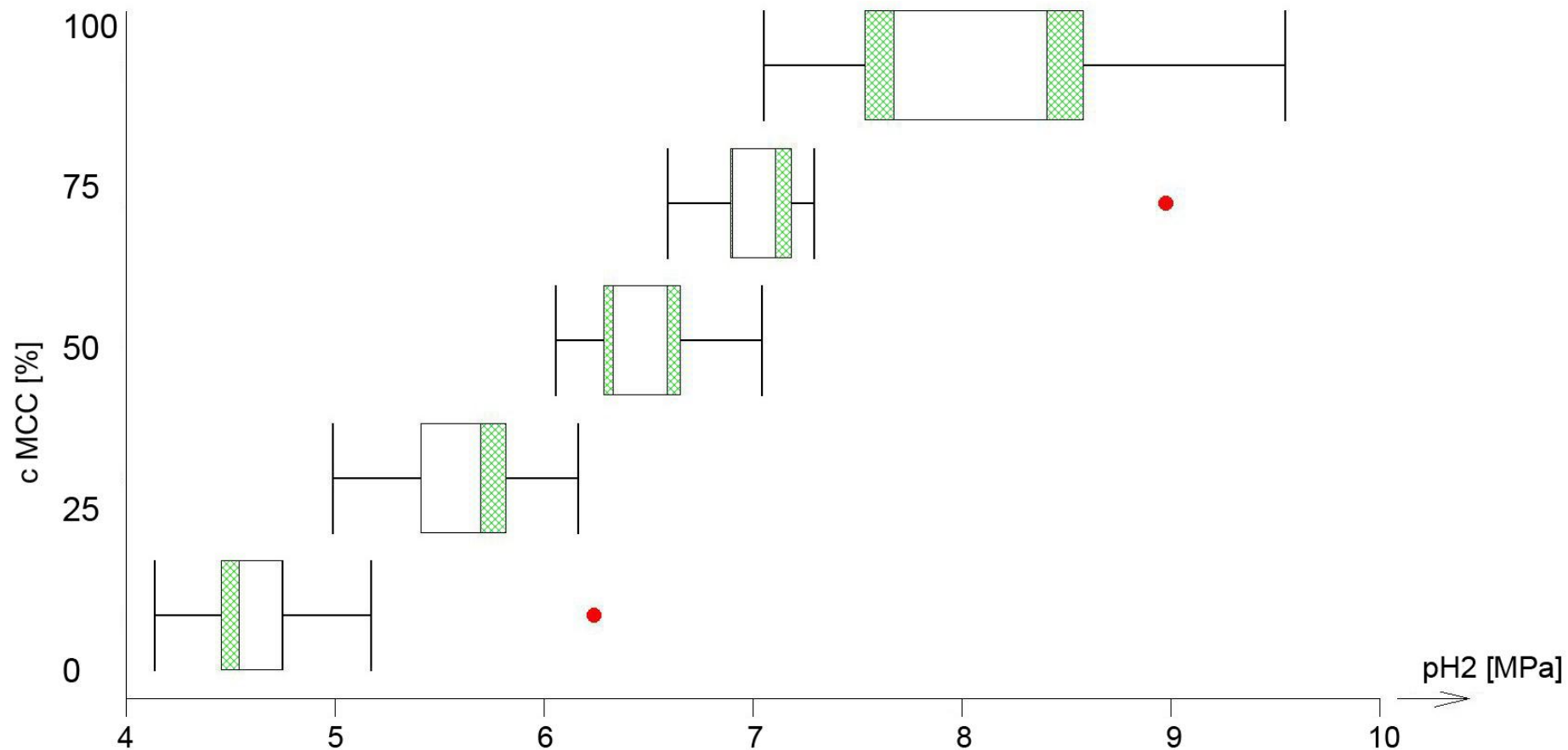
Graf 6: Závislost parametru $1/t_3$ na koncentraci mikrokrytalické celulózy



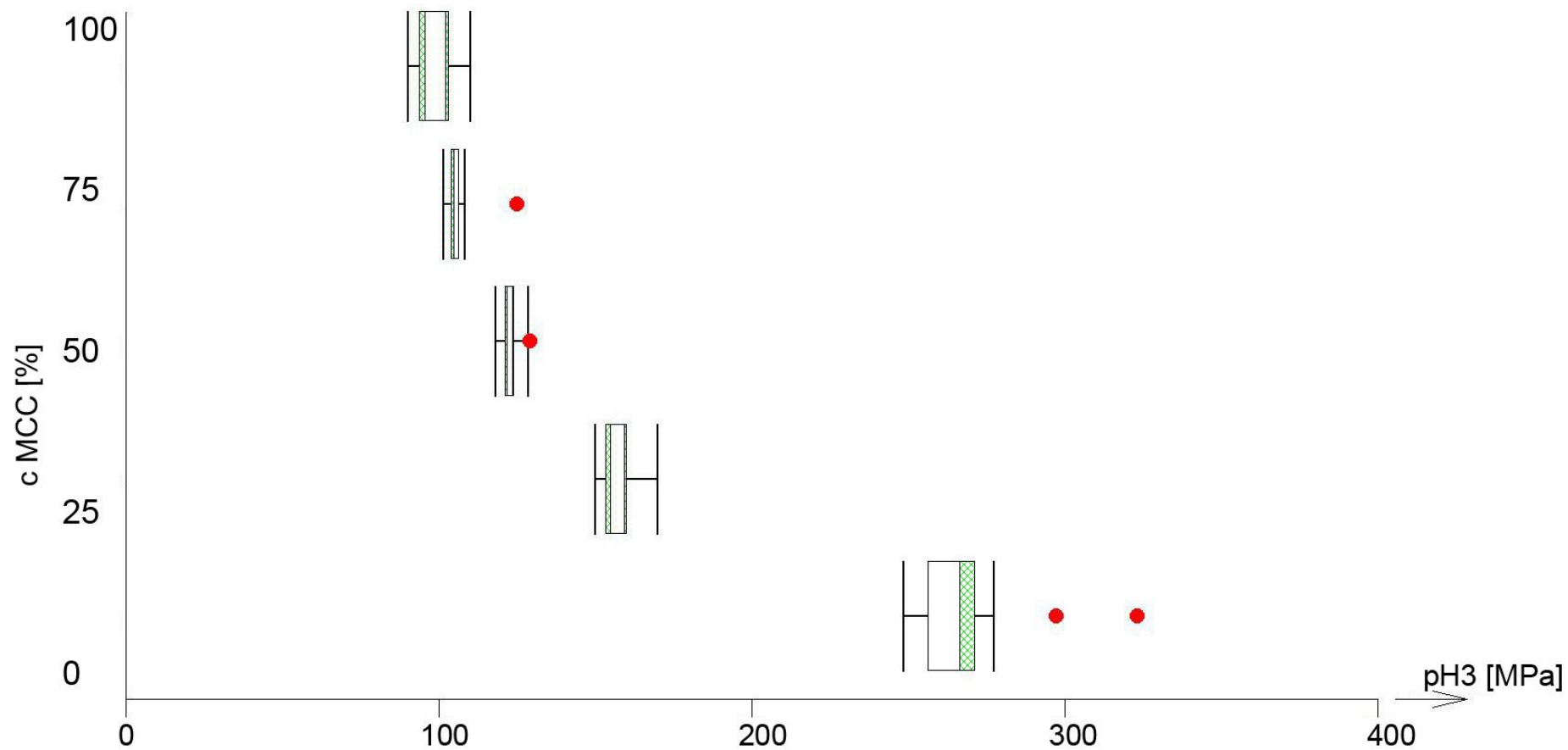
Graf 7: Závislost parametru pH_1 na koncentraci mikrokrystalické celulózy



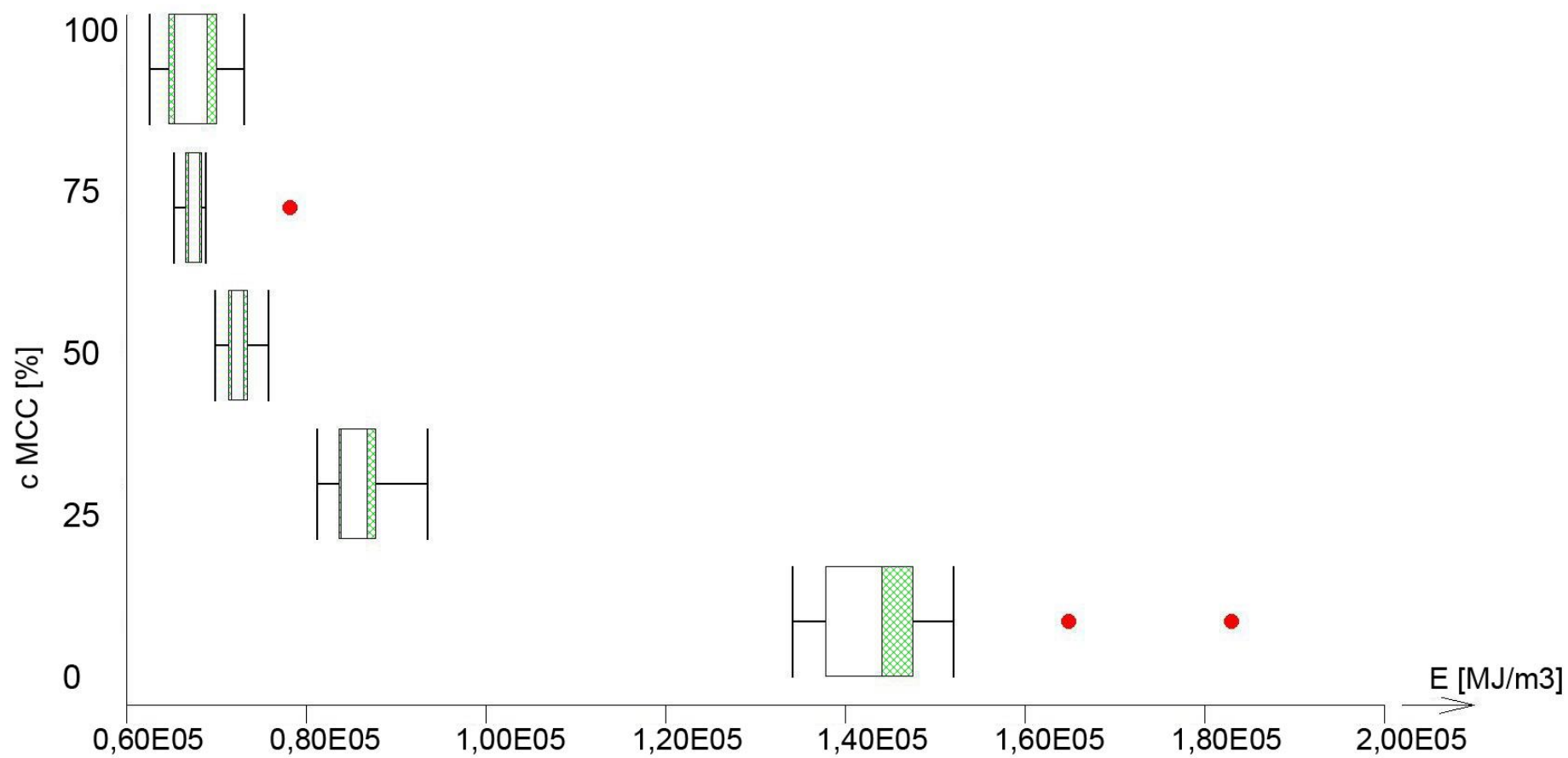
Graf 8: Závislost parametru pH_2 na koncentraci mikrokrystalické celulózy



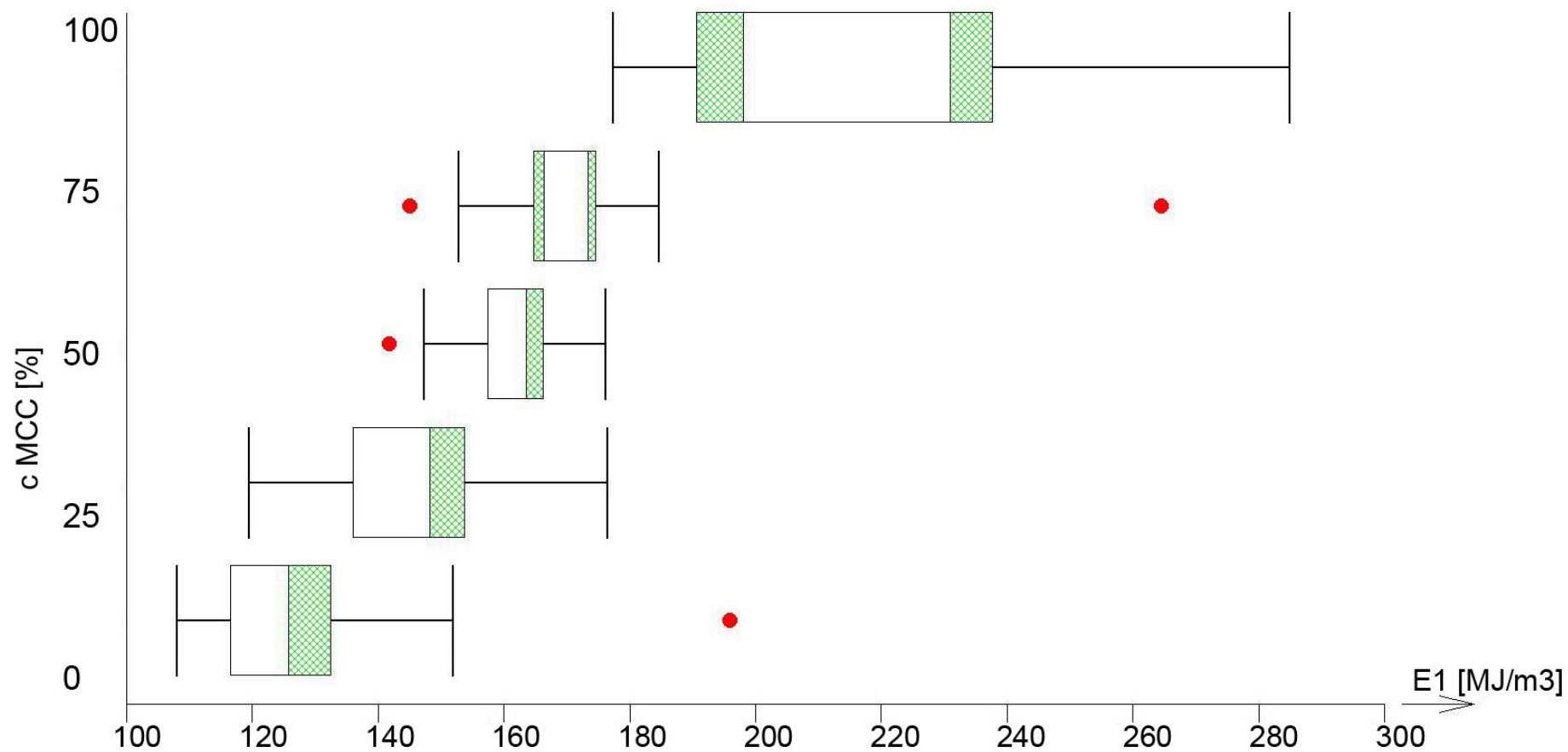
Graf 9: Závislost parametru pH_3 na koncentraci mikrokrytalické celulózy



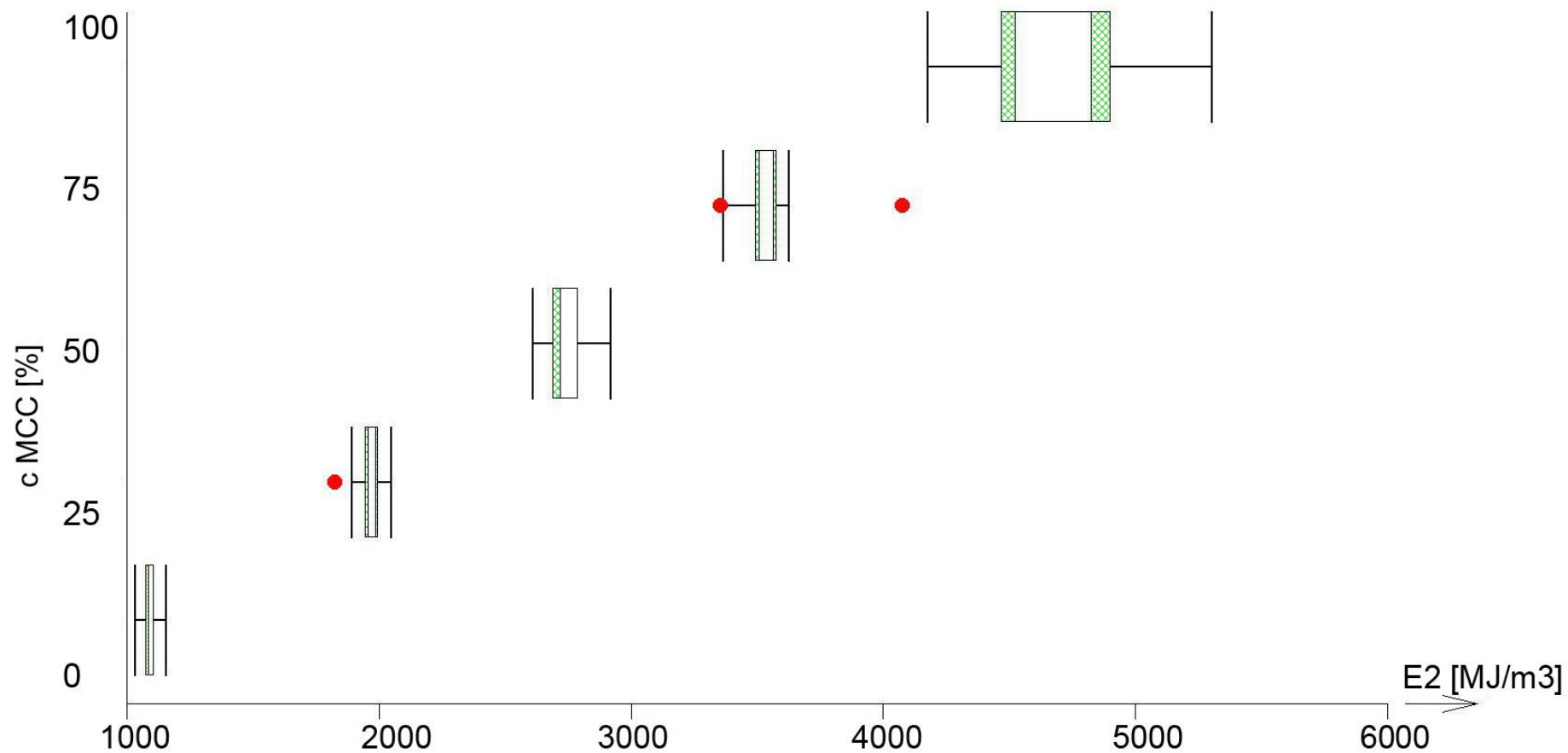
Graf 10: Závislost parametru E na koncentraci mikrokrytalické celulózy



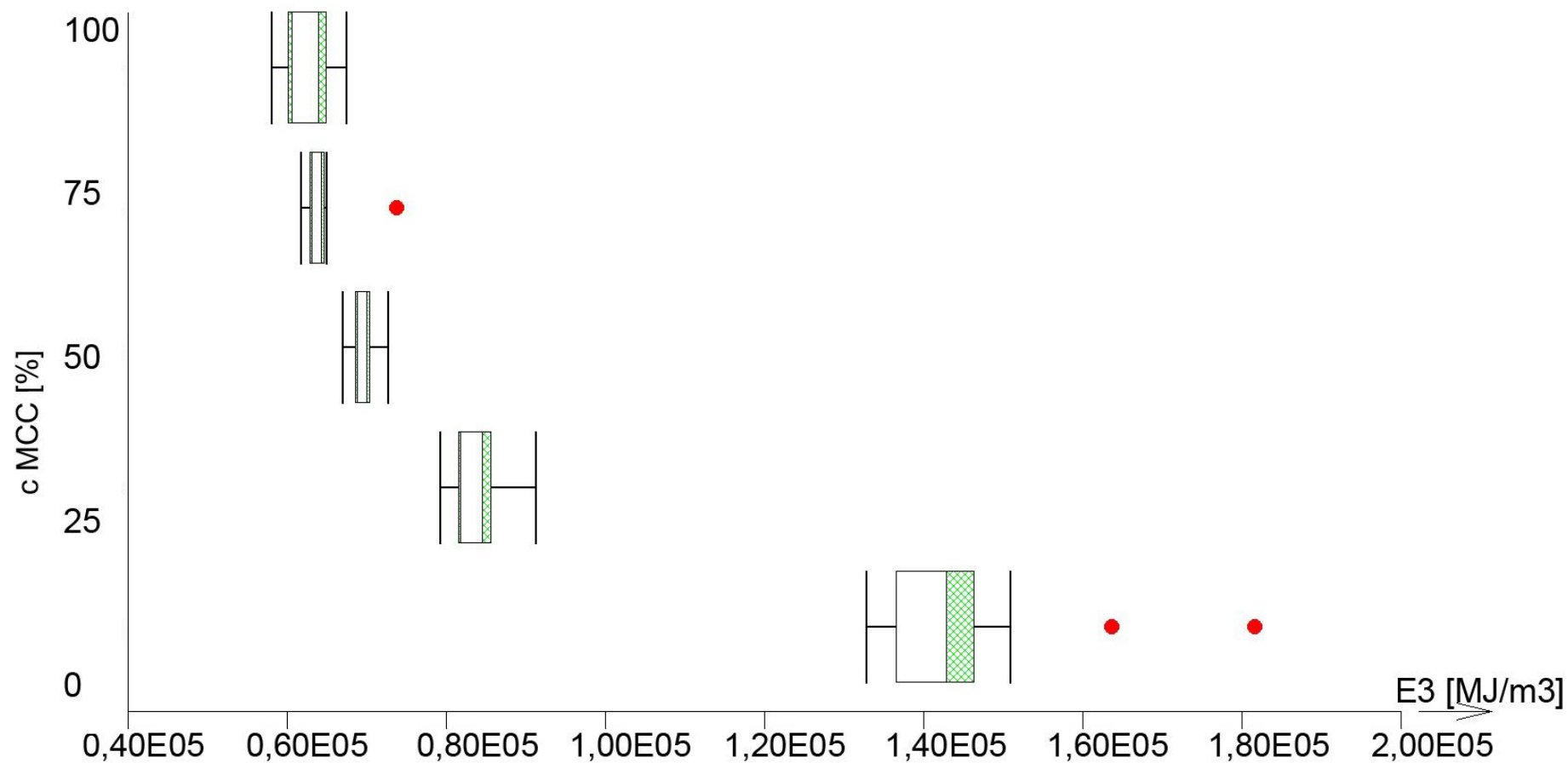
Graf 11: Závislost parametru E_1 na koncentraci mikrokrytalické celulózy



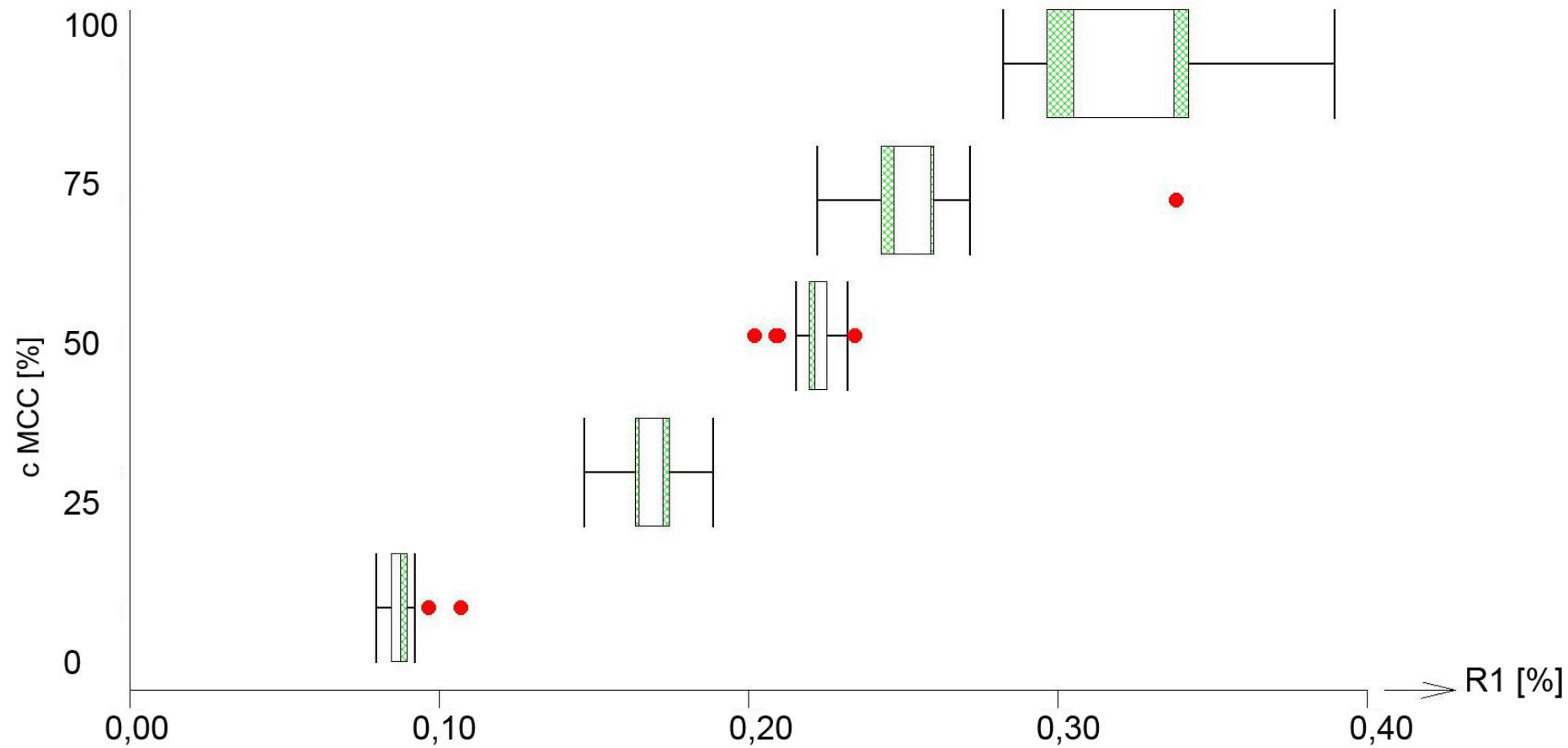
Graf 12: Závislost parametru E_2 na koncentraci mikrokrystalické celulózy



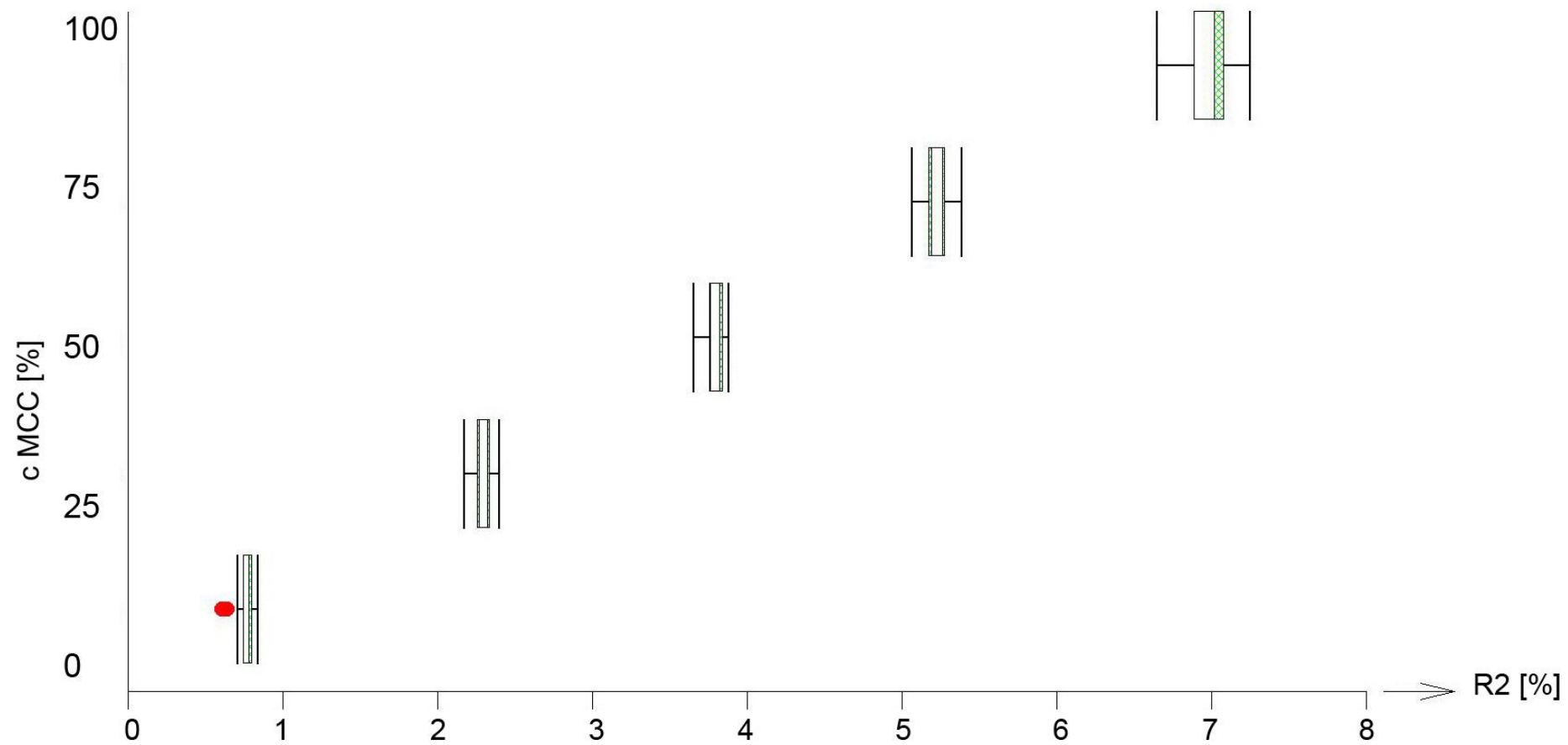
Graf 13: Závislost parametru E_3 na koncentraci mikrokrystalické celulózy



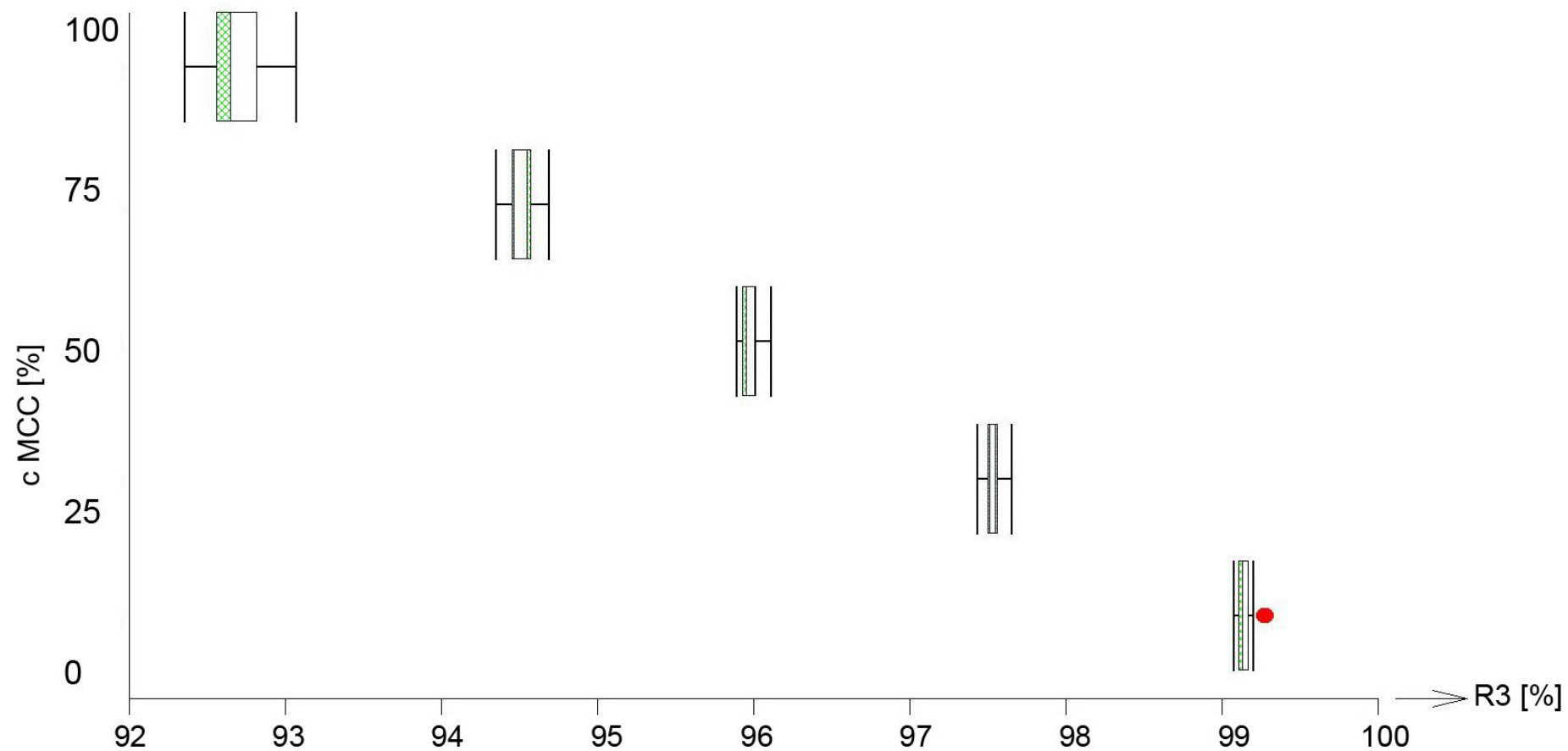
Graf 14: Závislost parametru R_1 na koncentraci mikrokrytalické celulózy



Graf 15: Závislost parametru R_2 na koncentraci mikrokrytalické celulózy



Graf 16: Závislost parametru R_3 na koncentraci mikrokrystalické celulózy



5. Diskuse

V této práci byla studována lisovatelnost tabletovin obsahujících mikrokrystalickou celulózu (MCC) a kyselinu acetylsalicylovou (ASA) v poměru 100:0, 75:25, 50:50, 25:75 a 0:100.

Lisovatelnost výše uvedených směsí byla hodnocena pomocí parametrů rovnice lisování. Podle této rovnice se proces lisování skládá ze tří fází: fáze předlisování, elastické deformace a plastické deformace.

5.1. Fáze předlisování tabletovin

Fáze předlisování je první fází lisovacího procesu. Při ní dochází k vytlačování interpartikulárního vzduchu mezi částicemi, k přibližování povrchů částic. Zároveň dochází k přeuspořádání částic v matici. Tento proces byl hodnocen parametry a_1 , $1/t_1$, pH_1 , E_1 a R_1 . Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 6, 7, 8, 9, 10 a grafech č. 1, 4, 7, 11, 14. Parametr a_1 vyjadřuje redukci objemu tabletovin ve fázi předlisování. Z výsledků vyplývá, že při poklesu obsahu MCC k 25% dochází ke zvyšování parametru a_1 , při dalším snižování obsahu MCC dochází k poklesu daného parametru. Při snižování obsahu MCC k 25% se v tabletovině zvyšuje množství interpartikulárního vzduchu. Propojuje se efekt zdrsňeného povrchu částic MCC a jehlicovitého charakteru částic kyseliny acetylsalicylové. V případě samotné kyseliny acetylsalicylové dosahují výsledky relativně nízké hodnoty parametru a_1 . Toho je docíleno hladkým povrchem krystalů léčivé látky. Dále bylo zjištěno, že s rostoucí velikostí parametru a_1 se zvyšuje i rychlost objemové redukce $1/t_1$, snižuje se poločas lisování pH_1 . Se snižováním množství MCC v tabletovině se snižuje energie lisování E_1 a parametr R_1 . Toto zjištění souvisí se skutečností, že částice MCC jsou zdrsňené a při lisování ve fázi předlisování spotřebují více energie než částice kyseliny acetylsalicylové s hladkým povrchem.

5.2. Fáze elastické deformace

Druhou fází lisovacího procesu je fáze elastické deformace. V počátku této fáze jsou povrchy částic v přímém kontaktu. Působením lisovací síly se objem částic částečně zmenšuje a v těchto částicích se zvyšuje elastická energie. V případě částic MCC dochází k vytlačování vzduchu z intrapartikulárních pórů. Při snížení lisovacího tlaku částice nabývají původní objem.

Při snižování množství MCC v tabletách se snižuje parametr a_2 , zároveň se

zvyšuje rychlost redukce objemu $1/t_2$ a zkracuje se poločas lisování pH_2 . Snižování hodnot parametru a_2 souvisí s redukcí intrapartikulárního vzduchu v částicích MCC, tento proces zpomaluje rychlost redukce objemu v dané fázi. Se snižováním obsahu MCC v tabletovině se snižovala i spotřebovaná energie E_2 a R_2 .

5.3. Fáze plastické deformace

Poslední fází lisovacího procesu je fáze plastické deformace. V této fázi dochází k přímé interakci mezi povrchy částic za vzniku vazeb a vytváří se vlastní struktura tablet. Z výsledků viz tabulka č.6 a graf č.3 vyplývá, že se snižováním obsahu MCC se zvyšuje parametr a_3 . Současně se snižuje rychlost daného děje daná parametrem $1/t_3$, zvyšuje se poločas lisování pH_3 , zároveň se zvyšuje energie spotřebovaná v dané fázi lisovacího procesu E_3 a R_3 . V případě 100% MCC se nacházejí řetězce daného polymeru vedle sebe, působením malé energie dochází ke tvorbě vodíkových vazeb. V případě samotné kyseliny acetylsalicylové dochází k fragmentaci, tento proces je nejpomalejší, má také nejdelší poločas lisování a zároveň spotřebovuje velké množství energie. Teprve po fragmentaci dochází k tvorbě vazeb, pravděpodobně Van der Waalových.

6. Závěr

Fáze předlisování

Se snižováním obsahu MCC v tabletovině od 100% k 25% se zvyšuje parametr a_1 , $1/t_1$.
S poklesem obsahu MCC od 100% k 0% se snižuje poločas lisování pH_1 , energie lisování E_1 a R_1 .

Fáze elastické deformace

Se snižováním obsahu MCC v tabletovině se snižoval parametr a_2 , pH_2 , E_2 , R_2 , zvyšovala se rychlost daného děje $1/t_2$.

Fáze plastické deformace

S klesajícím množstvím MCC v tabletovině dochází ke zvyšování parametru a_3 , pH_3 , E_3 a R_3 a ke snižování rychlosti dané redukce dané parametrem $1/t_3$.

7. Literatura

- [1] [on-line] [vid. 10.9.2013] Dostupné na:
http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/current/images/Exccellulose_si_licified_microcrystallineS002_default.jpg
- [2] ROWE, P.C.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6. vydání. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmacists Association, 2009, s. 134, ISBN (UK)
- [3] RABIŠKOVÁ, M., HARING, A., MINCZINGEROVÁ, K. et al.: Mikrokrystalická celuloza v perorálních lékových formách. *Chem. Listy*. 2007, roč. 101, s.70-77
- [4] Český lékopis 2009, Praha, Grada Publishing s.r.o. 2009, s 1201,1202
- [5] ALUŠÍK, Š. et al.: Stanovení plasmatických koncentrací kyseliny salicylové při ověřování spolupráce pacienta v léčbě kyselinou acetylsalicylovou. *Chem. Listy*, 2010, roč. 104, s. 803-806
- [6] DENNY, P. J.: Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technol.*, 2002, roč. 127, s.162-172
- [7] PANELLI, R., FILHO, F. A.: A study of a new phenomenological compacting equation. *Powder Technol.*, 2001, roč. 114, s. 255-261
- [8] BAROT, B. S. et al.: Compactibility improvement of metformin hydrochloride by crystallization technique. *Adv. Powder Technol.* 2012, roč. 23, s. 814-823
- [9] SUZUKI, T., NAKAGAMI, H.: Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1999, roč. 47, s. 225–230
- [10] PATEL, S., KAUSHAL, A. M., BANSAL, A. K.: Compaction behavior of roller compacted ibuprofen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2008, roč. 69, s. 743-749
- [11] PODCZECK, F., SHARMA, M.: The influence of particle size and shape of components of binary powder mixtures on the maximum volume reduction due to packing. *Int. J. Pharm.*, 1996, roč. 137, s. 41-47
- [12] MAZEL, V., BUSIGNIES, V., DUCA, S. et al.: Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation. *Int. J. Pharm.* 2011, roč. 410, s. 92-98
- [13] MALLICK, S., PRADHAN, S. K., MOHAPATRA, R.: Effects of microcrystalline cellulose based comilled powder on the compression and dissolution of ibuprofen. *Int. J. Biol. Macromol.* 2013, roč. 60, s. 148-155
- [14] MALLICK, S., PRADHAN, S. K., CHANDRAN, M. et al.: Study of particle

rearrangement, compression behavior and dissolution properties after melt dispersion of ibuprofen, Avicel and Aerosil. *Results Pharma Sci.*, 2011, roč. 1, s. 1-10

- [15] RYSL, T., ŘEHULA, M., ADÁMEK, R. et al.: Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chem. Listy*, 2011, roč. 105, s. 634-639
- [16] ŘEHULA, M., RYSL, T.: Characterization of microcrystalline celluloses by means of the parameters of a three-exponential compression equation. *Čes. slov. Farm.*, 2008, roč. 57, s. 165-169
- [17] ZHAO, J., BURT, H.M., MILLER, R. A.: The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials. *Int. J. Pharm.*, 2006, roč. 317, s. 109-113
- [18] celuloza [on-line] [vid. 10.9.2013] Dostupné na:
<http://leccos.com/pics/pic/celuloza- vzorec.jpg>
- [19] aspirin [on-line] [vid. 10.9.2013] Dostupné na:
http://enciclopedia.us.es/images/thumb/3/3b/714px-Estructura_de_la_aspirina.png