

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

**Stanovení plasticity u mannitolu**  
(rigorózní práce)

2006

Mgr. Petra Šulková

*Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení a všestrannou pomoc při zpracovávání mé rigorózní práce. Rovněž děkuji paní Lence Svobodové za ochotu a praktické rady.*

*Zároveň děkuji Mgr. Tomáši Ryslovi, Mgr. Romanu Adámkovi a mému bratroví Jiřímu Šulkovi za pomoc a rady při zpracování grafické stránky práce.*

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. ÚVOD</b> .....  | <b>5</b>  |
| <b>2. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....                               | <b>7</b>  |
| 2.1. VÝROBA TABLET PŘÍMÝM LISOVÁNÍM .....                     | 8         |
| 2.2. TEORIE LISOVACÍHO PROCESU .....                          | 11        |
| 2.2.1. <i>Lisovatelnost a lisovací proces</i> .....           | 11        |
| 2.2.2. <i>Charakterizace energií lisování</i> .....           | 14        |
| 2.3. MANNITOL .....   | 19        |
| 2.3.1. <i>Charakterizace a vlastnosti mannitolu</i> .....     | 19        |
| 2.3.2. <i>Výroba mannitolu</i> .....                          | 20        |
| 2.3.3. <i>Mechanické vlastnosti mannitolu</i> .....           | 21        |
| 2.4. PROCES LISOVÁNÍ TABLET Z POHLEDU ZMĚN PLASTICITY .....   | 22        |
| 2.5. ÚKOL PRÁCE .....   | 27        |
| <b>3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....                           | <b>28</b> |
| 3.1. POUŽITÉ SUROVINY .....                                   | 29        |
| 3.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ .....                       | 29        |
| 3.3. PŘÍPRAVA TABLET .....                                    | 30        |
| 3.4. HODNOCENÍ ZBYTKOVÉ PLASTICITY TABLET .....               | 33        |
| <b>4. TABULKY A GRAFY</b> .....                               | <b>34</b> |
| 4.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM .....                    | 35        |
| 4.2. TABULKY .....  | 36        |
| 4.3. GRAFY .....  | 41        |
| <b>5. DISKUSE</b> .....                                       | <b>65</b> |
| 5.1. ZJIŠTĚNÍ ZBYTKOVÉ PLASTICITY U MANNITOLU .....           | 66        |
| 5.2. VLIV DÉLKY ČASOVÉ PRODLEVY NA ZBYTKOVOU PLASTICITU ..... | 66        |
| 5.3. ZÁVISLOST ZBYTKOVÉ PLASTICITY NA LISOVACÍ SÍLE .....     | 66        |
| <b>6. ZÁVĚR</b> .....   | <b>68</b> |
| <b>7. LITERATURA</b> .....                                    | <b>70</b> |

# 1.Úvod

Tablety představují v současné době jednu z nejrozšířenějších lékových forem, která má celou řadu výhod i nevýhod. Na tablety, stejně jako na ostatní lékové formy, jsou kladeny značné požadavky, zejména na jakost a mechanickou odolnost, dále na odolnost proti vzdušné vlhkosti, pevnost a biofarmaceutické parametry, jako je doba rozpadu tablet a uvolňování léčivé látky. Rovněž je důležité sledování struktury tablet.

Základním procesem výroby tablet je tvarování lisováním. Složení tabletoviny i technologické postupy výroby je nutné volit tak, aby požadované vlastnosti tablet byly v maximální možné míře splněny. K optimalizaci složení tabletoviny a průběhu lisování se kromě hodnocení z již vylisovaných tablet používá též hodnocení lisovatelnosti ze záznamů získaných během lisovacího procesu. Údaje, které získáme, lze použít k výpočtům různých parametrů, podle kterých je možno lisovatelnost hodnotit.

Cílem této práce je stanovení plasticity mannitolu, objasnění závislosti plasticity na lisovací síle a vlivu délky časové prodlevy na plasticitu.

## **2.Teoretická část**

## 2.1. Výroba tablet přímým lisováním

Prvním krokem při výrobě tablet je příprava tabletoviny, která se uskutečňuje dvojím způsobem, a to buď pouhým smísením léčiv a pomocných látek v předepsaném poměru, nebo smícháním granulátu s extragranulárními pomocnými látkami. Pokud je směs účinných a pomocných látek zpracována bez předchozí granulace, jedná se o přímé lisování nebo také přímé tabletování. Tento postup je velmi ekonomický a produktivní, protože odpadá poměrně náročná příprava granulátu. Vzhledem k vlastnostem léčiv lze však tento postup použít pouze u omezené skupiny léčiv. Prášková směs označovaná jako tabletovina, musí bezpodmínečně obsahovat jako pomocné látky plnivo, v přímém lisování označované jako suché pojivo, dále kluzné látky, rozvolňovadla, adsorbenty, látky udržující minimální obsah vlhkosti tabletoviny apod. Po smísení účinných a pomocných látek následuje bezprostřední slisování této směsi na tabletovacích lisech. Vlastním nástrojem lisování jsou matrice a trny.<sup>1,2)</sup>

### Výhody přímého lisování:

- *vhodná mechanická odolnost a rozpadavost tablet*  
Mezi přednosti přímého lisování patří velmi malá rozpadavost a vysoká mechanická odolnost.
- *vhodná disoluce léčiv*  
Disoluci lze ovlivnit zejména volbou vhodných pomocných látek pro přímé lisování, které urychlují uvolnění léčivé látky.
- *ekonomické výhody*  
Výroba tablet přímým lisováním se omezuje na operaci mísení a lisování. Proto je ve srovnání se suchou nebo vlhkou granulací potřeba méně výrobních zařízení. Protože odpadá jakýkoli způsob granulace, není nutné používat ani energeticky náročnou operaci, jakou je vlhčení a následné sušení. Celková doba pro výrobu tablet přímým lisováním se tedy podstatně zkrátí.

- *zvýšená fyzikálně – chemická stabilita tablet*

Na rozdíl od tablet připravených vlhkou granulací se při přímém lisování nevyskytují problémy z hlediska fyzikální a chemické stability. Významný vliv na stabilitu léčiv mají především změny vlhkosti a teploty. Tyto negativní faktory nemají vliv při přímém lisování. V porovnání s výrobou tablet z granulátu vznikají při přímém lisování tablety o standardnějších vlastnostech.

#### *Nevýhody přímého lisování:*

- *náročnější kontrola kvality vstupních surovin*

Zejména se jedná o kontrolu průměrné velikosti částic a jejich velikostní distribuce. Výsledné vlastnosti tablety, tedy i lisovatelnost, jsou determinovány charakterem jednotlivých částic léčivých i pomocných látek, proto je u nich nutná přísnější vstupní kontrola.

- *citlivost vůči mazadlům*

Převážná většina suchých pojiv, jež používáme při přímém lisování, je citlivá vůči inkorporaci mazadel, kdy v závislosti na době mísení dochází ke snížení výsledné pevnosti tablet.<sup>2)</sup>

- *nevýhody technologické*

Pokud lisujeme tablety ze směsi, ve které je vysoký obsah léčivé látky, je obtížné získat tablety potřebné pevnosti. Naopak pokud máme směs, ve které je procento léčivé látky malé, může dojít k nehomogenní distribuci léčiva ve směsi v důsledku segregace, což má většinou za následek nevyhovující stejnoměrnost.

Léčiva, která se tabletují, je možné rozdělit do dvou skupin podle toho, zda jsou v tabletovací směsi přítomna ve větším nebo v menším množství. Z technologického hlediska je možno tabletovat postupem přímého lisování všechna léčiva, která se používají v nižším dávkování, tedy v množství menším než 50 mg.



Pro přímé lisování jsou nevhodné především látky, které se vyznačují velkým objemem a nízkou specifickou hmotností, protože by z nich vznikaly poměrně objemné tablety. Dále jsou nevhodné látky vyznačující se špatnou lisovatelností a nevhodnou sypností, např. některá antacida jako hydroxid hlinitý nebo hydroxid hořečnatý.

## 2.2. Teorie lisovacího procesu

### 2.2.1. Lisovatelnost a lisovací proces

Základním procesem výroby tablet je tvarování lisováním. Při lisování tablet se používá schopnost diskretních, volně nasypných práškovitých částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.

Lisovatelnost je složitá vlastnost sypkého materiálu, kterou lze vysvětlit plastickou deformací, zvýšenou adhezí styčných ploch a vzájemným vklíněním částic. Tyto pochody probíhají při působení lisovací síly.

Lisovatelnost tabletovin ovlivňuje:

- a) tvar krystalů
  - pravidelný tvar je důležitý pro dobrou lisovatelnost
  - dobře se lisují látky patřící do kubické soustavy
- b) velikost částic a zrn
  - pro vytvoření tablety má lepší předpoklady tabletovina s malým zrnem, nevýhodou je však pomalejší rozpad
  - optimální velikost zrn je 0,25 – 0,30 mm; obsah prachu, za který jsou považovány částice o velikosti menší než 0,2 mm, nemá překročit 10%
  - pokud se dostane tato hodnota nad 15%, tabletu již nelze připravit
- c) pórovitost
  - příliš porézní granulát s velkým obsahem vzduchu se obtížně lisuje, avšak po vylisování tablety musí být určitá část pórů zachována pro dobrý rozpad tablety
- d) teplota tání
  - materiály s nízkou teplotou tání se již při relativně nízkých lisovacích tlacích plasticky deformují a lepí se na trny matrice
  - k materiálům, jejichž teplota tání je nižší než 75°C, je třeba přidat vhodná plniva, která teplotu tání zvyšují

e) vlhkost

- určitý optimální obsah vlhkosti v tabletovině je nezbytný pro dobrou lisovatelnost
- při příliš vysokém obsahu vlhkosti se tabletovina lepí na trny matrice, při příliš nízkém obsahu vlhkosti dochází k tzv. víčkování tablet (tableta se po vylisování podélně rozpadne)

Tvarování tablet lisováním lze rozdělit na 4 stadia:

1. *Počáteční stadium*

Tabletovina je volně nasypána do matrice, horní trn je v kontaktu s povrchem tabletoviny v matrici.

2. *Stádium zhutnění*

V tomto stádiu dochází k lepšímu prostorovému uspořádání částic působením lisovací síly, tabletovina se zhušťuje. Částice vyplňují interpartikulární prostory a zmenšuje se vzdálenost mezi nimi. Zde ještě nedochází k vytvoření tablety, pouze u velmi dobře lisovatelných systémů, které se označují jako kohezivní, může toto stádium vést ke vzniku soudržných výliseků, které však nemají potřebnou pevnost.

3. *Stádium elastické (vratné) deformace*

Po vyplnění interpartikulárních prostor částice již nemohou ustupovat dále působící síle, mohou se zmenšovat pouze intrapartikulární prostory. Výlisek se dále zhušťuje a vzniká v něm určité napětí, jež je přímo úměrné lisovatelnosti dané látky. Atomy, ionty a molekuly získávají potenciální energii až po určitou hodnotu napětí, tzv. hranici elasticity, označovanou též jako mez toku.

Přerušení působení síly pod touto hranicí znamená návrat k původnímu uspořádání částic.

Ke vzniku tablety je tedy třeba vyšší síly, než je síla elastické deformace. Závislost zatěžování a odlehčování materiálu je lineární.

U homogenních izotropních tuhých látek je stádium elastické deformace vyjádřeno **Hookovým zákonem**.

$$\sigma = E \cdot \varepsilon$$

$\sigma$  ..... napětí [N.m<sup>-2</sup>]

$E$  ..... konstanta úměrnosti – materiállová konstanta, tzv. Youngův modul pružnosti

$\varepsilon$  ..... relativní délka prodloužení

#### 4. *Stádium plastické deformace*

Dochází k trvalým změnám v uspořádání částic. Tyto změny jsou ireverzibilní a tudíž dochází k fixaci tvaru tablety. Toto stádium nastává po překonání hranice elasticity, kdy atomy, ionty a molekuly opouštějí svoje původní uspořádání a tabletovina se stává plastickou a tvárnou. Přestává zde platit Hookův zákon, deformace je již trvalá. Plastická deformace je často provázena i drcením částic a vytvářením nových mezipovrchů. Dodaná práce se spotřebovává na vyvolání změn v krystalové mřížce, na vytvoření nových mezipovrchů rozdrčených částic a projevuje se i zvýšením teploty.

Uvedená stadia procesu lisování jsou teoretická, protože farmaceutické materiály, které se lisují, nejsou jednotné, většinou se jedná o směsi několika léčiv a pomocných látek. Různorodost materiálu pak způsobuje, že se jednotlivé částice při působení síly chovají různě. Některé se vůbec nedeformují, jen se v prostoru účelně uspořádají, jiné se deformují jen elasticky, další se drtí, vytvářejí nové mezipovrchy a deformují se plasticky. Odchytky od teoretického průběhu lisování vznikají i tím, že na materiál nepůsobí jen síla přenášená na trny, ale i na interpartikulární tření částic a tření na stěně matrice. Proto je namáhání lisovaného materiálu v různých částech sloupce odlišné.<sup>1)</sup>

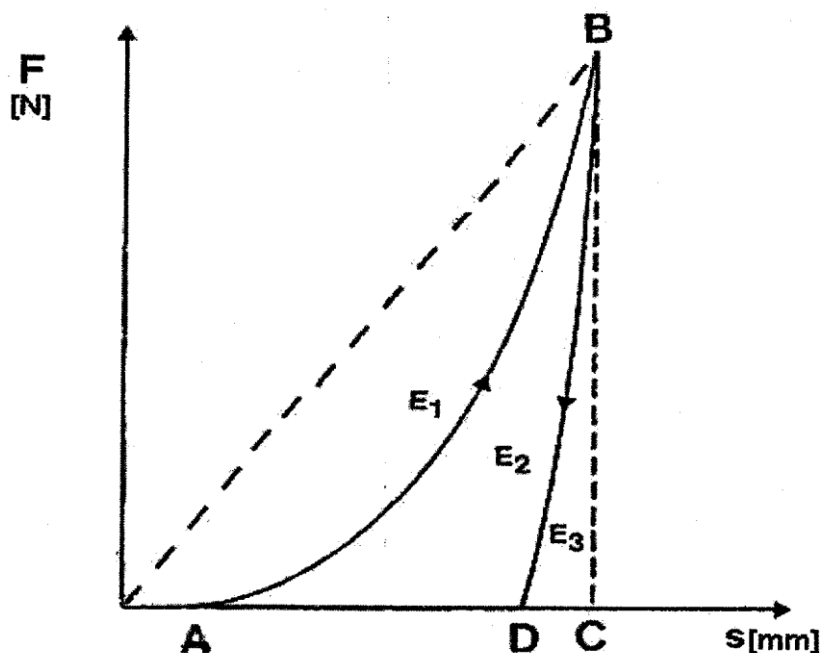
### 2.2.2. Charakterizace energií lisování

Práci při lisování vyjadřuje závislost mezi dráhou horního trnu a jeho lisovací silou (*obr. č 1*). Hovoříme zde o tzv. záznamu síla – dráha, který je používán ke studiu průběhu lisování. Je zde porovnávána vložená energie s lisovatelností tabletoviny.<sup>3)</sup> Hodnocení lisovatelnosti ze záznamu síla – dráha je výhodné, protože je podchycena jak plastická, tak i elastická složka deformace, a to tím, že celý lisovací cyklus je snímán kontinuálně.<sup>4)</sup>

Teoreticky lze průběh závislosti síla – dráha vyjádřit přímkami spojující body **A – B – C**. Při vstupu horního lisovacího trnu do matrice tlak, který zde působí na tabletovinu, plynule vzrůstá po dosažení maxima, to znamená do vytvoření výlisku, pak rychle klesá k výchozí hodnotě. Skutečný experimentálně zjištěný průběh je však odlišný a vyjadřují ho křivky **A – B – D**. Odchylka vzniká tím, že část práce vynaložená při lisování se vrátí lisovacímu trnu a projeví se i tření na stěnách matrice. Část práce, která se vrací lisovacímu trnu, závisí na expanzi výlisku, podmíněné vlastnostmi lisovaného materiálu.

Křivku vyjadřující práci lisování lze použít k posouzení lisovatelnosti tabletoviny a k určení optimálního lisovacího tlaku. Čím větší je odchylka experimentálně zjištěné křivky od teoretického průběhu, tím horší je lisovatelnost dané tabletoviny.<sup>1)</sup>

Obr.č.1: Závislost dráhy na lisovací síle (záznam síla – dráha)<sup>3)</sup>



Plná čára na obrázku znázorňuje originální záznam, čárkovaně jsou vyznačeny pomocné linie.

Plocha vymezená vzestupnou větví záznamu a pomocnou přímkou, jež vznikne spojením bodu **A** (okamžik, kdy se horní trn dotkne tabletoviny v matrici) a bodu **B** (maximální dosažená lisovací síla) se konvenčně označuje jako **E<sub>1</sub>**. Jedná se o tzv. energii předlisování tablet, která je při lisování vynaložena na tření mezi částicemi a jejich přeskupení.

### Energetický parametr EP

$$EP = \frac{E_1}{E_1 + E_2 + E_3} \text{ (J)}$$

Plocha **A – B – D** mezi vzestupnou a sestupnou větví záznamu se označuje jako **E<sub>2</sub>** a odpovídá energii, jež se spotřebuje na vlastní tvorbu tablety. Vyjadřuje plastickou energii akumulovanou v tabletě.

### Parametr plasticity PP

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

Plocha **D – B – C**, která je vymezena sestupnou větví záznamu a pomocnou kolmicí z bodu **B** k ose značící dráhu, představuje energii **E<sub>3</sub>** akumulovanou po dobu lisování tabletou, která se pak zpětně při poklesu lisovací síly předává lisovacímu trnu. Jedná se o energii vynaloženou na elastickou deformaci.<sup>5)</sup>

### Parametr elasticity PE

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

### Vztah mezi PP a PE

$$PP = 100 - PE \text{ (\%)}$$

Součet všech tří uvedených energií  $E_1 + E_2 + E_3$  dává energii  $E_{\max}$ , tedy celkově vynaloženou energii během lisování.<sup>5)</sup>

Dalšími parametry, využitelnými k hodnocení lisovatelnosti tabletovin, jsou lisovací energie **E<sub>lis</sub>**, což je energie, která se během samotného procesu lisování nakumuluje do tablety a vypočítá se:  $E_{\text{lis}} = E_2 + E_3$ . Dále je to energeticko – pevnostní parametr **EPP**, který vyjadřuje, kolik energie je zapotřebí k získání tablety o pevnosti 1 MPa. Tento parametr se vypočítá jako podíl  $E_{\text{lis}}$  k RP, kde RP představuje radiální pevnost tablet v tahu.<sup>6,7)</sup>

Ke zjišťování energií lisování se používají excentrický tabletovací lis, rotační tabletovací lis nebo přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tahu a tlaku + lisovací přípravek.

**Význam** zjišťování energií lisování je následující:

- výběr složení tabletoviny na základě porovnání energií lisovacího procesu
- zjištění vztahu mezi PP a PE
- zjištění energeticko – pevnostního parametru
- zjištění lisovatelnosti (parametr  $E_2$ )

#### 2.2.2.1. Technologické faktory ovlivňující energie lisování

Pro hodnocení energií lisování se používá závislost dráhy na lisovací síle (viz obr. č. 1, kapitola 2.2.2.). Právě dráha je jedním z faktorů ovlivňujících energie lisování, výšku i mechanické vlastnosti tablety. Jako dráha je myšlena vzdálenost, o kterou se posune horní lisovací trn během lisovacího procesu. Tuto vzdálenost tedy primárně určuje nastavení čelistí lisovacího stroje. Pokud horní lisovací trn urazí menší vzdálenost, výška tablety bude vyšší a zároveň se sníží její pevnost. Naopak když urazí delší vzdálenost, výsledná výška tablety bude menší a pevnost se zvýší. Tedy použití vhodné dráhy je velmi důležité a ovlivní to kvalitu lisovaných tablet.<sup>8)</sup>

Rovněž je významná rychlost, kterou se horní lisovací trn pohybuje. Při maximální vzdálenosti se horní trn pohybuje velmi pomalu a materiál se může plasticky deformovat, roste energie  $E_2$ . A tudíž materiál, který se více plasticky deformuje, má větší vzdálenost mezi maximálním lisovacím tlakem a maximální dráhou. V oblasti bodu D uvedeného grafu rychlost horního lisovacího trnu vzrůstá, roste energie  $E_2$  a jen velmi elastický materiál je schopen následovat horní lisovací trn a vytvořit viditelnou změnu v křivce síla – dráha. Tudíž je patrné, že uvedené energie jsou závislé na rychlosti pohybu trnu, že se zvyšující se rychlostí pohybu obě také rostou a proto roste i  $E_{lis}$ , která je součtem  $E_2$  a  $E_3$ .<sup>9)</sup>



Energie lisovacího procesu a radiální pevnost také ovlivňuje použitá lisovací síla. Jako obecná zákonitost platí, že čím je větší použitá lisovací síla, pak je větší i radiální pevnost. Energie  $E_2$  i energie  $E_3$  také vzrůstají se zvyšující se lisovací silou.<sup>10)</sup>

Jedním z dalších faktorů ovlivňujících energii lisování je rychlost lisovacího procesu. Se zvyšující se rychlostí se hodnoty  $E_{lis}$ ,  $E_2$  a  $E_3$  zvyšují, ale snižuje se radiální pevnost. Pokud se jedná o materiál více elastický, pak je použito více energie k elastické expanzi, poté i k plastické deformaci a materiál tak získává nižší pevnost.<sup>11)</sup>

Energie a plochy lze ještě samozřejmě ovlivnit druhem plniv použitých k lisování tablet. Tyto plniva nám ovlivňují nejen dráhu, ale i plochy, tedy energie, v uvedeném grafu. U jednotlivých druhů plniv se může lišit počátek křivky grafu závislosti dráha – lisovací síla, nebo zakřivení závislosti, tím mohou ovlivňovat dráhu lisovacího trnu a zvětšovat nebo zmenšovat plochy, tedy energie. Ideální suché pojivo má velký povrch (menší částice) a vysokou plasticitu, která je vyjádřena jako poměr energií  $E_1/E_1 + E_2$  a je udávána v %.<sup>12)</sup>

Některá léčiva, pokud jsou lisována bez pomocných látek, mají různé abnormality v křivce závislosti síla – dráha. Přidáním vhodného plniva lze tyto abnormality v křivce odstranit. Samotná lisovaná léčiva mají, např. jako  $\alpha$  – methyldopa, příliš vysoké hodnoty energií  $E_1$  a  $E_3$  (velké tření), tudíž takto vylisovaná tableta není kvalitní. Přidáním vhodného plniva lze tyto energie snížit a zlepšit kvalitu tablet.<sup>13)</sup>

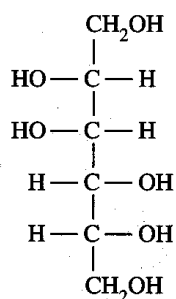
## 2.3. Mannitol

Synonymum: D – Mannitol

Chemický název, CAS číslo: D – Mannitol [69 – 65 – 8]

Empirický vzorec:  $C_6H_{14}O_6$

Strukturní vzorec:



Obr.č.2: Mannitol

Molekulová hmotnost: 182,17

### 2.3.1. Charakterizace a vlastnosti mannitolu

Mannitol je hexahydričkový polyalkohol odvozený od mannózy a je izomerem sorbitolu.<sup>14)</sup>

Počítáno na bezvodou látku obsahuje 98,0 % až 102 % sloučeniny  $C_6H_{14}O_6$ . Je to bílý nebo téměř bílý krystalický prášek a může existovat i ve formě sypkých granulí.<sup>15)</sup> Snadno se rozpouští ve vodě, velmi těžce se rozpouští v lihu 96 %. Vykazuje polymorfismus. Má sladkou chuť přibližně jako glukóza a poloviční sladivost sacharózy. Vyvolává chladivý pocit v ústech. Mikroskopicky jde o orthorhombické jehly, které vznikají při krystalizaci z alkoholu.

Mannitol je široce používán ve farmaceutických recepturách a potravinářských produktech. Ve farmaceutických preparátech se primárně používá jako plnivo při výrobě tablet. Jeho výhodou je, že se jedná o nehygroskopickou látku a může se tudíž kombinovat s látkami citlivými na vlhkost. Uplatňuje se při vlhké granulaci nebo při přímém lisování jako granulát nebo ve sprejově sušené formě. Uplatňuje se také jako pomocná látka při výrobě žvýkacích tablet, jako plastifikátor měkkých želatinových tobolek a jako součást tablet s pozvolným uvolňováním.<sup>14)</sup> Pro svou osmotickou aktivitu se v terapii používá jako osmotické laxativum a diuretikum, ke snížení nitrolebního i nitroočního tlaku a dále k diagnostickým testům funkce ledvin.<sup>16)</sup>

Je stabilní v suchém stavu a ve vodném roztoku. Jeho roztoky, které jsou 20% w/w a koncentrovanější, mohou být vysráženy chloridem draselným nebo sodným.

Rozdíl mezi mannitolem a sorbitolem je v planární orientaci hydroxylové skupiny na druhém uhlíkovém atomu. Každý z izomerů je charakterizován individuálními vlastnostmi a jednou z nejvýraznějších je vztah k vlhkosti. Sorbitol je hygroskopický, zatímco mannitol vlhkosti odolává.

### **2.3.2. Výroba mannitolu**

Mannitol se získává z usušené mízy z manny a jiných přírodních šťáv extrakcí pomocí alkoholu nebo jiného specifického rozpouštědla za zvýšené teploty. V průmyslu se získává katalytickou nebo elektrolytickou redukcí monosacharidu. Granulovaný mannitol je dobře sypký a přidává se k jiným materiálům z důvodu zlepšení jejich tokových vlastností. Obvykle nemůže být použit při koncentraci jiných materiálů převyšujících 25% jejich hmotnosti. Doporučené zvlhčovačlo je stearan vápenatý 1% w/w nebo stearan hořečnatý 1 – 2% w/w. Vhodné pojivo pro přípravu granulátu z práškového mannitolu je želatina, methylcelulóza, škrob, povidon a sorbitol.<sup>14)</sup>

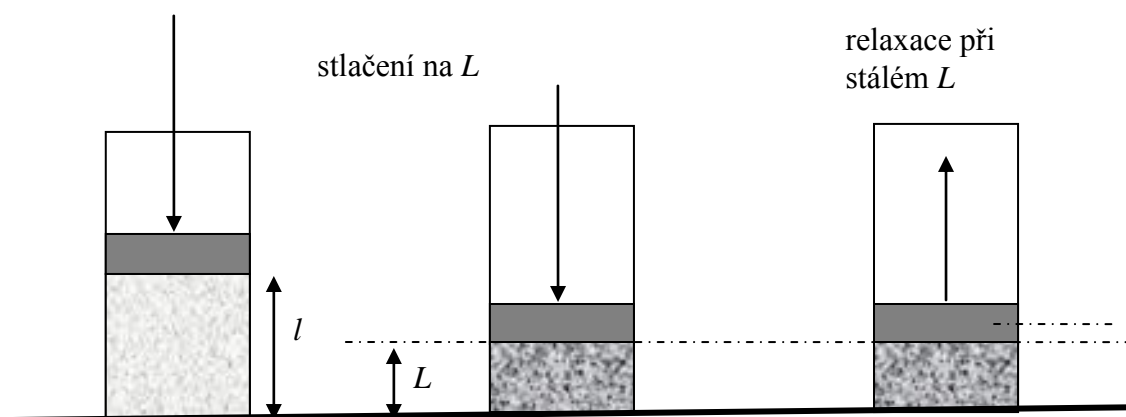
### 2.3.3. Mechanické vlastnosti mannitolu

Pro výrobu tablet přímým lisováním nelze použít neupravený mannitol kvůli slabé tekutosti a vazebným schopnostem. Díky vysoké stabilitě mannitolu při vyšší teplotě se může lisovatelný mannitol připravit sušením taveniny mannitolu v rozprašovací sušárně.<sup>17)</sup>

Byly zjištěny čtyři polymorfní formy mannitolu –  $\alpha$  – forma,  $\beta$  – forma,  $\delta$  – forma a neidentifikovatelná forma. Nejlepší lisovatelnost vykazuje  $\alpha$  – forma. Při napětí v tlaku nebyly pozorovány žádné polymorfní změny. Bylo zjištěno, že lisovatelnost mannitolu je výrazně ovlivňována tvarem částic, a proto je k tomuto účelu nejvhodnější granulovaný prášek. Pearlitol je granulovaný mannitol s výbornými tokovými a lisovatelnými vlastnostmi. Používá se ve třech průměrných velikostech – okolo 250 $\mu\text{m}$ , 360 $\mu\text{m}$  a 520  $\mu\text{m}$ .<sup>14)</sup>

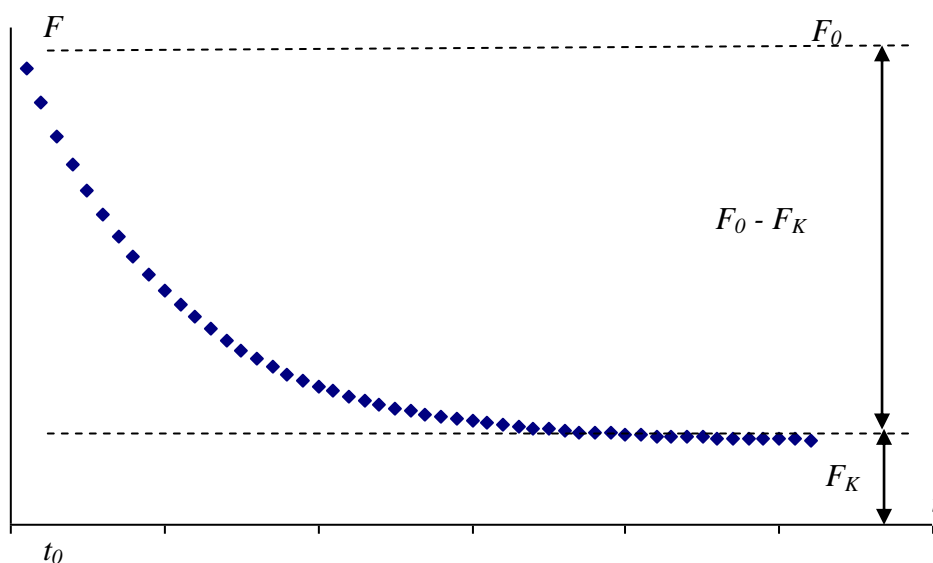
## 2.4. Proces lisování tablet z pohledu změn plasticity

Model pro lisování – Řehula a kol<sup>18, 19)</sup>



Obr.č.3: Průběh měření

Píst stlačuje materiál, během lisování se mění délka vzorku. V čase  $t_0$  je dosaženo velikosti výlisku  $L$ . Od tohoto okamžiku se udržuje  $L$  na konstantní hodnotě a měří se síla  $F$ . Po uvolnění (výlisek se ponechá rozepnout při nulové síle), se jeho velikost zvětší o  $\Delta l$ .

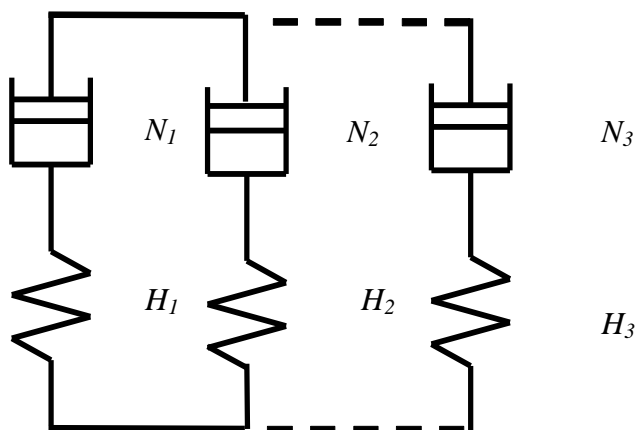


Obr.č.4: Závislost síly na čase v relaxaci, kvalitativně

Z obr.č.4 vyplývá, že reologický model bude Maxwellovo těleso (obr.č.5) nebo kombinace Maxwellových těles (obr.č.6). Voigtův model (či jejich kombinace) by se choval jinak.



**Obr.č.5:** *Maxwellovo těleso*



**Obr.č.6:** *Kombinace Maxwellových těles* Symboly  $N$  a  $H$  označují Newtonova a Hookeova tělesa i jejich parametry ve smyslu rovnic (1) a (2).

Počet dvojic odpovídá počtu exponenciál v průběhu podle obr.č.4. V reálném průběhu jsou zřejmě tři exponenciály, tedy model bude složen ze tří Maxwellových těles. Pokud je materiál složený z jedné látky, bude  $H_1 = H_2 = H_3 = H$ .

## a) Chování jednoduchého Maxwellova modelu

Pro jednoduchost začneme s jednou kombinací.

Pro Hookeovo těleso platí:

$$F = H \cdot \Delta L, \quad (1)$$

kde  $\Delta L$  je změna délky vzhledem ke stavu bez působení síly.

Pro Newtonovo těleso platí:

$$F = N \frac{dL}{dt} \quad (2)$$

Pokud je známá síla  $F_K$  a  $\Delta l$  lze určit koeficient Hookeova členu (viz. obr.č.3):

$$H = \frac{F_K}{\Delta l}. \quad (3)$$

Známe-li rozměry výlisku, lze určit i Youngův modul pružnosti.

Po dost dlouhém čase procesu relaxace (delším než časové konstanty systému), bude tedy síla  $F$  dána jen stlačením Hookeova členu v modelu. Newtonův člen bude bez vlivu. Před tím ovšem bude síla  $F$  složena ze dvou částí: síle v Hookeově tělese a síle v Newtonově tělese.

Vysvětlení: Předpokládám, že proces lisování proběhl rychleji, než jsou časové konstanty. Změna délky byla tak velká (vztah 2), že viskózní síly byly mnohem větší než elastické a Hookeovo těleso bylo stlačeno plnou silou  $F_0$ .

Síla působící na těleso je složena z „dynamické složky“  $F^*$  a ustálené složky  $F_K$ . ( srovnej obr.č.4). Dále se budeme zabývat „dynamickou složkou“ síly působící na Maxwellovo těleso:

$$F^* = F - F_K. \quad (4)$$

V čase  $t_0$  je  $F_0^* = F_0 - F_K$ .

### Dynamika procesu po dosažení délky $L$

Pro jedno Maxwellovo těleso platí:

a)  $F^* = F_H^* = F_N^*$  (síla je stejná v Hookeově a Newtonově členu)

b)  $\Delta L = \Delta L_H + \Delta L_N$  (celková délka je součtem délky Hookeova a Newtonova členu)

Protože platí vztahy (1) a (2), platí také:

$$\Delta L_H = \frac{F^*}{H} \quad (5)$$

$$\Delta L_N = \Delta L_{N0} - \int_0^t F^* dt \quad (6)$$

$$\Delta L = \Delta L_{H0} + \Delta L_{N0} \quad (7)$$

$$\Delta L_{H0} = \frac{F_0^*}{H} \quad (8)$$

Průběh lisování před  $t_0$  lze nahradit procesem „natažení pružiny.

Laplaceovsky je to natažení pružiny „skokem o neznámé velikosti  $A$ “ délky z neznámé hodnoty  $l_x$  na  $L$ .

Pak vychází průběh síly:

$$F^*(t) = A H e^{-\frac{H}{N} t} \quad (9)$$

Ze změřeného průběhu by se měly dát napočítat  $T$  a  $N$ , tj. parametry modelu.

### **b) Chování modelu z více Maxwellových těles (obr.č.6)**

Bude-li tam více Maxwellových těles (obr.č.6) bude tam více (stejný počet) exponenciál. Vztah, jestli se nepletu, by měl být následující:

$$F^*(t) = H \sum_{i=1}^n A_i e^{-\frac{H}{N_i} t} \quad (10)$$

a mělo by to jít napočítat z průběhu.

Odvození pomocí Laplaceovy transformace

Pro jednoduchý model

$$L_N + L_H = L$$



S použitím vztahů (1) a (2) platí v  $L$  transformaci (u sil vynecháváme pro přehlednost \*):

$$\frac{F(p)}{H} + \frac{F(p)}{pN} = L(p) \quad (11)$$

$$F \frac{pN+H}{pHN} = L(p) \quad (12)$$

Průběh změny délky předpokládáme ve tvaru skoku a velikosti  $A$ . Obraz  $L(p) = \frac{A}{p}$ .

$$F \frac{pN+H}{pHN} = \frac{A}{p} \quad (13)$$

$$F(p) = A \cdot H \frac{1}{p + \frac{H}{N}} \quad (14)$$

V časové oblasti:

$$F(t) = A H e^{-\frac{H}{N}t} \quad (15)$$

Pro model s více kombinacemi Maxwellových těles (obr.č.6) platí:

$$F(t) = H \sum_{i=1}^n A_i e^{-\frac{H}{N_i}t} \quad (16)$$

## 2.5. Úkol práce

V rámci studia lisovacího procesu byl úkol této práce rozčleněn na tyto 3 dílčí problémy:

1. zjištění zbytkové plasticity u Pearlitolu
2. vliv délky časové prodlevy na zbytkovou plasticitu
3. závislost zbytkové plasticity na lisovací síle

### **3. Experimentální část**

### **3.1. Použité suroviny**

#### **Pearlitol 100SD – Mannitol**

Výrobce: Pharm. facul, Services Techniques et Laboratoires, F – 62080,  
Lestrem  
Č. šarže: 746065

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

#### **Lisovací přípravek:**

Skládá se z dvojdílného pláště, matrice, horního a dolního lisovacího trnu.

Výrobce: ADAMUS HT Zaklad Mechaniczny Narzadzla Precyzyjne, Polská republika

#### **Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1 – FRO 50:**

Zařízení vyvíjí sílu v tahu a tlaku v rozsahu od 0 do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Vzdálenost čelistí, mezi něž se vkládá lisovací přípravek, se dá libovolně měnit. Přístroj byl použit pro lisování tablet.

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, Germany

### 3.3. Příprava tablet

Z dané tabletoviny byly postupně připravovány tablety válcového tvaru bez fazet o průměru 13 mm lisováním na přístroji T1 – FRO 50. Ze směsi bylo připraveno 114 tablet a to tím způsobem, že každých 6 tablet bylo lisováno při konstantní rychlosti cyklu s konstantní časovou prodlevou 300 s, při různé lisovací síle v rozsahu 50 – 20 000 N.

Konkrétní lisovací síly byly 50, 100, 250, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000, 2 500, 3 000, 3 500, 4 000, 4 500, 5 000, 7 500, 10 000, 13 000, 16 000 a 20 000 N. Celkem tedy vzniklo 19 skupin po 6 tabletách. Hmotnost lisovaných tablet byla 500 mg, jednotlivé navážky byly navažovány s přesností 1 mg.

*Parametry pro lisování byly následující:*

vzdálenost čelistí: 113 mm

zatížení – zkuš. cyklus: standardní síla 100 N

rychlost cyklu: 2 mm/s

předzatížení: 2 N

rychlost předzatěžování: 2 mm/s

prodleva na ref. hodnotě síly při zatěžování: 300 s

K přístroji byl připojen počítač, který po dolisování každé skupiny vyhotovil pomocí vhodného softwaru protokol o průběhu lisování. Tento protokol nám poskytl údaje o energiích  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ , které charakterizují jednotlivé fáze lisovacího procesu, dále o celkové energii  $E_{max}$  spotřebované během lisování, která je součtem těchto energií a nakonec o lisovací energii  $E_{lis}$ , energetické bilanci lisování EP a parametru plasticity PP. Počítač dále vypočítal průměrné hodnoty těchto parametrů a poskytl jejich statistické zpracování.

Příklad záznamu je na přiloženém protokolu na straně 29.

*Postup při lisování byl následující:*

Do matrice adjustované v plášti byl zasunut dolní lisovací trn a ten byl fixován zajišťovací částí. Před vsypáním mannitolu bylo nutno matici s dolními

částmi trnů vymazat pomocí stearanu hořečnatého a vysušit fénem, neboť se těžko vysunuje z matrice. Poté byla tabletovina kvantitativně přenesena , mírně sklepána a do matrice byl zasunut horní lisovací trn. Takto naplněná matrice byla vložena mezi čelisti lisu T1 – FRO 50, poté se nastavila konkrétní lisovací síla a byl zapnut posun čelistí k sobě. V okamžiku dosažení požadované lisovací síly byl posun čelistí automaticky vypnut a čelisti se zpětným chodem od sebe vzdálily. Po vyjmutí lisovacího přípravku byla odstraněna zajišťovací součást a tableta se tlakem na horní lisovací trn vytlačila.

Pro grafické a statistické zpracování výsledků jsem použila program Origin Professional 7.5 a Microsoft Excel. Získané výsledky byly statisticky zhodnoceny t-testem.

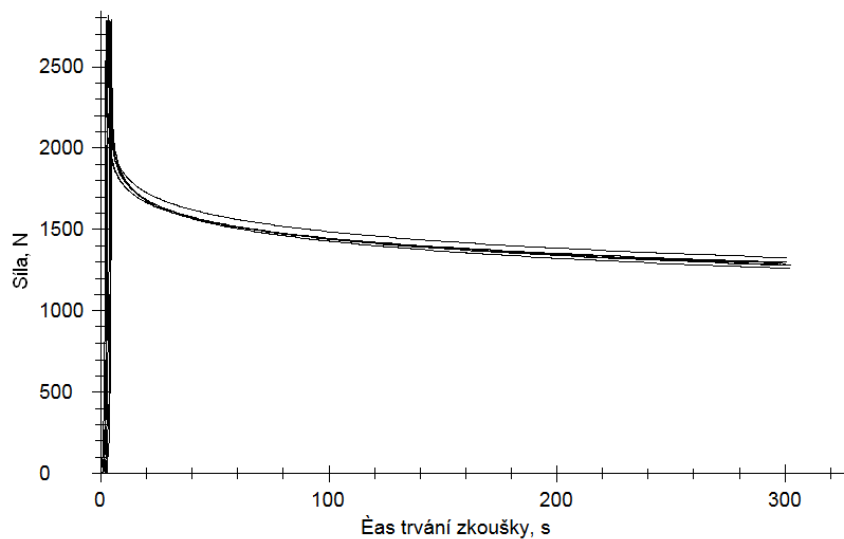
### Zk. parametry:

Zákazník :                      Materiál : manitol  
 Zkoušel(a) :                    Zkušební systém:

### Výsledky:

| Nr | Fmax.<br>N | Lmax.<br>mm | E1<br>Nm | E2<br>Nm | E3<br>Nm | E <sub>max</sub><br>Nm | Elis<br>Nm | EP<br>% | PI<br>% | k<br>kN/mm | L při 2500 N Fzat.<br>mm |
|----|------------|-------------|----------|----------|----------|------------------------|------------|---------|---------|------------|--------------------------|
| 1  | 2784,33    | 3,95        | 2,890    | 2,609    | 0,006    | 5,50                   | 2,61       | 52,50   | 99,76   | 0,091      | 3,83                     |
| 2  | 2786,18    | 4,12        | 3,106    | 2,625    | 0,006    | 5,74                   | 2,63       | 54,14   | 99,77   | 0,075      | 3,99                     |
| 3  | 2814,82    | 3,95        | 2,995    | 2,558    | 0,010    | 5,56                   | 2,57       | 53,84   | 99,63   | 0,107      | 3,83                     |
| 4  | 2788,13    | 4,01        | 2,976    | 2,606    | 0,010    | 5,59                   | 2,62       | 53,22   | 99,63   | 0,084      | 3,88                     |
| 5  | 2775,08    | 4,17        | 3,208    | 2,567    | 0,011    | 5,79                   | 2,58       | 55,45   | 99,57   | 0,064      | 4,05                     |
| 6  | 2792,82    | 4,03        | 3,008    | 2,612    | 0,008    | 5,63                   | 2,62       | 53,45   | 99,70   | 0,085      | 3,90                     |

### Grafické záznamy zkoušek:



### Statistika:

| Série<br>n = 6 | Fmax.<br>N | Lmax.<br>mm | E1<br>Nm | E2<br>Nm | E3<br>Nm | E <sub>max</sub><br>Nm | Elis<br>Nm | EP<br>% | PI<br>% | k<br>kN/mm | L při 2500 N Fzat.<br>mm |
|----------------|------------|-------------|----------|----------|----------|------------------------|------------|---------|---------|------------|--------------------------|
| $\bar{x}$      | 2790,23    | 4,04        | 3,030    | 2,596    | 0,008    | 5,63                   | 2,60       | 53,77   | 99,67   | 0,084      | 3,91                     |
| s              | 13,39      | 0,09        | 0,111    | 0,027    | 0,002    | 0,11                   | 0,03       | 1,00    | 0,08    | 0,014      | 0,09                     |
| v              | 0,48       | 2,19        | 3,67     | 1,04     | 24,28    | 1,90                   | 0,98       | 1,86    | 0,08    | 17,16      | 2,28                     |

### **3.4. Hodnocení zbytkové plasticity tablet**

Zbytková plasticita se stanovovala poměrem plochy nad křivkou ku celkové ploše.

V programu Origin 7.5 jsem zjistila rovnici křivky prodlevy po ukončení lisování dané tablety a následně jsem rovnici této křivky integrovala a vypočetala plochu pod křivkou i nad křivkou. Poměr plochy nad křivkou k oběma plochám dává výslednou zbytkovou plasticitu.



## **4. Tabulky a grafy**

## 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

A = zbytková plasticita při lisovací síle 0 kN nebo lisovací síle blízké nule

B = směrnice linearizované křivky závislosti zbytkové plasticity na lisovací síle

LS = lisovací síla

kN = kilonewton

r = korelační koeficient

ZP = zbytková plasticita

## **4.2. Tabulky**

**Tabulka č.1:** Hodnoty elasticity v čase **100s**

| Lisovací síla [kN] | Elasticita [%] |          |
|--------------------|----------------|----------|
|                    | x              | s        |
| 0,05               | 44,93221       | 2,047784 |
| 0,1                | 46,0409        | 1,57943  |
| 0,25               | 48,11411       | 0,230569 |
| 0,5                | 48,83881       | 0,731888 |
| 0,75               | 49,90678       | 0,495236 |
| 1                  | 51,34943       | 0,341715 |
| 1,5                | 54,25972       | 1,082023 |
| 2                  | 53,94756       | 0,847133 |
| 2,5                | 56,54587       | 0,469858 |
| 3                  | 58,21011       | 0,131455 |
| 3,5                | 60,06642       | 0,290833 |
| 4                  | 61,97182       | 0,280274 |
| 4,5                | 63,10497       | 0,446443 |
| 5                  | 64,50209       | 0,315907 |
| 7,5                | 71,31788       | 0,625488 |
| 10                 | 76,81923       | 0,361299 |
| 13                 | 84,43462       | 0,087992 |
| 16                 | 87,07352       | 0,160438 |
| 20                 | 89,83708       | 0,066271 |

**Tabulka č.2:** Hodnoty elasticity v čase **200s**

| Lisovací síla [kN] | Elasticita [%] |          |
|--------------------|----------------|----------|
|                    | x              | s        |
| 0,05               | 41,33725       | 2,05653  |
| 0,1                | 42,51209       | 1,701199 |
| 0,25               | 44,75132       | 0,267221 |
| 0,5                | 45,74265       | 0,724936 |
| 0,75               | 47,01489       | 0,55501  |
| 1                  | 48,57598       | 0,325547 |
| 1,5                | 51,46752       | 1,070585 |
| 2                  | 50,75774       | 0,844548 |
| 2,5                | 53,17628       | 0,459629 |
| 3                  | 54,90376       | 0,118193 |
| 3,5                | 56,91665       | 0,281262 |
| 4                  | 59,02642       | 0,226147 |
| 4,5                | 60,29628       | 0,426497 |
| 5                  | 61,75046       | 0,290787 |
| 7,5                | 68,95407       | 0,613693 |
| 10                 | 74,78831       | 0,377105 |
| 13                 | 82,83413       | 0,126727 |
| 16                 | 85,72355       | 0,180084 |
| 20                 | 88,79082       | 0,076825 |

**Tabulka č.3:** Hodnoty elasticity v čase **300s**

| Lisovací síla [kN] | Elasticita [%] |          |
|--------------------|----------------|----------|
|                    | x              | s        |
| 0,05               | 39,24505       | 2,007052 |
| 0,1                | 40,35701       | 1,783143 |
| 0,25               | 42,80077       | 0,292001 |
| 0,5                | 43,97019       | 0,72153  |
| 0,75               | 45,37139       | 0,582919 |
| 1                  | 46,99624       | 0,319171 |
| 1,5                | 49,87577       | 1,060681 |
| 2                  | 48,92665       | 0,842494 |
| 2,5                | 51,21176       | 0,473238 |
| 3                  | 52,95568       | 0,116942 |
| 3,5                | 55,06034       | 0,280176 |
| 4                  | 57,29288       | 0,200072 |
| 4,5                | 58,64678       | 0,417232 |
| 5                  | 60,13736       | 0,274728 |
| 7,5                | 67,56109       | 0,603609 |
| 10                 | 73,5917        | 0,383509 |
| 13                 | 81,86626       | 0,147664 |
| 16                 | 84,90299       | 0,191208 |
| 20                 | 88,15148       | 0,083342 |

**Tabulka č.4:** Porovnání dob hodnocení zbytkové plasticity t - testem

| Lisovací síla[kN] | 100s – 200s | 200s – 300s | 100s – 300s |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|
| 0,05              | +           | +           | +           |
| 3,5               | +           | +           | +           |
| 20                | +           | +           | +           |

**Tabulka č.5:** Parametry linearizovaných křivek závislosti zbytkové plasticity na lisovací síle

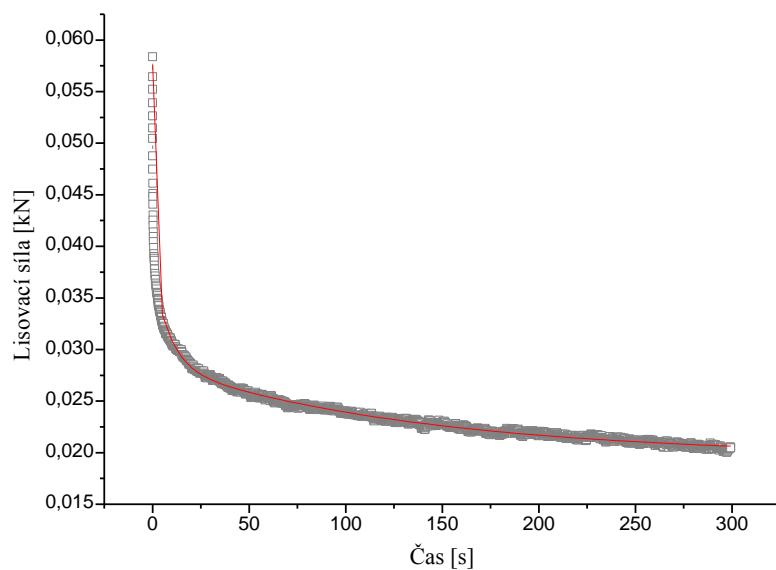
$$\log ZP = q + k * LS \quad (\log y = A + B * x)$$

| Čas[s] | A = q   | B = k     |
|--------|---------|-----------|
| 100    | 1,73106 | - 0,03775 |
| 200    | 1,7581  | - 0,03678 |
| 300    | 1,77299 | - 0,03623 |

### **4.3. Grafy**



**Graf č.1:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **0,05 kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0.99777$

parametr → hodnota

-----  
 $y_0=0.01964$

$x_0=-0.37668$

$A_1=0.11432$

$t_1=0.21476$

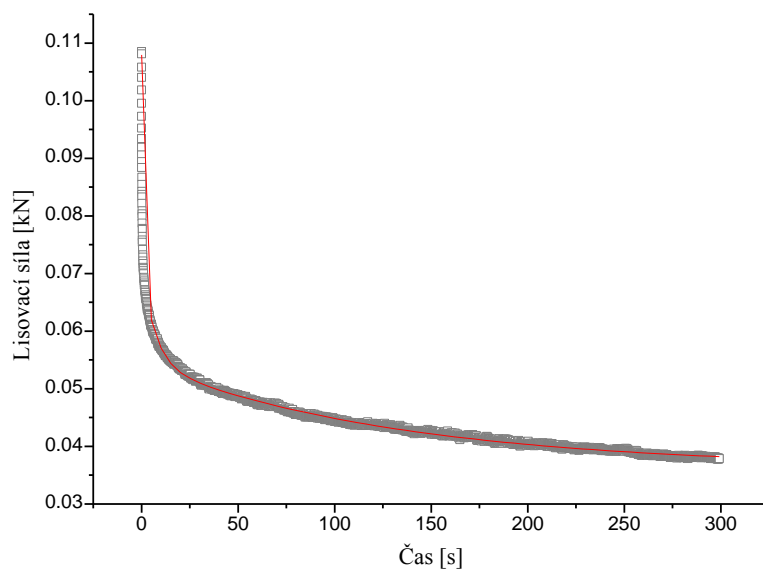
$A_2=0.0096$

$t_2=8.67925$

$A_3=0.00896$

$t_3=136.13968$

**Graf č.2:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **0,1 kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0.99866$

parametr → hodnota

-----  
 $y_0=0.03631$

$x_0=-0.14053$

$A_1=0.07077$

$t_1=0.212$

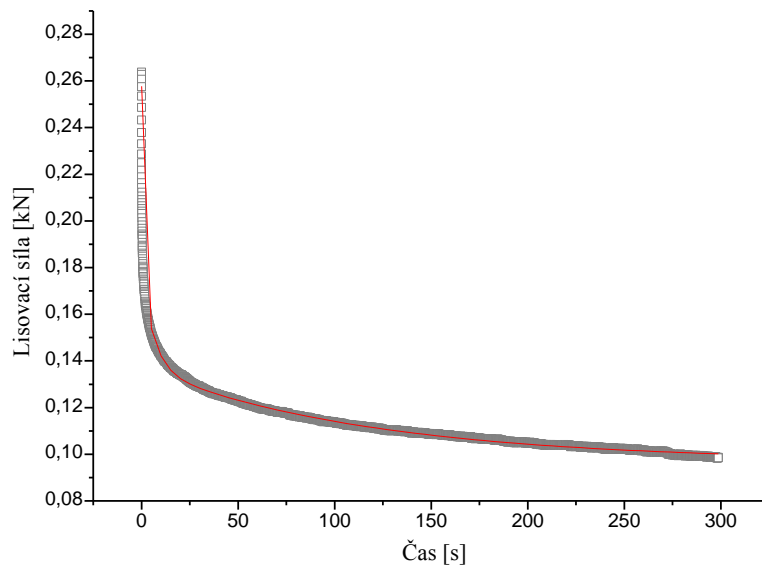
$A_2=0.01734$

$t_2=6.92032$

$A_3=0.01819$

$t_3=132.63081$

**Graf č.3:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **0,25 kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0.99816$

parametr → hodnota

-----  
 $y_0=0.09701$

$x_0=-0.48287$

$A_1=0.04437$

$t_1=6.39463$

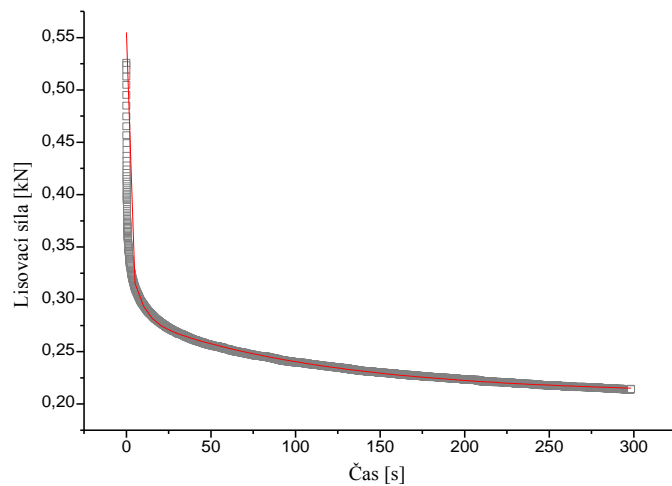
$A_2=0.65818$

$t_2=0.22862$

$A_3=0.04012$

$t_3=117.75738$

**Graf č.4:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **0,5 kN**



Model: ExpDecay3

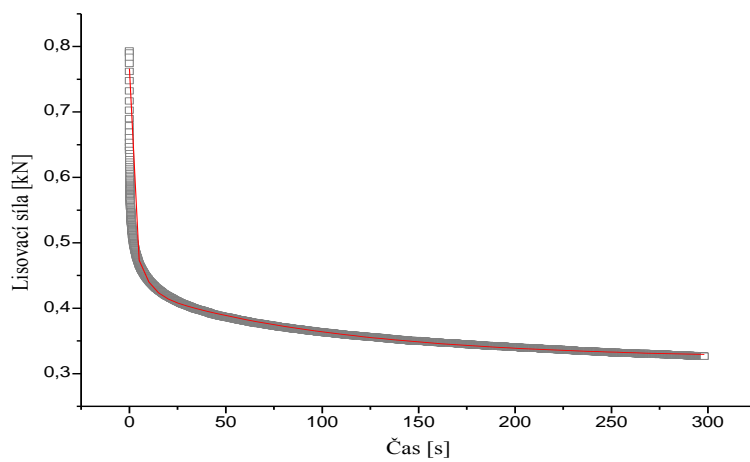
Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0.99788$

parametr → hodnota

-----  
y0=0.20999  
x0=-0.41121  
A1=0.08073  
t1=6.48863  
A2=1.21033  
t2=0.22536  
A3=0.07434  
t3=112.59614

**Graf č.5:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **0,75kN**



Model: ExpDecay3

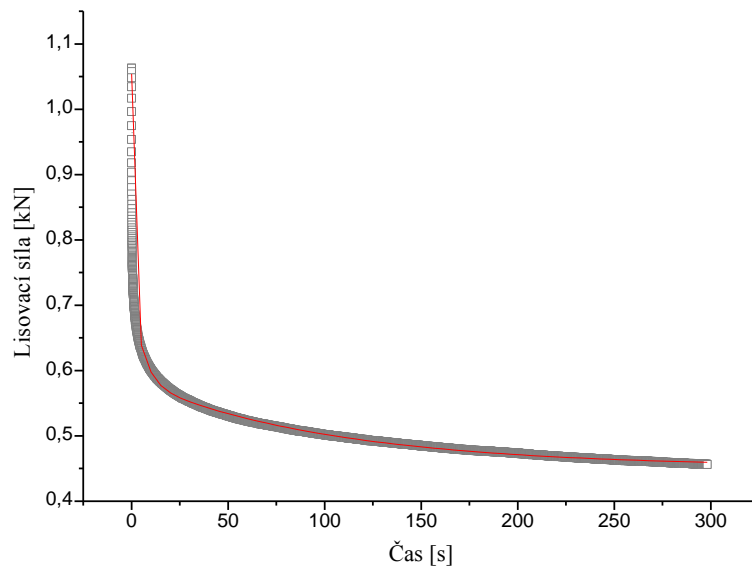
Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0.99866$

parametr → hodnota

-----  
y0=0.03631  
x0=-0.14053  
A1=0.07077  
t1=0.212  
A2=0.01734  
t2=6.92032  
A3=0.01819  
t3=132.63081

**Graf č.6:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **1 kN**



---

Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99798$

parametr → hodnota

-----  
y0=0.45227

x0=-0.41343

A1=0.15599

t1=5.6945

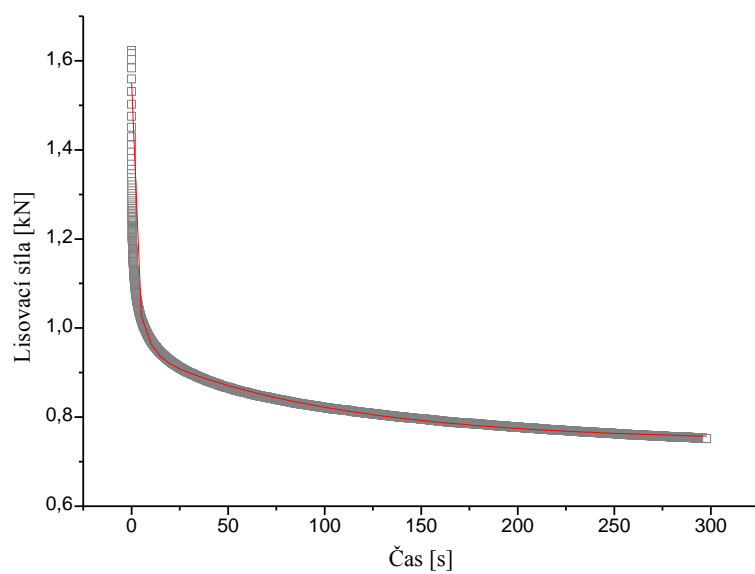
A2=2.03221

t2=0.22503

A3=0.13363

t3=102.60034

**Graf č.7:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **1,5kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99857$

parametr → hodnota

-----  
 $y_0=0.7468$

$x_0=-1.36009$

$A_1=0.28578$

$t_1=5.30973$

$A_2=190.2594$

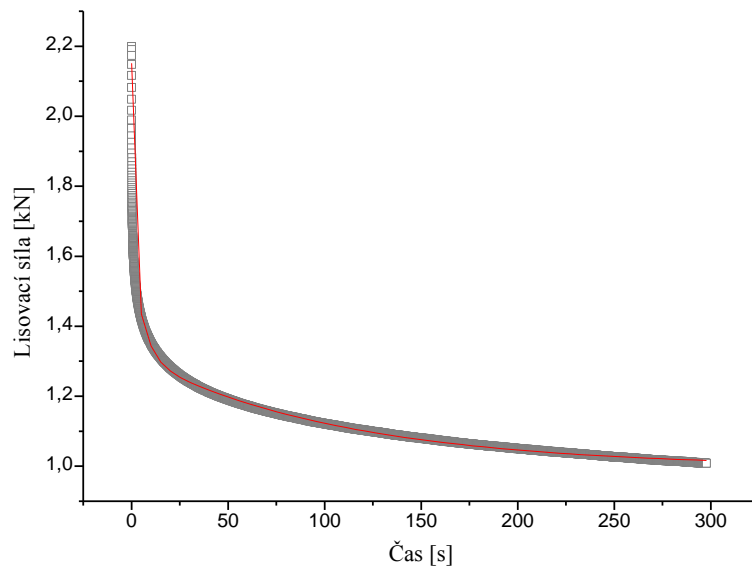
$t_2=0.21867$

$A_3=0.20741$

$t_3=100.24793$

---

**Graf č.8:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **2kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99911$

parametr → hodnota

-----  
 $y_0=0.9965$

$x_0=-0.56552$

$A_1=4.883$

$t_1=0.2516$

$A_2=0.35206$

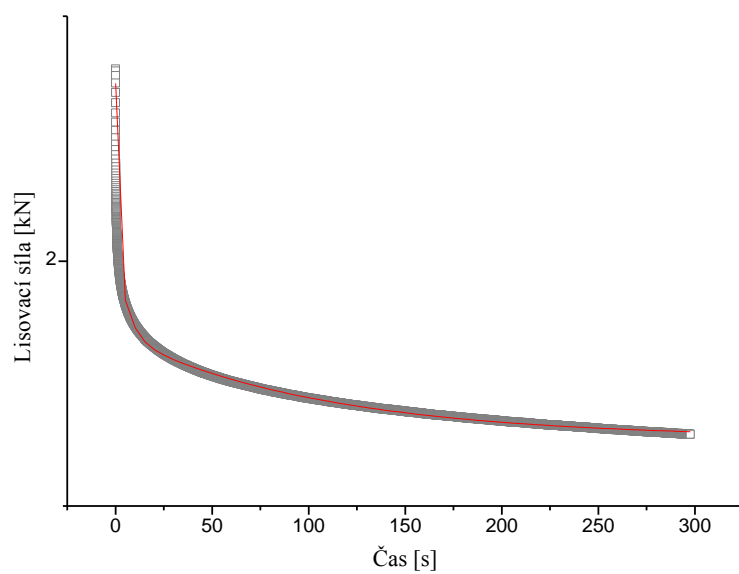
$t_2=5.74902$

$A_3=0.32192$

$t_3=107.52113$



**Graf č.9:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **2,5kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99917$

parametr → hodnota

-----  
 $y_0=1.27795$

$x_0=-0.56843$

$A_1=5.56134$

$t_1=0.26334$

$A_2=0.42376$

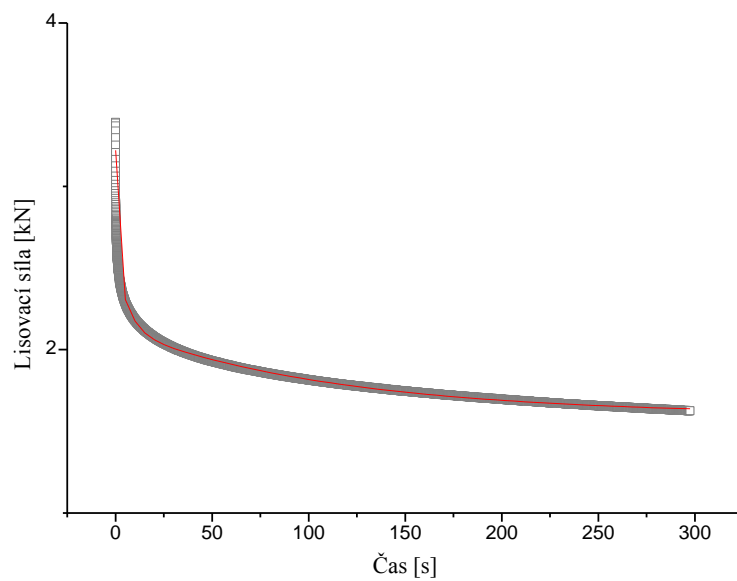
$t_2=5.77361$

$A_3=0.42392$

$t_3=106.18013$

---

**Graf č.10:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **3 kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$   
 $r=0,99903$

parametr→hodnota

-----  
 $y_0=1.59979$

$x_0=-0.79436$

$A_1=8.48294$

$t_1=0.30862$

$A_2=0.50629$

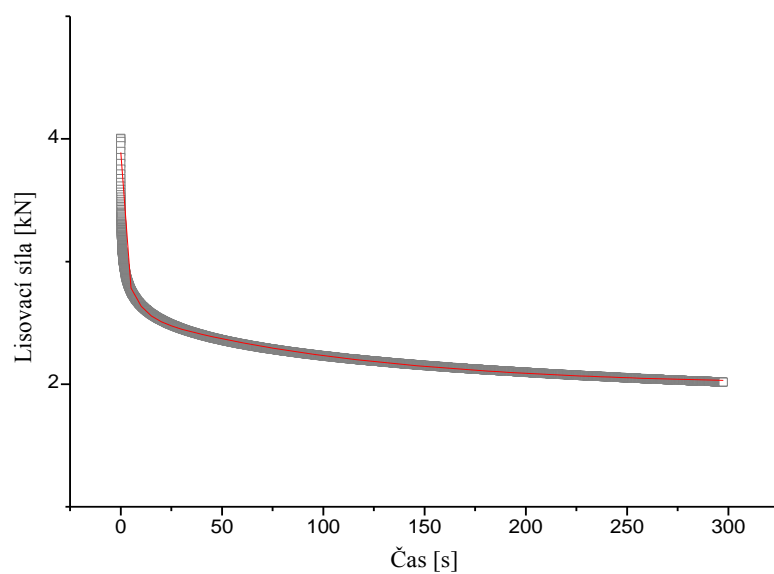
$t_2=6.36946$

$A_3=0.53142$

$t_3=113.14526$

---

**Graf č.11:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **3,5 kN**



Model: ExpDecay3

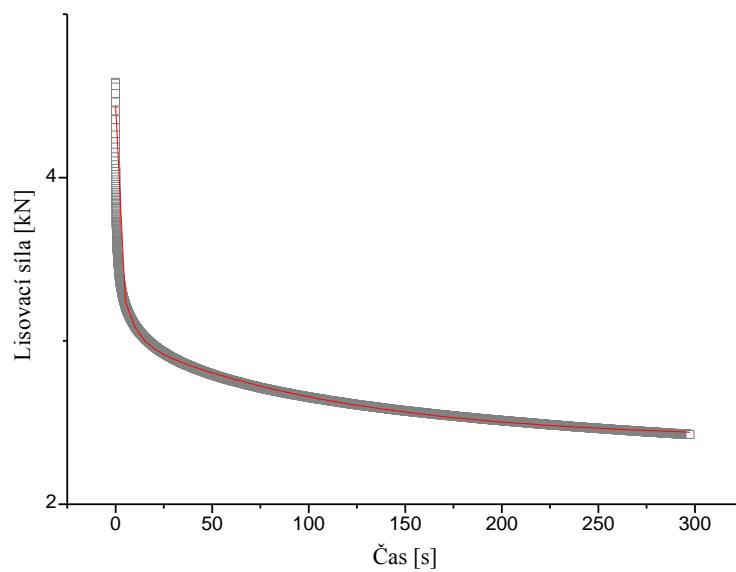
Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99916$

parametr → hodnota

-----  
y0=1.98701  
x0=-0.80124  
A1=8.91711  
t1=0.33369  
A2=0.56644  
t2=6.38864  
A3=0.59997  
t3=113.20848

**Graf č.12:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou 4 kN



Model: ExpDecay3

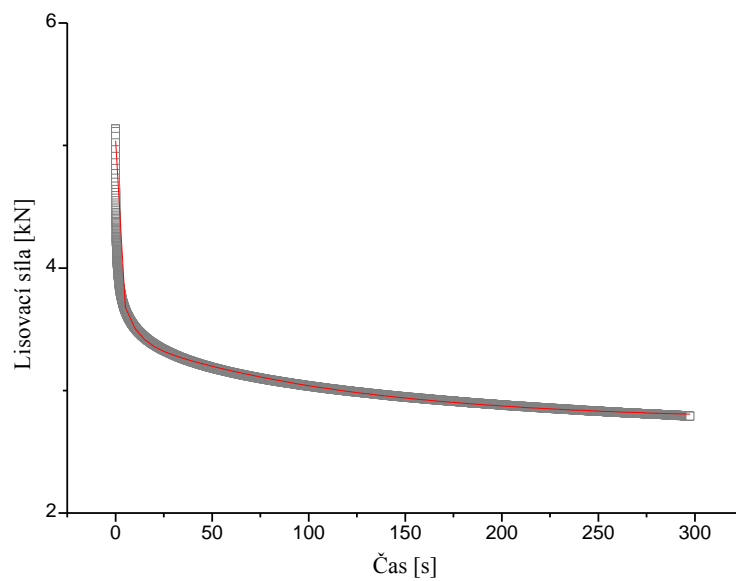
Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99921$

parametr → hodnota

-----  
y0=2.39558  
x0=-0.70887  
A1=6.87956  
t1=0.34459  
A2=0.59126  
t2=6.27192  
A3=0.64126  
t3=112.9164

**Graf č.13:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **4,5 kN**



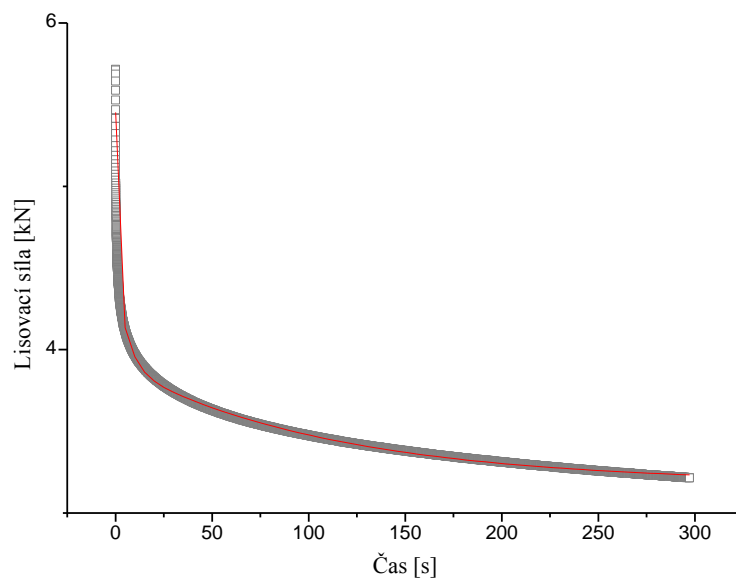
Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$   
 $r=0,99922$

parametr→hodnota

-----  
y0=2.75771  
x0=-1.09187  
A1=19.12793  
t1=0.37187  
A2=0.68713  
t2=6.44023  
A3=0.69263  
t3=112.59849

**Graf č.14:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **5 kN**



Model: ExpDecay3

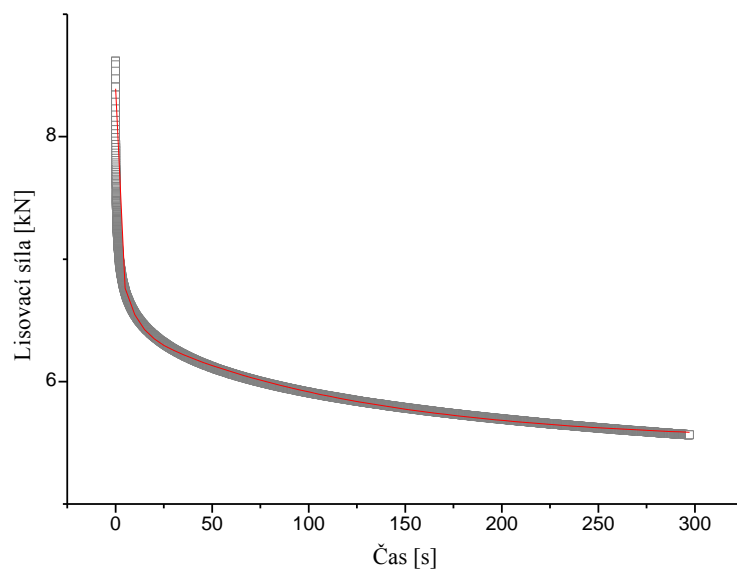
Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$   
 $r=0,99902$

parametr→hodnota

-----  
y0=3.18328  
x0=-0.74366  
A1=7.4157  
t1=0.35949  
A2=0.69028  
t2=5.95495  
A3=0.72825  
t3=111.44639

---

**Graf č.15:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **7,5 kN**



Model: ExpDecay3

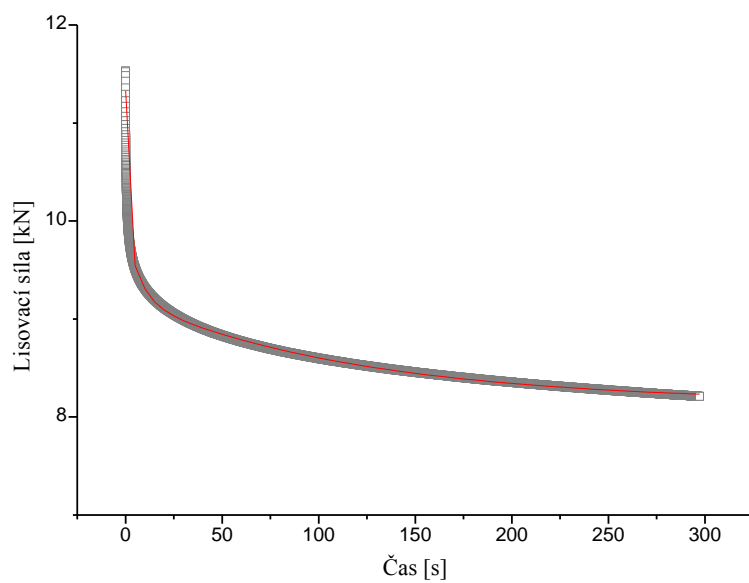
Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99930$

parametr → hodnota

-----  
y0=5.51068  
x0=-1.11461  
A1=17.65606  
t1=0.41643  
A2=0.84318  
t2=6.7791  
A3=0.96024  
t3=117.08546

**Graf č.16:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **10 kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$   
 $r=0,99941$

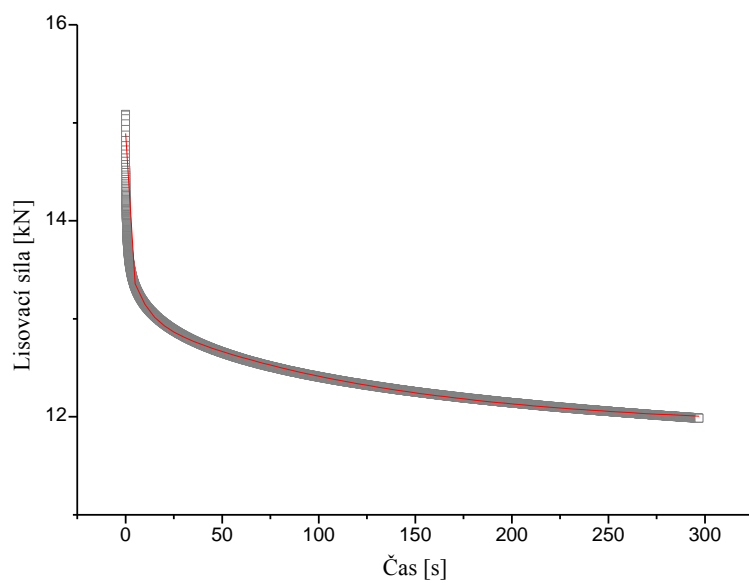
parametr→hodnota

-----  
y0=8.14647  
x0=-1.9039  
A1=96.59276  
t1=0.4464  
A2=0.99104  
t2=7.16285  
A3=1.08209  
t3=118.28951

---



**Graf č.17:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou 13 kN



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99949$

parametr→hodnota

-----  
y0=11.89927

x0=-1.25812

A1=17.41789

t1=0.46763

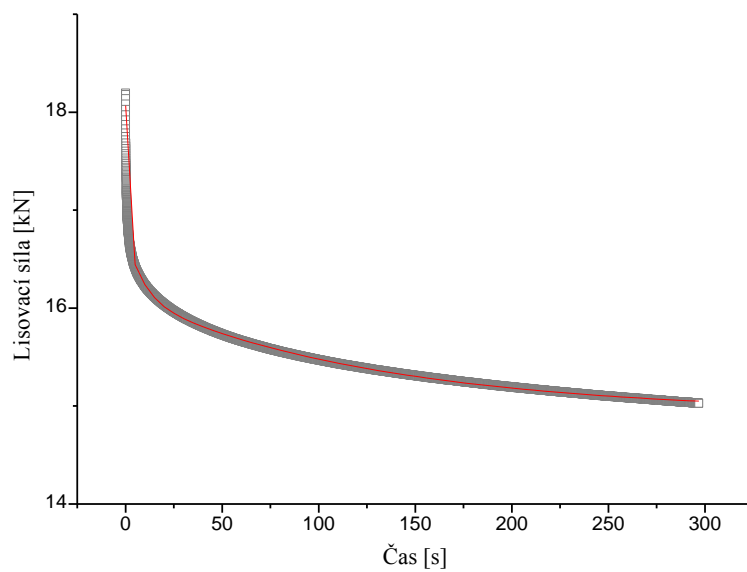
A2=0.78191

t2=8.16763

A3=1.15181

t3=125.84772

**Graf č.18:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **16 kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99942$

parametr → hodnota

-----  
 $y_0=14.92878$

$x_0=-1.47746$

$A_1=22.92556$

$t_1=0.51334$

$A_2=0.78042$

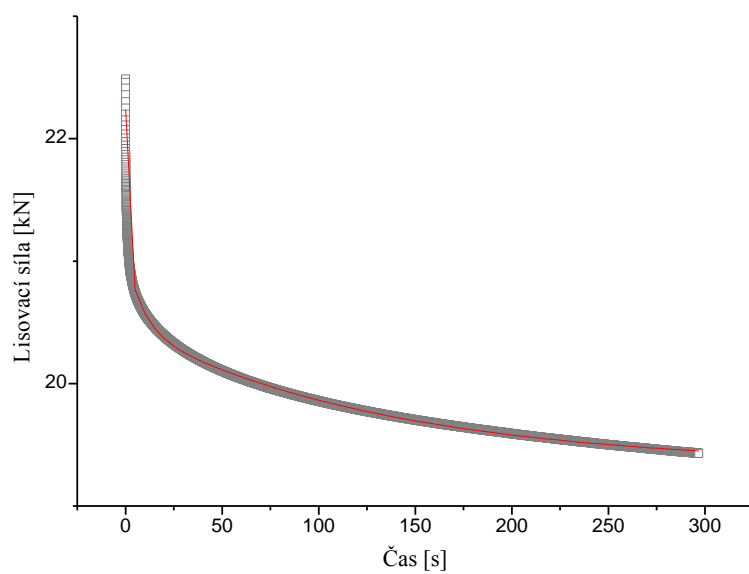
$t_2=8.77021$

$A_3=1.20315$

$t_3=129.77242$

---

**Graf č.19:** Závislost poklesu LS na čase u tablet lisovaných silou **20 kN**



Model: ExpDecay3

Rovnice:  $y = y_0 + A_1 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_1) + A_2 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_2) + A_3 \cdot \exp(-(x-x_0)/t_3)$

$r=0,99946$

parametr → hodnota

-----  
 $y_0=19.32943$

$x_0=-1.61273$

$A_1=29.3048$

$t_1=0.49865$

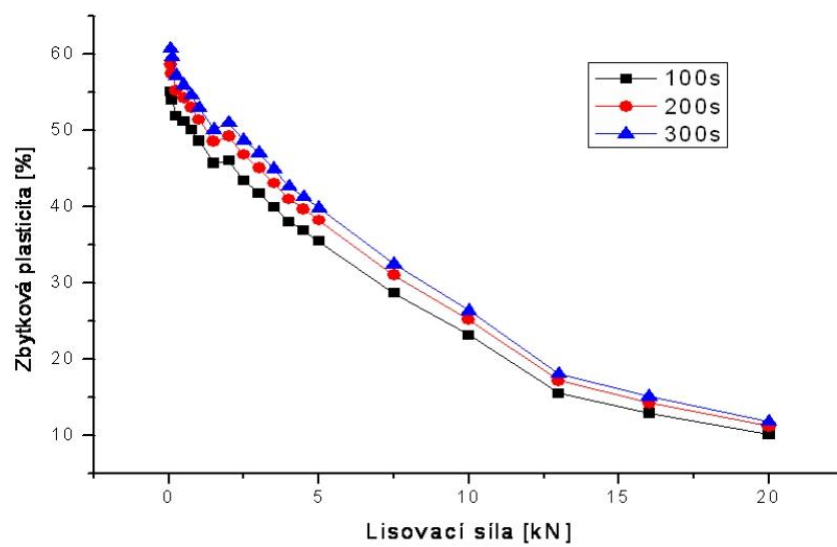
$A_2=0.74009$

$t_2=8.54294$

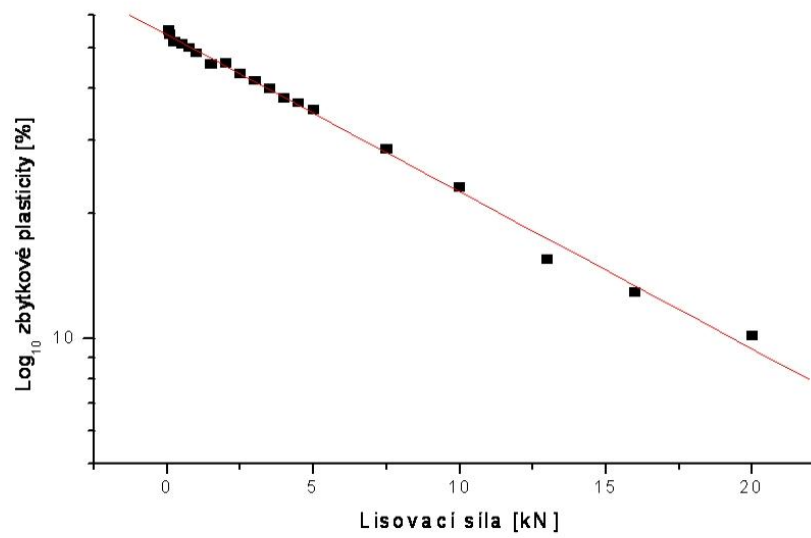
$A_3=1.15501$

$t_3=131.9932$

**Graf č.20:** Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle



**Graf č.21:** Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle v čase **100s**



$$\text{Log}_{10} Y = A + B * x$$

parametr

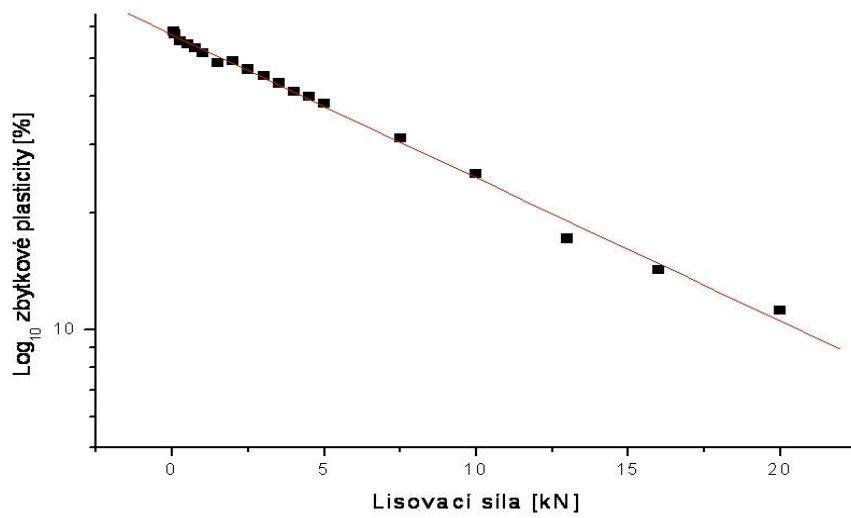
-----

A=1,73106

B=-0,03775

R=-0,99745

**Graf č.22:** Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle v čase 200s



$$\text{Log}_{10} Y = A + B * x$$

parametr

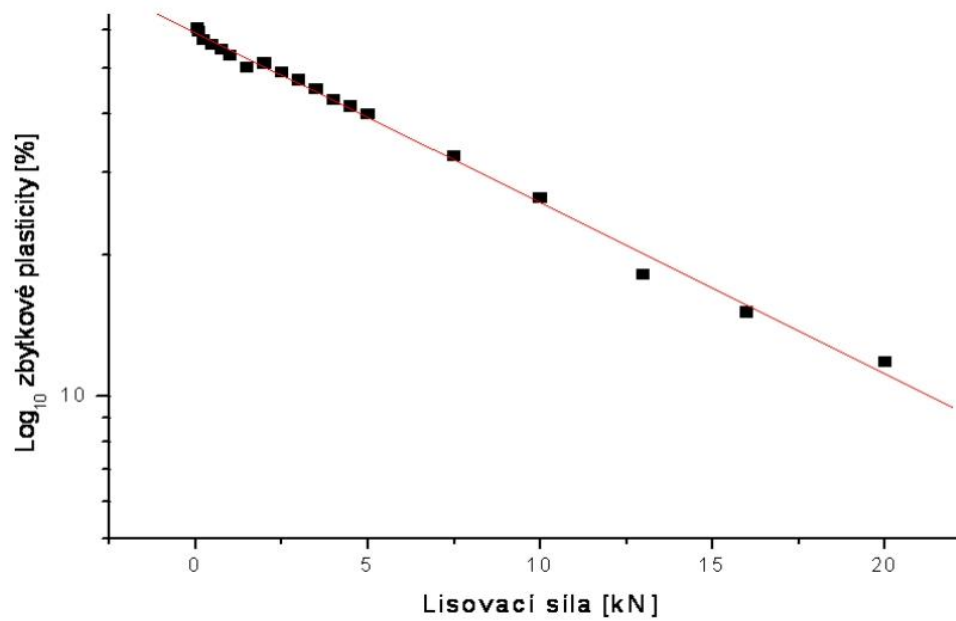
-----

A=1,7581

B=-0,03678

R=-0,99745

**Graf č.23:** Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle v čase 300s



$$\text{Log}_{10} Y = A + B * x$$

parametr

-----  
A=1,77299

B=-0,03623

R=-0,99739

## **5. Diskuse**



## 5.1. Zjištění zbytkové plasticity u mannitolu

Celková plasticita se skládá ze základní a zbytkové. Základní plasticita se projevuje při lisování tabletoviny do lisovací síly, při které je zastaven pohyb lisovacího trnu.

Zbytková plasticita se zjišťuje ve fázi, která začíná po zastavení pohybu lisovacího trnu. V této práci se pozornost soustřeďuje právě na výpočet zbytkové plasticity.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1-3 a na grafech č.1-19. Hodnoty plasticity byly vypočteny po odečtení hodnot elasticity od celku, tedy 100%.

U každé křivky byla vypočtena její rovnice odpovídající modelu trojexponenciály ExpDecay3. Pro výpočet zbytkové plasticity byla použita metoda vycházející z ploch pod křivkami. Nebyla použita metoda vycházející z parametrů linearizované křivky závislosti lisovací síly na čase. Na této druhé metodě se na farmaceutické fakultě v současné době pracuje.

## 5.2. Vliv délky časové prodlevy na zbytkovou plasticitu

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č.1-4 a na grafu č.20.

Pro sledování plastické deformace byl zjišťován vliv časové prodlevy při lisovací síle 0,05 kN, 3,5 kN a 20 kN.

Ve všech stanovovaných případech bylo zjištěno, že s rostoucí časovou prodlevou se zbytková plasticita zvyšuje.

## 5.3. Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle

Závislost zbytkové plasticity na lisovací síle je uvedena v grafu č.20. Pro vlastní matematické vyjádření je vhodné danou závislost linearizovat.

V případě mannitolu bylo po linearizaci docíleno závislosti logaritmu zbytkové plasticity na lisovací síle. Získané výsledky jsou v tabulce č.5 a v grafu č.21 – 23.

Při daném způsobu hodnocení je pomocná látka charakterizována parametrem A, tj. zbytkovou plasticitou při lisovací síle 0 kN nebo lisovací síle blízké nule, a dále parametrem B, což je směrnice linearizované křivky závislosti zbytkové plasticity na lisovací síle.

Parametr A měl tyto hodnoty: při časové prodlevě 100s 53,70 %, při časové prodlevě 200s 57,29 % a při časové prodlevě 300s 58,88 %. Průměrná zbytková plasticita byla 56,62 %.

Průměrná směrnice linearizované křivky byla  $- 0,369 [\%.kN^{-1}]$ .

## **6. Závěr**

Z výsledků této práce vyplývají tyto závěry:

1. Pro výpočet zbytkové plasticity byla použita metoda vycházející z plochy pod křivkou závislosti poklesu lisovací síly na čase.
2. Se zvyšováním časové prodlevy se zvyšuje zbytková plasticita použitého materiálu, v tomto případě mannitolu.
3. U mannitolu byly zjištěny tyto parametry: A, tj. zbytková plasticita při lisovací síle 0 kN nebo lisovací síle blízké nule, a směrnice B, což je směrnice linearizované křivky závislosti zbytkové plasticity na lisovací síle.  
Parametr A má průměrnou hodnotu 56,62%, směrnice B  $-0,369 \text{ \%} \cdot \text{kN}^{-1}$ .

## **7. Literatura**

1. Chalabala M. et al.: Technologie léků, 2. vydání, Praha, Galén 2001, s.145, 147, 238 – 240
2. Liberman H.A., Lachman L.: Pharmaceutical Dosage Forms: tablets, New York a Basel, Marcel Dekker, Inc. 1980, s.147
3. Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, NY, Marcel Dekker 1996
4. Mužík M., Semecká J.: Využití interpretace záznamu síla – dráha pro srovnání lisovatelnosti československé mikrokrystalické celulózy a Avicelu PH 101. Českoslov. farm. 41, 1992, s.5
5. Stamm A., Mythus C.: Verpressbarkeit von festen hilfsstoffen für direkttablettierung. Acta Pharm. Technol., 22, 1976, s.11
6. Velasco V. et al: Force – displacement parameters of maltodextrins after the addition of lubricants. Int. J. Pharm. 152, 1997, s.111
7. Řehula M.: Proces lisování tablet z pohledu energetických a objemových změn, 2004, Farmaceutická fakulta UK v Hradci Králové, přednášky z farmaceutické technologie pro studenty 4.ročníku
8. Vachon M.G., Thulia D.: The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. Int. J. Phar., 177, 1999, s.183 – 200
9. Antikainen O.K., Yliruusi J.K.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force – distance compression profile. Int. J. Pharm., 252, 2003, s.253 – 261
10. Larhrib H., Wells J.I.: Polyethylene glykol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure. Int. J. Pharm., 159, 1997, s.75 – 83
11. Akande O.F. et al.: Effect of compression speed on the compaction properties of a 1:1 paracetamol – microcrystalline celuloze mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main – compression. Int. J. Pharm., 157, 1997, s.127 – 136
12. Kolter K., Flink D.: Structure and dry binding activity of different polymers, including Kollidon<sup>®</sup> VA 64. Drug Dev. Ind. Pharm., 26, 2000, s.1159 – 1165

13. Silan M. et al: Influence of Avicel PH – 301 on the compressibility of  $\alpha$  – methyldopa and phenobarbitone in direkt compression. Drug Dev. Ind. Pharm., 26, 2000, s.1013 – 1018
14. Kibbe A.H.: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> edition, Washington, American Pharmaceutical Association 2000, s.324 – 328
15. Český lékopis 2005, 2.díl, Praha, Grada Publishing a.s. 2005, s. 1887
16. Marek J.: Farmakoterapie vnitřních nemocí, 3. vydání, Grada, 2005, s.119
17. Alderborn G., Nyström Ch.: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, New York, Marcel Dekker 1996, s.457
18. Ďoubal S.: ústní sdělení, 2006
19. Lázníčková A., Ďoubal S., Gasparovič J., Ditrich M.: Fyzikální chemie pro posluchače farmacie II. díl, Praha, vydavatelství Karolinum, 1997, s. 29 - 39