

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Hodnocení relaxace tablet s theofylinem

Evaluation of elastic recovery of tablets containing
theophylline

Diplomová práce

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

datum:

podpis:

Tímto bych chtěla poděkovat Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení, pomoc a cenné připomínky při zpracování této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Petře Svačinové za ochotu a vstřícnost, se kterou se mi věnovala při realizaci mé diplomové práce.

Obsah

| | | |
|-------|---|----|
| 1. | Abstrakt..... | 6 |
| 2. | Abstract..... | 7 |
| 3. | Zadání | 8 |
| 4. | Úvod..... | 9 |
| 5. | Teoretická část | 10 |
| 5.1 | Charakterizace surovin..... | 10 |
| 5.1.1 | Charakterizace mikrokrytalické celulosy | 10 |
| 5.1.2 | Charakterizace laktosy | 11 |
| 5.1.3 | Charakterizace stearanu hořečnatého..... | 12 |
| 5.1.4 | Charakterizace hydrogenfosforečnanu vápenatého | 14 |
| 5.1.5 | Charakterizace theofylinu | 15 |
| 5.2 | Viskoelastické vlastnosti..... | 17 |
| 5.3 | Lisování tablet..... | 18 |
| 5.4 | Elastická relaxace..... | 22 |
| 5.4.1 | Výpočet elastické relaxace..... | 22 |
| 5.4.2 | Výpočet elastické relaxace z výšky tablety | 22 |
| 5.4.3 | Výpočet elastické relaxace z průměru tablety | 23 |
| 5.4.4 | Výpočet elastické relaxace z pórovitosti tablety..... | 25 |
| 5.4.5 | Výpočet elastické relaxace z objemu tablety | 26 |
| 5.5 | Faktory ovlivňující elastickou relaxaci | 27 |
| 5.5.1 | Velikost a tvar částic..... | 27 |
| 5.5.2 | Časový interval | 29 |
| 5.5.3 | Obsah vody v krystalické mřížce..... | 31 |
| 5.5.4 | Lisovací síla a rychlost lisování..... | 32 |
| 6. | Experimentální část..... | 33 |
| 6.1 | Použité suroviny..... | 33 |
| 6.2 | Použité přístroje a zařízení | 34 |
| 6.3 | Postup práce | 36 |
| 6.3.1 | Příprava směsí..... | 36 |
| 6.3.2 | Měření elastické relaxace tablet..... | 38 |
| 6.4 | Vyhodnocení získaných dat | 38 |

| | | |
|-------|---------------------------------------|----|
| 7. | Výsledky | 39 |
| 7.1 | Vysvětlivky k tabulkám a grafům | 39 |
| 7.2 | Tabulky | 40 |
| 7.3 | Grafy | 44 |
| 8. | Diskuze | 49 |
| 8.1 | Směs A | 49 |
| 8.1.1 | Axiální elastická relaxace | 49 |
| 8.1.2 | Radiální elastické relaxace..... | 49 |
| 8.2 | Směs B | 50 |
| 8.2.1 | Axiální elastická relaxace | 50 |
| 8.2.2 | Radiální elastická relaxace..... | 50 |
| 8.3 | Směs C | 51 |
| 8.3.1 | Axiální elastická relaxace | 51 |
| 8.3.2 | Radiální elastická relaxace..... | 51 |
| 8.4 | Směs D | 52 |
| 8.4.1 | Axiální elastická relaxace | 52 |
| 8.4.2 | Radiální elastická relaxace..... | 52 |
| 8.5 | Směs E..... | 53 |
| 8.5.1 | Axiální elastické relaxace | 53 |
| 8.5.2 | Radiální elastická relaxace..... | 53 |
| 9. | Závěry | 54 |
| 10. | Použitá literatura | 55 |

1. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Šklubalová Zdeňka, Ph.D.

Posluchač: Barbora Vitverová

Název diplomové práce: Hodnocení relaxace tablet s theofylinem

Tato diplomová práce se zabývá hodnocením elastické relaxace tablet s theofylinem. Hodnocena je axiální i radiální relaxace. V teoretické části jsou charakterizovány použité suroviny. Jedná se o mikrokrystalickou celulosu Comprecel 102, laktosu SpheroLac 100, hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160, stearan hořečnatý a theofylin. Dále je zde popsán lisovací proces a jeho hodnocení a také elastická relaxace tablety po vylisování, její výpočet a faktory které ji mohou ovlivnit.

Experimentální část práce se zabývá elastickým zotavením tablet. Tablety byly lisovány lisovací silou 10 kN a v časech 0, 3, 6 a 24 hodiny po vylisování byl změřen jejich průměr a výška. Ze získaných hodnot se vypočítala elastická relaxace tablet. Jako počáteční hodnoty byly použity rozměry tablet při maximální lisovací síle. Ze získaných výsledků vyplývá, že k maximální axiální i radiální relaxaci dochází ihned po vysunutí tablet z matrice. Velikost relaxace závisí na charakteru látky. Di-Cafos D160 má nejvyšší hodnoty axiální relaxace, ale malou radiální relaxaci. Laktosa naopak vykazuje nejnižší hodnoty axiální elastické relaxace, ale vyšší radiální relaxaci. Nejvyšší hodnoty radiální elastické relaxace se naměřily u Di-Cafosu A150.

2. Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Consultant: Doc. PharmDr. Šklubalová Zdeňka, Ph.D.

Student: Barbora Vitverová

Title of Thesis: Evaluation of elastic recovery of tablets containing theophylline

This diploma thesis deals with evaluation of elastic recovery of tablets containing theophylline. The axial and radial elastic recovery is evaluated. Used materials are characterized in a theoretical part. It concerns microcrystalline cellulose Comprecel 102, lactose SpheroLac 100, calcii hydrogenphosphas anhydrous Di-Cafos D160, magnesii stearas and theophylline. Further compressing process is described and his evaluation and also the elastic recovery of tablets after compressing, its calculation and factors which can influence it.

The experimental part of thesis deals with the elastic recovery of tablets. The tablets were compressed by compressing strength 10 kN at time 0, 3, 6 and 24 hours after compressing and the height and diameter were measured. The elastic recovery of tablets was calculated from these values. The dimensions of tablets at the maximal compressing strength were used as the initial values. From results is obvious that the highest elastic recovery is immediately after ejection of tablets. The size of elastic recovery depends on the character of material. Di-Cafos D160 has the highest values of the axial elastic recovery but the radial elastic recovery is low. On the contrary the lactose has the lowest values of the axial elastic recovery but the radial elastic recovery is higher. The highest values of the radial elastic recovery have been measured at Di-Cafos A150.

3. Zadání

Cílem této diplomové práce je v teoretické části popsat použité suroviny, jejich charakteristiky a vlastnosti. Dále potom popsat viskoelastické vlastnosti tablet, proces lisování a jeho hodnocení a podrobněji charakterizovat elastickou relaxaci tablet po vylisování a faktory, které ji mohou ovlivnit.

V experimentální části práce je úkolem charakterizovat viskoelastické vlastnosti tablet s různým poměrem plniv metodou axiálního i radiálního elastického zotavení. Jako plniva jsou použita mikrokrytalická celulóza Comprecel 102, laktosa SpheroLac 100, hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A 150 a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D 160.

Experimentální část zahrnuje tyto úkoly:

- Příprava tabletovin
- Lisování tablet metodou síla-dráha
- Měření a výpočet elastické relaxace
- Zpracování výsledků do tabulek a grafů

4. Úvod

Tablety jsou tuhé mechanicky pevné přípravky, které jsou určeny k perorálnímu, vaginálnímu nebo rektálnímu podání. Patří mezi nejpoužívanější lékovou formu. Jejich předností je možnost modifikace účinku léčivých látek, zabezpečení stálosti dávky a obsahu léčivých látek. Také umožňují maskovat nepříjemnou chuť nebo zápach jednotlivých látek. Výroba tablet se realizuje ve farmaceutickém průmyslu především procesem lisování.

Lisovací proces lze rozdělit do tří fází. První fáze, označovaná jako fáze předlisování, je charakterizována vytlačováním vzduchu, přeuspořádáním částic a přímým kontaktem povrchu částic. Následuje fáze elastické a plastické deformace, kdy dochází jak k elastickým deformacím, tak ke vzniku vazeb mezi částicemi a vytvoření tablety. Ve třetí fázi lisovacího procesu dochází k uvolnění elastické energie a relaxaci vylisované tablety.¹

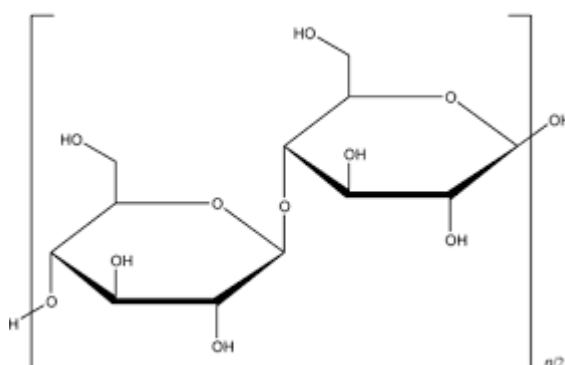
Při hodnocení elastické relaxace tablety se hodnotí změna vybraného parametru tablety, který se mění v čase při uvolňování elastické energie z tablety po vylisování. Mezi nejčastěji hodnocené parametry patří výška a průměr tablety, poté lze hodnotit i změnu objemu a pórovitosti tablety. K největšímu uvolnění elastické energie většinou dochází v okamžiku ukončení působení maximálního lisovacího tlaku během lisovacího procesu a poté v průběhu prvních 24 hodin od vylisování. Míra relaxace je závislá také na složení tabletoviny a vlastnostech jednotlivých látek. S využitím hodnocení elastického zotavení můžeme usuzovat například na viskoelastické vlastnosti materiálů a jejich vzájemné ovlivňování ve směsi i následné chování tablet.

5. Teoretická část

5.1 Charakterizace surovin

5.1.1 Charakterizace mikrokrystalické celulózy

Mikrokrystalická celulóza (MCC) je z chemického hlediska polysacharid, jehož molekulová hmotnost je $\approx 36\ 000$ a empirický vzorec $(C_6H_{10}O_5)_n$.²



Obr. 1. Vzorec mikrokrystalické celulózy²

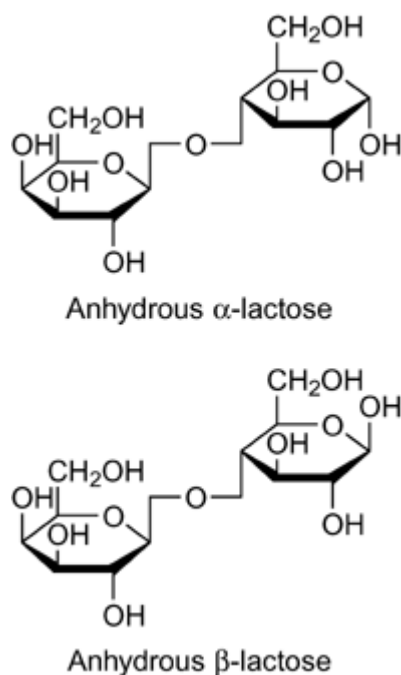
Mikrokrystalická celulóza je z fyzikálního hlediska bílý krystalický prášek složený z pórovitých částic a je bez chuti a bez zápachu. MCC je stabilní sloučenina, i přesto, že se jedná o hygroskopickou látku.^{3, 4} Je mírně rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného a prakticky nerozpustná ve zředěných kyselinách, ve vodě a ve většině organických rozpouštědel. Komerčně je dostupná v různých stupních vlhkosti a v odlišných velikostech částic, což vede i k odlišným vlastnostem a využití. Co se týče požadavků na skladování, měla by být uchovávána v dobře uzavřených nádobách na suchém a chladném místě. Není kompatibilní se silně oxidačními činidly. Obecně je považována za relativně nedráždivý a netoxický materiál. Uvádí se, že pouze při požití velkého množství celulózy se může dostavit projímavý efekt.²

Mikrokrystalická celulóza se vyrábí částečnou hydrolyzou α -celulózy za působení zředěných minerálních kyselin. Produkt je čištěn metodou filtrace a následuje sprejové sušení. Získáváme pórovité částice celulózy s různou velikostí částic. MCC se hojně využívá ve farmacii jako suché pojivo nebo plnivo orálních

forem, konkrétně v tabletách a kapslích. Jedná se o důležitou pomocnou látku ve farmaceutické technologii při přímém lisování tablet a vlhké granulaci. Umožňuje rychlý rozpad tablet kapilárním mechanismem, kdy dochází ke zrychlenému průniku hydrofilních kapalin, což jsou za fyziologických podmínek například trávicí šťávy. Vlastnost MCC, které se využívá při přímém lisování, je schopnost zhušťování, což je dáno rovnováhou mezi vysokou plasticitou a malou křehkostí za vzniku pevných výlisků.^{2,3}

5.1.2 Charakterizace laktosy

Laktosa z chemického hlediska patří do skupiny disacharidů, její přesný název, vyplývající z chemického názvosloví v bezvodé formě, je O-β-D-galaktopyranosyl-(1→4)-α-D-glukopyranosy. Molekulová hmotnost činí ≈ 342,30 a empirický vzorec je C₁₂H₂₂O₁₁. Strukturu anhydričké molekuly znázorňuje následující obrázek č. 2.^{1,2}



Obr. 2. Vzorce bezvodé α- a β-laktosy²

Laktosa se vyskytuje v několika izomerních formách, konkrétně se jedná o bezvodou α-laktosu, bezvodou β-laktosu a α-laktosu monohydrát. Vznik jedné ze tří

forem je závislý na podmínkách krystalizace a sušení. Většinou je komerčně dostupná ve formě bezvodé laktosy, a to v poměru 70 – 80 % bezvodé β -laktosy a 20 – 30 % bezvodé α -laktosy.^{1, 2}

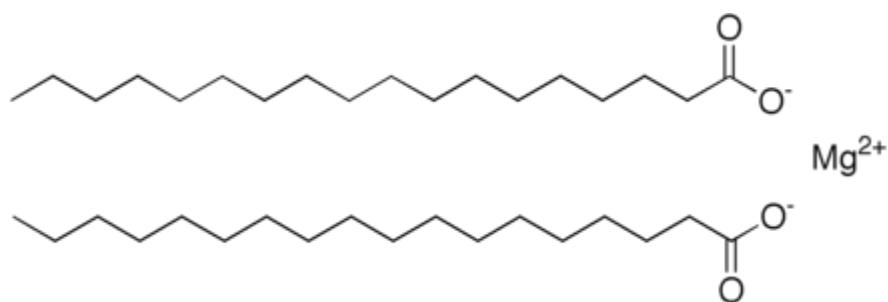
Laktosa je přírodní disacharid, který se získává z kravského mléka. Vyskytuje se ve formě bílého nebo téměř bílého krystalického prášku, typicky bez zápachu a s mírně nasládlou chutí. Pro účely rozpuštění lze použít vodu, ve které je laktosa dobře rozpustná, naopak v etheru, chloroformu a etanolu 96% se nerozpouští. Laktosa musí být uchovávána v dobře uzavřených nádobách, na chladném a suchém místě, jelikož špatné skladovací podmínky, což může být vlhké a teplé prostředí, způsobují zbarvení do hnědého odstínu.^{1, 2}

V reakcích vystupuje laktosa jako redukující cukr. Laktosa vykazuje interakční potenciál se sloučeninami, které ve své struktuře obsahují primární nebo sekundární aminoskupinu. Reakce se projeví vznikem žlutých až žlutohnědých produktů. V kombinaci s aminofylinem, aminokyselinami, amfetaminy a lisinopilem je inkompatibilní.²

Laktosa se ve farmaceutickém průmyslu používá jako plnivo a pojivo tablet a tobolek. Široce se využívá při přímém lisování tablet. S nižší frekvencí se využívá jako vehikulum v inhalačních práškových formách a lyofilizovaných výrobcích.²

5.1.3 Charakterizace stearanu hořečnatého

Stearan hořečnatý je z hlediska složení směs hořečnatých solí mastných kyselin, zejména kyseliny stearové a kyseliny palmitové. Molekulová hmotnost stearanu je $\approx 591,24$ a empirický vzorec $C_{36}H_{70}MgO_4$. Strukturální vzorec je znázorněn v následujícím schématu č. 3.^{2, 4}



Obr. 3. Strukturní vzorec stearanu hořečnatého ⁴

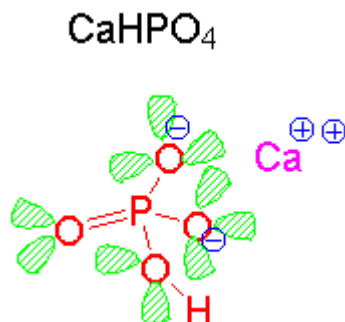
Jedná se o jemný bílý prášek, který je na dotek mastný. Je prakticky nerozpustný ve vodě, bezvodém etanolu a etheru. Má charakteristickou chuť a vůně stearanu je typická slabým tónem vůně kyseliny stearové. Požadavky na správné uchovávání jsou dobře uzavřené nádoby, suché a chladné místo. Z hlediska toxického potenciálu je stearan bezpečnou a netoxickou látkou pro perorální použití. Pouze při nadměrném množství podaném orální cestou se může objevit laxativní efekt nebo podráždění povrchu sliznice. ^{2,4}

Vyrábí se ze stearanu sodného a vodného roztoku chloridu hořečnatého. Další způsob přípravy je použití oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou. Tato reakce probíhá za zvýšené teploty. Z hlediska reakčního potenciálu je stearan inkompatibilní se solemi železa, silnými kyselinami a silnými zásadami. ²

Stearan hořečnatý se široce využívá ve farmaceutickém, kosmetickém a potravinářském průmyslu. Ve farmaceutické technologii se využívá jako kluzná látka při výrobě tablet a tobolek, běžně se používá v koncentraci 0,25 – 5 %. Při lisovacím procesu stearan omezuje přilnutí tabletoviny na lisovací trny a během lisování odvádí vzniklé teplo do matrice. Tímto způsobem se snižuje teplota tablety, která se poté lépe vysouvá z matrice. Jedná se o hydrofobní látku, a proto může zapříčinit zpomalení uvolňování léčivé látky z perorální lékové formy. Z tohoto důvodu se používá nejnižší možná koncentrace. ^{2,4}

5.1.4 Charakterizace hydrogenfosforečnanu vápenatého

Molekulová hmotnost této sloučeniny činí $\approx 136,06$ a empirický vzorec je CaHPO_4 . Konkrétní struktura molekuly je znázorněna na následujícím obrázku č. 4. ²



Obr. 4. Strukturální elektronový vzorec CaHPO_4 ⁵

Hydrogenfosforečnan je bílý krystalický prášek, který je bez chuti a bez zápachu. Vyskytuje se ve formě triklinických krystalů, což znamená, že všechny osy osového kříže jsou různě dlouhé a svírají libovolný úhel. Tento úhel není pravý. Tvar krystalů lze nazvat též jako trojklonný. Jedná se o relativně stabilní sloučeninu, která není hygroskopická. Co se týče rozpustnosti, hydrogenfosforečnan vápenatý se prakticky nerozpouští ve vodě, etanolu ani etheru. Naopak je rozpustný ve zředěných kyselinách. Hydrogenfosforečnan vápenatý je považován za netoxický a nedráždivý materiál. Tato sloučenina by měla být uchovávána v dobře uzavřených nádobách na suchém místě. ²

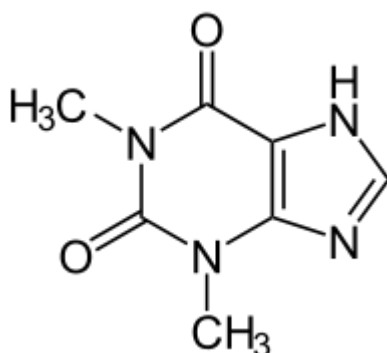
Většinou se hydrogenfosforečnan vápenatý připravuje reakcí čisté kyseliny fosforečné s hydroxidem vápenatým, který se získává z vápence. Vzniká vodná suspenze, která se následně suší při teplotě, při které se dosáhne správného stupně hydratace. Po sušení vzniká hrubozrnný materiál, ze kterého se dále získává materiál s požadovanou velikostí částic. Správné velikosti částic se dosahuje metodou mletí. Hydrogenfosforečnan vápenatý lze připravit také sprejovým sušením. ²

Z hlediska inkompatibilit by se hydrogenfosforečnan neměl kombinovat s tetracyklinovými antibiotiky. Také by se neměl kombinovat s látkami citlivými na alkalické pH, jelikož hodnota pH hydrogenfosforečnanu je v alkalickém rozmezí. ²

Hydrogenfosforečnan vápenatý se používá jako farmaceutická pomocná látka a jako zdroj vápníku v potravinových doplňcích. Ve farmaceutickém průmyslu se využívá pro své dobré tokové vlastnosti u hrubozrnných materiálů a pro dobré kompaktní vlastnosti. V bezvodé formě má abrazivní a lubrikační vlastnosti. Vyskytuje se ve dvou třídách velikosti částic. Hydrogenfosforečnan získaný mletím se používá u vlhké granulace, zatímco hrubozrnný hydrogenfosforečnan se využívá u suché granulace. Dále se bezvodý hydrogenfosforečnan používá pro své abrazivní vlastnosti v zubních pastách. ²

5.1.5 Charakterizace theofylinu

Chemicky lze tuto látku definovat jako 1,3-dimetyl-7H-purin-2,6-dion. Tato látka patří do skupiny xantinových derivátů spolu s kofeinem a theobrominem. Molekulová hmotnost je $\approx 180,17$ a empirický vzorec má složení $C_7H_8N_4O_2$. Grafické znázornění látky je na následujícím obrázku č. 5. ⁴



Obr. 5. Vzorec theofylinu ⁴

Theofylin se vyskytuje ve formě bílého krystalického prášku. Dobře se rozpouští v roztocích alkalických hydroxidů, v amoniaku a v minerálních kyselinách. Je mírně rozpustný v etanolu a těžce rozpustný ve vodě. Theofylin je klasifikován jako separandum, tedy silně účinná látka. Musí být uchováván ve stojatkách, jejichž signatura má bílé pole s červeným nápisem Theofylin. Tyto stojatky jsou uchovávány odděleně od ostatních. ⁴

Theofylin v tabletách plní funkci farmakologicky aktivní látky.^{6, 7, 8} Účinku theofylinu se využívá při prevenci a léčbě symptomů astmatu a chronické plicní obstrukční nemoci. Mechanismus účinku spočívá v inhibici fosfodiesterázy, čímž se zvyšuje hladina cyklického adenosinmonofosfátu. Dochází k bronchodilataci a také ke stimulaci bránice a dechového centra. Dále se zvyšuje perfúze myokardu a snižuje se cévní plicní rezistence.⁷

Hlavním nežádoucím účinkem tohoto metylxantinu je snížení tonu dolního jícnového sfinkteru, což může způsobit až gastroesofageální reflux. Při předávkování může vyvolat nespavost, bolesti hlavy, nauzeu, zvracení, tachyarytmie, svalový třes a křeče. Theofylin se z hlediska účinku může dělit na krátkodobý a dlouhodobý. Mezi theofyliny s krátkou dobou účinku patří aminofylin, který lze podat perorálně nebo injekčně. Účinek trvá 4 až 6 hodin. Injekční aplikace je preferována v případech těžkých astmatických záchvatů, kdy dochází k hospitalizaci pacienta. Theofylin s prodlouženou dobou účinku se používá zejména u nočního astmatu, kdy je žádoucí, aby pacient měl stabilní noční profil. Účinek trvá 12 až 24 hodin.⁶ Většinou se nepoužívá v monoterapii, ale v kombinaci s protizánětlivou látkou. Dávkování theofylinu je individuální, u dospělých obvykle 11-13 mg/kg/den v jedné nebo dvou dílčích dávkách. Někteří pacienti metabolizují theofylin rychleji, typicky se jedná o kuřáky a děti, a proto potřebují vyšší dávku. Existují ale i pacienti, kteří naopak metabolizují theofylin pomaleji, a proto se dávka snižuje. Příkladem jsou pacienti s poruchou funkce ledvin či jater.^{6, 8}

5.2 Viskoelastické vlastnosti

Tablety patří mezi nejpoužívanější lékovou formu, u které je kladen požadavek na dostatečnou mechanickou odolnost, aby byla zachována kvalita přípravku.⁹ Při výrobě tablet z hlediska obsahu, jsou hlavní pomocnou látkou plniva. Jejich funkce spočívá v příznivém ovlivnění vlastností příslušného léčivého přípravku. Výběr vhodných plniv je prioritou při výrobě tablet, zejména proto, že se významně podílí na lisovatelnosti tabletovaných směsí. Jednou z vlastností, kterou lze u plniv hodnotit, je jejich viskoelastická.

Materiály se obecně dělí na plastické, elastické a viskoelastické. Plasticita je definována jako trvalá změna tvaru a objemu tělesa následkem působení síly.¹⁰

Pokud chceme vymezit rozdíl mezi plastickými a elastickými materiály, lze říci, že ideálně plastické materiály působením mechanické energie po odlehčení nemění svůj tvar, kdežto ideálně elastické materiály se po působení mechanické energie a následném odlehčení navrací do svého původního tvaru. Charakteristické pro plastické materiály je, že při lisování lze použít nízké lisovací tlaky pro vznik tablety, ale tableta v konečném stavu nemá dostatečnou strukturu pórů a není zaručena potřebná rozpadavost. U elastických plniv je zapotřebí lisovat za vysokých hodnot lisovacích tlaků, ale tyto materiály mají tendenci způsobovat rozpad tablety na víčko a tělo tablety. Tento proces se nazývá víčkování. Proto se mají pro výrobu tablet používat materiály s viskoelastickými vlastnostmi. To znamená, že při procesu lisování se materiály chovají jako plastické i jako elastické. Z hlediska vlastností vyrobené tablety lze říci, že elastické vlastnosti zajišťují takovou strukturu pórů, která je nezbytná pro rozpad tablet a plastické vlastnosti jsou důležité pro tvorbu vazeb, čímž ovlivňují pevnost tablety.⁹

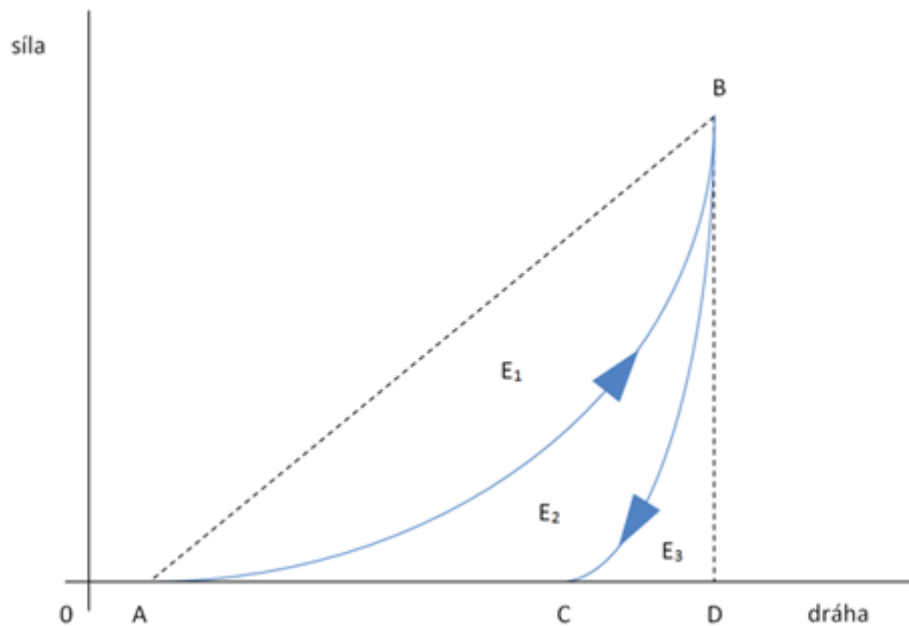
Základní metodou pro zjišťování viskoelastických vlastností plniv je použití záznamu síla-dráha. Z tohoto záznamu lisovacího procesu získáváme informaci o velikosti energie, která je potřebná pro vylisování tablety. Celková energie je potom výsledkem energie plastické a energie elastické, což znamená, že část energie po odlehčení v tabletě zůstává a část se uvolní.⁹

5.3 Lisování tablet

Tablety vznikají lisováním částic nebo shluků částic v tabletovacím lisu. Tento proces zahrnuje několik fází. Počáteční fáze spočívá v nasypání tabletoviny do matrice. Následuje fáze zhutnění, kdy začíná působit lisovací síla a vyplňují se mezičásticové prostory. Tato fáze se skládá z předlisování, elastické deformace a plastické deformace.^{11, 12}

Během předlisování se vytlačuje vzduch z pórů materiálu a povrchy částic se tak dostávají do přímého kontaktu. Ve fázi elastické deformace se výlisek stále zhušťuje a atomy, ionty a molekuly získávají potenciální energii. Částice se během působení lisovací síly elasticky deformují, až dosáhnou určité hladiny napětí – tzv. elastické hranice. Když lisovací síla přestane na částice působit, dojde k navrácení původního tvaru částic za předpokladu, že nebylo dosaženo elastické hranice. Jestliže je tato hranice překročena, proces lisování je ve čtvrté fázi, což je fáze plasticity. V průběhu plastické deformace dochází k tvorbě vazeb mezi molekulami nebo částicemi. Průběh plastické deformace ovlivňuje a určuje fyzikální vlastnosti tablety. Dochází zde k trvalým změnám a tvar tablety je fixní. Tento děj je ireverzibilní. Konec lisovacího procesu je v tabletě provázen elastickou relaxací u elasticky deformovaných částic. Relaxace tablety se projevuje změnou objemu tablety, redukuje se vzniklé vazby a klesá pevnost tablety.^{11, 12}

Jak již bylo zmíněno, základní metodou pro zhodnocení lisovacího procesu je záznam dráha-síla.¹¹ Postup při této metodě je jednoduchý, tabletovací směs se vloží do matrice, kde se, za předem nastavené lisovací síly, lisuje. Děj probíhá pomocí lisovacích trnů a to do dosažení určené maximální lisovací síly. Po dosažení této síly se horní lisovací trn odlehčí a lisovací síla se snižuje, až dosáhne nuly.



Obr. 6. Schéma záznamu síla-dráha ¹¹

Proces lisování lze vyjádřit jako vztah velikosti lisovací síly a dráhy lisovacího trnu (obr. 6). V záznamu se nachází úsek vymezený body AB, který vyjadřuje kompresi tabletoviny. Úsek BC odpovídá relaxaci tablety. Následně se bod B spojí přímkou s bodem A a přímkou s bodem D, čímž vznikají tři plochy označené parametry E_1 , E_2 , E_3 . Význam těchto ploch v záznamu spočívá ve znázornění energií, které jsou potřebné pro jednotlivé fáze procesu. Energie jsou vyjádřeny v joulech [J]. ¹¹

Parametr E_1 vyjadřuje energii, která byla při lisování vynaložena na tření a přeuspořádání částic. Parametr E_2 je energie, která zůstává v tabletě po ukončení lisovacího procesu, což znamená, že se jedná o energii vynaloženou na vlastní tvorbu tablety. A parametr E_3 je energie, která se uvolní z tablety po vylisování jako důsledek elastické deformace. Dále se vyjadřuje celková energie E_{max} , která vyjadřuje energii celého procesu lisování a je dána součtem energií E_1 , E_2 a E_3 . Z parametrů E_1 , E_2 a E_3 se dále vychází pro stanovení faktoru plasticity a faktoru elasticity. ¹¹

Další možností, jak vyjádřit a popsat průběh lisovacího procesu je použití rovnice lisování. Konkrétně lisovací rovnice vyjadřují fázi komprese. Ve farmaceutickém průmyslu je jednou z nejpoužívanějších Heckelova rovnice, která

byla původně navržena pro kovové a keramické materiály. ¹³ Tato rovnice vyjadřuje závislost změny objemu tabletoviny na lisovacím tlaku. Heckel považoval lisovací proces za analogický k reakci prvního řádu. Póry představují reaktanty a vylisovaný materiál produkt.

Heckelova rovnice (1961):

$$\ln\left(\frac{V}{V - V_{\max}}\right) = k_2 p + B_2 \quad (1)$$

| | |
|------------------|---|
| V | objem tabletoviny [mm ³] |
| V _{max} | objem tabletoviny při maximálním lisovacím tlaku a nulové porositě [mm ³] |
| p | lisovací tlak [MPa] |

Parametry k_2 a B_2 charakterizují lisovací proces, kde B_2 charakterizuje fázi předlisování a rychlostní konstanta k_2 vyjadřuje rychlost redukce objemu ve fázi plastické deformace. Tento parametr je také materiálovou konstantou lisovaného materiálu.

Další používanou rovnicí je dvouexponenciální rovnice podle Coopera-Eatona. ¹⁴ Základní myšlenkou, která vyplývá z této rovnice je, že proces lisování tabletoviny probíhá ve dvou fázích. První fáze spočívá ve vyplnění pórů a ve druhé fázi probíhá fragmentace a deformace částic.

Rovnice podle Coopera-Eatona:

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_{\max}} = B_3 \cdot e^{-\frac{k_3}{p}} + B_4 \cdot e^{-\frac{k_4}{p}} + y_0 \quad (2)$$

| | |
|--------------------------------|--|
| V ₀ | počáteční objem tabletoviny při nulovém lisovacím tlaku [mm ³] |
| V _{max} | objem tabletoviny při maximálním lisovacím tlaku [mm ³] |
| k ₃ ,k ₄ | rychlostní konstanty dvou fází lisovacího procesu |
| B ₃ ,B ₄ | teoretická maxima zahuštění |

y_0 objem lisované látky při maximálním lisovacím tlaku [mm^3]

Teoretická maxima zahuštění, která charakterizují parametry B_3 a B_4 , mohou být dosažena při vyplnění pórů o stejné nebo větší velikosti, než jsou reálné částice (B_3) a menší velikosti, než jsou reálné částice pomocí plastické deformace (B_4).¹⁵ Parametry uvedené na pravé straně rovnice charakterizují skluz částic ve fázi předlisování a ve fázi elastické deformace. Nevýhodou této rovnice je limitovaná použitelnost, a to jen na jednosložkové systémy.¹⁴

Mezi další aplikované rovnice lze zařadit trojexponenciální rovnici, též nazývanou trojparametrická. Tato rovnice byla vyvinuta na Katedře farmaceutické technologie v Hradci Králové Univerzity Karlovy.¹⁶ Vyjadřuje tři paralelně probíhající procesy, což je rozdíl oproti Heckelově rovnici. Rovnice charakterizuje fázi předlisování tabletoviny, fázi elastické deformace a fázi plastické deformace částic a tvorbu tablety.

Trojexponenciální rovnice:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{t_1} p} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{t_2} p} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{t_3} p} + \frac{V_\infty}{V_0} \quad (3)$$

| | |
|---------------|--|
| V | objem tabletoviny [mm^3] při tlaku p [MPa] |
| V_0 | počáteční objem tabletoviny [mm^3] |
| V_∞ | objem tabletoviny při nekonečně vysokém tlaku [mm^3] |
| A_1 | objemová redukce interpartikulárních pórů |
| A_2 | objemová redukce intrapartikulárních pórů |
| A_3 | objemová redukce tuhé látky bez pórů |
| $1/t_{1,2,3}$ | rychlost příslušné fáze lisovacího procesu [MPa^{-1}] |

5.4 Elastická relaxace

Elastická relaxace je definována jako procentuální nárůst tloušťky, průměru, objemu nebo pórovitosti tablety při uvolnění tlaku.¹⁷

Principem testu elastické relaxace je zhodnocení změny parametrů tablety po odlehčení (výška, průměr, objem, pórovitost). V tabletovině jsou přítomny elasticky deformované částice, které mají tendenci nabýt svůj původní tvar a velikost prostřednictvím zaplnění volných míst v tabletě. Teorie vzájemného působení částic tento jev vysvětluje a říká, že částice se vzájemně ovlivňují třemi možnými způsoby. Elasticky deformované částice mohou působit na částice nedeformované, na částice plasticky deformované nebo na sebe navzájem.^{9, 18}

5.4.1 Výpočet elastické relaxace

Většina studií se orientuje na výpočet elastické relaxace ze změny výšky tablety. Další možností je porovnávat změny průměru tablety. Některé práce porovnávají a hodnotí změnu objemu tablety, či využívají výpočet elastické relaxace na základě změny pórovitosti.

5.4.2 Výpočet elastické relaxace z výšky tablety

Pokud se využívá tento způsob zjištění elastické relaxace, která se též nazývá axiální, je zde několik možností, jak výšku tablety změřit.¹⁹ Všechny způsoby měření souvisí s časovým intervalem, který je předem definovaný. První způsob je změření výšky tablety při maximální lisovací síle, další způsob je zjištění výšky tablety ještě před vyjmutím z matrice a další možností je měřit tuto výšku okamžitě po vyjmutí z matrice. Existuje ještě jeden způsob měření výšky, a to stanovení si určitého časového intervalu po vylisování tablety, kdy se tento parametr bude měřit.

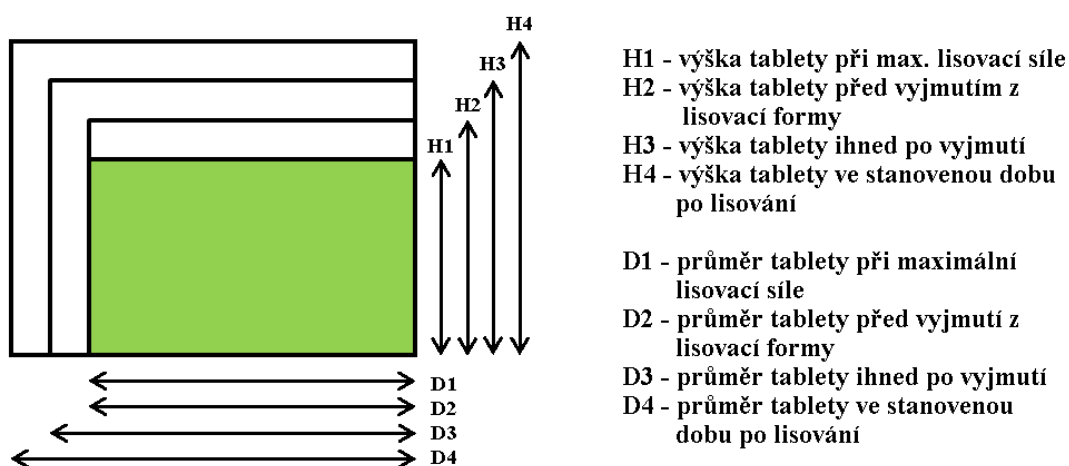
Elastickou relaxaci tablety lze vypočítat z následujícího vzorce¹⁹

$$ER = \frac{Hy - Hx}{Hx} * 100 \quad (4)$$

| | |
|-------|--------------------------------------|
| H_x | výška tablety na počátku měření [mm] |
| H_y | výška tablety na konci měření [mm] |
| ER | elastická relaxace [%] |

Hodnotu výšky, která je na počátku měření nejčastěji používaná, je hodnota při maximální lisovací síle, ale lze za ni považovat i hodnotu v okamžiku před vyjmutím či po vyjmutí tablety z matrice. Hodnota uváděná jako výška tablety na konci měření je kterákoli kromě první.

Elastickou relaxaci hodnocenou na základě změny výšky tablety lze znázornit i graficky, což je uvedeno v následujícím obrázku č. 7.



Obr. 7. Grafické znázornění elastické relaxace tablety ¹⁹

Z grafického znázornění vyplývá, že výška i průměr tablety jsou závislé na časovém intervalu. Znázorňuje tendenci tablety zvyšovat svou výšku a průměr po ukončení lisovacího procesu.

5.4.3 Výpočet elastické relaxace z průměru tablety

Způsoby měření změny průměru tablety jsou stejné jako u parametru výšky. Tento způsob se označuje jako radiální elastická relaxace. Změnu průměru lze

hodnotit při maximální lisovací síle, před vyjmutím nebo po vyjmutí tablety z matrice anebo po určitém časovém intervalu. Vzorec pro výpočet elastické relaxace je analogický.¹⁹

Vzorec pro výpočet:

$$ER = \frac{D_y - D_x}{D_x} * 100 \quad (5)$$

D_x průměr tablety na počátku měření [mm]

D_y průměr tablety na konci měření [mm]

ER elastická relaxace [%]

Karsten Hauschild a Katharina M. Picker se zabývali ve své studii zhodnocením axiální a radiální elastické relaxace.²⁰ Pro studii byl použit StarLac, jedná se o směs kukuřičného škrobu a laktosy získané sprejovým sušením, ze které byly vylisovány tablety. Dále byl použit FlowLac 100, což je laktosa získaná sprejovým sušením a kukuřičný škrob. Z těchto komponent byly také vylisovány tablety. Směs dále obsahovala monohydrát teofylinu jako farmakologicky účinné látky a stearanu hořečnatého, který byl použit pro své lubrikační vlastnosti.

Tablety byly po vylisování uchovávány při konstantní teplotě $23 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, z každé směsi bylo vylisováno 20 tablet. Axiální elastická relaxace se měřila ihned po vyjmutí tablety z matrice a poté v intervalu 1, 3, 6 a 24 hodin a poté 3 a 10 dní od vylisování. Radiální elastická relaxace se měřila také ihned po vyjmutí tablety z matrice, ale poté až 10 dní od vylisování. K měření byl použit mikrometrický šroub. Výsledné hodnocení míry axiální elastické relaxace ukázalo, že kukuřičný škrob a FlowLac měly vyšší hodnotu než StarLac. U StarLacu se uvolňování elastické energie, které se promítlo do změny výšky, zastavilo po 24 hodinách, u kukuřičného škrobu se zastavilo po 72 hodinách. Co se týče hodnot radiální elastické relaxace, tak docházelo k nárůstu průměru v mnohem menší míře, než tomu bylo u výšky. V této studii StarLac vykazoval nejpříznivější hodnoty elastické relaxace z důvodu vhodného poměru kukuřičného škrobu a laktosy. Profil chování této směsi je dán interakcí mezi jednotlivými komponenty. Také bylo zjištěno, že StarLac má

vysokou míru uvolňování účinné látky z tablety, a to až 80% theofylinu v prvních 20 minutách.²⁰

5.4.4 Výpočet elastické relaxace z pórovitosti tablety

Ke zvýšení pórovitosti tablety dochází při uvolňování napětí z tablety. Změna pórovitosti se vypočítá z následujícího rovnice č. 6.²¹

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{\min} \quad (6)$$

| | |
|----------------------|---|
| $\Delta\varepsilon$ | změna pórovitosti |
| ε | pórovitost tablety po relaxaci |
| ε_{\min} | minimální dosažitelná pórovitost při stlačení |

Relaxace tablety je většinou vyjádřena jako změna výšky nebo objemu, přičemž tato změna spočívá v nárůstu těchto parametrů.²² Na toto zvětšení lze pohlížet z hlediska dvou odlišných jevů.²¹ Při lisovacím procesu vzniká v tabletě elastická energie, která je důsledkem zvýšení pórovitosti tablety ve fázi relaxace. Na druhé straně, během lisovacího procesu dochází ke zhutnění, což vede ke stlačení tabletoviny a tato míra komprese je kvantifikována jako vzrůst pravé hustoty. Jedná se o vratný děj.

B. van Veen a spol. se zabývali ve své studii změnou pórovitosti tablet.²¹ Pro studii byl použit chlorid sodný a předbobtnalý bramborový škrob. Chlorid sodný byl před použitím namletý. Tyto dvě složky byly smíchány do podoby binární směsi, ze které následně byly vylisovány tablety o průměru 13 mm. Také byly vylisovány tablety složené pouze z jedné z uvedených surovin. Navážka pro vylisování jedné tablety činila 500 mg. Lisovací tlak se pohyboval v rozmezí 10 až 350 MPa. Po vylisování byly tablety skladovány po dobu 14 hodin v kontrolované klimatické zóně při teplotě 20 °C a relativní vlhkosti 60 %.²¹

B. van Veen a spol. říkají, že relaxace tablety je výsledkem dvou jevů a to snížení hustoty a zvýšení pórovitosti tablety. Bylo zjištěno, že tablety vylisované pouze z jedné složky (chlorid sodný, nebo předbobtnalý bramborový škrob)

vykazovaly pouze mírný nárůst pórovitosti. U binární směsi se objevují 3 typy částic, a to částice tvořící vazby částečně, tvořící vazby kompletně a částice netvořící vazby. A tyto vazby jsou charakteru adhezivního, nebo kohezivního. Částice chloridu sodného mezi sebou tvoří kohezivní vazby, stejně tak je tomu i v případě částic škrobu. Interakce částic chloridu sodného a škrobu má charakter vzniku adhezivních vazeb, kdy částice škrobu se vtlačují mezi jednotlivé částice chloridu sodného. Bylo zjištěno, že adhezivní síly mezi chloridem a škrobem jsou menší než 2 odlišné kohezivní síly. Tento jev je vysvětlován rozdílnými typy interpartikulárních vazeb u škrobu a chloridu. Studie ukázala, že u binární směsi dochází k větší expanzi pórovitosti tablet než v případě tablet složených pouze z jedné z uvedených složek. Nárůst pórovitosti u tablet z binární směsi je výsledkem redukce interpartikulárních vazeb v tabletě. Během relaxace dochází ke zvětšování objemu tablety, což je důsledek zvýšení počtu a velikosti pórů. ²¹

5.4.5 Výpočet elastické relaxace z objemu tablety

Tento aspekt hodnocení elastické relaxace tablety zohledňuje jak změnu výšky, tak i změnu průměru tablety. ²³

Vzorec pro výpočet volumetrické elastické relaxace ²³

$$ER = \frac{D_y^2 * H_y - D_x^2 * H_x}{D_x^2 * H_x} * 100 \quad (7)$$

| | |
|-------|--|
| D_x | průměr tablety při maximálním lisovacím tlaku [mm] |
| H_x | výška tablety při maximálním lisovacím tlaku [mm] |
| D_y | průměr tablety po celkové relaxaci [mm] |
| H_y | výška tablety po celkové relaxaci [mm] |
| ER | elastická relaxace [%] |

Jelikož je výpočet elastické relaxace z objemu tablety složený ze dvou parametrů definujících danou tabletu, je tento způsob hodnocení komplexnější.

Abraham B. Bashaiwoldu et al. studovali volumetrickou elastickou relaxaci u pelet z mikrokrystalické celulózy.²⁴ Pelety byly vyrobené standardním procesem extruze a sféronizace s použitím 40% směsi etanolu s vodou jako kapalně složky. Pelety byly následně sušeny čtyřmi různými způsoby: lyofilizací, desikací prostřednictvím silikagelu, vířivou sušárnou a horkovzdušným sušením. Vysušené pelety byly tvořeny částicemi o velikosti 1,0-1,18 mm. Pelety sušené procesem lyofilizace měly větší množství pórů ve své struktuře, které byly v kontaktu s atmosférou, a také měly větší povrch než pelety sušené ostatními metodami. Naopak pelety sušené procesem desikace měly vyšší podíl uzavřených pórů. Porózní tablety potřebují vyšší lisovací tlak pro tvorbu tablet o stejné hmotnosti a rozměrech. Sušící techniky, které vedly ke vzniku pórů v tabletách, způsobily vznik deformovatelných a slabých pelet, což poté vedlo k tvorbě pevnějších tablet. Volumetrická elastická relaxace se zvyšovala s rostoucí pórovitostí tablet. Také byl pozorován růst objemové elastické relaxace s rostoucí hodnotou lisovacího tlaku.

5.5 Faktory ovlivňující elastickou relaxaci

5.5.1 Velikost a tvar částic

Tímto aspektem, který ovlivňuje elastickou relaxaci tablety, se zabývali ve své studii vědci N. Pilpel a spol.¹⁷ Pro svůj výzkum použili čtyři látky práškovitého charakteru. První látkou je mikrokrystalická celulóza, jejíž velikost částic je pod hranicí 120 μm . Další látkou je paracetamol o velikosti částic pod 40 μm . Třetí zkoumanou látkou je laktosa, jejíž velikost částic odpovídá hodnotě nižší než 120 μm a poslední látkou práškovitého charakteru byl škrob s velikostí částic také pod 120 μm . Z těchto surovin byly připraveny tablety s cílem dosáhnout hustoty v rozmezí 0,85-0,95. Hmotnost těchto tablet se pohybovala v rozmezí 350 až 450 miligramů. Lisovací proces probíhal s určenou maximální velikostí lisovací síly 20kN. Finální tloušťka tablety byla změřena 24 hodin po vylisování. V závěru této studie je uvedeno, že při snížení hodnot elastické relaxace dochází ke změně tvaru částic a to z kulatého tvaru na nepravidelný. Dále je vyhodnoceno, že u nepravidelných částic, kde jsou přítomny nerovnosti v povrchu, může dojít k ovlivnění tvorby interpartikulárních vazeb.

Další studie se věnovala tomu, jak velikost částic u paracetamolu může ovlivnit hodnoty elastické relaxace.²⁵ Pro zjištění této skutečnosti byly použity čtyři skupiny paracetamolu, které se od sebe lišily velikostí částic. Konkrétně se jednalo o velikost částic 150-250 μm, dále 300-450 μm, 500-650 μm a 700-1000 μm. Byly použity tři hodnoty lisovací síly, a to 5,2 kN, 8,6 kN a 17,3 kN. Tloušťka tablet byla počítána z dat pro vzdálenost horního a dolního lisovacího trnu. Vylisované tablety byly slabé, okamžitě víčkovaly, což svědčí o nedostatečné síle lisovacího tlaku. Elastická relaxace byla určena z následující rovnice č. 8.²⁵

$$ER = \frac{H - H_p}{H_p} * 100 \quad (8)$$

| | |
|----------------|--|
| H | tloušťka tablety po odstranění lisovacího tlaku [mm] |
| H _p | tloušťka tablety pod maximálním tlakem [mm] |
| ER | elastická relaxace [%] |

Konkrétní hodnoty jsou uvedeny v následující tabulce č. 1.

Tab. 1. Závislost elastické relaxace na velikosti částic a lisovací síle ²⁵

| Lisovací síla [kN] | Velikost částic [μm] | Elastická relaxace [%] |
|--------------------|----------------------|------------------------|
| 5,2 | 700 - 1000 | 0,03 |
| | 500 - 650 | 0,01 |
| | 300 - 450 | 0,01 |
| | 150 - 250 | <0,01 |
| 8,6 | 700 - 1000 | 1,10 |
| | 500 - 650 | 1,06 |
| | 300 - 450 | 1,02 |
| | 150 - 250 | 1,00 |
| 17,3 | 700 - 1000 | 4,12 |
| | 500 - 650 | 3,50 |
| | 300 - 450 | 3,04 |
| | 150 - 250 | 2,40 |

V závěru studie bylo z výsledků vyvozeno, že u menších částic byly hodnoty elastické relaxace nižší, což je patrné z uvedené tabulky. ²⁵ N. Pilpel a spol. to vysvětlují více homogenním rozložením pórů, které vede k většímu podílu plastické složky v tabletě.

5.5.2 Časový interval

Při hodnocení elastické relaxace vždy záleží na vlastnostech daného materiálu. ²³ Dalším důležitým faktorem je časový interval, který výrazně ovlivňuje míru relaxace. Fakt, že časové rozmezí má značný vliv na výšku tablety, posuzovali Haware a spol. ²³ Pro studium této skutečnosti byly použity 3 různé materiály, prvním je Avicel® PH 105 (mikrokrytalická celulóza), druhým materiálem je Starch 1500® (škrob) a třetí použitý materiál je Emcmopress ®Premium (dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého). Výška tablety byla měřena v různých časových intervalech až do doby sedmého dne po vylisování. Ukázalo se, že k nejznatelnějšímu nárůstu výšky dochází ještě v dekompresní fázi a poté při vyjmutí výlisku z matrice. Výsledky ukazují, že v průběhu 7 dní, kdy byly tablety pozorovány, měl Avicel® PH 105 a Starch 1500® nejvyšší hodnoty relaxace během prvních 24 hodin. Naproti tomu Emcmopress ®Premium od okamžiku vyjmutí tablety

5.5.3 Obsah vody v krystalické mřížce

Skutečností, zda přítomnost vody v krystalické mřížce má vliv na elastickou relaxaci, se zabývali ve své výzkumné práci Malaj a spol.²⁶ Tato teze byla aplikována na sodné soli naproxenu, ze kterých byly vylisovány tablety. Zkoumané soli naproxenu byly ve formě hydratované i anhydrikové. Malaj a spol. použili anhydrikovou sodnou sůl naproxenu (ASN), monohydrát sodné soli naproxenu (MSN), první a druhou dihydrátovou formu sodné soli naproxenu (CSN, DSN) a tetrahydrátovou formu sodné soli naproxenu (TSN). Pro vylisování tablet bylo použito zatížení 150 MPa. Autoři zhodnotili míru elastické relaxace dle rovnice č. 8. Zjištěné hodnoty pro konkrétní soli jsou uvedené v následující tabulce č. 2.

Tab. 2. Procentuální míra elastické relaxace jednotlivých solí naproxenu²⁶

| Forma soli | ASN | MSN | CSN | DSN | TSN |
|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Elastická relaxace [%] | 6,95 ±0,42 | 4,07 ±0,28 | 3,00 ±0,16 | 3,07 ±0,05 | 1,50 ±0,13 |

Pro tuto studii byl MSN získán dehydratací DSN v exsikátoru, pro přípravu CNS byla použit postup krystalizace sodné soli naproxenu ve vodě. DSN i TSN byly získány z ASN, která byla v prostředí relativní vlhkosti 55 ± 2 % pro DSN a 75 ± 2 % pro TSN.

Výsledky studie ukazují, že čím je vyšší podíl vody v krystalické mřížce, tím více se krystaly plasticky deformují. Dále Malaj a spol. došli k závěru, že místa v krystalické mřížce obsahující molekuly vody se deformují za použití lisovacího tlaku. Tato deformace má za následek zkompaktnění krystalické mřížky jednotlivých forem solí naproxenu a částice tak mohou vytvářet nová spojení.²⁶

5.5.4 Lisovací síla a rychlost lisování

Jak lisovací síla a rychlost lisování ovlivňuje elastickou relaxaci, bylo zkoumáno ve studii, kde byly použity tablety připravené z hydroxypropylmethylcelulosity 2208 (HPMC).²⁷ Jednotlivé tablety se od sebe lišily různou mírou viskozity. Byly připraveny tyto vzorky HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M, HPMC K100. Lisovací proces probíhal rychlostí 15 mm/s a lisovací tlaky nabývaly hodnot 5, 10, 15 a 20 kN. Pro zjištění, jak faktor rychlost lisování ovlivňuje tablety, se lisovalo tlakem 10 kN a rychlost stlačení postupně nabývala hodnot 15, 140, 280 a 500 mm/s.

Ukázalo se, že při rychlosti lisování 500 mm/s je míra elastické relaxace nejvyšší a to nezávisle na stupni viskozity jednotlivých tablet. Dále bylo zaznamenáno, že rychlost lisování v rozsahu 15 – 280 mm/s neznámá výraznou změnu elastické relaxace. Nejnižší hodnoty elastické relaxace vykazuje HPMC K4M. Z naměřených hodnot bylo vyvozeno, že pravděpodobně dochází ke změně využití energie ve prospěch elastické při zvyšující se rychlosti lisování. Také bylo zjištěno, že při použití lisovací síly v rozmezí 5 až 10 kN se hodnoty elastické relaxace zvyšují, ale při dosažení lisovací síly 10 kN a vyšší se hodnoty snižují. Toto tvrzení neplatí pouze pro HPMC K4M. Lze říci, že struktura se vlivem tlaku neničí, což se projevuje zvýšenou mírou elastické deformace a následným zotavením tablety, a proto se hodnoty elastické relaxace zvyšují. Ovšem, dochází zde také ke vzniku vodíkových můstků, které zapříčiňují limitovanou míru elastické relaxace.²⁷

6. Experimentální část

6.1 Použité suroviny

Mikrokrytalická celulóza

Komerční název: Comprecel 102

Šarže: C1307086

Výrobce: Mingtai Chemical CO., LTD., Taiwan

Laktosa

Komerční název: SpheroLac 100

Šarže: 5995

Výrobce: Meggle, Wasserburg, Německo

Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát

Komerční název: Di-Cafos A150

Šarže: MV 4000

Výrobce: Chemische Fabrik Budenheim KG, Německo

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

Komerční název: Di-Cafos D160

Šarže: MV 5030

Výrobce: Chemische Fabrik Budenheim KG, Německo

Stearan hořečnatý

Šarže: C334749

Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. Kg., Německo

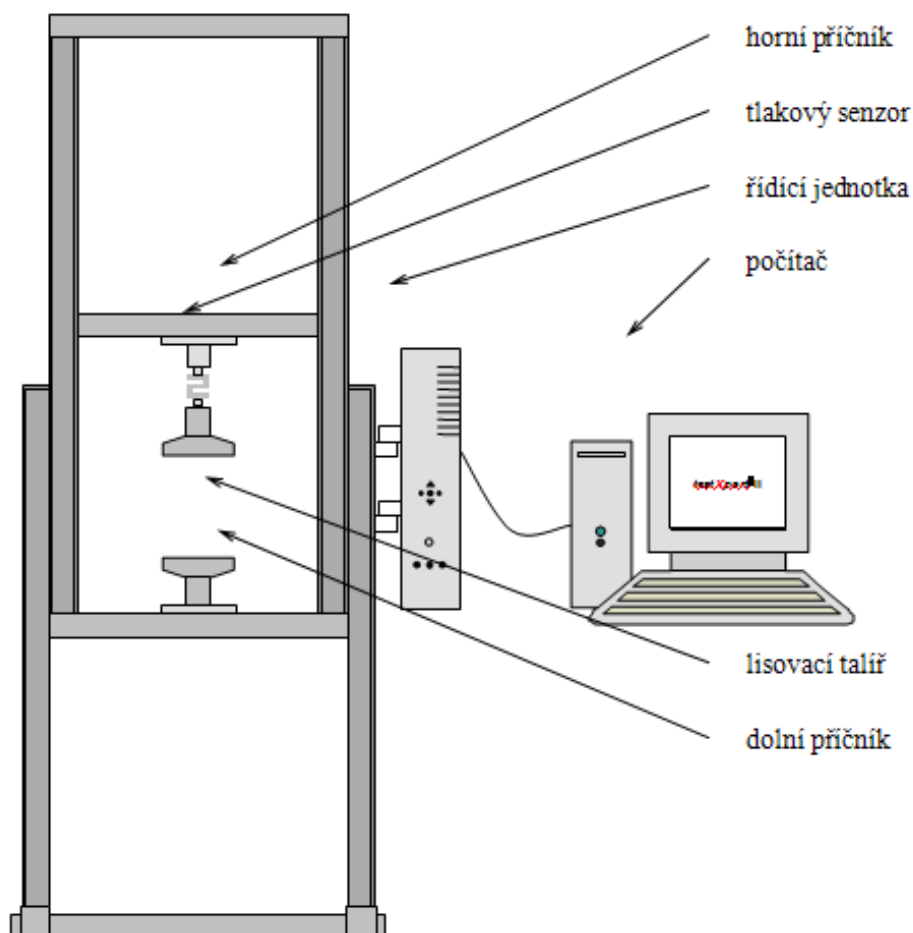
Theofylin

Šarže: TAM/10071

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

6.2 Použité přístroje a zařízení

Pro lisování tablet byl použit přístroj pro zkoušení materiálů v tahu a tlaku T1 – FRO 50 (Zwick GmbH & Corp., Ulm, Německo).



Obr. 9. Přístroj T1 – FRO 50²⁸

Toto zařízení vyvíjí sílu v rozmezí 0 – 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. Přístroj je propojen s počítačem, ve kterém pomocí programu TestXpert dochází k vyhodnocování lisovacího procesu.

Tablety byly vylisovány v lisovacím přípravku (Machine Factory Grays Adamus HT, Štětín, Polsko). Lisovací přípravek je složen z horního a dolního lisovacího trnu, matrice a dvoudílného pláště.

Analytické váhy HR – 120 A&D Company

výrobce: A&D Company Limited, Japonsko

Hmotnostní rozpětí vah pro navážení vzorku je 10 mg – 120 g. Navážené hmotnosti jsou přesné s odchylkou $\pm 0,1$ mg. Váhy byly použity pro navažování směsí pro jednotlivé tablety.

Digitální úchylkoměr Mitutoyo 543-683 B

výrobce: Mitutoyo Corp., Kawasaki, Japonsko

Zařízení je složeno ze dvou částí. První částí je mikrometrický šroub a druhou částí je digitální displej, na kterém se zobrazují naměřené hodnoty výšky a průměru tablety s přesností na dvě desetinná místa.

Mísící krychle ERWEKA KB 15S

výrobce: ERWEKA GmbH, Německo

Jedná se o krychli z nerezové oceli, která je umístěná na pohonné jednotce ERWEKA AR 401 s nastavitelnou rychlostí otáček.

6.3 Postup práce

6.3.1 Příprava směsí

Jednotlivé směsi byly připraveny smísením dvou vybraných plniv, a to buď laktózy, mikrokrystalické celulózy nebo hydrogenfosforečnanu vápenatého. Součástí každé směsi byl teofylin a stearan hořečnatý. Jednotlivé složky byly smíseny v poměrech, které jsou uvedeny v následujících tabulkách č. 3 – č. 7. Mísení probíhalo v mísící krychli po dobu pěti minut a rychlosti 105 otáček.

Množství jednotlivých složek je vyjádřeno vždy na 100 g směsi v procentech.

Tab. 3. Procentuální složení směsí A1-A5

| Směs A | Vzorek číslo | | | | |
|-------------------|--------------|------|------|------|------|
| | A-1 | A-2 | A-3 | A-4 | A-5 |
| Di-Cafos D160 | 0,0 | 20,0 | 40,0 | 60,0 | 80,0 |
| Comprecel 102 | 80,0 | 60,0 | 40,0 | 20,0 | 0,0 |
| Theofylin | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 |
| Stearan hořečnatý | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

Tab. 4. Procentuální složení směsí B1-B5

| Směs B | Vzorek číslo | | | | |
|-------------------|--------------|------|------|------|------|
| | B-1 | B-2 | B-3 | B-4 | B-5 |
| Di-Cafos D160 | 0,0 | 20,0 | 40,0 | 60,0 | 80,0 |
| Laktosa | 80,0 | 60,0 | 40,0 | 20,0 | 0,0 |
| Theofylin | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 |
| Stearan hořečnatý | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

Tab. 5. Procentuální složení směsí C1-C5

| Směs C | Vzorek číslo | | | | |
|------------------|--------------|------|------|------|------|
| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 |
| Di-Cafos A150 | 0,0 | 20,0 | 40,0 | 60,0 | 80,0 |
| Comprecel 102 | 80,0 | 60,0 | 40,0 | 20,0 | 0,0 |
| Theofylin | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 |
| Stearan hořčnatý | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

Tab. 6. Procentuální složení směsí D1-D5

| Směs D | Vzorek číslo | | | | |
|------------------|--------------|------|------|------|------|
| | D-1 | D-2 | D-3 | D-4 | D-5 |
| Di-Cafos A150 | 0,0 | 20,0 | 40,0 | 60,0 | 80,0 |
| Laktosa | 80,0 | 60,0 | 40,0 | 20,0 | 0,0 |
| Theofylin | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 |
| Stearan hořčnatý | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

Tab. 7. Procentuální složení směsí E1-E5

| Směs E | Vzorek číslo | | | | |
|------------------|--------------|------|------|------|------|
| | E-1 | E-2 | E-3 | E-4 | E-5 |
| Laktosa | 0,0 | 20,0 | 40,0 | 60,0 | 80,0 |
| Comprecel 102 | 80,0 | 60,0 | 40,0 | 20,0 | 0,0 |
| Theofylin | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 | 19,5 |
| Stearan hořčnatý | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

Jednotlivé vzorky směsí byly naváženy na analytických vahách, hmotnost vzorků byla 500 mg s přesností $\pm 0,1$ mg. Vzorky byly kvantitativně přeneseny do matrice, do které byl před vložením vzorku zasunut dolní lisovací trn. Pro zajištění pevnosti dolního trnu je součástí matrice fixační část, která znemožňuje uvolnění trnu. Po umístění vzorku do matrice následovalo nasazení horního lisovacího trnu. Připravená matrice byla vložena do lisovacího zařízení. Tablety byly vylisovány v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1 – FRO 50. Tablety byly lisovány při nastavení: vzdálenost čelistí 117mm, rychlost horního trnu 2 mm.s^{-1} ,

předzátížení 2N, lisovací síla 10kN. Proces probíhá bez prodlevy na předzátížení a čas na jeho dosažení činí 60 s. Lisovací proces začíná pohybem horního čelisti a poté horního lisovacího trnu směrem dolů. V momentě dosažení předem nastaveného tlaku se horní čelist začala oddalovat. Následovalo vysunutí fixační části, poté dolního lisovacího trnu a vyvinutím mírného tlaku na horní lisovací trn se z matrice uvolnila vylisovaná tableta.

Z každé směsi se postupně vylisovalo 10 tablet při lisovací síle 10 kN. Výsledkem měření byl záznam síla-dráha, který byl vyhodnocen programem TestXpert. Dále byla získána hodnota výšky tablety při maximální lisovací síle.

6.3.2 Měření elastické relaxace tablet

Po vylisování každé tablety byla změřena její výška a průměr v mm pomocí digitálního úchylkoměru, a to v intervalech 0h (ihned po vyjmutí z matrice), 3h, 6h a 24h po vylisování. Tablety v průběhu 24 hodin, kdy docházelo k periodickému měření parametrů, byly uchovávány ve skleněných uzavřených nádobách. Ze získaných hodnot byla spočítána elastická relaxace tablet z výšky i průměrů pomocí rovnic č. 4 a 5.

6.4 Vyhodnocení získaných dat

U každé tablety byla změřena její výška a průměr v definovaných časových intervalech pomocí digitálního úchylkoměru s přesností na dvě desetinná místa a vždy z 10 vylisovaných tablet ze skupiny byly vypočítány průměrné hodnoty výšky a průměru tablet se směrodatnými odchylkami. Následně z těchto hodnot byly spočítány hodnoty axiální a radiální elastické relaxace pro časové úseky: $t_{F_{max}}-t_0$, $t_{F_{max}}-t_{3h}$, $t_{F_{max}}-t_{6h}$, $t_{F_{max}}-t_{24hod}$. Opět z těchto hodnot byla vypočítána průměrná hodnota včetně směrodatných odchylek. Data, charakterizující výšku a průměr tablety při maximálním zatížení, byla získána z výsledků testu stresové relaxace použitím softwaru zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 TestXpert. Získané hodnoty byly zpracovány do tabulek a grafů pomocí programu Excel.

7. Výsledky

7.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

| | |
|-------------------|--|
| d | průměr tablety [mm] |
| ER | elastická relaxace [%] |
| h | výška tablety [mm] |
| s | směrodatná odchylka |
| t _{Fmax} | moment působení maximální lisovací síly na tabletu [h] |
| t ₀ | moment měření parametrů ihned po vyjmutí tablety z matrice [h] |
| t _{3h} | moment měření parametrů 3 hodiny po vylisování tablety [h] |
| t _{6h} | moment měření parametrů 6 hodin po vylisování tablety [h] |
| t _{24h} | moment měření parametrů 24 hodin po vylisování tablety [h] |
| Ø | znak průměru pro určitý parametr |

7.2 Tabulky

Tab. 8. Průměr axiální ER – směs A

| SMĚS A | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | A1 | | A2 | | A3 | | A4 | | A5 | |
| ER [%] | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s |
| t _{Fmax-0} | 25,21 | 0,48 | 25,43 | 0,58 | 27,04 | 0,72 | 26,34 | 0,54 | 26,85 | 0,59 |
| t _{Fmax-3h} | 25,70 | 0,45 | 25,65 | 0,48 | 27,23 | 0,70 | 27,10 | 0,45 | 26,85 | 0,86 |
| t _{Fmax-6h} | 26,16 | 0,38 | 25,86 | 0,55 | 27,13 | 0,65 | 27,30 | 0,48 | 27,64 | 0,63 |
| t _{Fmax-24h} | 25,82 | 0,40 | 25,82 | 0,60 | 26,71 | 0,62 | 26,64 | 0,38 | 26,73 | 0,69 |

Tab. 9. Průměr radiální ER – směs A

| SMĚS A | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | A1 | | A2 | | A3 | | A4 | | A5 | |
| ER [%] | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s |
| t _{Fmax-0} | 0,29 | 0,03 | 0,32 | 0,02 | 0,32 | 0,02 | 0,38 | 0,02 | 0,37 | 0,05 |
| t _{Fmax-3h} | 0,46 | 0,00 | 0,46 | 0,04 | 0,50 | 0,05 | 0,48 | 0,05 | 0,40 | 0,04 |
| t _{Fmax-6h} | 0,45 | 0,03 | 0,47 | 0,06 | 0,50 | 0,05 | 0,49 | 0,04 | 0,44 | 0,04 |
| t _{Fmax-24h} | 0,45 | 0,02 | 0,45 | 0,04 | 0,49 | 0,05 | 0,52 | 0,03 | 0,45 | 0,02 |

Tab. 10. Průměr axiální ER – směs B

| SMĚS B | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | B1 | | B2 | | B3 | | B4 | | B5 | |
| ER [%] | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s |
| t _{Fmax-0} | 23,38 | 0,85 | 23,41 | 0,46 | 24,59 | 0,63 | 25,18 | 0,70 | 26,99 | 0,56 |
| t _{Fmax-3h} | 22,49 | 0,80 | 23,01 | 0,58 | 23,82 | 0,55 | 24,82 | 0,68 | 27,33 | 0,52 |
| t _{Fmax-6h} | 21,86 | 0,78 | 22,52 | 0,62 | 23,96 | 0,65 | 24,87 | 0,74 | 26,71 | 0,58 |
| t _{Fmax-24h} | 21,52 | 0,76 | 22,52 | 0,52 | 23,86 | 0,67 | 24,56 | 0,65 | 26,83 | 0,48 |

Tab. 11. Průměr radiální ER – směs B

| SMĚS B | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | B1 | | B2 | | B3 | | B4 | | B5 | |
| ER [%] | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s |
| t _{Fmax-0} | 0,53 | 0,02 | 0,48 | 0,04 | 0,45 | 0,03 | 0,42 | 0,04 | 0,32 | 0,02 |
| t _{Fmax-3h} | 0,61 | 0,02 | 0,55 | 0,06 | 0,51 | 0,04 | 0,47 | 0,04 | 0,38 | 0,00 |
| t _{Fmax-6h} | 0,60 | 0,03 | 0,55 | 0,02 | 0,52 | 0,03 | 0,49 | 0,05 | 0,39 | 0,02 |
| t _{Fmax-24h} | 0,45 | 0,04 | 0,55 | 0,02 | 0,52 | 0,03 | 0,49 | 0,05 | 0,39 | 0,02 |

Tab. 12. Průměr axiální ER – směs C

| SMĚS C | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| | C1 | | C2 | | C3 | | C4 | | C5 | |
| ER [%] | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s |
| t _{Fmax-0} | 25,91 | 0,58 | 25,48 | 0,65 | 24,16 | 0,54 | 23,98 | 0,65 | 24,23 | 0,80 |
| t _{Fmax-3h} | 26,20 | 0,60 | 25,10 | 0,58 | 25,35 | 0,69 | 24,45 | 0,70 | 24,38 | 0,75 |
| t _{Fmax-6h} | 26,12 | 0,65 | 25,22 | 0,54 | 25,53 | 0,70 | 24,91 | 0,59 | 24,63 | 0,68 |
| t _{Fmax-24h} | 26,37 | 0,62 | 25,14 | 0,62 | 25,45 | 0,65 | 25,00 | 0,69 | 24,83 | 0,78 |

Tab. 13. Průměr radiální ER – směs C

| SMĚS C | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | C1 | | C2 | | C3 | | C4 | | C5 | |
| ER [%] | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s |
| t _{Fmax-0} | 0,31 | 0,00 | 0,38 | 0,02 | 0,40 | 0,03 | 0,53 | 0,02 | 0,62 | 0,00 |
| t _{Fmax-3h} | 0,45 | 0,02 | 0,54 | 0,00 | 0,60 | 0,03 | 0,68 | 0,02 | 0,69 | 0,00 |
| t _{Fmax-6h} | 0,45 | 0,02 | 0,54 | 0,00 | 0,60 | 0,03 | 0,68 | 0,02 | 0,69 | 0,00 |
| t _{Fmax-24h} | 0,47 | 0,02 | 0,56 | 0,04 | 0,62 | 0,02 | 0,68 | 0,02 | 0,69 | 0,00 |

Tab. 14. Průměr axiální ER – směs D

| SMĚS D | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| ER [%] | D1 | | D2 | | D3 | | D4 | | D5 | |
| | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s |
| t _{Fmax-0} | 25,15 | 0,58 | 23,40 | 0,57 | 23,54 | 0,51 | 24,85 | 0,58 | 26,51 | 0,52 |
| t _{Fmax-3h} | 23,59 | 0,42 | 23,23 | 0,61 | 23,99 | 0,55 | 25,37 | 0,63 | 27,11 | 0,69 |
| t _{Fmax-6h} | 23,34 | 0,56 | 23,27 | 0,60 | 23,67 | 0,52 | 25,90 | 0,61 | 27,67 | 0,48 |
| t _{Fmax-24h} | 23,51 | 0,60 | 23,23 | 0,48 | 23,86 | 0,58 | 26,04 | 0,60 | 27,87 | 0,66 |

Tab. 15. Průměr radiální ER – směs D

| SMĚS D | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| ER [%] | D1 | | D2 | | D3 | | D4 | | D5 | |
| | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s |
| t _{Fmax-0} | 0,55 | 0,02 | 0,55 | 0,02 | 0,54 | 0,00 | 0,54 | 0,00 | 0,61 | 0,02 |
| t _{Fmax-3h} | 0,62 | 0,00 | 0,55 | 0,02 | 0,58 | 0,04 | 0,62 | 0,00 | 0,69 | 0,00 |
| t _{Fmax-6h} | 0,62 | 0,00 | 0,62 | 0,00 | 0,63 | 0,03 | 0,62 | 0,00 | 0,69 | 0,00 |
| t _{Fmax-24h} | 0,62 | 0,00 | 0,62 | 0,00 | 0,63 | 0,03 | 0,68 | 0,02 | 0,77 | 0,00 |

Tab. 16. Průměr axiální ER – směs E

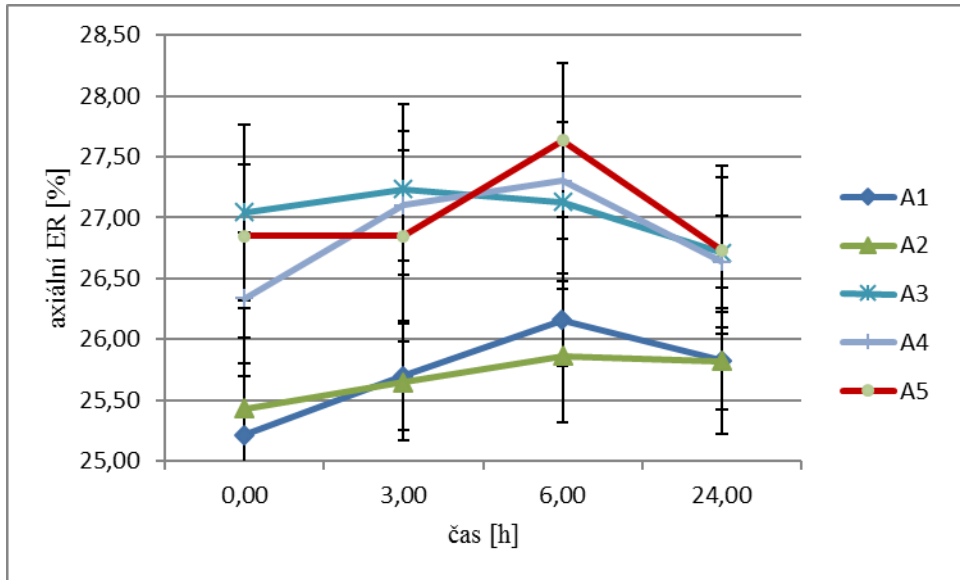
| SMĚS E | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|
| ER [%] | E1 | | E2 | | E3 | | E4 | | E5 | |
| | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s | Ø h | s |
| t _{Fmax-0} | 24,96 | 0,54 | 24,35 | 0,87 | 23,95 | 0,69 | 22,26 | 0,51 | 21,39 | 0,83 |
| t _{Fmax-3h} | 25,69 | 0,71 | 25,00 | 0,86 | 24,20 | 0,66 | 22,83 | 0,56 | 21,89 | 0,80 |
| t _{Fmax-6h} | 26,14 | 0,84 | 25,28 | 0,78 | 24,44 | 0,67 | 23,25 | 0,53 | 21,93 | 0,93 |
| t _{Fmax-24h} | 26,19 | 0,81 | 25,85 | 0,76 | 25,01 | 0,79 | 23,49 | 0,69 | 21,89 | 0,67 |

Tab. 17. Průměr radiální ER – směs E

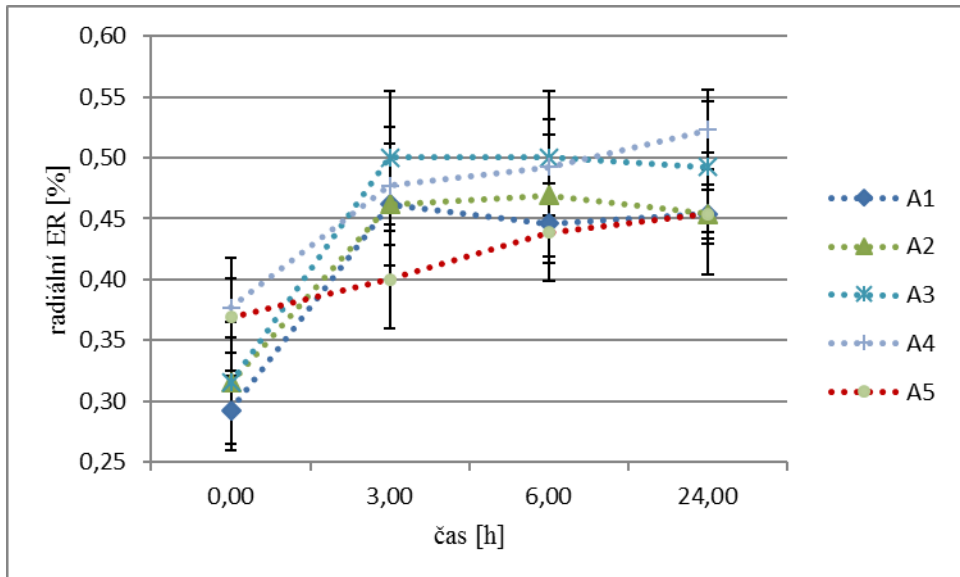
| SMĚS E | | | | | | | | | | |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| ER [%] | E1 | | E2 | | E3 | | E4 | | E5 | |
| | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s | Ø d | s |
| t _{Fmax-0} | 0,31 | 0,00 | 0,34 | 0,04 | 0,42 | 0,04 | 0,47 | 0,02 | 0,52 | 0,03 |
| t _{Fmax-3h} | 0,45 | 0,02 | 0,49 | 0,04 | 0,53 | 0,04 | 0,55 | 0,02 | 0,59 | 0,04 |
| t _{Fmax-6h} | 0,45 | 0,02 | 0,49 | 0,04 | 0,54 | 0,04 | 0,55 | 0,02 | 0,59 | 0,04 |
| t _{Fmax-24h} | 0,45 | 0,02 | 0,53 | 0,02 | 0,55 | 0,03 | 0,56 | 0,04 | 0,59 | 0,04 |

7.3 Grafy

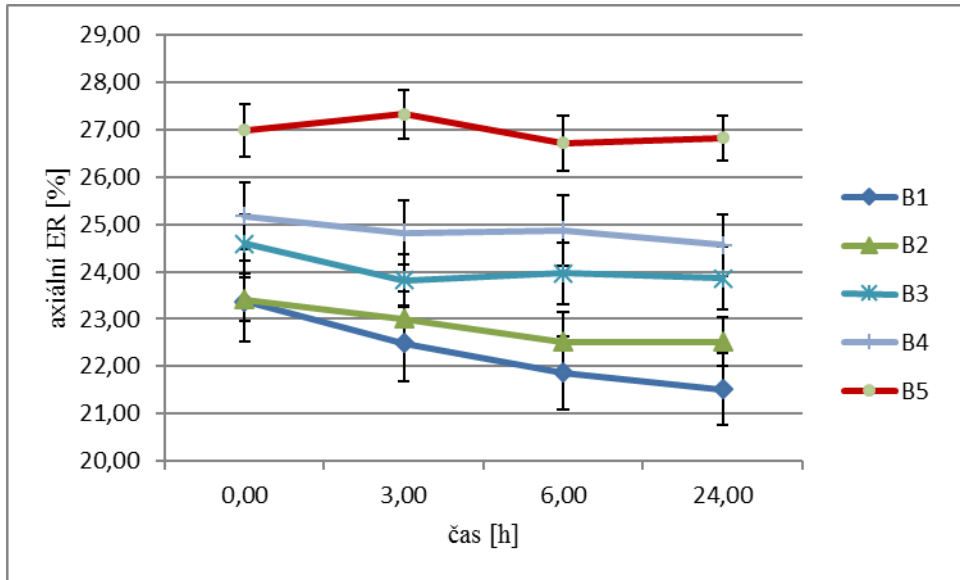
Graf č. 1: Závislost axiální ER tablet na čase – směs A



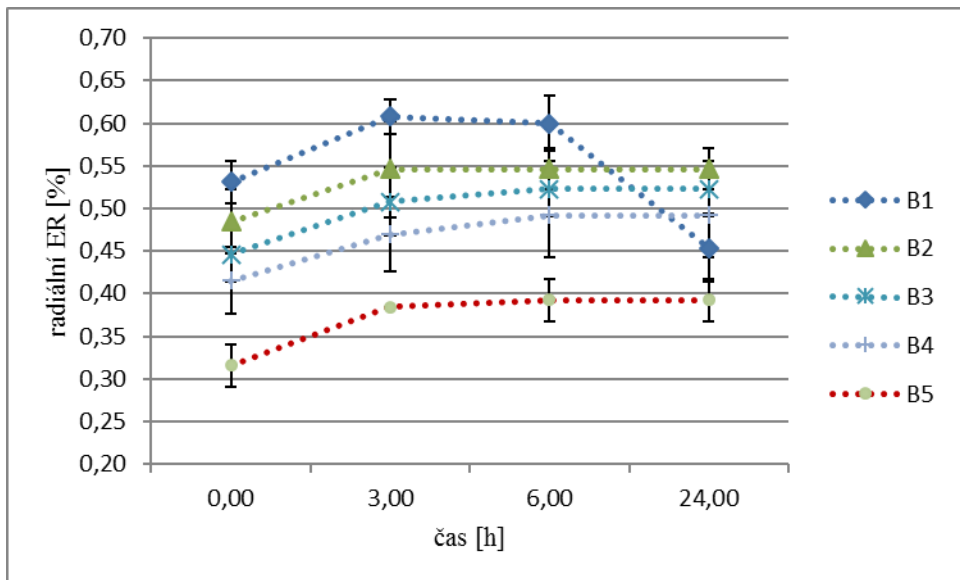
Graf č. 2: Závislost radiální ER tablet na čase – směs A



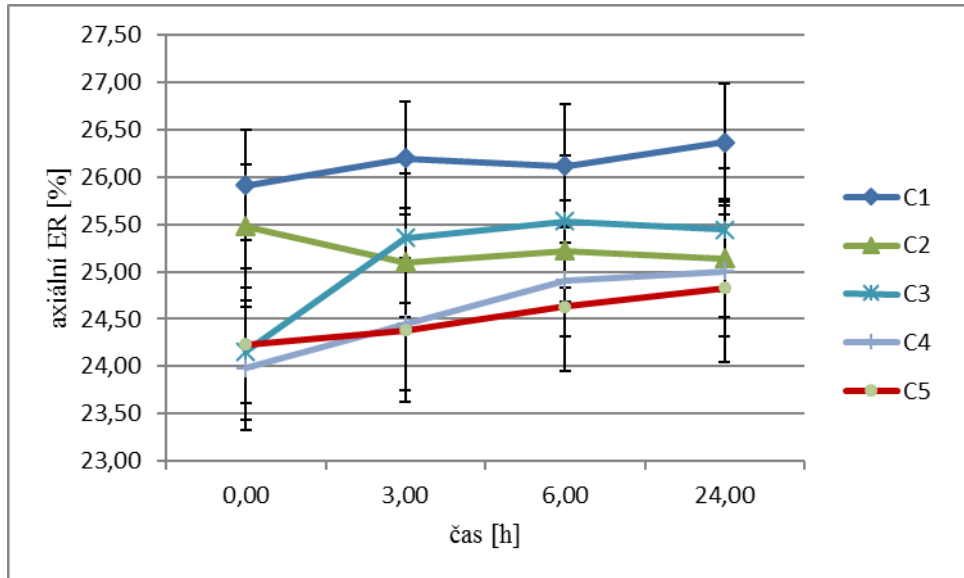
Graf č. 3 : Závislost axiální ER tablet na čase – směs B



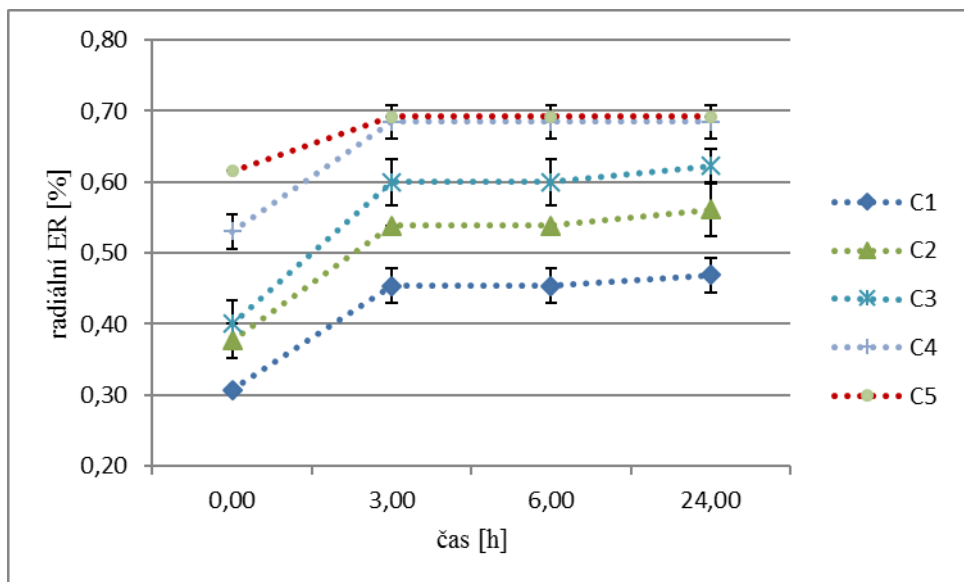
Graf č. 4: Závislost radiální ER tablet na čase – směs B



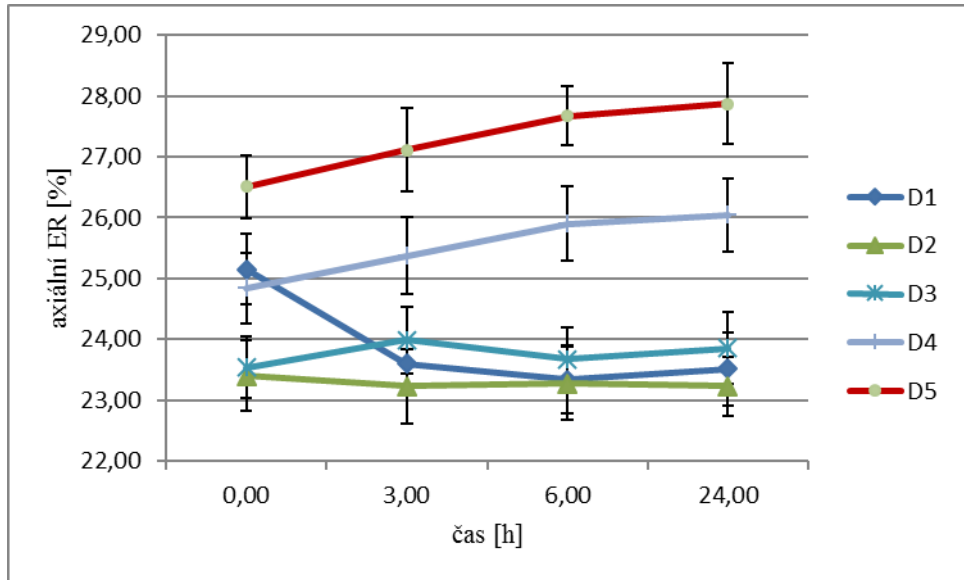
Graf č. 5: Závislost axiální ER tablet na čase – směs C



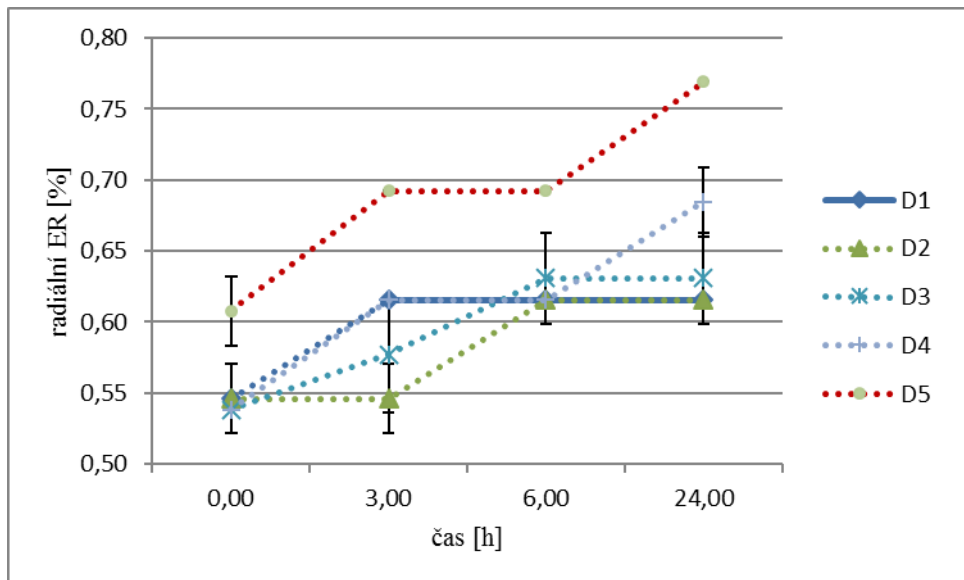
Graf č. 6: Závislost radiální ER tablet na čase – směs C



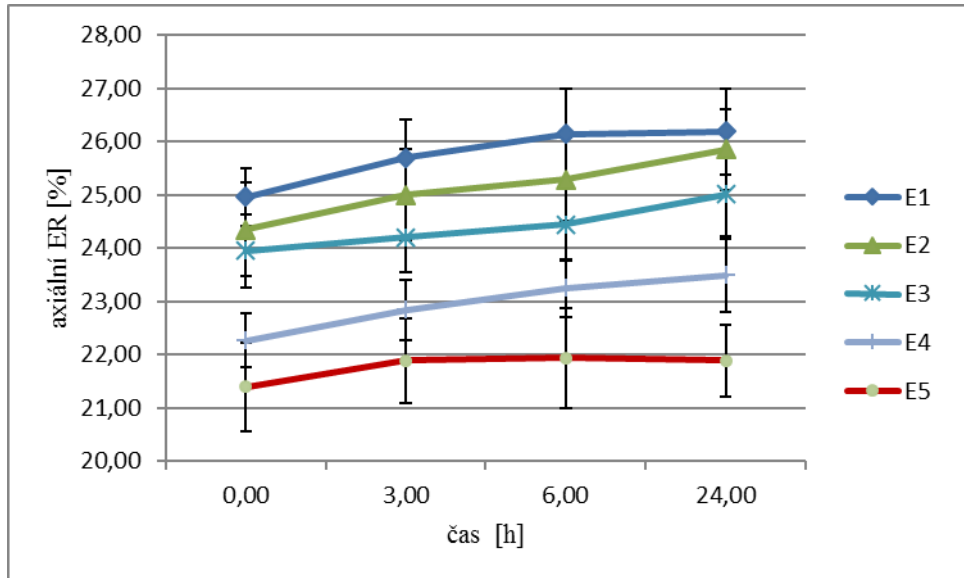
Graf č. 7: Závislost axiální ER tablet na čase – směs D



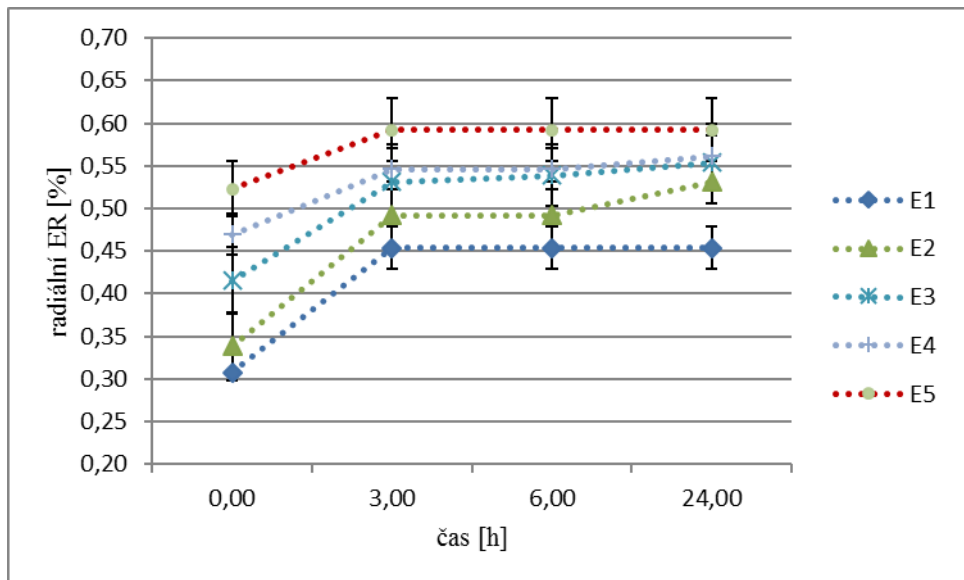
Graf č. 8: Závislost radiální ER na čase – směs D



Graf č. 9: Závislost axiální ER tablet na čase – směs E



Graf č. 10: Závislost radiální ER na čase – směs E



8. Diskuze

8.1 Směs A

Směsi A obsahují jako plniva mikrokrytalickou celulosu Comprecel 102 a hydrogenufosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160 v různém poměru.

8.1.1 Axiální elastická relaxace

Obecná tendence vylisovaných tablet ze směsi A je nárůst výšky v důsledku uvolnění elastické energie z tablety. K nejvyššímu nárůstu dochází v intervalu $t_{Fmax} - t_0$, tedy mezi tabletou při maximální lisovací síle a tabletou ihned po vysunutí z matrice. Hodnoty se zde pohybují v rozmezí 25,21 % - 27,04 % (viz tabulka č. 8). Nejvyšší nárůst v tomto intervalu byl naměřen u směsi A3. Dále dochází ke zvětšování výšky tablety po dobu 6 hodin od jejího vylisování (viz graf č. 1). V šesté hodině jsou zaznamenány nejvyšší hodnoty elastické relaxace, pouze u směsi A3 to bylo po třech hodinách od vylisování. Mezi 6. a 24. hodinou dochází u tablet k mírnému poklesu výšky. Zde se nejspíše dotváří struktura tablety a zpevňují se případné vazby mezi částicemi.²⁹

Při porovnání jednotlivých směsí se zjistilo, že tablety s vyšším obsahem mikrokrytalické celulosy (směsi A1, A2) mají nižší hodnoty elastické relaxace a s rostoucím podílem Di-Cafosu D160 se elastická relaxace zvyšuje. Nejvyšší hodnota byla naměřena u směsi A5 po 6 hodinách od vylisování, a to 27,64 %. Mikrokrytalická celulosa má pravděpodobně vyšší schopnost tvorby vazeb mezi částicemi, které brání rozpínání tablety.

8.1.2 Radiální elastické relaxace

Také v radiálním směru dochází u tablet ke zvětšení rozměru v důsledku uvolnění elastické energie. K nejvýraznějšímu nárůstu dochází stejně jako u parametru výšky v prvním časovém intervalu, tedy od ukončení působení lisovací síly do momentu zhodnocení hodnoty průměru po vyjmutí tablet z matrice. Hodnoty se pohybují v rozmezí 0,29 % pro směs A1 a 0,38 % pro směs A4 (viz tabulka č. 9). Ostatní směsi mají hodnoty v tomto rozmezí. K výraznějšímu nárůstu dále dochází v průběhu prvních 3 hodin od vylisování. U směsí s vyšším obsahem

celulosity se dále v intervalu od 3 do 24 hodin po vylisování průměr tablet příliš nemění a došlo k mírnému snížení průměru, zatímco u směsí s vyšším obsahem Di-Cafosu (A4, A5) dochází k pozvolnějšímú nárůstu průměru po dobu 24 hodin (viz graf č. 2). Vzhledem ke složení z hlediska procentuálního zastoupení plniv, lze říci, že tablety obsahující 60 % a 80 % Di-Cafosu D160 a 20 % Comprecelu 102, nebo jeho úplnou absenci, vykazují po celou dobu měření zvětšování průměru, kdežto tablety tvořené Comprecelem 102 ze 40, 60, nebo 80 % a zastoupení Di-Cafosu D160 je maximálně 40 %, vykazují mírné snížení průměru, nebo stagnaci v čase.

8.2 Směs B

Směsi B obsahují jako plniva laktosu SperoLac 100 a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160 v různém poměru.

8.2.1 Axiální elastická relaxace

Obdobně jako u tablet vylisovaných ze směsi A, i zde dochází k nejvýraznější změně výšky v období od vylisování tablet do doby změření po vyjmutí tablet z lisovacího zařízení. Hodnoty elastické relaxace nabývají hodnot od 23,38 až 26,99 %. K největšímu uvolnění elastické energie v této fázi došlo u směsi B5, naopak nejnižší nárůst vykazuje směs B1 (viz tabulka č. 10). Od doby vysunutí tablety z matrice ale u směsi B dochází v průběhu 24 hodin k mírnému snižování výšky tablet. Laktosa i hydrogenfosforečnan vápenatý tedy uvolní nejvíce elastické energie ihned po vysunutí tablety z matrice a dále se již elasticita materiálu neprojevuje (viz graf č. 3). Dotváří se struktura tablety a případné vazby mezi částicemi. Di-Cafos D160 i laktosa jsou považovány za křehké materiály, které nejsou schopny akumulovat vyšší množství elastické energie a následně ji po vylisování uvolnit.³⁰ Při porovnání směsí se s rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160 elastická relaxace tablet zvyšuje. Maximální hodnota se zjistila u směsi B5, a to 27,33 % po 3 hodinách od vylisování.

8.2.2 Radiální elastická relaxace

Co se týče změny hodnot průměrů u této skupiny, lze říci, že maximální nárůst byl v prvním vymezeném časovém intervalu a pokračoval v průběhu prvních

tří hodin od vylisování. Poté došlo k ustálení tohoto rozměru a po celou další dobu byl nárůst průměru tablet pouze mírný nebo byly hodnoty konstantní (viz graf č. 4). Na rozdíl od axiální relaxace zde s rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160 elastická relaxace klesá. Nejvyšší hodnota se zjistila u směsi B1, a to 0,61 % po 3 hodinách od vylisování (viz tabulka č. 11).

8.3 Směs C

Směsi C obsahují jako plniva mikrokrytalickou celulosu Comprecel 102 a hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150 v různém poměru.

8.3.1 Axiální elastická relaxace

Chování směsi C je v počátečním časovém intervalu shodné s oběma předešlými směsmi. Dochází zde k nejvyššímu nárůstu výšky tablet, a to v rozmezí 23,98 % u směsi C4 po 25,91 % u směsi C1. Ostatní směsi mají hodnoty v tomto rozmezí (viz tabulka č. 12). Směsi C1, C4 a C5 vykazují nárůst výšky vylisovaných tablet po celou dobu měření, kdežto u směsi C3 je znatelná rostoucí tendenci pouze prvních 6 hodin od ukončení lisovacího procesu a během dalších 18 hodin došlo k mírnému poklesu hodnoty elastické relaxace. Směs C2 se projevila v první fázi po vylisování prudkým nárůstem výšky, poté došlo ke snížení této hodnoty a při měření po 6 hodinách se hodnota výšky opět mírně zvýšila. Poslední měření u této směsi proběhlo po definovaných 24 hodinách, kdy byl zaznamenán oproti poslednímu měření nárůst. Při porovnání směsí se zjistilo, že s rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 dochází k poklesu elastické relaxace, pouze u směsi C5 je hodnota mírně vyšší (viz graf č. 5). Di-Cafos A150 má tedy nižší schopnost elastické relaxace než mikrokrytalická celuloza. Jedná se v porovnání s celulosou o křehký materiál, který během lisování fragmentuje a akumuluje pravděpodobně pouze malé množství elastické energie, které je schopen dále uvolnit.³¹

8.3.2 Radiální elastická relaxace

Obecně tato směs vykazovala v průběhu měření kontinuální růst průměru tablet. U směsí C1, C2 a C3 se v každém měřeném časovém intervalu zaznamenalo mírně zvýšení průměru. Směsi C4 a C5 vykazovaly nárůst v prvních třech hodinách a při dalších měřeních již byly konstantní. Při porovnání směsí je tendence opačná než

u axiální relaxace. S rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 se průměr tablet zvyšuje. Maximální hodnoty se pohybují v rozmezí 0,47 % (C1) až 0,69 % (C5) po 24 hodinách od vylisování (viz tabulka č. 13).

8.4 Směs D

Směsi D obsahují jako plniva laktosu SpheroLac 100 a hydrogenfosfoerčnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150 v různém poměru.

8.4.1 Axiální elastická relaxace

Z grafu č. 7 je zřejmé, že skupina D nemá jednotný profil chování. Tablety ze skupiny D1 po výrazném zvýšení své výšky po vylisování do prvního měření po vyjmutí z matrice, vykazovaly v dalším průběhu snižování své výšky. Po obsahové stránce byly tyto tablety tvořeny pouze laktosou. U tablet vylisovaných ze směsí D2 a D3 se taktéž projevilo uvolnění elastické energie zvýšením výšky, ovšem poté v jednotlivých časových intervalech docházelo k oscilaci. Naproti tomu tablety vylisované ze směsí D4 a D5 měly stejný profil, a to postupné zvyšování své výšky v čase. Tyto tablety byly tvořeny z 60 % Di-Cafosem A150 (D4) a 80 % v případě tablet ze směsi D5. Jako druhé plnivo byla použita laktosa, a to z 20 % u směsi D4, nebo vůbec, což je v případě směsi D5. Maximální hodnoty elastické relaxace se zjistily u směsi D5, a to 27,87 % po 24 hodinách od vylisování (viz tabulka č. 14). Di-Cafos A150 ve směsi s laktosou tedy postupně zvyšuje elastickou relaxaci tablet a zároveň má samotný Di-Cafos A150 vyšší hodnoty elastické relaxace než samotná laktosa SpheroLac 100.

8.4.2 Radiální elastická relaxace

Tendence celé skupiny byla zvětšovat svůj průměr v jednotlivých časových intervalech. U směsi D1 se průměr tablet zvyšoval do intervalu 3 hodin po vylisování a od tohoto okamžiku byla až do konce měření konstantní. U směsi D2 bylo zaznamenáno dvoustupňové zvýšení, první ihned po vylisování a druhé mezi 3. a 6. hodinou po vylisování. Směs D3 se taktéž projevovала mírným zvyšováním průměru a v období mezi 6 a 24 hodinami po vylisování se tablety v tomto parametru již neměnily. Tablety ze směsi D4 se projevovaly obdobně a tablety vylisované ze směsi D5 vykazovaly největší nárůst elastické relaxace z celé skupiny. Konkrétní hodnoty

jsou shrnuty v tabulce č. 15. Při porovnání směsí se maximální nejvyšší hodnoty elastické relaxace zjistily u směsi D5, a to 0,77 % po 24 hodinách. Nejnižší maximální hodnotu ve stejném časovém intervalu mají směsi D1 a D2, a to 0,62 %. S rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 se tedy radiální elastická relaxace tablet zvyšuje.

8.5 Směs E

Směsi E obsahují jako plniva mikrokrytalickou celulosu Comprecel 102 a laktosu SpheroLac 100 v různém poměru.

8.5.1 Axiální elastické relaxace

Tablety ze skupiny E mají prakticky totožný profil. Jejich chování z hlediska změny výšky v jednotlivých časových intervalech má vzrůstající charakter. Jako u předešlých skupin je zde zjevný nárůst výšky v prvním časovém intervalu a poté dochází k pozvolnému zvětšování. Nárůst výšky je znázorněn v grafu č. 9. Hodnoty pro první interval se pohybují v rozmezí 21,39 % pro směs E5 obsahující jako plnivo pouze laktosu a 24,96 % pro směs E1 obsahující pouze mikrokrytalickou celulosu (viz tabulka č. 16). S rostoucí koncentrací laktosy se tedy elastická relaxace tablet snižuje a tato závislost je stejná ve všech časových intervalech.

8.5.2 Radiální elastická relaxace

U směsí E1 a E5 došlo k nárůstu průměru tablet v čase ihned po vylisování a po uplynutí tří hodin. Nadále se průměr tablet neměnil a hodnoty elastické relaxace se ustálily na 0,45 % u směsi E1 a pro směs E5 činily 0,59 %. Co se týká tablet vylisovaných ze směsí E2 a E4, tak jejich chování bylo obdobné, jen v časovém rozmezí 6 až 24 hodin od vylisování došlo ještě k mírnému nárůstu průměru. Průměr u tablet směsi E3 byl v celém časovém období rostoucí, výraznější změna nastala ihned po vylisování a poté v průběhu prvních tří hodin. Nadále se průměr zvyšoval jen nepatrně (viz tabulka č. 17 a graf č. 10). Směs E3 tvoří dvě plniva, která jsou ve stejném poměru, 40 % laktosy a 40 % Comprecelu 102. Při porovnání jednotlivých směsí se ze zvyšující se koncentrací laktosy ve směsi radiální elastická relaxace zvyšuje. Nejvyšší hodnota byla naměřena u směsi E5, a to 0,59 %.

9. Závěry

Výsledky práce můžeme shrnout do následujících závěrů:

- U směsí A dochází s rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160 k nárůstu axiální i radiální elastické relaxace tablet. K nevýraznější změně rozměrů dochází v intervalu mezi maximální lisovací silou a vysunutím tablety z matrice.
- U směsí B dochází k nárůstu výšky tablety pouze ihned po vysunutí z matrice, v dalších časových intervalech se výška mírně snižuje. S rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160 se axiální elastická relaxace zvyšuje. Průměr tablet roste nejvíce do 3 hodin po vylisování, poté jsou rozdíly minimální nebo zůstává průměr stejný. S rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160 se radiální elastická relaxace snižuje.
- U směsí C dochází k nejvyššímu nárůstu výšky v intervalu mezi maximální lisovací silou a vysunutím tablety z matrice. Při porovnání směsí se zjistilo, že s rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 dochází k poklesu elastické relaxace. Di-Cafos A150 má tedy nižší schopnost elastické relaxace než mikrokrytalická celulóza. U radiální elastické relaxace je tendence opačná. S rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 se průměr tablet zvyšuje.
- U směsí D docházelo k nárůstu výšky a průměru se zvyšující se koncentrací Di-Cafosu A150. Dále Di-Cafos A150 ve směsi s laktosou postupně zvyšuje elastickou relaxaci tablet a také má samotný Di-Cafos A150 vyšší hodnoty elastické relaxace než samotná laktosa SpheroLac 100.
- U směsí E s rostoucí koncentrací laktosy dochází ke snižování axiální elastické relaxace, a to ve všech časových intervalech. U radiální elastické relaxace docházelo k největšímu nárůstu v případě stejného poměru zastoupení laktosy a mikrokrytalické celulósy. Nejnižší elastické zotavení vykazovala laktosa.

10. Použitá literatura

1. CHALABALA, M. et al.: *Technologie léků*. 2. vydání, Praha: Galén, 2001, 408 s, ISBN 80-7262-128-9, s. 137
2. ROWE, R. C., SHESLEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6. vydání. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmaceutical Association, 2009, 917 s, ISBN 978-0-85369-792-3 (UK), ISBN 978-1-58212-135-2 (USA). *Calcii hydrogenphosphas anhydricus*. s. 94-96. *Cellulosum microcrystallinum*. s. 129-132. *Lactosum anhydricum*. s. 359-361. *Magnesii stearas*. s. 404-405.
3. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. et al.: *Technologie léků*. 3. vydání. Praha: Galén, 2006, 399s, ISBN 8072624237, s. 135 – 136
4. *Český lékopis 2009-Doplňk 2013*. 1st Ed., 2013. Praha: Grada Publishing a.s., 4354 s, ISBN 978-80-247-4679-1. *Cellulosum microcrystallinum*. s. 2097. *Magnesii stearas*. s. 3020. *Theophyllinum*. s. 3796.
5. *Strukturní elektronové vzorce některých sloučenin, hydrogenfosforečnany*, 10. 5. 2002, (citováno k 10. 3. 2015).
<http://canov.jergym.cz/vzorce/fosfor/vzorcep.htm>
6. RABIŠKOVÁ, M., FRIČOVÁ, V.: Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékárenství*, 2008, 4 (4), s. 189. ISSN 1803-5329.
7. HANSEL, T. T., TENNANT, R. C., TAN, A. J. et al.: Theophylline: mechanism of action and use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs of Today (Barc)*, 2004, 40 (1), s. 55-69. ISSN 1699-4019.
8. LINCOVÁ, D., FARGHALI, H. et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání, 2007. Praha: Galén, 672 s., ISBN 978-80-7262-373-0. s. 375
9. ADÁMEK, R., ŘEHULA, M., RYSL, T.: Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chem. Listy*, 2011, 105, s. 691-696. ISSN 1213-7103.
10. BRITAIN H. G.: *Physical Characterization of Pharmaceutical Solids*. 1995. New York: Marcel Dekker, 448 s., ISBN 08247-9372-2.

-
11. SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.: Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy*, 2014, 108, s. 624-629. ISSN 1213-7103.
12. CHALABALA, M. et al.: *Technologie léků*. 2. vydání, 2001. Praha: Galén, 408s, ISBN 80-7262-128-9. Léky jako aplikační systémy. s. 239-242.
13. DENNY, P. J.: Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technol.*, 2002, 127, s. 162-172. ISSN 0032-5910.
14. SHAPIRO, I.: Compaction of powders. XII. Evaluation of published compaction equations for modeling purposes. *Adv. Powder Metall Part. Mater.*, 1997, 1, s. 22. ISSN 1065-5824.
15. RYSL, T., ŘEHULA, M., ADÁMEK, R., KLEMER, P.: Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chem. Listy*, 2001, 105, s. 634-639. ISSN 1213-7103.
16. ONDREJČEK, P., ŘEHULA, M., SVAČINOVÁ, P., STONIŠ, J., RABIŠKOVÁ, M.: Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chem. Listy*, 2014, 108, s. 687-693. ISSN 1213-7103.
17. PILPEL, N. et al.: Plastoelasticity and tableting of single and multicomponent powders. *Powder Technol.* 1992, 69, s. 195-201. ISSN 0032-5910.
18. GAUTHIER, C., LAFAYE S., SCHIRRER, R.: Elastic recovery of a scratch in a polymeric surface: experiments and analysis. *Tribology International*, 2001, 34 (7), s. 469-479. ISSN 0301-679X.
19. ŘEHULA, M.: *17-21-Tablety, Charakterizace zrněného prášku a tablet*, březen 2014 (přednáška), (citováno k 5. 1. 2015). <https://docs.faf.cuni.cz/KFT/path=farmaceutick%C3%A1+technologie%5cp%C5%99edn%C3%A1ky+ls>
20. HAUSCHILD, K., PICKER, M. K.: Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. *AAPS PharmSciTec.* 2004, 6 (2), s. 27-38. ISSN 1530-9932.
21. VAN VEEN, B. et al.: Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *Int. J. Pharm.* 2000, 203, s. 71-79. ISSN 0378-5173.

-
22. VAN DER VOORT MAARSCHALK, K. et al.: Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. *Int. J. Pharm.* 1996, 140, s. 185-193. ISSN 0378-5173.
23. HAWARE, R. V., THO, I., BAUER-BRANDL, A.: Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets. *Powder Technol.* 2010, 202, s. 71–77. ISSN 0032-5910.
24. BASHAIWOLDU, B. A., PODCZECK, F., NEWTON, J. M.: A study on the effect of drying techniques on the mechanical properties of pellets and compacted pellets. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2004, 21, s. 119-129. ISSN 0928-0987.
25. PATEL, S., KAUSHAL, A. M., BANSAL, A. K.: Effect of Particle Size and Compression Force on Compaction Behavior and Derived Mathematical Parameters of Compressibility. *Pharm. Res.* 2007, 24, s. 111-124. ISSN 1573-904X.
26. MALAJ, L. et al.: Compression behaviour of anhydrous and hydrate forms of sodium naproxen. *Int. J. Pharm.* 2010, 390, s. 142–149. ISSN 0378-5173.
27. NOKHODCHI, A. et al.: The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *Int. J. Pharm.* 1996, 129, s. 21-31. ISSN 0378-5173.
28. ONDREJČEK, P.: *Stanovení lisovatelnosti mikrokrystalických celulos.* Diplomová práce. 2009. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 56 s.
29. THOORENS, G., LECLERCQ, B., RUSZKAY, T.: Patent No: US 8,632,818 B2. Jan. 21, 2014.
30. KRACIUK, R., SZNITOWSKA, M.: Effect of Different Excipients on the Physical Characteristics of Granules and Tablets with Carbamazepine Prepared with Polyethylene Glycol 6000 by Fluidized Hot-Melt Granulation (FHMG). *AAPS PharmSciTech.* 2011, 12 (4), s. 1241-1247. ISSN 1530-9932.
31. GOHEL, M. C.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Sci.* 2005, 8 (1), s. 76-93. ISSN 1520-6017.