

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
**KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE**



**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**Porovnání viskoelastických vlastností směsí laktosy a  
různých typů kluzných látek s využitím testu stresové  
relaxace**

*A comparison of viscoelastic properties of mixtures of lactose and  
different lubricants using the stress relaxation test*

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2016**

**Michaela Přeučilová**

Tímto bych chtěla poděkovat Mgr. Petře Svačinové Ph.D. za vedení mé diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat paní Lence Svobodové za pomoc při experimentální části.

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

V Hradci Králové

Michaela Přeučilová

## OBSAH

1. ABSTRAKT .....	6
2. ABSTRACT .....	7
3. ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE .....	8
4. ÚVOD.....	9
5. TEORETICKÁ ČÁST.....	10
5.1. Tablety .....	10
5.1.1. Dělení tablet podle místa aplikace .....	10
5.2. Pomocné látky .....	11
5.2.1. Charakterizace laktosy .....	12
5.2.2. Charakterizace stearanu hořečnatého .....	13
5.2.3. Charakterizace stearylfumarátu sodného .....	16
5.2.4. Charakterizace stearanu vápenatého .....	17
5.2.5. Charakterizace glyceryl dibehenátu .....	18
5.3. Vliv kluzných látek na vlastnosti tablet .....	19
5.3.1. Vliv kluzné látky na tablety s obsahem laktosy .....	21
5.4. Viskoelasticita materiálu .....	22
5.5. Lisovatelnost tablet.....	22
5.5.1. Energetický profil lisování .....	23
5.5.1.1. Energetický profil lisování u tablet z laktosy .....	25
5.6. Test stresové relaxace .....	26
5.6.1. Hodnocení stresové relaxace.....	27
5.6.1.1. Metoda jednobodová.....	27
5.6.1.2. Metoda exponenciální.....	28
5.6.2. Test stresové relaxace u laktosy.....	29
5.6.3. Test stresové relaxace u tablet laktosy s obsahem kluzných látek.....	30

6.	Experimentální část .....	32
6.1.	Použité suroviny .....	32
6.2.	Použité přístroje a zařízení.....	33
6.3.	Postup práce .....	33
6.3.1.	Příprava tabletovin .....	33
6.3.2.	Příprava tablet .....	34
6.3.2.1.	Hodnocení parametrů testu stresové relaxace .....	35
6.3.3.	Drcení tablet .....	35
7.	VÝSLEDKY.....	37
7.1.	Vysvětlivky ke grafům a tabulkám .....	37
7.2.	Tabulky a grafy.....	40
8.	DISKUZE .....	49
8.1.	Porovnání parametrů u testu stresové relaxace.....	49
8.1.1.	Hodnocení Lactopressu a jeho směsí s kluznými lázkami .....	49
8.1.2.	Hodnocení Tablettosy 80 a jejích směsí s kluznými látkami.....	51
8.2.	Hodnoty radiální pevnosti lisovaných tablet .....	54
9.	ZÁVĚR.....	55
10.	POUŽITÉ ZDROJE .....	56

## 1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: Mgr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Michaela Přeučilová

Název diplomové práce: Porovnání viskoelastických vlastností směsí laktosy a různých typů kluzných látek s využitím testu stresové relaxace

Tato diplomová práce se zabývá viskoelastickými vlastnostmi farmaceutických pomocných látek a pevností tablet, které z těchto látek byly vyrobeny. Teoretická část je věnována popisu laktosy a kluzných látek použitých v experimentální části, dále je popsána lisovatelnost tablet a energetický profil lisování. Závěr teoretické části je věnován problematice stresové relaxace s metodami jejího hodnocení a vliv stresové relaxace na tablety s obsahem laktosy a kluzných látek.

Experimentální část se zabývá sledováním viskoelastických vlastností dvou typů laktosy a jejich směsí s různými typy kluzných látek v koncentraci 1%. Tyto vlastnosti se hodnotily s využitím testu stresové relaxace. Všechny tablety byly lisovány při dvou lisovacích silách 13 kN a 15 kN s časovou prodlevou 180s. U získaných parametrů elasticity  $A_1$ - $A_3$  a plasticity  $P_1$ - $P_3$  se sledovaly rozdíly mezi oběma typy laktos, vliv kluzných látek a vliv různých lisovacích sil. Hodnoty parametrů byly vždy vyšší u laktos lisovaných vyšší lisovací silou. Ve většině případů došlo vlivem kluzných látek ke snížení parametrů, ke zvýšení došlo u obou laktos u parametrů  $A_1$  a  $P_1$ . Při porovnání obou laktos jsou hodnoty  $A$  i  $P$  podobné. Radiální pevnost se u obou laktos za vyšších lisovacích tlaků zvýšila. Přidáním kluzných látek došlo ke snížení pevnosti tablet.

## 2 ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology

Consultant: Mgr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Michaela Přeučilová

Title of Thesis: A comparison of viscoelastic properties of mixtures of lactose and different lubricants using the stress relaxation test

This diploma thesis deals with viscoelastic properties of pharmaceutical excipients and tensile strength of tablets made of these excipients. Theoretical part is dedicated to description of lactose and lubricants, further the tablets compressibility and compression energy profile are described. The end of theoretical part deals with the stress relaxation test, with evaluation methods and the stress relaxation test influence on lactose tablets with different types of lubricants as well.

The experimental part deals with the evaluation of the viscoelastic properties of two types of lactose and their mixtures with different types of lubricants at concentration of 1%. These characteristics were evaluated by stress relaxation test. All tablets were compressed by compression forces of 13 kN and 15 kN with dwell time 180 seconds.

The study was about differences between two types of lactose, effect of lubricants and effect of two different compression forces on parameters of elasticity  $A_1 - A_3$  and plasticity  $P_1 - P_3$ . Parameter's values of lactose mixtures were always higher for those compressed by higher compression force. Parameter's values decreased due to lubricant mixtures in most cases, parameters  $A_1$  and  $P_1$  increased in both lactoses. When comparing both lactoses, the A and P values are similar. The radial strength in both lactoses increased at higher compression force. The strength of tablets decreased by adding lubricants.

### 3 ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE

Cílem této práce je hodnocení viskoelastických vlastností dvou typů laktos v kombinaci s různými kluznými látkami a při dvou různých lisovacích silách. Pro hodnocení bude použit test stresové relaxace. V teoretické části bude zpracován popis použitých surovin, vliv kluzných látek na vlastnosti tablet a metody hodnocení lisovatelnosti a viskoelastivity.

Experimentální část bude zaměřena na lisování tablet a jejich hodnocení. Budou použity dva typy laktosy, a to Lactopress granulated a Tablettose 80. Jako kluzné látky budou použity stearan hořečnatý, stearan vápenatý, stearyl fumarát sodný a glyceryl dibehenát v koncentraci 1 %. Pro lisování budou použity lisovací síly 13 kN a 15 kN.

Dílčí cíle experimentální části:

- Příprava směsí laktosy a kluzné látky v koncentraci 1 %
- Lisování tablet ze samotných laktos i jejich směsí s kluznou látkou s využitím testu stresové relaxace při maximální lisovací síle 13 kN a 15 kN
- Drcení tablet a výpočet radiální pevnosti

Zpracování výsledků do tabulek a grafů, vyhodnocení parametrů testu stresové relaxace a popis vlivu různých kluzných látek na tyto parametry.



## 4 ÚVOD

Tablety jako nejpoužívanější léková forma obsahují kromě léčivé látky také celou řadu pomocných látek. Mezi nejdůležitější z nich patří plniva, která doplňují objem tabletoviny a umožňují tak vylisování tablety. Jejich vlastnosti také výrazně ovlivňují vlastnosti tablet. Mezi velmi často používaná plniva pro lisování tablet patří právě laktosy. Dalšími důležitými pomocnými látkami pro výrobu tablet jsou kluzné látky. Ty zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny a usnadňují tak plnění matrice. Při lisování snižují tření mezi částicemi materiálu a stěnami matrice a také zabraňují přilepení tabletoviny na lisovací trny a stěny matrice. I když se používají v nízkých koncentracích, mají vliv na výsledné vlastnosti tablet, jako je např. pevnost, oděr nebo doba rozpadavosti.

Pro popis vlastností plniv i vlivu kluzných látek lze využít několik metod. Jednou z nich je test stresové relaxace, který hodnotí viskoelastické vlastnosti lisovaného materiálu a je také schopen postihnout vliv kluzných látek. Umožňuje nám podrobněji popsat proces lisování tablet. Kromě farmacie se tento test využívá také v potravinářství nebo při zpracování kovů.

Protože jsou laktosy velmi často používané právě při lisování tablet, popis jejich chování v průběhu lisovacího procesu a vliv kluzných látek na jejich vlastnosti nám může pomoci při optimalizaci složení tabletoviny a výběru vhodné kluzné látky pro tablety s obsahem laktosy.

## 5 TEORETICKÁ ČÁST

### 5.1 TABLETY (TABULETTAE)

Tablety jsou pevné jednodávkové přípravky s obsahem jedné nebo více léčivých látek v jedné tabletě. Obvyklá výroba tablet probíhá lisováním stejných objemů částic nebo shluků částic vyrobených granulační metodou, vytlačováním (extruzí), formováním nebo lyofilizací. Jsou určeny k perorálnímu, orálnímu, rektálnímu a vaginálnímu podání<sup>1</sup>.

Částice jsou tvořeny jednou nebo více léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich<sup>1</sup>. Pomocné látky mají za úkol pozitivně ovlivnit proces výroby. Mezi pomocné látky řadíme plniva, pojiva, zvlhčovačla, rozvolňovačla, látky ovlivňující tokové vlastnosti, kluzné látky, látky modifikující chování přípravku v trávicím traktu, barviva a chuťové a aromatické přísady<sup>2</sup>.

Tablety mohou mít:<sup>1</sup>

- tvar válcovitý, plochý nebo čokovitý, bikonvexní nebo jiný tvar
- zkosené hrany
- rýhy k usnadnění jejich rozdělení
- označení nápisem nebo značkami

#### 5.1.1 Dělení tablet podle místa aplikace

Rozdělujeme tablety: perorální, orální, rektální, vaginální

Perorální tablety se rozlišují dále na:<sup>1</sup>

- 1) neobalené tablety
- 2) obalené tablety
- 3) enterosolventní tablety

- 4) tablety s řízeným uvolňováním
- 5) šumivé tablety
- 6) perorální lyofilizáty
- 7) perorální tablety dispergovatelné v ústech
- 8) tablety pro přípravu roztoku
- 9) tablety pro přípravu disperze
- 10) tablety pro použití v ústech

## 5.2 POMOCNÉ LÁTKY

Pomocné látky, které byly předem vyhodnoceny jako bezpečné, se používají ve formulaci léčivých přípravků, aby umožnily jejich správnou funkci<sup>1</sup>. Jedná se o látky přírodního, polosyntetického a syntetického původu. Umožňují nebo usnadňují svými chemickými, fyzikálními a mechanickými vlastnostmi zpracování léčivých látek na léčivé přípravky o určité lékové formě<sup>3</sup>.

Pomocné látky musí splňovat několik požadavků:<sup>4</sup>

- musí mít definované chemické složení nebo fyzikálně-chemické vlastnosti, které zabezpečují standardní použitelnost
- musí být kompatibilní s dalšími pomocnými látkami a léčivými látkami v léčivém přípravku
- musí být stabilní po celou dobu výroby a jeho skladování
- nesmějí mít vlastní farmakodynamický efekt
- nesmějí mít karcinogenní nebo teratogenní efekt

Hlavní pomocnou látkou v tabletě je plnivo. Příznivě ovlivňuje vlastnosti léčiv, oděr, pevnost, rozpad tablety a disoluci léčivé látky z tablety. Významně ovlivňuje i lisovatelnost tabletové směsi. Proto je důležitý správný výběr plniva při výrobě

tablet. Hodnotí se jejich viskoelastické vlastnosti, ty budou probrány v podkapitole viskoelastická materiálu<sup>3</sup>.

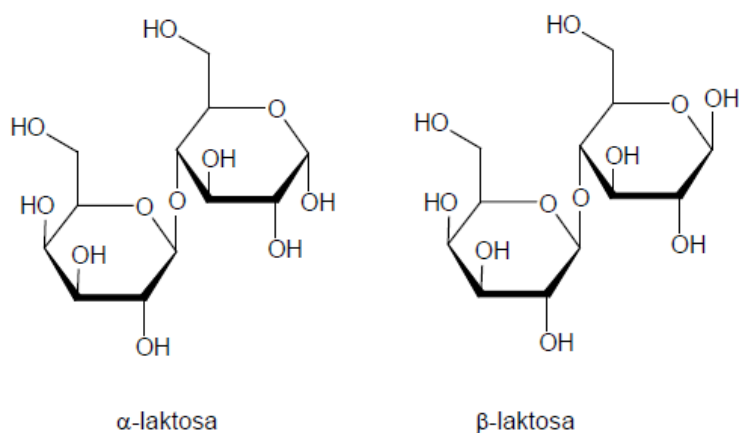
### 5.2.1 Charakterizace laktosy

Laktosa je přirozeně se vyskytující disacharid, označovaný také jako mléčný cukr. Získává se z mléka většiny savců. Rozlišujeme několik typů laktosy. Anhydrát laktosy, monohydrát laktosy a sprejově sušená laktosa<sup>5</sup>.

**Chemické údaje:** pro laktosu anhydrát<sup>5</sup>

- chemický název: O- $\beta$ -D-galaktopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-glukopyranóza
- empirický vzorec: C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>
- molekulová hmotnost: 342,30

**Vzorec:**



Obr. č. 1: Strukturní vzorec  $\alpha,\beta$ -laktosy<sup>1</sup>

**Popis**

Laktosa je pevná bílá krystalická látka nebo prášek, vyskytující se v několika izomerních podobách. Stabilní krystalické formy jsou  $\alpha$ -monohydrát laktosy, dále  $\alpha$ - a  $\beta$ -anhydrát laktosy. Bez zápachu a s nasládlou chutí. Snadno se rozpouští ve vodě, i když je proces rozpuštění trochu pomalejší.<sup>5</sup>

## **Kategorie pomocných látek**

Plnivo, pojivo, pomocná látka u lyofilizace, rozvolňovadlo pro tablety a kapsle (jako rozvolňovadlo pouze laktosa monohydrát)<sup>5</sup>

### **Použití**

Laktosa se využívá v přímém lisování tablet a také jako plnivo při výrobě tvrdých tobolek (může se používat samostatně nebo ve směsi laktosy, škrobu a aerosilu). Dále se používá jako suché pojivo. Laktosa se také využívá při lyofilizaci, jako kryoprotektivní látka (omezuje vznik ledových krystalů uvnitř buněk). Také je možné laktosu kombinovat s účinnými látkami, které jsou citlivé na vlhkost, protože laktosa anhydrát má nízký stupeň vlhkosti.<sup>5</sup>

### **Stabilita a podmínky uchovávání**

Laktosa by se měla uchovávat v uzavřených nádobách, v chladu a suchu. Vlhkost vzduchu by neměla překročit 80 %. Při vyšších vlhkostech dochází k růstu plísní. Látka je nestabilní v přítomnosti silných oxidačních činidel<sup>5</sup>.

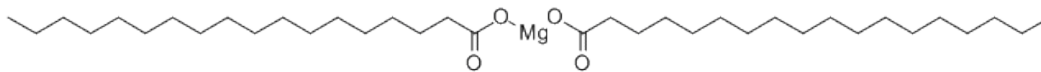
## **5.2.2 Charakterizace stearanu hořečnatého**

Stearan hořečnatý (Magnesium stearate) je široce využíván v kosmetice, potravinářství a farmacii jako pomocná látka.<sup>5</sup>

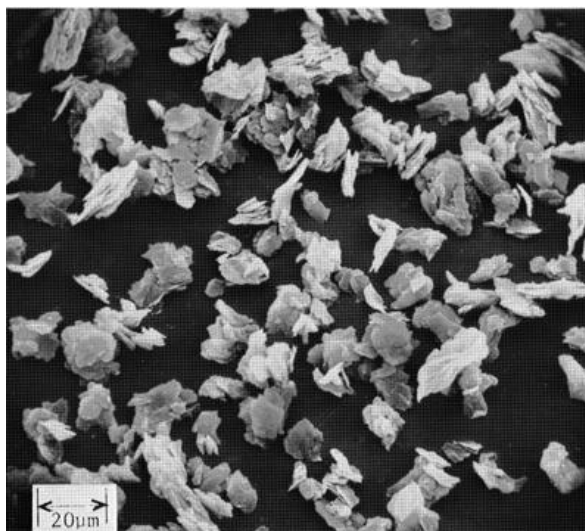
### **Chemické údaje:**<sup>5</sup>

- chemický název: hořečnatá sůl kyseliny oktadekanové
- empirický vzorec:  $C_{36}H_{70}MgO_4$
- molekulová hmotnost: 591,24

### Vzorec:



Obr.č.2: Strukturní vzorec stearanu hořečnatého<sup>6</sup>



Obr.č.3: Částice stearanu hořečnatého, zvětšeno 2400x<sup>cit.5</sup>

### Popis

Stearan hořečnatý je směs hořečnatých solí různých mastných kyselin, nejčastěji kyseliny stearové a palmitové a obsahuje též malé množství jiných mastných kyselin. Neobsahuje méně než 4 % a více než 5 % hořčíku. Stearové kyseliny obsahuje nejméně 40 % a stearová kyselina společně s palmitovou tvoří nejméně 90 %.<sup>5</sup>

Stearan hořečnatý je jemný bílý prášek s velmi malými precipitovanými nebo mletými částicemi. Má slabý zápach po kyselině stearové a typickou chuť. Má malou sypnou hustotu a je mastný na dotek a ulpívá na kůži. Nerozpouští se ve vodě, etheru a ethanolu.<sup>5</sup>

### Kategorie pomocných látek

Kluzná látka pro tablety a tobolky, nejčastěji v koncentraci 0,25 – 5 %

## **Použití**

Stearan hořečnatý je používán jako kluzná látka při výrobě tablet a plnění želatinových tobolek. Je používán v koncentraci 0,25 – 5 %. Je ale inkompatibilní se silnými zásadami a kyselinami a železnými solemi. Nemůže být také používán v kombinaci s některými vitamíny a kyselinou acetylsalicylovou.<sup>5</sup>

Stearan hořečnatý je obecně považovaný za netoxický prášek při orálním podání. Větší množství ale může způsobit podráždění sliznice nebo laxativní efekt.

Fyzikální vlastnosti stearanu hořečnatého se liší podle výrobce a šarže, protože jsou ovlivněny způsobem výroby. Mezi tyto vlastnosti patří hlavně obsah vlhkosti, specifický povrch, velikost částic, složení mastných kyselina krystalická struktura.<sup>5</sup>

Stearan hořečnatý je hydrofobní látka a tím ovlivňuje také vlastnosti tablet. Může zpomalit disoluci léčiva z tablet<sup>7</sup>, proto by se měla používat nízká koncentrace. Citlivost disoluce je také ovlivněna dobou míchání stearanu hořečnatého s ostatními látkami. Vytváří na povrchu částic film, který brání průniku kapaliny do tablety a tím se zpomaluje také uvolnění léčiva. Podobně je ovlivněna také pevnost tablet. S rostoucím množstvím kluzné látky se pevnost snižuje<sup>8</sup> a prodlužuje se i doba rozpadu tablet<sup>9</sup>. Také zde hydrofobní vrstva brání průniku vody do tablety.

## **Výroba**

Stearan hořečnatý je získáván reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearem sodným nebo interakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při zvýšené teplotě.<sup>5</sup>

## **Poznámka**

Existují různé krystalické formy stearanu hořečnatého. Vyskytuje se jako trihydrát, dihydrát a anhydrát. Hydráty jsou v přítomnosti vlhkosti stabilní, ale anhydrát absorbuje vlhkost a přechází až na trihydrát<sup>5</sup>.

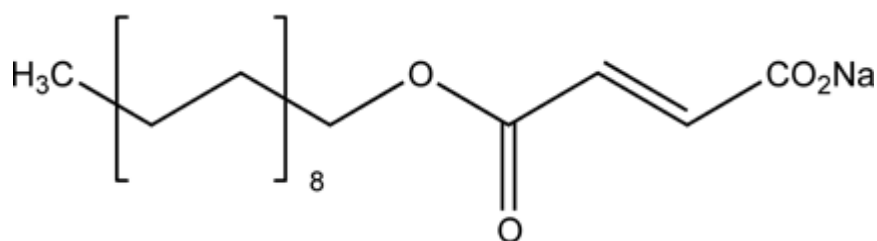
### 5.2.3 Charakterizace stearylfumarátu sodného

Stearylfumarát sodný (Lubripharm) je využíván jako kluzná látka ve farmaceutické výrobě tablet a také v potravinářství.<sup>5</sup>

#### Chemické údaje:<sup>5</sup>

- chemický název: sodná sůl monoooktadecyl esteru kyseliny 2-butendiové
- empirický vzorec:  $C_{22}H_{39}NaO_4$
- molekulová hmotnost: 390,5

#### Vzorec:



Obr.č.4: Strukturní vzorec stearylfumarátu sodného<sup>5</sup>

#### Popis

Stearylfumarát sodný je bílý jemný prášek, který se skládá z aglomerátů částic destičkovitého tvaru o velikosti 5 - 10  $\mu\text{m}$ . Existuje ve dvou polymorfních formách – jako malé hexagonální destičky nebo jehlovité krystalky. Je nerozpustný v chloroformu, ethanolu a acetonu. Je obecně považován za nedráždivý a netoxický materiál při orálním podání. Je inkompatibilní s aminy a chlorhexidin acetátem.<sup>5</sup>

#### Kategorie pomocných látek

Kluzná látka pro výrobu tableta tobolek v koncentraci 0,5 – 2 %

#### Použití

Stearylfumarát sodný je používán jako kluzná látka při výrobě tablet a tobolek. Je také používán v potravinářství. Je hydrofilnější než stearan hořečnatý a kyselina stearová a má proto méně negativní vliv na disoluci léčiva z tablet<sup>10, 11</sup>. Na povrchu částic vytváří hydrofilnější film a ten umožňuje lepší průnik kapaliny do



tablety. Také doba rozpadu tablet je u stearylfumarátu kratší než u stearanu hořečnatého<sup>12</sup>. Zkoumal se vliv kluzné látky u tablet s obsahem stearylfumarátu sodného, stearanu hořečnatého, Poloxameru 407 a glycerol monostearátu. Prováděla se zkouška rozpadavosti tablet. Nejvíce dobu rozpadu prodloužil stearan hořečnatý. Nejkratší doba se zjistila u glycerol monostearátu<sup>13</sup>.

## Výroba

Stearylfumarát sodný se vyrábí ze stearyl alkoholu s meziproduktem monostearylfumarátem. Z toho se následně připraví sodná sůl.<sup>5</sup>

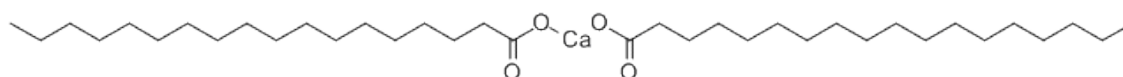
### 5.2.4 Charakterizace stearanu vápenatého

Stearan vápenatý je používán jako pomocná látka ve farmaceutickém průmyslu, kosmetice i potravinářství.

#### Chemické údaje:<sup>5</sup>

- chemický název: vápenatá sůl kyseliny oktadekanové
- empirický vzorec:  $C_{36}H_{70}CaO_4$
- molekulová hmotnost: 607,03

#### Vzorec:



Obr.č.5: Strukturní vzorec stearanu vápenatého<sup>14</sup>

#### Popis

Stearan vápenatý je směs vápenatých solí různých mastných kyselin, hlavně kyseliny stearové a palmitové. Obsahuje 9,0 – 10,5 % oxidu vápenatého a nejméně 40 % kyseliny stearové. Je to bílý až žluto-bílý jemný prášek s jemným zápachem. Je nerozpustný v ethanolu, acetonu, etheru, vodě a chloroformu. Je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly, minerálními kyselinami, aminy, zásadami a organickými kyselinami.<sup>5</sup>

## Kategorie pomocných látek

Kluzná látka pro tablety a tobolky v koncentraci do 1 %, antiadherent, stabilizační látka<sup>5</sup>

## Použití

Stearan vápenatý je používán hlavně jako kluzná látka při výrobě tablet a tobolek. Zabraňuje také lepení tabletoviny na lisovací trny a stěny matrice.<sup>5</sup>

## Výroba

Stearan vápenatý se vyrábí reakcí chloridu vápenatého se směsí sodných solí kyseliny stearové a palmitové. Výsledný produkt se poté promývá vodou, aby se zbavil chloridu sodného.<sup>5</sup>

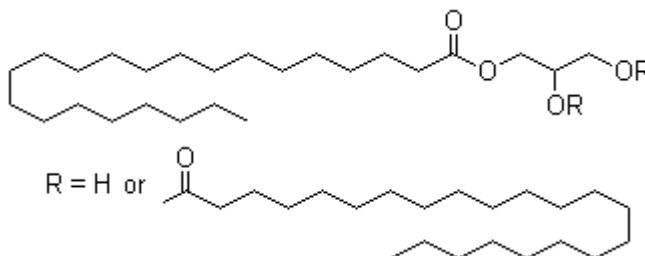
### 5.2.5 Charakterizace glyceryl dibehenátu

Glyceryl dibehenát (Compritol 888 ATO) je pomocná látka se širokým využitím ve farmaceutickém průmyslu (při přípravě tablet i topických přípravků) a také v kosmetice a potravinářství.<sup>5</sup>

#### Chemické údaje:<sup>5</sup>

- chemický název: diester glycerolu a kyseliny behenové

#### Vzorec:



Obr.č.5: Strukturní vzorec glyceryl behenátu<sup>15</sup>

## **Popis**

Glyceryl dibehenát je směs diacylglycerolů spolu s mono- a triacylglyceroly získaných esterifikací glycerolu a kyseliny behenové. Vyskytuje se jako jemný téměř bílý prášek, tvrdá voskovitá hmota nebo pelety nebo jako téměř bílé mastné vločky. Má jemný zápach a je bez chuti. Je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly. Je nerozpustný ve studeném ethanolu, minerálních olejích, hexanu a vodě.<sup>5</sup>

## **Kategorie pomocných látek**

Kluzná látka, pojivo, látka zvyšující viskozitu, látka pro potahování a řízené uvolňování

## **Použití**

Glyceryl dibehenát se používá ve farmacii, kosmetice a potravinářství. Jako kluzná látka se používá pro výrobu tablet v koncentraci 1,0 – 3,0 %, jako látka zvyšující viskozitu se v závislosti na typu přípravku může používat v koncentraci 1,0 – 15,0 % a pro potahování nebo řízené uvolňování se koncentrace pohybuje v rozmezí do 10 %. Při kontaktu s vodou se lipidová matrix nerozpadá a nerozpouští a tím je ovlivněno uvolňování léčivé látky.<sup>5</sup> Během lisování snižuje sílu potřebnou k vysunutí tablety z matrice, snižuje tření a zlepšuje tokové vlastnosti materiálu. Je vhodný pro léčiva, která jsou citlivá na vlhkost. Matrice s obsahem glyceryl dibehenátu mohou být připraveny přímým lisováním i vlhkou granulací.<sup>16, 17</sup>

## **5.3 VLIV KLUZNÝCH LÁTEK NA VLASTNOSTI TABLET**

Kluzné látky řadíme mezi pomocné látky. Jsou to látky chemicky inertní, bez chuti a zápachu. Mají za úkol snižovat tření mezi tabletou a stěnou matrice během lisování tablety a usnadňovat tím lisování. Též zabraňují lepení tablety na stěnu matrice a lisovacího trnu<sup>18</sup>.

Kluzné látky fungují na dvou základních mechanismech. První mechanismus je založen na tenké vrstvě kapaliny, která odděluje povrch tablety od stěn kovu. Jsou to převážně minerální oleje, které se však užívají méně často. Druhý mechanismus je

založen na styku kluzné látky. Částice kluzné látky tvoří kontinuální nebo nekontinuální vrstvu/film na povrchu tablety nebo na stěnách matrice<sup>18</sup>.

Stykové kluzné látky mají typické vlastnosti, jako jsou relativně vysoký bod tání, velkou specifickou plochu (ale malé částice), amfifilní charakter a filmotvornou tendenci. Mezi typické kluzné látky patří soli kovů mastných kyselin, mezi něž řadíme stearan hořečnatý, stearan hlinitý, vápenatý a sodný. Dále estery mastných kyselin, stearyl fumarát sodný a laurylsulfát sodný. Hydrogenované minerální oleje nebo anorganické látky, kam můžeme zařadit mastek. Pokud nemůže být použit stearan hořečnatý, kvůli jeho vlastnostem nebo nestabilitě, poté mohou být použity i polymery. PEG 4000, PEG 6000 nebo polytetrafluorethylen<sup>18</sup>.

Kluzné látky se často přidávají do tabletovací směsi v posledním kroku před samotným lisováním. Tento typ se také nazývá vnitřní lubrikace. Podle typu kluzné látky jsou pak ovlivněny vlastnosti tablety. Naopak vnější lubrikace je proces, kdy se kluzná látka nepřidává ke směsi, ale vytvoří film na povrchu lisovacího trnu a stěny matrice. Tato metoda lubrikace se používá v případech, kdy není možné kluznou látku použít přímo v tabletě<sup>18</sup>.

Kluzné látky ovlivňují lisování tablet v závislosti na typu látky, její koncentraci, metodě lubrikace. Vliv mají především na pevnost tablety, na rozpadavost a biologickou dostupnost<sup>18</sup>.

Pevnost tablety závisí na ploše kontaktu částic v tabletě a kontaktu mezi částicemi navzájem. Vliv kluzné látky na pevnost je také závislý na vazebných silách a koncentraci kluzné látky. Nejznámější stearan hořečnatý má negativnější vliv na pevnost u plasticky deformovatelného materiálu na rozdíl od křehkého. Křehký materiál je náchylnější k rozpadu a fragmentaci při lisování. Kdežto film, který se vytvoří na deformovatelných materiálech, oslabí vazby mezi granulami při lisování<sup>18</sup>.

Nejvíce používaná kluzná látka stearan hořečnatý zpomaluje rozpad tablety a tím následné uvolnění účinné látky. Efekt stearanu hořečnatého se připisuje velkému povrchu a hydrofobním vlastnostem, které zabraňují pronikání vody. Zpomalený rozpad byl hlavně prokázán u koncentrací látky mezi 0-1 %<sup>18</sup>.

### 5.3.1 Vliv kluzné látky na tablety s obsahem laktosy

Studie Kaji a spol. sledovala vliv kluzných látek na tablety s obsahem laktosy. Lisovali laktosu se stearany (stearan sodný, vápenatý, hořečnatý, zinečnatý a hlinitý) a mastnými kyselinami (kyselina stearová, palmitová, laurová a myristová). Použití kluzných látek snížilo lisovací tlak potřebný k lisování laktosy. Kluzné látky s vyšším bodem tání (kovové stearany) mají lepší kluzné vlastnosti v porovnání s mastnými kyselinami. Lépe fungují jako externí i jako interní lubrikant. Vliv u mastných kyselin byl ovlivňován hlavně délkou řetězce. U tablet s laktosou a s obsahem mastných kyselin, hlavně těch se zvýšenou teplotou tání, jsou výsledné tablety méně pevné<sup>19</sup>.

Laktosa je často využívané suché pojivo. Je dostupná v různých podobách, jako monohydrát  $\alpha$ -laktosy, anhydrát  $\alpha$ -laktosy a sprejově sušená  $\beta$ -laktosa (která obsahuje 20% anhydrátu  $\alpha$ -laktosy). Tablety lisovány z monohydrátu  $\alpha$ -laktosy nebo  $\beta$ -laktosy se rychle rozpadají ve vodě, kdežto tablety z anhydrátu  $\alpha$ -laktosy se nerozpadají, ale pomalu se erozí rozpouští. Přidáním 0,5 % stearanu hořečnatého ke směsi s laktosou se snížila pevnost tablety. Kluzná látka také zpomaluje rozpad tablety, především když je v tabletě obsaženo vyšší množství kluzné látky<sup>18</sup>.

## 5.4 VISKOELASTICITA MATERIÁLU

Každý materiál je souhrnem všech reologických vlastností, uplatňujících se v různé míře. Materiály můžeme dělit na elastické, plastické a viskoelastické. Plasticita je definována jako trvalá změna tvaru a objemu tělesa následkem působení síly. Ideálně plastické materiály po odlehčení mechanické síly nemění svůj tvar. Kdežto ideálně elastické materiály po odlehčení nabývají původního tvaru tělesa. Ideální plasticita ani elasticita není vhodná pro lisovatelnost tablet. Plastické materiály nemají vhodnou pórovitost a potřebnou rozpadavost. Elastické materiály je nutné lisovat při vysokých lisovacích tlacích, protože dané materiály mají tendenci víčkovat. Víčkování je proces, při kterém dochází k rozdělení tablety na víčko a tělo<sup>4</sup>.

Proto by plniva pro výrobu tablet měla mít vhodné viskoelastické vlastnosti. Měla by při lisování vykazovat jak elastické, tak plastické chování. Plastické vlastnosti ovlivňují pevnost tablet. Elastické vlastnosti se uplatňují při odlehčení tablety po jejím vylisování, kdy tvoří optimální strukturu pórů, nezbytné pro rozpad tablet. Hodnocení viskoelastivity materiálu se provádí několika typy testů<sup>4</sup>.

## 5.5 LISOVATELNOST TABLET

Tablety jsou v současné době nejpoužívanější lékovou formou. Jejich výroba a použití je snadná. Tablety jsou připravované lisovacím procesem. Lisovací proces je děj, při kterém se volně nasypané práškové částice zhušťují působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru. Aby se zlepšil a usnadnil vývoj tablet, byly zavedeny metody hodnocení tabletoviny pomocí viskoelastických parametrů nebo parametrů rovnic lisování<sup>20</sup>.

Máme tři základní metody pro výrobu tablet. Výroba z granulátu získaného vlhkou granulací, z granulátu získaného suchou granulací a přímé lisování. Zařízení pro výrobu tablet se nazývají tabletovací lisy nebo také zjednodušeně „tabletovačky“. Hlavní součásti lisu jsou lisovací trny, matrice, kam se plní tabletovina a násypka. Ostatní části se mohou lišit podle typu lisovacího stroje. Lisování probíhá vždy tak,

že se do matrice nasype tabletovina a následně se slisuje za použití nastavitelné lisovací síly<sup>21</sup>.

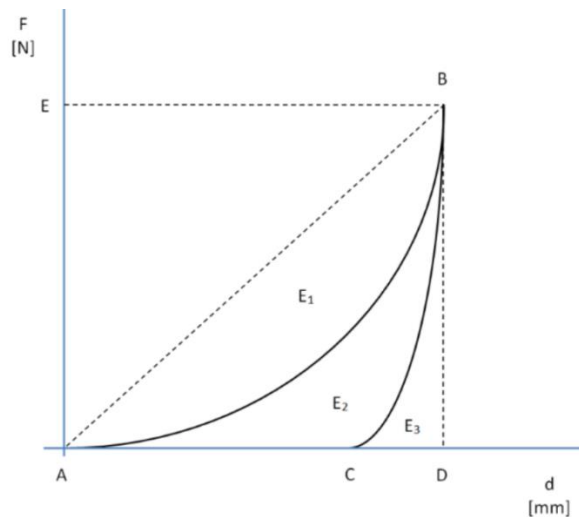
Fáze lisovacího procesu:<sup>22</sup>

1. Fáze předlisování – zde dochází k přeuspořádání částic a ke zvýšení hustoty tabletoviny. Vzdálenost mezi částicemi se zmenšuje, ale nedochází k významné deformaci. Malé částice vyplňují prázdné prostory mezi většími částicemi. V této fázi se překonává tření mezi částicemi, dále mezi tabletovinou a stěnami matrice.
2. Fáze elastické deformace – tato fáze je charakterizována zmenšením objemu částic a zvýšením elastické energie. Daná fáze je reverzibilní.
3. Fáze plastické deformace – v této fázi dochází ke tvorbě vazeb mezi částicemi. Dochází k přeměně elastické energie na energii plastickou a k tvorbě finálního výlisku (tablety).
4. Po vylisování následuje fáze relaxace

Hodnocení lisovacího procesu je možné na základě záznamu síla-dráha pomocí energie lisování.<sup>22</sup>

### 5.5.1 Energetický profil lisování

Záznam síla – dráha vyjadřuje energetický profil lisování v jednotlivých fázích děje, hodnotí i relaxační fázi lisovacího procesu. Křivka závislosti se získává z měření síly horního lisovacího trnu a dráhy, po které se pohybuje. K vylisování materiálů a k tvorbě pevných výlisků je zapotřebí dodat dostatečnou energii. Záznamy síly a dráhy mohou být užitečné pro výběr vhodné tabletoviny, zjištění její lisovatelnosti, vztahu mezi plasticitou a elasticitou a určení optimálního tlaku. Čím větší je odchylka od skutečného průběhu křivky, tím horší je lisovatelnost dané tabletoviny.<sup>23</sup> Záznam síla-dráha je uveden na obrázku č. 6.



Obr. č. 6: Záznam síla-dráha<sup>23</sup>

Průběh lisování je představován celkovou plochou ABD. Čárkovaně jsou vyznačené pomocné linie, které značí skutečný průběh. Bod A odpovídá okamžiku, kdy se lisovací trn dotkne tabletoviny v matrici. Bod B je maximální dosažená síla při lisování<sup>23</sup>.

Měřením se zjišťují tyto parametry:<sup>23</sup>

$E_1$  je energie předlisování, což je energie, která se spotřebovává na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnou matrice. Vyjadřuje se v J (joulech).

$E_2$  je energie, která se hromadí v tabletě a odpovídá plastické energii. Odpovídá na grafu ploše ABC. Vyjádřena v J (joulech).

$E_3$  je energie, která se uvolní při relaxaci tablety. Odpovídá energii vynaloženou na elastickou deformaci a odpovídá ploše CBD na záznamu síla-dráha. Též vyjádřena v J (joulech).

Celková energie spotřebovaná při lisovacím procesu se označuje  $E_{\max}$  a určí se součtem všech energií. (rovnice 1):

$$E_{\max} = E_1 + E_2 + E_3 \quad (1)$$

Dále můžeme vypočítat z energetické bilance hodnotu plasticity: (rovnice 2)

$$Pl (\%) = 100 * E_2 / (E_2 + E_3) \quad (2)$$



Materiály s vysokou hodnotou plasticity, použijí velkou část energie během lisování do nevratné deformace, tedy do tvorby vazeb. Čím je procento vyšší, tím je materiál plastičtější<sup>23</sup>.

Elasticitu  $E_1$  lze vyjádřit jako poměr energie uvolněné z tablety k veškeré vložené energii: (rovnice 3)

$$E_1 = 100 * E_3 / (E_2 + E_3) \quad (\%) \quad (3)$$

Vztah mezi elasticitou a plasticitou lze vyjádřit tímto vzorcem: (rovnice 4)

$$Pl (\%) = 100 - E_1 \quad (4)$$

Lisovací energie, nebo-li energie vynaložená lisovacím strojem se vyjadřuje tímto vztahem<sup>23</sup>: (rovnice 5)

$$Elis = E_2 + E_3 \quad (5)$$

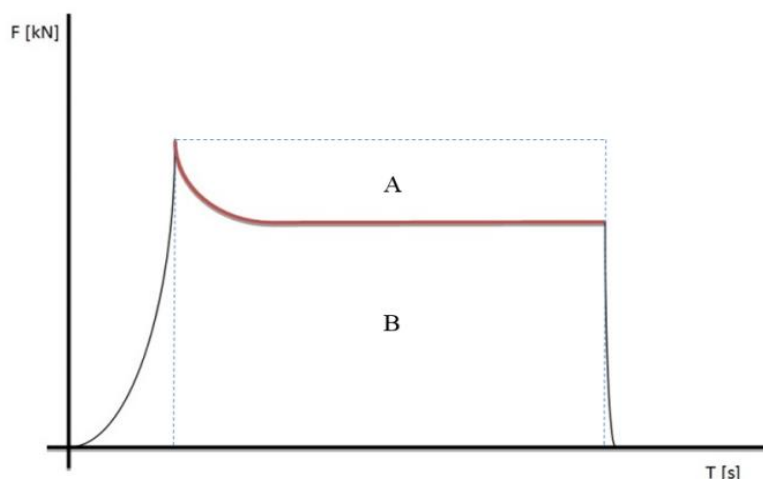
### 5.5.1.1 Energetický profil lisování u tablet z laktosy

Studie Mužíková a spol. se zabývala lisovatelností přímo lisovatelné laktosy. V práci byl použit granulovaný monohydrát  $\alpha$  – laktosy a anhydrát  $\beta$  – laktosy, dále mikrokrystalická celulosa a jako kluzná látka byl použit stearan hořečnatý. Během lisování se hodnotil energetický průběh lisovacího procesu. Z výsledků bylo patrné, že celková energie byla vždy vyšší u tabletovin s obsahem  $\alpha$  – laktosy. Je to dáno především vyššími hodnotami energie vynaložené na tření. Hodnoty  $E_2$  byly také vyšší pro  $\alpha$  – laktosu, přidáním mikrokrystalické celulosy do směsi se však rozdíl snížil. V energiích dekomprese  $E_3$  nebyly u obou laktos pozorovány výraznější rozdíly. Vyšší hodnoty plasticity byly prokázány u  $\alpha$  – laktosy. Přidáním mikrokrystalické celulosy došlo ke zvýšení plasticity, neboť mikrokrystalická celulosa je plasticky neformovatelná. Výrazný vliv měla celulosa hlavně na tabletovinu s obsahem  $\beta$  – laktosy. Přídavek stearanu hořečnatého všechny energie lehce snižoval<sup>24</sup>.

V další studii od Mužíkové a spol. využili na sledování energetického profilu lisování různé obměny laktosy. Byla použita směsná suchá pojiva na bázi laktosy LubriTose<sup>TM</sup> SD a LubriTose<sup>TM</sup> AN, dále sprejově sušená laktosa a anhydrát  $\beta$ -laktosy. LubriTose obsahují následující suchá pojiva: anhydrát laktosy, sprejově sušená laktosa, mikrokrystalická celulosa a mannitol. Tato pojiva jsou smíchána s glycerol monostearátem jako kluznou látkou. Do ostatních směsí s laktosou byly přidány kluzné látky: glycerol monostearát, stearan hořčnatý, poloxamer 407 a Lubripharm. Celková energie je vyšší u LubriTose SD a směsí sprejově sušené laktosy s kluznými látkami. Je to hlavně díky vyšším hodnotám energie vynaložené na tření  $E_1$  a energie akumulované tabletou po vylisování  $E_2$ . Plasticita je u LubriTose SD a sprejově sušené laktosy vyšší než u LubriTose AN. LubriTose AN má celkové hodnoty energie vyšší než anhydrát  $\beta$ -laktosy a to díky vyšším hodnotám energie akumulované v tabletě a energie vynaložené na tření<sup>13</sup>.

## 5.6 TEST STRESOVÉ RELAXACE

Test stresové relaxace je jednou z metod, kterou můžeme zjistit viskoelastické chování plniv. Charakterizuje plasticitu i elasticitu lisované látky. Test stresové relaxace probíhá tak, že se materiál lisuje do předem určeného lisovacího tlaku. Po dosažení lisovacího tlaku se lisovací proces zastaví po určité době. Po celou dobu se pozoruje pokles lisovacího tlaku. Během prodlevy probíhá deformace materiálu, částice se posouvají do volných prostor tabletoviny a vytváří se nové vazby. Výsledky testu mohou být ovlivněny rychlostí lisování, velikostí použitého tlaku, délkou časové prodlevy. Test stresové relaxace můžeme vyhodnotit pomocí matematických vzorců nebo podle grafického znázornění<sup>25</sup>.



Obr.č.7: Záznam testu stresové relaxace<sup>22</sup>

V osovém počátku začíná grafický záznam. Po spuštění lisovacího procesu dochází k dosažení maximálního lisovacího tlaku. Při dosažení maximálního lisovacího tlaku se lisovací trn zastaví a udržuje se stálá výška lisovaného materiálu. Během určené doby se sleduje pokles lisovací síly a poté dojde k odlehčení. Výsledky se hodnotí z plochy záznamu závislosti lisovací síly  $F$  (kN) na čase  $T$  (s). Plocha A odpovídá plastické energii, plocha B elastické energii<sup>22</sup>.

## 5.6.1 Hodnocení stresové relaxace

### 5.6.1.1 Metoda jednobodová

Jednobodovou metodu využili Narayan a spol. Tato metoda využívá poměr  $CS_{max}/CS_0$ , kdy  $CS_{max}$  je maximální lisovací síla, která byla vynaložena a  $CS_0$  je síla, která je měřena na konci prodlevy. Obě hodnoty jsou uváděny v MPa. Výhodou je rychlá a jednoduchá proveditelnost. Nevýhodou této metody je, že podle ní nemůžeme popsat celý lisovací proces<sup>26</sup>.

Podle tohoto parametru autoři rozdělili látky na křehké s poměrem okolo hodnoty 1 a látky plastické, u nichž je hodnota poměru nad 1,3<sup>cit.26</sup>.

### 5.6.1.2 Metoda exponenciální

David a Augsburger vyhodnocovali stresovou relaxaci pomocí jednoduchého Maxwellova modelu a snažili se změřit plastickou deformaci pro několik plniv<sup>27</sup>. Rees a Rue zjistili, že pouze jednoduchý Maxwellův model není vhodný, pokud měříme stresovou relaxaci po nějakou časovou prodlevu<sup>28</sup>.

Maxwellův model je kombinací Hookova a Newtonova zákona. Maxwellovo těleso se skládá z pružiny a pístu. Při testu stresové relaxace je energie využita ke zpětnému natažení pružiny. Energie v pístu vyprchává a to vede k exponenciálnímu poklesu napětí v materiálu. Tím bylo zjištěno, že lepší a přesnější vyjádření je pomocí troj exponenciální rovnice. Lépe popíše viskoelastické chování materiálu. Průběh se skládá ze tří dějů jdoucích zároveň a v rovnici je popsán jednotlivými parametry. V rovnici je vyjádřena jak počáteční elastická odpověď (trvajících přibližně 5 s) na použitou zátěž, tak opožděná elastická odpověď (ta kolem 25 s) a nakonec i trvalá deformace během plastického toku (doba do skončení procesu lisování)<sup>29</sup>. (rovnice 6)

$$LT = A_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 e^{-\frac{t}{T_3}} + A_0 \quad (6)$$

LT (MPa) vyjadřuje lisovací tlak,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $A_0$  (MPa) jsou parametry, které zaznamenávají rozsah poklesu tlaku v materiálu v průběhu relaxace napětí.  $A_1$  vyjadřuje tlak, při kterém dochází k přeskupení částic,  $A_2$ , který způsobí elastickou deformaci a  $A_3$  je tlak plastické deformace.  $A_0$  udává tlak, který zůstal v lisovaném materiálu po časové prodlevě.  $T_1, T_2, T_3$  (s) jsou relaxační konstanty a  $t$  (s) je označení pro čas.

Moduly plasticity se poté vypočítají ze vzorečku<sup>29</sup>: (rovnice 7)

$$P = A_i \times T_i \quad (7)$$

Jednotky plasticity jsou MPa · s

Jiné vyjádření parametrů testu stresové relaxace je jako interakce mezi částicemi. První děj vyjadřuje interakce mezi elasticky deformovanými a nedeformovanými částicemi a je charakterizován parametry  $A_1$  a  $P_1$ . Elasticky

deformované částice uvolňují hodně energie, na plasticitu mají ale malý vliv. Druhý děj charakterizuje interakci mezi elasticky a plasticky deformovanými částicemi a vyjadřuje se parametry  $A_2$  a  $P_2$ . Plasticita je vyšší než u prvního děje. Poslední děj představuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem a je charakterizován parametry  $A_3$ ,  $P_3$ . Plasticita má nejvyšší hodnotu. Tento děj je nejdůležitější z hlediska formování tablet<sup>30</sup>.

### 5.6.2 Test stresové relaxace u laktosy

Máme mnoho studií, které se zabývaly stresovou relaxací plniv. Studie Řehula a spol. popisuje stresovou relaxaci u tablet. Vybrali 5 základních plniv: monohydrát laktosy, mannitol, mikrokrytalická celulóza, HPMC, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, které lisovali pomocí lisu Adamus HT a zaznamenávali ve vhodném programu. Viskoelastické vlastnosti plniv jsou ovlivňovány hlavně tvorbou vazeb. Pro laktosu je typická kovalentní vazba mezi atomy. Ve chvíli kdy se lisovací trn dotkne tablety, dochází k okamžité elastické odpovědi. Během prodlevy, dochází k tvorbě vazeb a to nazýváme plastickou deformací. U laktosy se zjistilo, že má nižší elastickou odpověď než ostatní plniva. Je to dáno vyšší hustotou částic a tím menším prostorem pro jakýkoliv pohyb. Poté dochází k druhému jevu, který se nazývá opožděná elastická deformace. Částice se snaží obnovit původní objem, ale pomaleji než na začátku lisování. U laktosy je však hodnota elasticity nízká, vzhledem k vysoké hustotě částic a tření mezi nimi. Třetí etapa lisování je označována jako plastická deformace. Částice už nemají možnost se pohybovat a tvoří pevné vazby mezi sebou. U laktosy byla elastická odpověď v této etapě velmi nízká, což bylo dle očekávání<sup>29</sup>.

Bylo zjištěno, že změna objemu tablety je i závislá na nahromaděné energii v tabletě. Studie Maarschalk a spol. se zabývala faktory, které ovlivňují stresovou relaxaci u plniv. Jedním z plniv byla i sušená  $\beta$ -laktosa. Vazby mezi částicemi určují závislost mezi pórovitostí a nahromaděnou energií. Slabé vazby znamenají omezenou odolnost vůči expanzní pórovitosti. Také zjistili, že u  $\beta$ -laktosy je velké množství nahromaděné energie. Podle této studie má  $\beta$ -laktosa větší sklon k relaxaci.

Vzhledem k vysokému koeficientu tření (mezi částicemi a částice-matrice lisu) a silným vazbám mezi částicemi se stres u tablety projevuje víčkováním<sup>31</sup>.

Jednou ze zajímavostí je i využití stresové relaxace u pelet. Pelety jsou malé, volně pohyblivé sférické částice o průměru zhruba 0,5 – 2,0 mm. Pelety jsou poloproduktem, který se transformuje na finální lék plněním do tvrdých želatinových tobolek nebo se zformuje do výlisku. Pelety se připravují ve sféronizéru<sup>32</sup>. Ve studii Cespi a spol. využili test stresové relaxace pro zjištění viskoelasticity u pelet. Touto metodou chtěli zjistit, jestli by se dalo předurčit chování pelet při lisování do výlisku. Využili na to dvě plniva, mikrokrytalickou celulózu a laktosu (v poměru 25:75, 50:50, 25:75, 100:0). Pelety s obsahem čisté mikrokrytalické celulózy měly nejvyšší elastickou odpověď, nejnižší měly pelety s nejvyšším obsahem laktosy, avšak s vyšším obsahem laktosy se snížila pevnost pelet v tahu<sup>33</sup>.

### **5.6.3 Test stresové relaxace u tablet laktosy s obsahem kluzných látek**

Podle studie De Blaye a Poldermana bylo navrženo při lisování tablet přidat do směsi kluznou látku a tím zvýšit viskoelasticitu materiálu a zabránit nahromadění se stresu. Jelikož nahromaděný stres v tabletě by mohl vést k víčkování<sup>34</sup>.

Ebba a spol. se zabývali vlivem různých typů kluzných látek na tablety s obsahem laktosy. Jako kluzné látky využili stearan hořečnatý, mastek a precirol. Měřili stresovou relaxaci pomocí analyzátoru TA-XT2i. Tablety byly sledovány po dobu 60 sekund a byla měřena deformace. Byly lisovány dvě směsi. Jedna s obsahem laktosy a škrobu (v poměru 80:15), druhá s obsahem laktosy, natrosolu a calipharmu (v poměru 45:10:40). Do obou směsí bylo přidáno 5 % theophyllinu. Kluzné látky byly v 1 % koncentraci<sup>35</sup>.

Nejprve byla na směs vynaložena maximální lisovací síla, poté po dobu 60 sekund byla deformace konstantní a po celou dobu byl zaznamenáván pokles síly. Pokles síly záleží na typu materiálu. Bylo zjištěno, že u směsi s obsahem stearanu hořečnatého k poklesu síly dochází rychleji než u směsi s obsahem mastku a precirolu. Viskoelastické profily látek ukázaly, že granule lubrikovány stearanem

hořečnatým mají největší stresovou relaxaci, následovány mastkem a poté precirolem. Vysoká stresová relaxace u stearanu hořečnatého je zapříčiněna hlavně redukcí objemu tablety kvůli plastické deformaci. Při plastické deformaci dochází k přesunu částic do volných ploch a vyšší tvorbě vazeb<sup>35</sup>.

V nižších koncentracích je kluzná látka přítomna i mezi granulemi směsi. A to se projeví v nižší relaxaci materiálu. Dále stresová relaxace také závisí na pórovitosti tablety. Pořadí pórovitosti je nejnižší u stearanu hořečnatého, poté preciol a nejvyšší má mastek. Výsledek ukázal, že stresová relaxace se zvyšuje, se snižující se pórovitostí<sup>35</sup>.

Studie vedena farmaceutickou fakultou Univerzity v Helsinkách došla k tomu, že pokud se k laktose přidá stearan hořečnatý, dochází ke snížení stresové relaxace<sup>36</sup>.

## 6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 6.1. Použité suroviny

#### **Lactopress granulated**

Výrobce: DFE Pharma, Německo

Šarže: 1009X8S

#### **Tabletose 80**

Výrobce: Meggle Group, Německo

Šarže: L1522/D7/3

#### **Stearan hořčnatý**

Výrobce: Acros organics, USA

Šarže: A011241701

#### **Stearan vápenatý**

Výrobce: neuveden, vzorky poskytnuty Zentiva Group a.s.

Šarže: 090112

#### **Compritol® 888 ATO – glyceryl dibehenát**

Výrobce: Gattefossé, Francie

Šarže: 45004

#### **Lubripharm® SSF – stearylfumarát sodný**

Výrobce: SPI Pharma, Wilmington, USA

Šarže: SPI - 1100



## **6.2. Použité přístroje a zařízení**

### **Digitální váhy**

Kern 440-45N, Kern Kern&Sohn GmbH, Německo

Váživost do: 200 g, přesnost: 0,01 g

### **Analytické váhy**

AND HR-120, A&D Company, Limited, Japonsko

Váživost do: 120 g, přesnost: 0,0001 g

### **Mísící krychle**

Erweka KB 15S, Erweka GmbH, Německo

### **Lisovací zařízení**

Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko

Složení: matrice, horní lisovací trn, dolní trn, zarážka pro udržení polohy dolního trnu

### **Přístroj pro měření rozměrů a pevnosti tablet**

Tablet Tester M8, K.Schleuniger & Co., Solothurn, Švýcarsko

## **6.3. Postup práce**

### **6.3.1 Příprava tabletovin**

Nejprve jsem si navázila všechny látky a připravila jsem si směsi Lactopressu a Tabletossy s jednotlivými kluznými látkami v 1 % koncentracích. Jednotlivé směsi jsem smísila v mísící krychli Erweka KB 15S. Při mísení se krychle otáčela rychlostí 17 otáček za minutu a mísení probíhalo po dobu 5 minut.

### 6.3.2 Příprava tablet

Pro stanovení parametru stresové relaxace bylo lisováno vždy 10 tablet jednoho vzorku. Tablety o průměru 13 mm a hmotností 500,00 mg s přesností  $\pm 0,5$  mg byly lisovány v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko).

- Lisovací stroj byl nastaven s těmito parametry:

**Metoda měření:** diferenční dráha

**Okamžik vynulování dráhy:** na předzatížení

**Zatížení – zkušební cyklus:** standardní síla 1 kN

**Rychlost cyklů:** dráha příčnicku 0,5 mm/s

**Definované síly pro zatížení:** 13 000 N, 15 000 N

**Prodleva na ref. hod. síly při zatížení:** 180 s

**Předzatížení:** 2 N

**Rychlost předzatížení:** 0,5 mm/s

**Prodleva na předzatížení:** bez prodlevy

**Čas na dosažení předzatížení:** 60 s

**Vynulovat sílu na předzatížení:** Ano

**Tvar vzorku pro výpočet průřezu:** není požadován

**Zkušební délka vzorku:** 100 mm

**Vzdálenost čelistí:** 13 mm

**Rychlost nastavení LE:** 60 mm/min

Po ukončení lisování jsem vyjmula matrici z lisovacího přístroje. Každou vylisovanou tabletu jsem musela uvolnit z matrice. Nejprve jsem vysunula dolní

lisovací trn a poté lehce poklepala na horní lisovací trn a tím vypadla vylisovaná tableta. Záznam stresové relaxace je na obrázku č.8.

### 6.3.2.1 Hodnocení parametrů testu stresové relaxace

Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byla použita rovnice:

$$LT = A_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 e^{-\frac{t}{T_3}} + A_0 \quad (6)$$

LT lisovací tlak [MPa]

t čas [s]

$A_{1-3}$  vzájemné působení částic v různém stádiu deformace [MPa]

$A_0$  tlak, který zůstane v materiálu po prodlevě [MPa]

$T_{1-3}$  relaxační konstanta udávající rychlost a strmost děje [s]

Rovnice pro výpočet plasticity:

$$PT = A_i \times T_i \quad (7)$$

PT plasticita [MPa · s]

$A_i$  parametr elasticity pro daný děj [MPa]

$T_i$  relaxační konstanta pro daný děj [s]

Jednotlivá data pro metodu stresové relaxace byla získána řídicím softwarem trhacího lisu TestXpert v9.01. Výsledky byly zpracovány v programu Origin v7.5. Hodnoty a grafy byly poté statisticky zpracovány v Microsoft Excell.

### 6.3.3 Drcení tablet

Rozměry a pevnost tablet jsem měřila na přístroji Tablet Tester M8 (K.Schleuniger & Co., Solothurn, Švýcarsko). Tablety byly drceny v testovacím systému poháněným motorem, který je schopen změřit rozměry tablet (průměr a

výška tablety) a sílu nutnou k destrukci radiálně umístěné tablety s neměnnou rychlostí zatěžování. Drtící sílu jsem využila pro výpočet radiální pevnosti.

Rovnice pro výpočet radiální pevnosti: (rovnice 8)

$$RP = \frac{2 \times DS}{\pi dh} \quad (8)$$

RP je radiální pevnost, jednotkou jsou [MPa]. DS označuje drtící sílu v [N], d [mm] je průměr tablety, h [mm] označuje výšku tablety.

## 7 VÝSLEDKY

### 7.1. Vysvětlivky ke grafům a tabulkám

$A_1$ [MPa]	vzájemné působení elasticky deformovaných a nedeformovaných částic
$A_2$ [MPa]	vzájemné působení elasticky a plasticky deformovaných částic
$A_3$ [MPa]	vzájemné působení elasticky deformovaných částic mezi sebou
$T_1, T_2, T_3$ [s]	relaxační konstanta
$P_1, P_2, P_3$ [MPas]	plasticita
$X$	průměr
$s$	směrodatná odchylka
RP	radiální pevnost
StMg	stearan hořečnatý
StCa	stearan vápenatý
L	Lubripharm
COM	Compritol

Obr.č.8: Příklad protokolu stresová relaxace: přední strana

Zk. parametry:

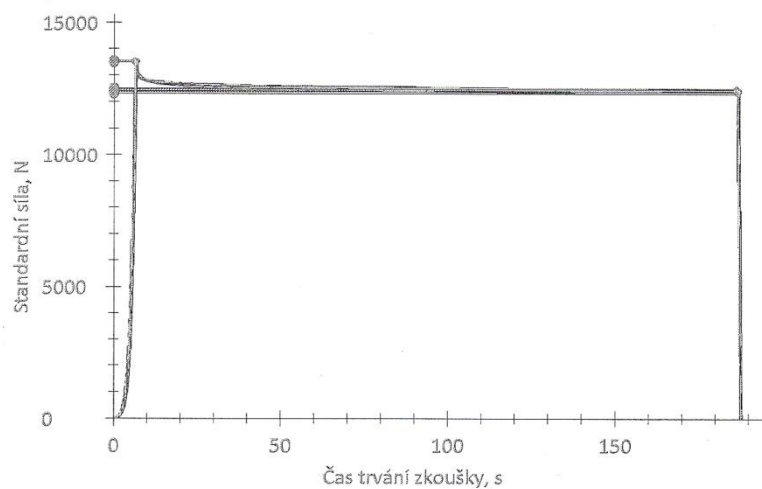
Zákazník : Stresová relaxace  
 Zkouše(a) : Michaela Přeučilová

Materiál : Tabletosa 80 13kN  
 Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573  
 Příčnick Výrobní číslo: 156573  
 Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	F max N	E 1 Nm	E 2 Nm	E 3 Nm	E max Nm	E lis Nm	h při Fmax mm	h při odlehčení mm	F po 180s N
1	13486,37	11,498	5,294	2,724	19,52	8,02	2,37	2,88	12409,66
2	13545,38	12,013	5,032	2,648	19,69	7,68	2,38	2,87	12511,17
3	13531,43	11,652	5,187	2,621	19,46	7,81	2,33	2,83	12498,02
4	13520,24	11,993	5,175	2,635	19,80	7,81	2,37	2,88	12464,23
5	13505,63	11,921	5,250	2,622	19,79	7,87	2,35	2,84	12450,35
6	13517,40	11,224	5,116	2,557	18,90	7,67	2,36	2,84	12418,21
7	13513,45	11,652	5,259	2,646	19,56	7,91	2,38	2,89	12305,81
8	13534,11	12,283	5,208	2,568	20,06	7,78	2,42	2,90	12436,21
9	13488,66	11,275	5,175	2,622	19,07	7,80	2,36	2,86	12428,32
10	13518,34	12,076	5,149	2,524	19,75	7,67	2,40	2,88	12364,08

Grafické záznamy zkoušek:



Obr. č. 9: Protokol stresové relaxace: zadní strana

Statistika:

Série n = 10	F max N	E 1 Nm	E 2 Nm	E 3 Nm	E max Nm	E lis Nm	h při Fmax mm	h při odlehčení mm	F po 180s N
x	13516,10	11,759	5,184	2,617	19,56	7,80	2,37	2,87	12428,61
s	18,84	0,354	0,076	0,056	0,35	0,11	0,02	0,02	60,69
v	0,14	3,01	1,46	2,14	1,79	1,42	0,98	0,81	0,49

## 7.2 Tabulky a grafy

**Tabulka č.1: Parametry testu stresové relaxace - Lactopress gran., 13 kN**

13 kN	A1		T1		A2		T2		A3		T3	
	X	S	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
Lactopress gran.	3,80	0,14	0,30	0,01	2,27	0,15	3,81	0,15	2,11	0,21	62,69	1,61
Lactopress + 1%StMg	3,84	0,05	0,31	0,00	2,30	0,03	3,82	0,04	2,09	0,06	60,73	0,58
Lactopress + 1%StCa	3,77	0,08	0,31	0,01	2,23	0,06	3,84	0,10	2,01	0,07	61,12	0,57
Lactopress + 1%L	3,84	0,33	0,34	0,02	2,20	0,03	4,10	0,14	2,05	0,05	62,22	0,78
Lactopress + 1%COM	3,62	0,25	0,33	0,02	2,12	0,05	4,16	0,13	2,06	0,04	65,71	1,11

**Tabulka č.2: Parametry plasticity – Lactopress gran., 13 kN**

13 kN	P1		P2		P3	
	X	s	X	s	X	S
Lactopress gran.	1,14	0,07	8,66	0,86	132,14	15,69
Lactopress + 1%StMg	1,19	0,02	8,79	0,18	126,73	3,79
Lactopress + 1%StCa	1,18	0,04	8,57	0,26	122,67	3,70
Lactopress + 1%L	1,31	0,16	9,03	0,27	127,77	3,74
Lactopress + 1%COM	1,21	0,13	8,81	0,35	135,21	3,88

**Tabulka č.3: Parametry testu stresové relaxace – Lactopress gran., 15 kN**

15 kN	A1		T1		A2		T2		A3		T3	
	X	S	X	s	X	s	X	s	X	S	X	s
Lactopress gran.	3,92	0,08	0,32	0,01	2,36	0,06	4,10	0,06	2,30	0,08	65,50	1,58
Lactopress + 1%StMg	3,95	0,04	0,32	0,00	2,34	0,03	4,06	0,06	2,29	0,04	63,76	1,65
Lactopress + 1%StCa	3,95	0,33	0,35	0,01	2,26	0,02	4,31	0,11	2,27	0,05	64,72	1,25
Lactopress + 1%L	3,97	0,29	0,36	0,01	2,23	0,02	4,37	0,12	2,26	0,03	65,47	0,73
Lactopress + 1%COM	3,57	0,32	0,34	0,01	2,13	0,03	4,32	0,12	2,21	0,10	68,72	4,36



**Tabulka č.4: Parametry plasticity – Lactopress gran., 15 kN**

15 kN	P1		P2		P3	
	X	s	X	s	X	S
Lactopress gran.	1,27	0,05	9,68	0,37	150,96	6,39
Lactopress + 1%StMg	1,27	0,02	9,50	0,14	146,14	5,90
Lactopress + 1%StCa	1,38	0,14	9,74	0,30	146,66	5,57
Lactopress + 1%L	1,42	0,14	9,76	0,24	147,67	3,35
Lactopress + 1%COM	1,21	0,12	9,20	0,33	152,12	16,86

**Tabulka č.5: Parametry testu stresové relaxace – Tablettosa 80, 13 kN**

13 kN	A1		T1		A2		T2		A3		T3	
	X	s	X	s	X	s	X	S	X	s	X	S
Tablettosa 80	3,64	0,12	0,32	0,01	2,25	0,14	4,11	0,15	2,17	0,17	64,39	1,66
T80 + 1%StMg	3,57	0,10	0,32	0,00	2,13	0,07	4,09	0,05	2,06	0,05	63,58	0,53
T80 + 1%StCa	3,63	0,14	0,33	0,02	2,15	0,04	4,20	0,19	2,09	0,02	64,52	1,16
T80 + 1%L	3,39	0,29	0,35	0,02	2,07	0,06	4,32	0,13	2,03	0,03	65,07	0,62
T80 + 1%COM	3,36	0,28	0,35	0,02	2,04	0,08	4,39	0,20	2,06	0,10	67,37	3,02

**Tabulka č.6: Parametry plasticity – Tablettosa 80, 13 kN**

13 kN	P1		P2		P3	
	X	s	X	s	X	S
Tablettosa 80	1,17	0,08	9,24	0,85	139,78	12,19
T80 + 1%StMg	1,14	0,04	8,71	0,29	130,90	3,50
T80 + 1%StCa	1,20	0,11	9,04	0,27	135,13	2,43
T80 + 1%L	1,18	0,13	8,91	0,19	131,83	1,86
T80 + 1%COM	1,15	0,13	8,94	0,55	139,14	12,67

**Tabulka č.7: Parametry testu stresové relaxace – Tablettosa 80, 15 kN**

15 kN	A1		T1		A2		T2		A3		T3	
	X	s	X	s	X	s	X	S	X	S	X	s
<b>Tablettosa 80</b>	3,60	0,18	0,33	0,01	2,20	0,17	4,39	0,08	2,30	0,15	65,49	1,31
<b>T80 + 1%StMg</b>	3,55	0,21	0,35	0,02	2,05	0,03	4,46	0,17	2,13	0,04	64,80	1,51
<b>T80 + 1%StCa</b>	3,63	0,41	0,36	0,02	2,05	0,03	4,60	0,18	2,18	0,03	67,27	1,02
<b>T80 + 1%L</b>	3,65	0,27	0,36	0,01	2,07	0,04	4,61	0,13	2,17	0,04	67,81	2,36
<b>T80 + 1%COM</b>	3,53	0,38	0,36	0,01	2,12	0,15	4,68	0,08	2,31	0,13	68,99	1,32

**Tabulka č.8: Parametry plasticity – Tablettosa 80, 15 kN**

15 kN	P1		P2		P3	
	X	s	X	s	X	S
<b>Tablettosa 80</b>	1,20	0,07	9,58	0,78	150,32	7,72
<b>T80 + 1%StMg</b>	1,24	0,11	9,15	0,29	138,18	5,11
<b>T80 + 1%StCa</b>	1,31	0,20	9,46	0,39	146,78	3,44
<b>T80 + 1%L</b>	1,32	0,13	9,54	0,33	147,21	7,05
<b>T80 + 1%COM</b>	1,29	0,14	9,93	0,57	159,21	7,12

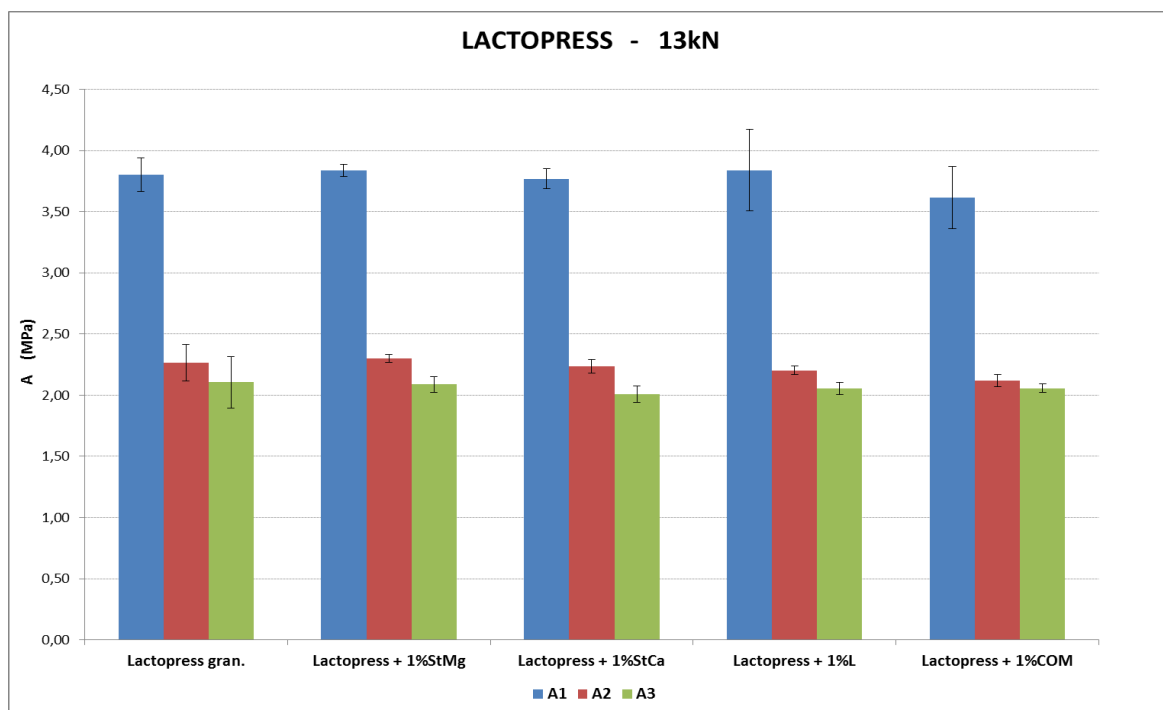
**Tabulka č.9: Kinetika drcení tablet pro Lactopress gran.**

		průměr		výška		Drtící síla		RP	
		X	s	X	s	X	S	X	s
<b>13kN</b>	<b>Lactopress gran.</b>	12,95	0,01	2,97	0,04	68,10	7,67	1,12	0,11
	<b>Lactopress + 1%StMg</b>	12,95	0,01	2,97	0,04	65,60	6,77	1,09	0,11
	<b>Lactopress + 1%StCa</b>	12,96	0,01	2,96	0,04	64,40	3,17	1,07	0,05
	<b>Lactopress + 1%L</b>	12,96	0,01	2,97	0,03	66,50	4,33	1,10	0,07
	<b>Lactopress + 1%COM</b>	12,96	0,01	2,93	0,02	65,30	4,00	1,09	0,07
<b>15kN</b>	<b>Lactopress gran.</b>	12,97	0,01	2,93	0,01	77,90	3,96	1,30	0,06
	<b>Lactopress + 1%StMg</b>	12,99	0,01	2,93	0,02	76,60	3,75	1,28	0,06
	<b>Lactopress + 1%StCa</b>	12,98	0,01	2,94	0,02	77,50	4,50	1,29	0,07
	<b>Lactopress + 1%L</b>	12,98	0,00	2,96	0,03	76,60	3,89	1,28	0,07
	<b>Lactopress + 1%COM</b>	12,98	0,01	2,93	0,03	78,60	5,72	1,31	0,09

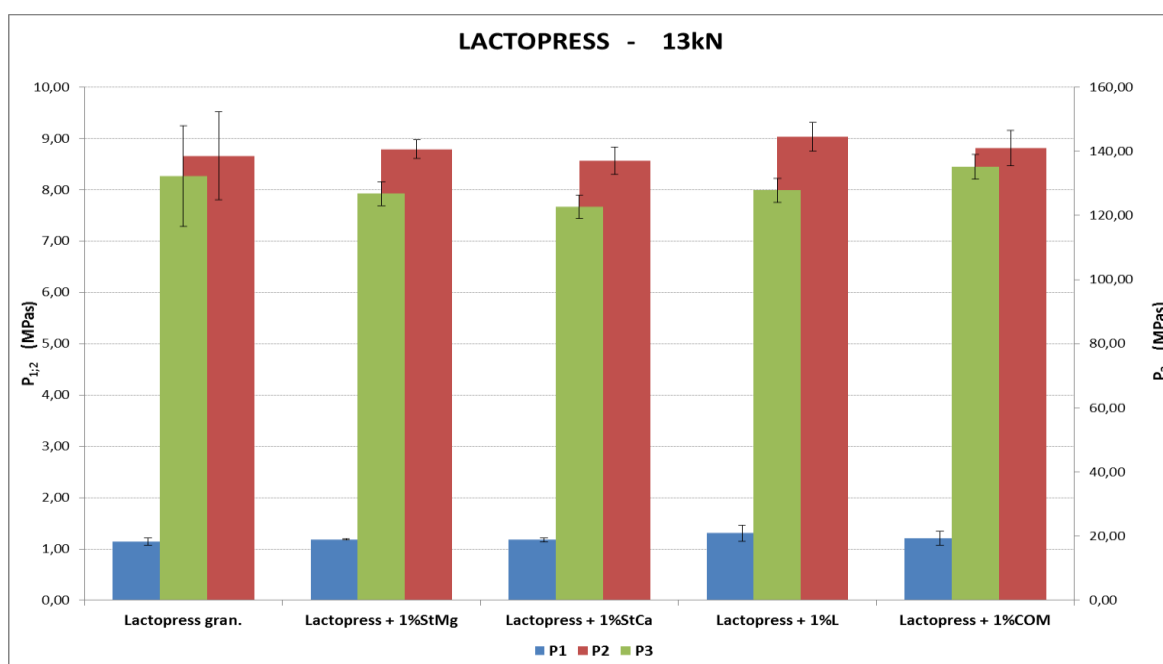
**Tabulka č.10: Kinetika drcení tablet pro Tabletосу 80**

		průměr		výška		Drtící síla		RP	
		X	s	X	s	X	S	X	s
<b>13kN</b>	<b>Tablettosa 80</b>	12,98	0,01	2,92	0,03	46,40	4,81	0,78	0,09
	<b>T 80 + 1%StMg</b>	12,98	0,01	2,92	0,04	43,50	5,58	0,73	0,09
	<b>T 80 + 1%StCa</b>	12,97	0,01	2,94	0,02	42,20	3,65	0,70	0,06
	<b>T 80 + 1%L</b>	12,97	0,01	2,94	0,02	41,50	5,21	0,69	0,09
	<b>T 80 + 1%COM</b>	12,98	0,01	2,92	0,03	44,90	4,20	0,76	0,07
<b>15kN</b>	<b>Tablettosa 80</b>	12,98	0,01	2,86	0,02	55,50	7,58	0,95	0,13
	<b>T 80 + 1%StMg</b>	12,98	0,01	2,89	0,01	53,50	3,47	0,91	0,06
	<b>T 80 + 1%StCa</b>	12,98	0,01	2,88	0,01	53,70	4,81	0,92	0,08
	<b>T 80 + 1%L</b>	12,98	0,01	2,87	0,01	52,20	7,77	0,89	0,13
	<b>T 80 + 1%COM</b>	12,99	0,01	2,86	0,02	54,00	3,65	0,93	0,06

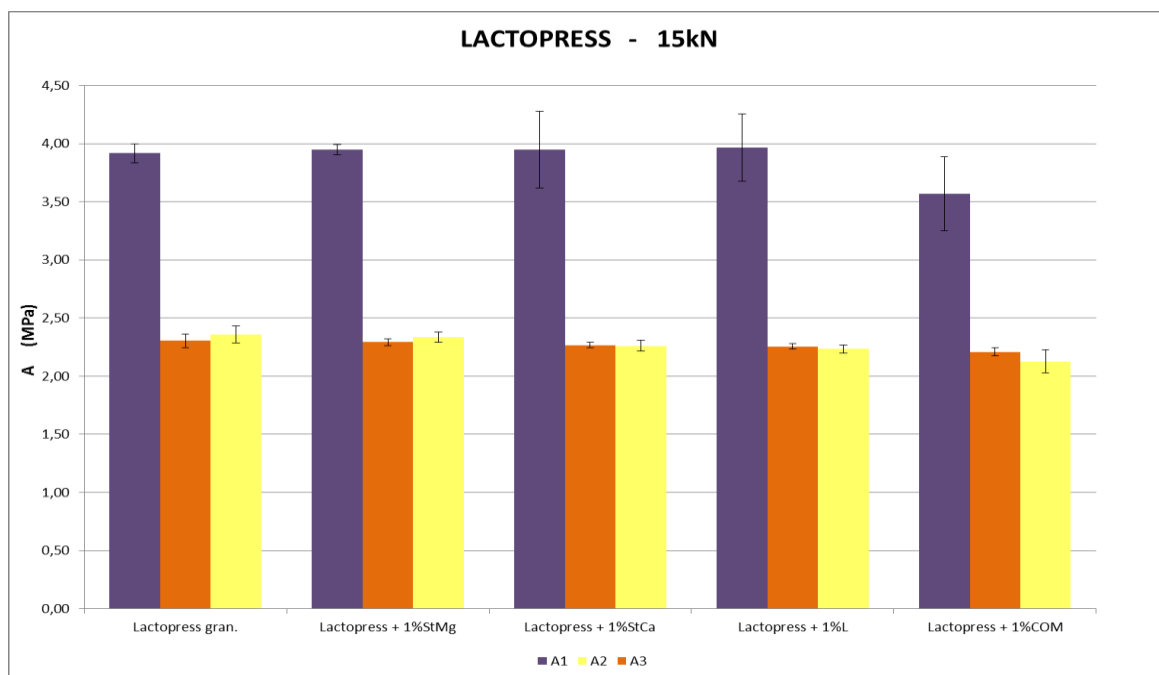
**Graf č.1: Parametry  $A_1, A_2, A_3$  pro tablety z Lactopressu a různých typů kluzných látek lisované silou 13 kN**



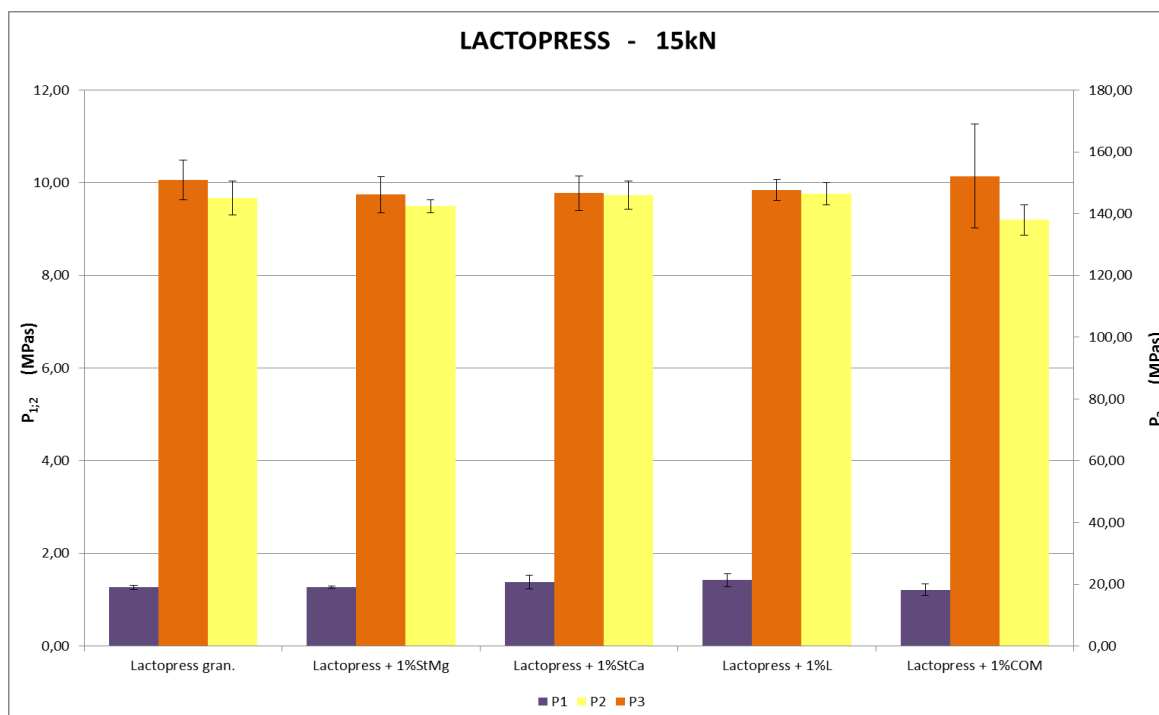
**Graf č.2: Parametry  $P_1, P_2, P_3$  pro tablety z Lactopressu a různých typů kluzných látek lisované silou 13 kN**



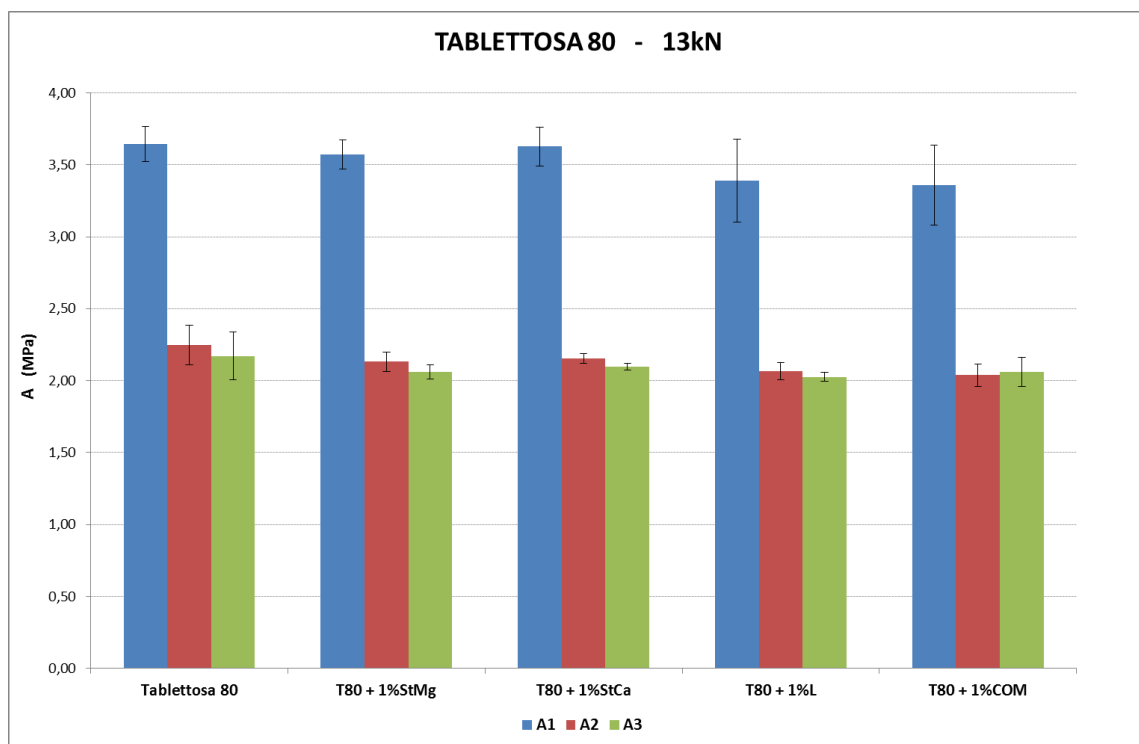
**Graf č.3: Parametry  $A_1, A_2, A_3$  pro tablety z Lactopressu a různých typů kluzných látek lisované silou 15 kN**



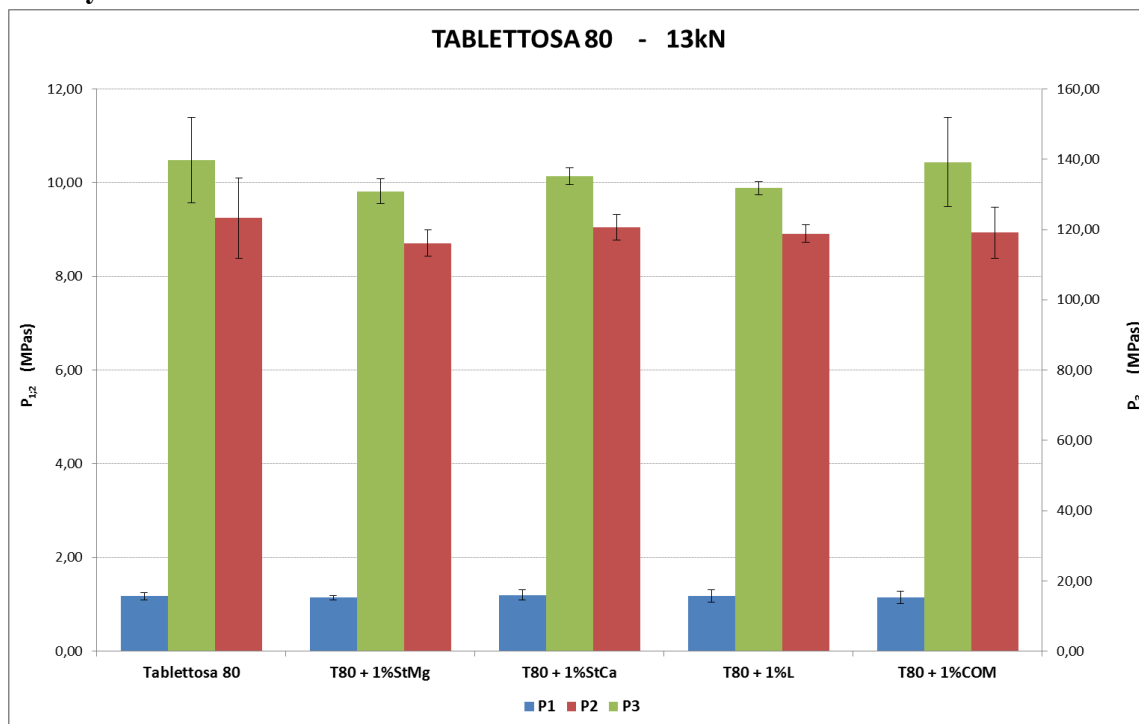
**Graf č.4: Parametry  $P_1, P_2, P_3$  pro tablety z Lactopressu a různých typů kluzných látek lisované silou 15 kN**



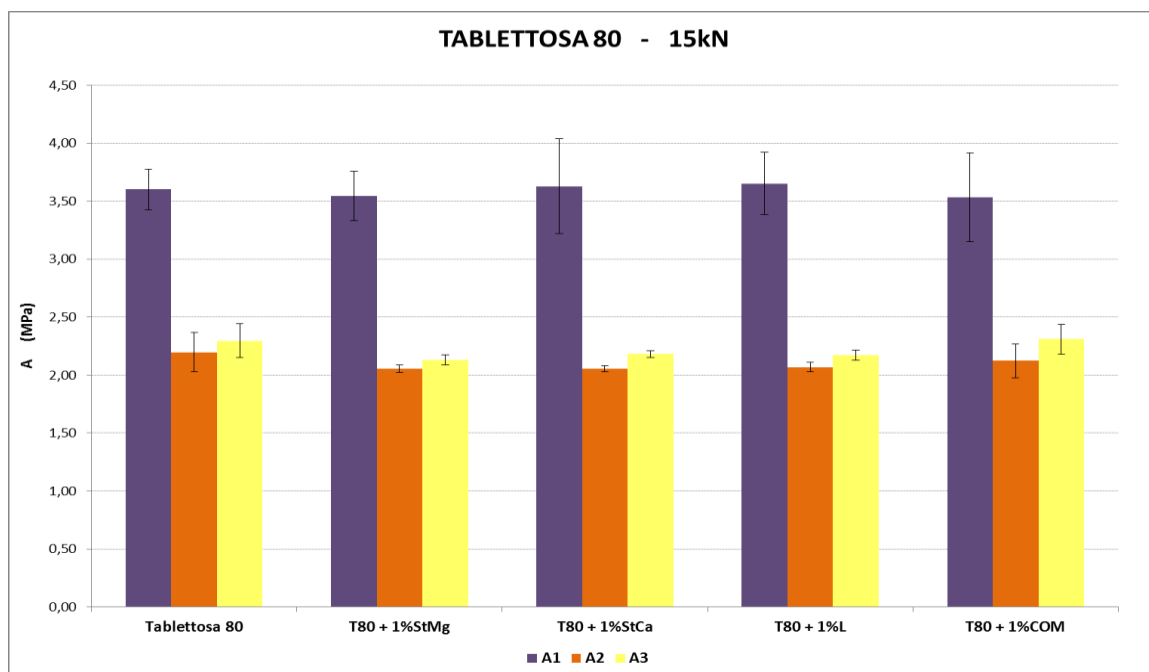
**Graf č.5: Parametry  $A_1, A_2, A_3$  pro tablety z Tablettosy 80 a různých typů kluzných látek lisované silou 13 kN**



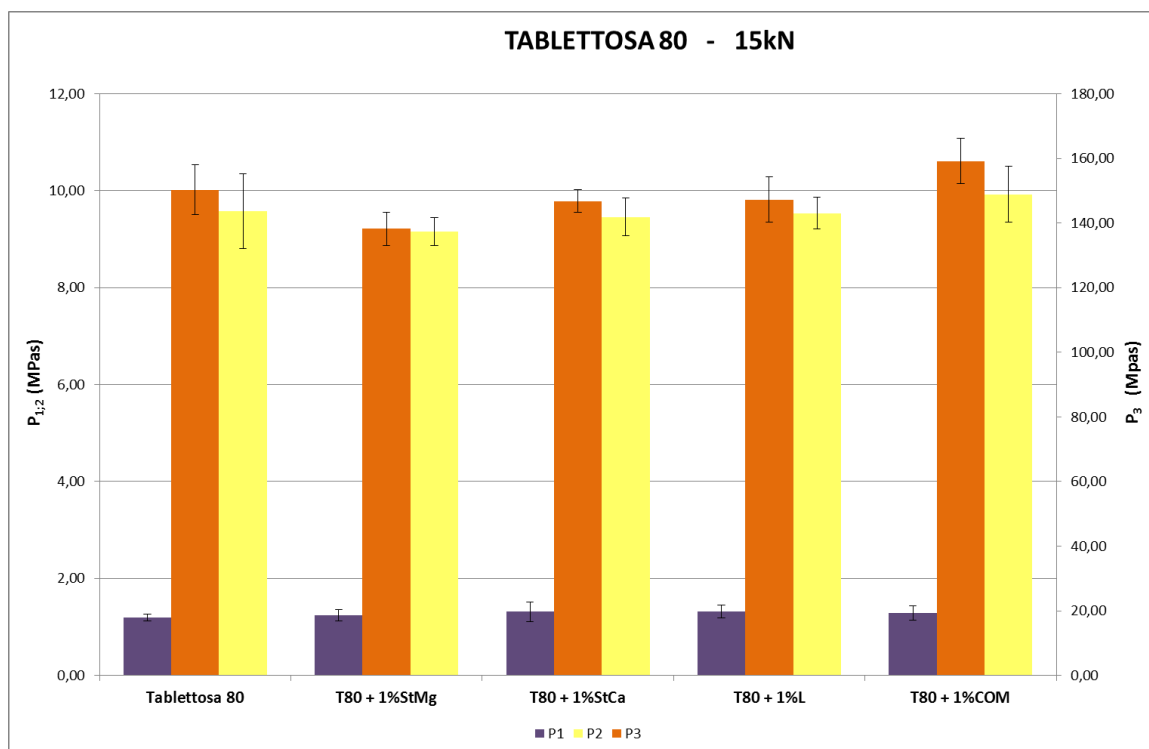
**Graf č.6: Parametry  $P_1, P_2, P_3$  pro tablety z Tablettosy 80 a různých typů kluzných látek lisované silou 13 kN**



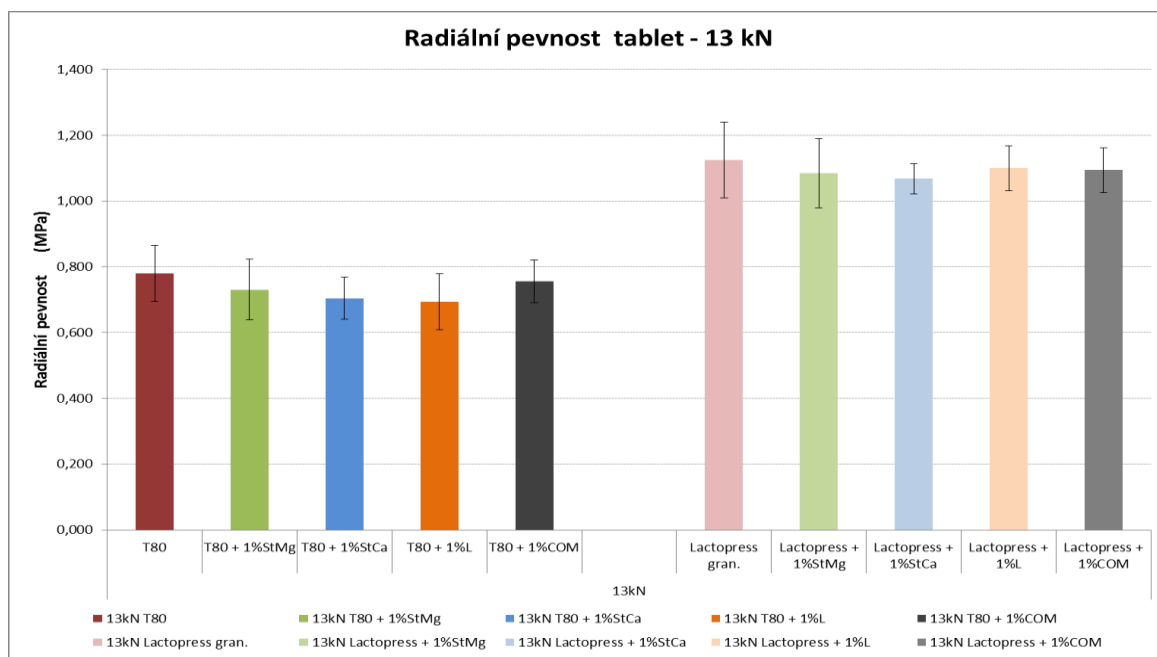
**Graf č.7: Parametry  $A_1, A_2, A_3$  pro tablety z Tablettosa 80 a různých typů kluzných látek lisované silou 15 kN**



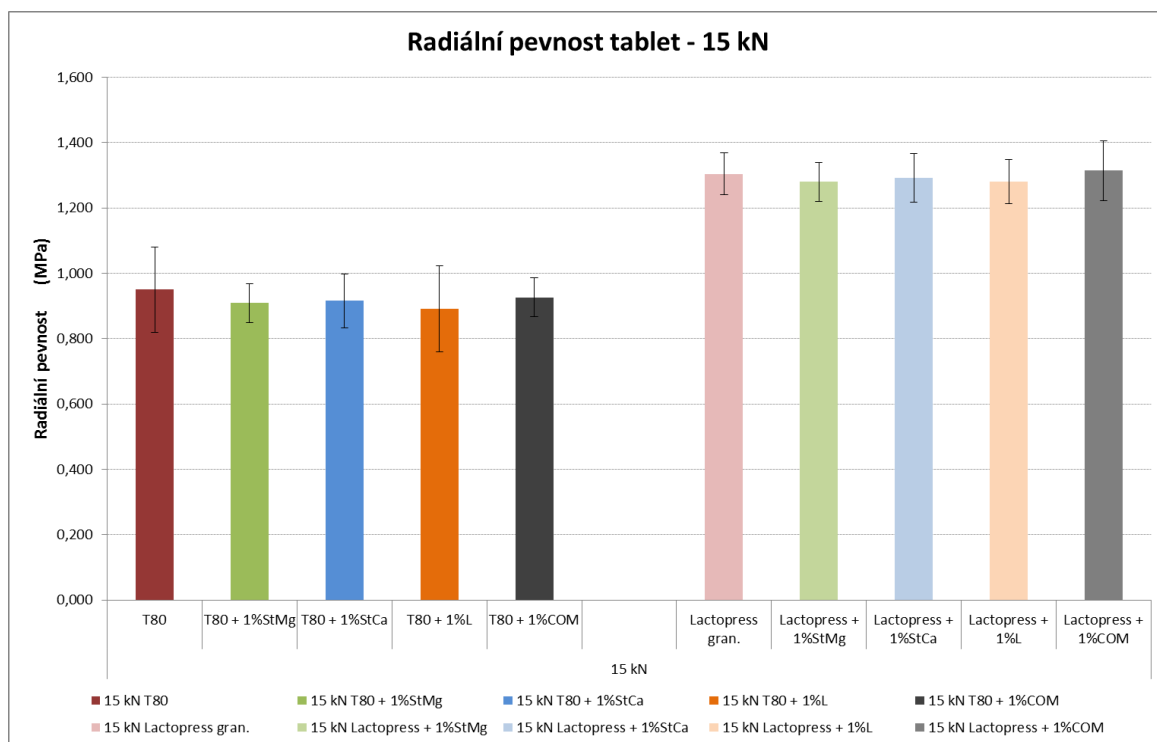
**Graf č.8: Parametry  $P_1, P_2, P_3$  pro tablety z Tablettosa 80 a různých typů kluzných látek lisované silou 15 kN**



**Graf č.9: Porovnání radiálních pevností pro tablety Lactopressu a Tabletty 80 s přidáním kluzných látek lisovaných silou 13 kN**



**Graf č.10: Porovnání radiálních pevností pro tablety Lactopressu a Tabletty 80, s kluznými látkami lisované silou 15 kN**





## 8 DISKUZE

Tablety byly lisovány a hodnoceny podle testu stresové relaxace. Byly to tablety s obsahem laktosy (Lactopress a Tablettose 80) a k ní byly přidávány různé typy kluzných látek. Byly lisovány při lisovací síle 13 kN a 15 kN. Všechny hodnoty jsou zaznamenány v tabulkách a grafech.

### 8.1 Porovnání parametrů u testu stresové relaxace

Byla zjišťována hodnota vzájemného působení částic v jednotlivých fázích deformace. Parametr vzájemné interakce částic se zjišťuje z troj exponenciální rovnice pro stresovou relaxaci a označuje se písmenem A.

#### 8.1.1. Hodnocení Lactopressu a jeho směsí s kluznými látkami

Byly lisovány tablety z Lactopressu bez obsahu kluzné látky a Lactopressu se 4 různými kluznými látkami (stearan hořečnatý, stearan vápenatý, Lubripharm a Compritol) silou 13 kN a poté 15 kN. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 4 a grafech č. 1 – 4.

Tablety Lactopressu lisované 13 kN měly první elastickou odpověď  $A_1$  nejvyšší. V této fázi dochází k interakci mezi elasticky deformovanými a nedeformovanými částicemi. Pro všechny směsi byla hodnota  $A_1$  mezi 3,62 - 3,84 MPa (viz tabulka č. 1. graf č. 1). Nejnižší hodnota se zjistila pro Lactopress s obsahem Compritolu, tedy 3,62 MPa a nejvyšší pro Lactopress v kombinaci se stearanem hořečnatým nebo Lubripharmem (3,84 MPa). V porovnání se samotným Lactopressesem jsou u stearanu hořečnatého a Lubripharmu hodnoty vyšší, u ostatních kluzných látek došlo k poklesu parametru  $A_1$ . Tento děj trvá krátkou dobu a má nízký dopad na plasticitu. Hodnoty  $P_1$  jsou pro tyto směsi od 1,14 do 1,31 MPa·s (viz tabulka č. 2, graf č. 2). Nejnižší hodnota plasticity se zjistila u samotného Lactopressu, zatímco nejvyšší dosahuje směs s Lubripharmem. Kluzné látky v tomto případě parametr  $P_1$  zvyšují.

Po této fázi nastává opožděná elastická odpověď, kde dochází k interakci elasticky a plasticky deformovaných částic. Hodnoty parametru elasticity  $A_2$  jsou zpravidla nižší než u první fáze. Daná fáze trvá delší dobu než první fáze. Hodnoty elasticity pro Lactopress byly v rozmezí 2,12 – 2,30 MPa (viz tabulka č. 1, graf č. 1). Nejnižší měla směs Lactopressu s Compritolem (podobně jako u parametru  $A_1$ ) a nejvyšší Lactopress se stearanem hořečnatým. V porovnání se samotným Lactopressem se kromě směsi se stearanem hořečnatým hodnoty parametru  $A_2$  u směsi s kluznými látkami snížily. Tyto látky zde tedy pravděpodobně brání interakcím mezi elasticky a plasticky deformovanými částicemi. Plasticita během této fáze je o něco vyšší v porovnání s první fází. Částice se přeskupují a tvoří vazby mezi sebou. Pro laktosu jsou charakteristické slabé vazebné interakce, hlavně van der Waalsovy síly.<sup>37</sup> Hodnoty  $P_2$  jsou pro Lactopress s Lubripharmem nejvyšší, tedy 9,03 MPa·s a nejnižší pro Lactopress a stearan vápenatý, což je 8,57 MPa·s. V porovnání se samotným Lactopressem došlo k poklesu hodnoty u směsi se stearanem vápenatým, u ostatních směsí se hodnoty zvýšily (viz tabulka č. 2, graf č. 2).

Poslední fáze lisování je nejdelší, dochází tam k nejvyššímu přeskupování částic a k tvorbě vazeb mezi částicemi (nazývána jako plastická odpověď). Dochází k interakci elasticky deformovaných částic navzájem. Hodnoty parametru  $A_3$  jsou o málo nižší než u druhé fáze, ale dopad na plasticitu je největší. Hodnoty  $A_3$  byly pro jednotlivé směsi v rozmezí 2,01 - 2,11 MPa (viz tabulka č. 1, graf č.1). S přidáním kluzné látky došlo u všech směsí k poklesu hodnot v porovnání se samotným Lactopressem. Plasticita je v této fázi nejvyšší. Pro Lactopress se stearanem vápenatým byly hodnoty nejnižší a to přibližně 122,67 MPa·s. Nejvyšší hodnota plasticity byla pro Lactopress s Compritolem (135,21 MPa·s). Pouze u Compritolu došlo ke zvýšení parametru plasticity  $P_3$  v porovnání se samotným Lactopressem. U ostatních směsí se hodnoty snížily (viz tabulka č. 2, graf č. 2). Kluzné látky tedy ve většině případů snižují vzájemné působení elasticky deformovaných částic a tím ovlivňují výslednou plasticitu.

Tablety z Lactopressu lisované při 15 kN měly elastické odpovědi o něco vyšší než tablety lisované silou 13 kN. Parametr  $A_1$  se pohybuje v rozmezí 3,57 –

3,97 MPa. Nejnižší elastická odpověď (3,57 MPa) byla zaznamenána u Lactopressu s Compritolem, stejně jako tomu bylo i při lisovací síle 13 kN. Samotný Lactopress má hodnotu parametru  $A_1$  3,92 MPa a u směsí s ostatními kluznými látkami jsou hodnoty o málo vyšší (viz tabulka č. 3, graf č. 3). Mezi jednotlivými kluznými látkami, ale není rozdíl nebo pouze minimální. Stejně tak parametr  $P_1$  dosahuje u lisovací síly 15 kN vyšších hodnot a to 1,21 – 1,42 MPa·s (viz tabulka č. 4, graf č. 4). Také v tomto případě je nejnižší hodnota u směsi s Compritolem a nejvyšší u směsi s Lubripharmem.

Parametr  $A_2$  je také vyšší v porovnání s lisovací silou 13 kN a pohybuje se v rozmezí 2,13 – 2,36 MPa (viz tabulka č. 3, graf č. 3). Pro samotný Lactopress je hodnota 2,36 MPa. S přidáním kluzné látky došlo k poklesu hodnoty. Nejnižší hodnota byla zaznamenána pro směs Lactopressu s Compritolem. Parametr  $P_2$  klesl v porovnání se samotným Lactopressesem u směsí se stearanem hořčnatým a Compritolem (u toho byla naměřena nejnižší hodnota plasticity a to 9,20 MPa·s). U směsí se stearanem vápenatým a Lubripharmem došlo ke zvýšení hodnoty. Celkově se parametry plasticity pro jednotlivé směsi pohybují v rozmezí 9,20 – 9,76 MPa·s (viz tabulka č. 4, graf č. 4).

Hodnoty parametru  $A_3$  pro tablety lisované silou 15 kN se pohybují v rozmezí 2,21 – 2,30 MPa (viz tabulka č. 3, graf č. 3). S přidáním kluzné látky došlo ke snížení parametru u všech směsí v porovnání se samotným Lactopressesem, rozdíly jsou ale velmi malé. Nízká hodnota parametru  $A_3$  má ale výrazný vliv na parametr plasticity  $P_3$ . Hodnoty tohoto parametru se pohybují v rozmezí 146,14 – 152,12 MPa·s (viz tabulka č. 4, graf č. 4). V tomto případě došlo k poklesu hodnot s přidáním kluzné látky. Výjimku tvoří směs s Compritolem, kde je hodnota o málo vyšší než u samotného Lactopressu.

### **8.1.2. Hodnocení Tabletty 80 a jejích směsí s kluznými látkami**

Tablety z Tabletty obsahovaly stejné kluzné látky ve stejné koncentraci, jako byly u Lactopressu. Lisovací síla byla 13 kN a 15 kN. Výsledky jsou zaznamenány v tabulkách č. 5 – 8 a grafech č. 5 – 8.

Pro tablety lisované lisovací silou 13 kN jsou výsledky testu stresové relaxace následující. V první fázi se hodnoty parametru elasticity  $A_1$  pohybovaly v rozmezí 3,36 – 3,64 MPa (viz tabulka č. 5, graf č. 5). Nejnižší hodnoty vyšly pro Tabletossu s Compritolem a jen o málo vyšší byly pro Tabletossu s Lubripharmem. Nejvyšší hodnota byla zaznamenána u samotné Tabletossy. S přidáním kluzných látek tedy parametr elasticity  $A_1$  klesl. Nejnižší pokles se zaznamenal u směsi se steanem vápenatým, kde je hodnota téměř shodná se samotnou Tabletossou. Hodnoty plasticity v první fázi byly jako u Lactopressu nejnižší a to v hodnotách 1,14 – 1,20 MPa·s (viz tabulka č. 6, graf č. 6). Rozdíly mezi jednotlivými směsmi nejsou příliš výrazné, přesto můžeme pozorovat mírný pokles u směsi se steanem hořečnatým a Compritolem a mírné zvýšení hodnot u směsi se steanem vápenatým a Lubripharmem v porovnání se samotnou Tabletossou.

Druhá fáze nazývána opožděná elastická odpověď byla u Tabletossy s hodnotami parametru  $A_2$  od 2,04 – 2,25 MPa (viz tabulka č. 5, graf č. 5). S přidáním kluzné látky došlo k poklesu hodnot u všech směsí. Tento pokles je také výraznější než u parametru  $A_1$ . Nejnižší hodnota se zaznamenala u směsi s Compritolem a to 2,04 MPa. Parametr plasticity  $P_2$  se pohybuje v rozmezí 8,71 – 9,24 MPa·s (viz tabulka č. 6, graf č. 6). Nejvyšší hodnoty dosahuje samotná Tabletosa 80, nejnižší potom směs se steanem hořečnatým. S přidáním kluzné látky tedy i v tomto případě došlo k poklesu hodnot.

Hodnoty elasticity  $A_3$  se příliš neliší od hodnot  $A_2$  ve druhé fázi. Nejvyšší elastická odpověď v poslední fázi byla zaznamenána u Tabletossy bez obsahu kluzné látky a to 2,17 MPa. U ostatních směsí došlo k poklesu hodnot. Nejnižší se zaznamenala u Tabletossy ve směsi s Lubripharmem a to 2,03 MPa (viz tabulka č. 5, graf č. 5). U Tabletossy bez obsahu kluzných látek byly nejvyšší také hodnoty plasticity  $P_3$ . Hodnoty plasticity v poslední fázi lisování byly pro Tabletossu bez obsahu kluzné látky 139,78 MPa·s (viz tabulka č. 6, graf č. 6). U ostatních směsí s kluznými látkami jsou hodnoty nižší. Nejvýraznější pokles se zaznamenal u směsi se steanem hořečnatým.

Pro tablety z Tablettosy lisované lisovací silou 15 kN jsou hodnoty parametru elasticity A velmi podobné těm u lisovací síly 13 kN. Rozdíly jsou zde velmi malé. V případě parametru plasticity jsou rozdíly poněkud výraznější.

Hodnoty parametru  $A_1$  se pohybují v rozmezí 3,53 – 3,65 MPa (viz tabulka č. 7, graf č. 7). V případě směsí se stearanem hořečnatým a Compritolem došlo k mírnému poklesu hodnot v porovnání se samotnou Tablettosou, zatímco u stearanu vápenatého a Lubripharmu se hodnoty mírně zvýšily. V případě plasticity  $P_1$  se hodnoty s přidáním kluzných látek u všech směsí zvýšily. K nejvýraznějšímu nárůstu došlo u směsi s Lubripharmem a to na hodnotu 1,32 MPa·s. Samotná Tablettosa má hodnotu parametru plasticity  $P_1$  1,20 MPa·s (viz tabulka č. 8, graf č. 8).

K poklesu u směsí s kluznou látkou došlo u parametru  $A_2$ . Samotná Tablettosa má hodnotu 2,20 MPa a nejnižší hodnota 2,05 MPa se zjistila u směsí se stearanem hořečnatým a vápenatým (viz tabulka č. 7, graf č. 7). Hodnoty plasticity  $P_2$  jsou v porovnání s lisovací silou 13 kN vyšší. Pohybují se v rozmezí 9,15 – 9,93 MPa·s (viz tabulka č. 8, graf č. 8). Hodnota pro samotnou Tablettosu je 9,58 MPa·s. K nejvýraznějšímu zvýšení parametru došlo u směsi s Compritolem. Naopak nejnižší plasticita je u směsi se stearanem hořečnatým.

Hodnoty parametru elasticity  $A_3$  jsou pro lisovací sílu 15 kN o málo vyšší než u 13 kN. S přidáním kluzné látky došlo u těchto hodnot k poklesu. Výjimkou je směs s Compritolem, kde je hodnota nepatrně vyšší než u samotné Tablettosy. Obecně se hodnoty pro měřené směsi pohybují v rozmezí 2,13 – 2,31 MPa (viz tabulka č. 7, graf č. 7). Také hodnoty plasticity  $P_3$  v posledním ději klesají s přítomností kluzné látky ve směsi. Výjimkou je opět Compritol, kde došlo ke zvýšení na hodnotu 159,21 MPa·s. Samotná Tablettosa má hodnotu tohoto parametru 150,32 MPa·s (viz tabulka č. 8, graf č. 8). V porovnání s hodnotami u tablet lisovaných silou 13 kN jsou u 15 kN hodnoty vyšší.

Při porovnání Lactopressu s Tablettosou jsou hodnoty A i P velmi podobné. Ve většině případů však byly o málo vyšší hodnoty zjištěny u tablet lisovaných z Lactopressu. Hodnoty parametrů byly vždy vyšší u laktos lisovaných vyšší lisovací silou. Podobné je také působení kluzných látek na jednotlivé parametry. Ve většině

případů dochází vlivem kluzných látek k poklesu hodnot parametrů, ke zvýšení došlo u obou laktos především u parametrů  $A_1$  a  $P_1$ . U Tabletossy hodnoty plasticity nejvíce snižoval stearan hořčnatý, u Lactopressu stearan vápenatý a Compritol.

## 8.2 Hodnoty radiální pevnosti lisovaných tablet

Pro zjištění radiální pevnosti tablet byla nejprve změřena výška  $h$  [mm] a průměr  $d$  [mm] tablety. Poté také drtící síla  $DS$  [N]. Podle vzorečku pro radiální pevnost jsem vypočítala hodnoty radiální pevnosti v jednotkách MPa. Hodnoty pro jednotlivé směsi jsou uvedeny v tabulkách č. 9 a 10 a grafech č. 9 a 10.

Obecně tablety lisovány při 13 kN měly nižší hodnoty drtící síly a také radiální pevnosti oproti tabletám lisovaným při 15 kN. Je to dáno především proto, že tablety lisované vyšší silou mají částice více nahromaděné na sebe a mají větší možnost tvořit vazby mezi sebou. Dále je u tablet lisovaných vyšší silou menší pórovitost.

Tablety z Lactopressu bez obsahu kluzné látky měly nejvyšší radiální pevnost. Hodnota radiální pevnosti byla 1,12 MPa pro lisovací sílu 13 kN a 1,30 MPa pro lisovací sílu 15 kN. Přítomnost kluzné látky v tabletě vedla ke snížení radiální pevnosti u obou použitých lisovacích sil. Nejnižší hodnoty radiální pevnosti byly u tablet s obsahem stearanu hořčnatého nebo vápenatého. Ale rozdíly mezi kluznými látkami byly minimální.

Také jsem hodnotila radiální pevnost u tablet s obsahem Tabletossy. V porovnání s Lactopressem jsou hodnoty RP nižší. Hodnoty pro Lactopress přesahují 1 MPa. Pro Tabletossu je to 0,7 MPa (tablety lisované silou 13 kN) a 0,9 MPa (pro tablety lisované 15 kN). I v případě Tabletossy jsou nejpevnější tablety bez obsahu kluzné látky. Nejnižší hodnota radiální pevnosti je pro Tabletossu s obsahem Lubripharmu a to 0,69 MPa a 0,89 MPa. Také v tomto případě nejsou rozdíly mezi jednotlivými kluznými látkami příliš výrazné.

## 9 ZÁVĚR

Výsledky práce lze shrnout do několika bodů:

1. Tablety z Lactopressu lisované při vyšší lisovací síle měly i vyšší hodnoty parametrů. Přidáním kluzné látky došlo k poklesu hodnot, ke zvýšení došlo především u hodnot  $A_1$  a  $P_1$ . Plasticitu nejvíce snižoval stearan vápenatý a Compritol.
2. Tablety z Tabletossy 80 mají parametry elasticity velmi podobné při 13 i 15 kN, u parametrů plasticity jsou výraznější rozdíly. Hodnoty  $A_1$  a  $P_1$  jsou vyšší po přidání kluzné látky, jinak kluzné látky ostatní hodnoty snižují. Výjimkou u Tabletossy je směs s Compritolem, který mírně hodnoty plasticity zvyšuje při lisovací síle 15 kN. Plasticitu nejvíce snižoval stearan hořečnatý.
3. Hodnoty A i P jsou u Tabletossy a Lactopressu velmi podobné. Ve většině případů byly naměřené hodnoty vyšší pro tablety z Lactopressu.
4. Radiální pevnost Lactopressu i Tabletossy byla vyšší při vyšší lisovací síle. Kluzné látky radiální pevnost snížily. Rozdíly mezi kluznými látkami nebyly příliš výrazné. Tablety z Lactopressu měly vyšší radiální pevnost než tablety s obsahem Tabletossy.

## 10 POUŽITÉ ZDROJE

1 **ČL 2009 1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: Český lékopis 2009**, 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968s, ISBN 978-80-247-2994, str. 1124

2 **ŘEHULA, M. a další. Charakterizace granulátů a tablet**. Hradec Králové: FAF UK, 2015. Prezentace

3 **BRITAIN, H.G.:** Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. *Marcel Dekker, New York* 1995

4 **ADÁMEK, R., ŘEHULA, M., RYSL, T.:** Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet léčiv., *Chemické listy*, 2011, 105, s. 691-696

5 **ROWE, R. C, SHESKEY, P. J, QUINN, M. E.:** (Eds.): Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7th Ed., 2012. USA, UK: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 917 s., ISBN 978-1-582-12135-2. *Lactose anhydrous. str. 410-412, Magnesium stearate str. 457-462, Sodium stearyl fumarate str. 763-765, Calcium stearate str. 110-113, Glyceryl behenate str. 328-330*

6 **Strukturní vzorec stearanu hořečnatého (k 4.4.2016)**

[http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB5330900\\_EN.htm](http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB5330900_EN.htm)

7 **UCHIMOTO, T.; IWAO, Y.; TAKAHASHI, K.; TANAKA, S.; AGATA, Y.; IWAMURA, T.; MIYAGISHIMA, A.; ITAI, S.:** A comparative study of glycerin fatty acid ester and magnesium stearate on the dissolution of acetaminophen tablets using the analysis of available surface area. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2011, 78, s. 492-498.

8 **PERRAULT, M.; BERTRAND, F.; CHAOUKI, J.:** An experimental investigation of the effect of the amount of lubricant on tablet properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2011, 37, s. 234-242.



9 RASHID, I.; DARAGHMEH, N.; AL-REMAWI, M.; LEHARNE, S. A.; CHOWDHRY, B. Z.; BADWAN, A.: Characterization of the impact of magnesium stearate lubrication on the tableting properties of chitin-Mg silicate as a superdisintegrating binder when compared to Avicel (R) 200. *Powder Technology* 2010, 203, s. 609-619.

10 DESAI, D. S.; RUBITSKI, B. A.; VARIA, S. A.; NEWMAN, A. W.: Physical interactions of magnesium stearate with starch-derived disintegrants and their effects on capsule and tablet dissolution. *International Journal of Pharmaceutics* 1993, 91, s. 217-226.

11 RIZK, S.; GUYOT, J. C.; DURU, C.; GAUDY, D.: Influence of lubricant properties on compression behaviour and drug dissolution rate of scleroglucan hydrophilic matrix. *International Journal of Pharmaceutics* 1995, 126, s. 57-63.

12 KUNO, Y.; KOJIMA, M.; NAKAGAMI, H.; YONEMOCHI, E.; TERADA, K.: Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008, 69, s. 986-992.

13 MUŽÍKOVÁ, J.; HOLUBOVÁ, K.: Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. *Chemické listy* 2013, 107, s. 66-70.

14 **Strukturní vzorec stearanu vápenatého (k 20.3.2016)**

[http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB0115597.htm](http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0115597.htm)

15 **Strukturní vzorec glyceryl dibehenátu (k 14. 3. 2016)**

<http://www.lookchem.com/Glyceryl-behenate/>

16 UCHIMOTO, T.; IWAO, Y.; IKEGAMI, Y.; MURATA, T.; SONOBE, T.; MIYAGISHIMA, A.; ITAI, S.: Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics* 2010, 386, s. 91-98.

- 17 **AOSHIMA, H.; MIYAGISNIMA, A.; NOZAWA, Y.; SADZUKA, Y.; SONOBE, T.:** Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2005, 293, s. 25-34.
- 18 **WANG, J., WEN, H., DESAI, D.** Lubrication in tablet formulations, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, 75, s. 1–15.
- 19 **KAJI T., HIRAI Y., OKADA J.:** Comparison of Lubricant Efficiencies during Compaction of Lactose Powder, *Chem.Pharm.Bull.*, 1985, 33, s. 2924-2931
- 20 **RYSL, T., ŘEHULA, M., ADÁMEK, R., KLEMERA, P.:** Vliv chemické struktury plniva při lisování tablet léčiv., *Chemické listy*, 2011, 105, s.634-639
- 21 **KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. et al.:** Technologie léků. 3. vyd. Praha: Galén., 2006, ISBN 80-7262-423-7
- 22 **ŘEHULA, M, ONDŘEJČEK, P.:** Charakterizace lisovacího procesu, učební materiál listopad 2015. Farmaceutické fakulty v Hradci králové
- 23 **ALDERBORN, G., NYSTRÖM, C.,** Pharmaceutical Powder Compaction Technology, 1st ed., Ragnarson, G., New York, Basel and Hongkong, *Marcel Dekker, Inc.*, 1996. 4, *Force-Displacement and Network measurements*, s. 77-97. ISBN 0- 8247-9376-5
- 24 **MUŽÍKOVÁ, J., NEPRAŠOVÁ, M., FASHINGBAUER, H.:** Aglomerovaný monohydrát  $\alpha$ -laktosy a bezvodá  $\beta$ -laktosa v přímém lisování tablet, *Chem.listy*, 2012, 106, s. 36-40
- 25 **BANKER, G. S, RHODER, CH. T.:** Modern pharmaceutics 4sd Ed. New York: *Marcel Dekker*, 2002, ISBN: 0-8247-0674-9

- 26 **NARAYAN, P., HANCOCK, B. C.:** The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mater. Sci. Eng.*, 2003, A. 38, s. 24-36.
- 27 **DAVID, S.T., AUGSBURGER, L.L.:** Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, s. 155-159
- 28 **J.E. REES, P. J. RUE:** Time dependent deformation of some direct compression excipients, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1978, 30, s. 601 – 607
- 29 **ŘEHULA, ADÁMEK, ŠPAČEK:** Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets, *Powder Technology*, 2012, 217, s. 510-511
- 30 **ŠVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.:** Porovnání dvou metod charakterizující proces lisování tablet. *Chemické listy*, 2014, 108, s. 624-629
- 31 **MAARSCHALK, K. VAN DER VOORT, ZUURMAN, K., VROMANS, H., BOLHUIS, G.K., LERK, C.F.:** Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials, *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 151, s. 27-34
- 32 **RABIŠKOVÁ, M.:** Pelety – moderní léková forma. *Remedia*; 2016, 16, s. 605-608
- 33 **CESPI, M., BONACUCINA, G., MISICI FALZI, M., GOLZI, R., BOLTRI, L., PALMIERI, G. F.:** Stress relaxation test for characterization of the viscoelasticity of pellets, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 67, s. 476-484
- 34 **DE BLAEY, J. C., PODERMAN, J.:** The quantitative interpretation of force-displacement curves, *Pharm. Weekblad*, 1970, 106, s. 57-65

**35 EBBA, F., PICCERELLE, P., PRINDERE, P., OPOTA, D., JOACHIM, J.:** Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2001, 52, s. 211-230

**36 LASSE KERVINEM ORION CORPORATION:** Stress relaxation of lactose compressed with and without magnesium stearate, *Pharmaceutical Technology: Tableting Technology*, 1993, s. 120-125, ISBN 0-13-662958-X

**37 MASUDA, H.; GOTOH, K.; HIGASHITANI, K.; MATSUSAKA, S.:** Adhesive force of a single particle. In Powder technology, Masuda, H.; Higashitani, K.; Yoshida, H., Eds. *CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL*, 2007; s. 157-170.