

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



Vliv rychlosti lisování na průběh lisovacího procesu

The influence of the tableting speed on the compaction

process

Diplomová práce

Vypracoval: Tomáš Marcinek

Vedoucí: Mgr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

Hradec Králové 2016

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

Tomáš Marcinek

Tímto bych velmi rád poděkoval Mgr. Pavlu Ondřejčkovi, Ph.D. za uvedení do celé problematiky, odborné rady a pomoc při zpracování této diplomové práce. Dále bych chtěl moc poděkovat celé mé rodině za podporu během celého studia.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Mgr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

Posluchač: Tomáš Marcinek

Název diplomové práce: Vliv rychlosti lisování na průběh lisovacího procesu

Hlavním cílem této práce bylo zjistit vliv rychlosti lisování na průběh lisovacího procesu čtyř látek. Lisovací proces byl hodnocen za využití hodnot parametrů trojexponenciální lisovací rovnice. Tyto parametry charakterizují jednotlivé fáze lisování, a to fázi předlisování, fázi elastické deformace a fázi plastické deformace. Dále se zjišťoval vliv rychlosti lisování na lisovatelnost materiálu pomocí záznamu síla-dráha. V neposlední řadě byl hodnocen vliv lisovací rychlosti na radiální pevnost připravených tablet. Pro hodnocení byly použity čtyři materiály. Mikrokrystalická celulóza Avicel PH-102 a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát DI-CAFOS byly využity jako modelová plniva. Theofylin a paracetamol byly použity jako modelová léčiva. Průběh lisovacího procesu byl hodnocen při pěti lisovacích rychlostech.

Z výsledků práce vyplynulo rozdílné chování použitých materiálů. Dále byla pozorována různá míra ovlivnění lisovacího procesu změnou rychlosti lisování. Lisování plasticky deformovatelných látek (mikrokrystalická celulóza a theofylin) bylo rychlostí lisování ovlivněno mnohem více než u látek fragmentujících (hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát a paracetamol). Největší vliv změny lisovací rychlosti byl pozorován u mikrokrystalické celulosy. To je dáno především vyšším obsahem vzduchu v částicích tohoto plniva. Tento vzduch při vyšších lisovacích rychlostech zůstává v tabletovině a zvyšuje tak její elasticitu.

Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Consultant: Mgr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

Student: Tomáš Marcinek

Title of Thesis: The influence of the tableting speed on the compaction process

The main aim of this thesis was to determine the influence of tableting speed on the compaction process of four substances. The compaction process was evaluated by three-exponential equation. The parameters of this equation describe the individual phases of compression, the precompression phase, the phase of elastic deformation and the phase of plastic deformation. Furthermore, the effect of tableting speed on the compressibility of the material was studied using the force-displacement record. Finally, the influence of tableting speed on tensile strength of the prepared tablets was evaluated. Four materials were used for the evaluation. Microcrystalline cellulose Avicel PH-102 and dicalcium phosphate dihydrate DI-CAFOS were used as model fillers. Theophylline and paracetamol were used as model drugs. The course of the compaction process was evaluated at five compaction speeds.

The results of this evaluation revealed different behavior of used materials. Furthermore different influence on the compaction process by changing compaction speed was observed. Compaction of the plastically deformable substances (microcrystalline cellulose and theophylline) was influenced much more by compaction speed than in the substances, where fragmentation dominates (dicalcium phosphate dihydrate and paracetamol). The biggest influence of the compaction speed change was observed in microcrystalline cellulose. This is primarily due to the higher air content in the particles of this filler. The air remains in tableting material at the higher tableting speeds and increases its elasticity.

Obsah

1	Úvod.....	1
2	Teoretická část	2
2.1	Charakterizace surovin.....	2
2.1.1	Mikrokrystalická celulóza.....	2
2.1.2	Hydrogenfosforečnan vápenatý	3
2.1.3	Paracetamol.....	5
2.1.4	Theofylin.....	6
2.2	Lisovací proces.....	9
2.2.1	Příklad faktorů ovlivňujících průběh lisovacího procesu	10
2.3	Hodnocení lisovacího procesu	12
2.3.1	Lisovací rovnice.....	12
2.3.2	Záznam síla-dráha	14
2.3.3	Měření pevnosti tablet	16
3	Cíle práce	19
4	Experimentální část.....	20
4.1	Použité suroviny.....	20
4.1.1	Mikrokrystalická celulóza AVICEL PH102	20
4.1.2	Theofylin THEOPHYLLINUM	20
4.1.3	Paracetamol PARACETAMOLUM	20
4.1.4	Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát DI-CAFOS D160	20
4.2	Použité přístroje	21
4.2.1	Lisovací přípravek	21
4.2.2	Analytická váha HR120.....	21
4.2.3	Přístroj pro měření pevnosti tablet Schleuniger Tablet Tester 8M.....	21
4.2.4	Trhací lis Zwick/Roell T1 FRO 50.....	22
4.3	Použitý software.....	23
4.4	Pracovní postupy.....	24
4.4.1	Navažování	24

4.4.2	Lisování tablet / příprava tablet	24
4.4.3	Měření pevnosti tablet / výpočet radiální pevnosti.....	25
4.4.4	Výpočet parametrů trojexponenciální rovnice lisování	26
4.4.5	Výpočet hodnot u záznamu síla dráha	27
4.4.6	Grafické zpracování dat	27
5	Výsledky	29
5.1	Seznam zkratk a vysvětlivky	29
5.2	Grafy	30
5.3	Tabulky	44
6	Diskuse.....	49
6.1	Hodnocení parametrů lisovací rovnice.....	49
6.1.1	Hodnocení parametrů a_1 , a_2 a a_3	49
6.1.2	Hodnocení parametrů $1/t_1$, $1/t_2$ a $1/t_3$	50
6.1.3	Hodnocení parametrů E_1 , E_2 , E_3 a E	51
6.2	Hodnocení parametrů záznamu síla-dráha	52
6.3	Hodnocení radiální pevnosti tablet.....	53
7	Závěry	54
8	Použitá literatura	56

1 Úvod

Tablety jsou jednou z nejrozšířenějších lékových forem. Jen těžko si dnes můžeme představit terapii bez použití této velice praktické lékové formy. Ne vždy je však jednoduché zpracovat účinnou látku do tablety. Při výrobě dochází k různým technologickým problémům. Zkoumáním lisovacího procesu se snažíme těmto problémům vyhnout s cílem vytvořit tabletu nejefektivněji s co možná nejlepšími vlastnostmi.

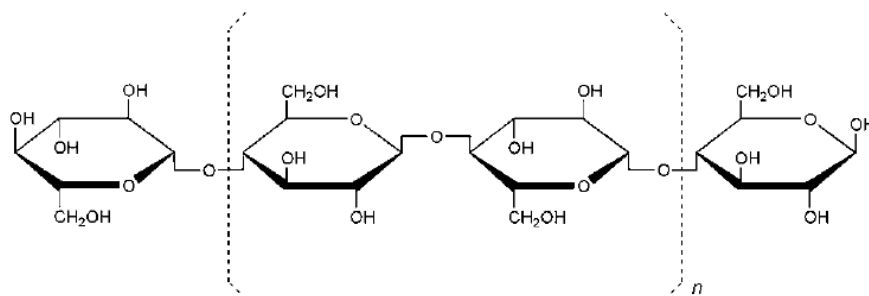
Tato diplomová práce se zabývá procesem lisování. Vlastní proces lisování se skládá z několika fází. První fáze je fáze předlisování, kdy se částice dostávají blíž k sobě díky vytlačování vzduchu z prostoru mezi nimi. Další fází je fáze elastické deformace, při které dochází k vytlačování vzduchu z intrapartikulárních prostorů. Dochází ke vtlačování jednotlivých povrchů. Třetí je fáze plastické deformace, kdy dochází k redukci tuhé látky bez pórů a k tvorbě vazeb mezi částicemi. Tento děj je nevratný. Dříve se předpokládalo, že jednotlivé fáze probíhají odděleně a postupně na sebe navazují. Dnešní teorie počítají s tím, že všechny fáze probíhají současně a postupně dosahují svých maxim, při určitých lisovacích tlacích. Ke studiu lisovacího procesu bylo vytvořeno několik metod, kterými se již dlouhodobě zabývají pracovníci katedry farmaceutické technologie. Některé z nich jsou popsány v teoretické části. V experimentální části této práce se pro popis lisovacího procesu konkrétně využívá trojexponenciální lisovací rovnice a metoda záznamu síla-dráha. Především je sledován vliv rychlosti lisování na průběh lisovacího procesu.

2 Teoretická část

2.1 Charakterizace surovin

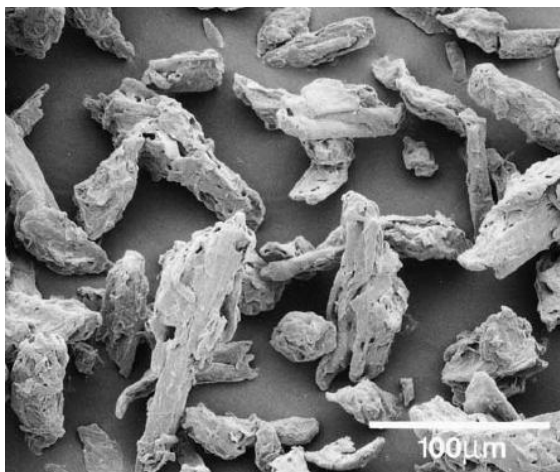
2.1.1 Mikrokrystalická celulóza

Z chemického hlediska je to polysacharid. Připravuje se hydrolýzou pomocí minerálních kyselin působením na alfa-celulosu. Ta se získává z rostlinného materiálu. Na obrázku č. 1 je znázorněna struktura polymerního řetězce mikrokrystalické celulózy.



Obrázek 1: Mikrokrystalická celulóza (strukturní vzorec)¹

Výsledný produkt se suší rozprašováním. Vznikají částice velmi pórovité s velkým povrchem, který vzniká nahodile shluknutím vláknitých mikrokrystalů (obrázek č. 2). Typická velikost částic je mezi 20-200 μm . Molekulová hmotnost je přibližně 3600. Je to bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek bez chuti a zápachu. Je mírně rozpustná v 5% hydroxidu sodném, prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických kyselin.²



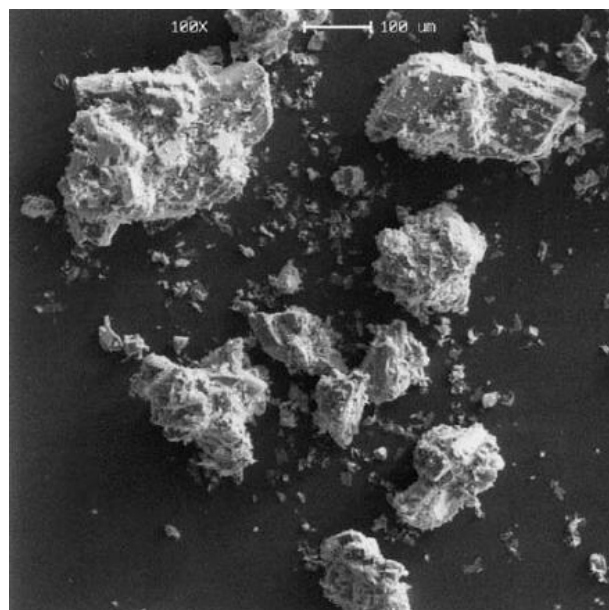
Obrázek 2: Shluky vláknitých mikrokrystalů, zvětšení 100x^{cit.1}

Mikrokrystalická celulóza je surovina široce používaná ve farmacii. Jedná se o velmi stálou, ale hygroskopickou látku. Proto se musí skladovat na suchém místě v dobře uzavřených obalech. Vykazuje inkompatibilitu se silnými oxidačními činidly. Primárně je využívána jako pojivo, dále jako plnivo a rozvolňovadlo. Je to látka vhodná jak na vlhkou granulaci, tak k přímému lisování. Svými vlastnostmi je velmi vhodná pro výrobu tablet. Další využití je například v kosmetice a potravinářství pod označením E460 (celulózy). Výhodou je neškodnost pro člověka po orálním podání. Nevstřebává se z trávicího traktu.

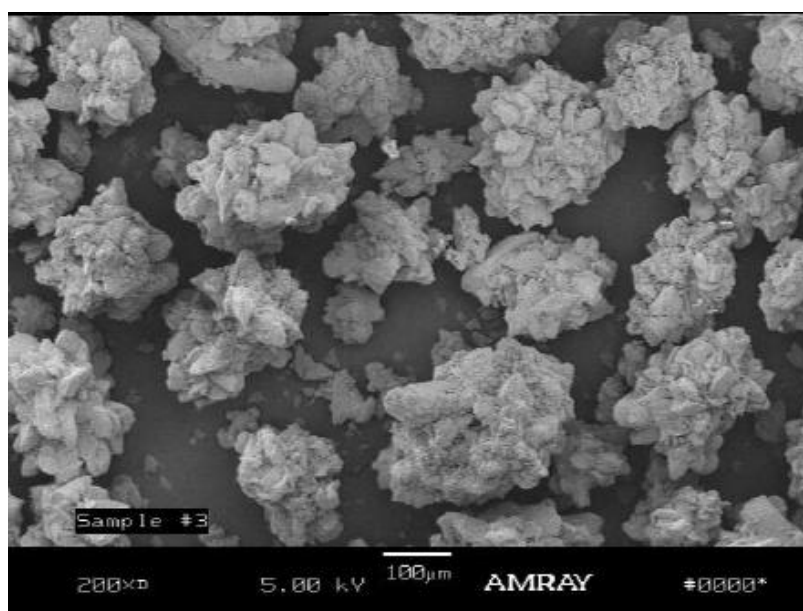
Na trhu je dostupná v různých variantách, které se mezi sebou liší velikostí částic a stupněm vlhkosti, které dodávají látce typické vlastnosti. Mikrokrystalická celulóza je známá pod několika obchodními názvy, jako je například Emcocel, Ceolus, Avicel a další. Pro tuto diplomovou práci byl použit Avicel[®] PH 102. Průměrná velikost částic je 100 μm a obsah vlhkosti je do 5 %. Avicel[®] PH je nejstarším typem mikrokrystalické celulózy.²

2.1.2 Hydrogenfosforečnan vápenatý

Je to netoxická látka bez chuti a zápachu. Vyskytuje se jako bílý prášek, nebo je v pevné krystalické formě. Dihydrát tvoří krystaly v jednoklonné krystalografické soustavě, na rozdíl od bezvodého, který je tvoří v trojklonné soustavě. Chemicky je to vápenatá sůl kyseliny fosforečné. Na obrázku č. 3 a 4 jsou vyfoceny pomocí elektronového mikroskopu obě dvě formy hydrogenfosforečnanu vápenatého.



Obrázek 3: Dihydrát fosforečnanu vápenatého, zvětšení 100x^{cit.1}



Obrázek 4: Bezvodý fosforečnan vápenatý, zvětšení 200x^{cit.1}

Většinou se vyskytuje ve formě dihydrátu, jehož chemický vzorec je $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Molekulová hmotnost tohoto dihydrátu je 172,09, bezvodého hydrogenfosforečnanu potom 136,06.¹ Hydrogenfosforečnan vápenatý je poměrně stálý při pokojové teplotě. Avšak za určitých podmínek může dojít ke ztrátě krystalické vody. Není hygroskopický a nemůže dojít k rehydrataci bezvodého hydrogenfosforečnanu za vzniku dihydrátu. Měl by být skladován v dobře uzavřených nádobách na suchém, chladném místě.

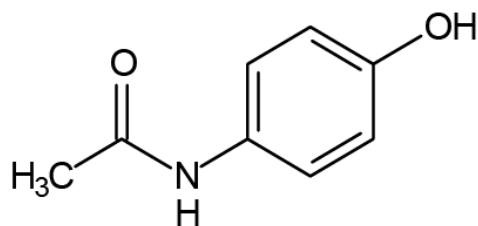
Vyrábí se obvykle reakcí velmi čisté kyseliny fosforečné s hydroxidem vápenatým, který se získává z vápence, ve vhodném stechiometrickém poměru ve vodné suspenzi. Následuje sušení při teplotě, která zajistí správnou hydrataci. Pokračuje se mletím na částice o vhodné velikosti. Další možností výroby je sprejové sušení.

Používá se jako zdroj vápníku, případně fosforu v potravních doplňcích, v potravinářství a pro jeho abrazivní účinky v zubních pastách a zubních čisticích prostředcích. Je netoxický, avšak při jeho vyšším příjmu může způsobit nevolnost. Jeho další využití je ve farmacii pro jeho dobré tokové a lisovací vlastnosti. Abrazivita je nežádoucí při procesu tabletování, proto je potřeba přidat kluznou látku. Nejčastěji se používá stearan hořečnatý nebo stearyl fumarát sodný.

Hydrogenfosforečnan vápenatý by neměl být použit pro formulaci tetracyklinových antibiotik. Obecně by neměl být používán s léčivými látkami, které jsou citlivé na alkalické pH.

2.1.3 Paracetamol

Paracetamol, také známý jako acetaminofen, je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, bez chuti a zápachu. Mírně rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v ethanolu 96%, velmi těžce rozpustný v dichlormethanu.³ Skladuje se v neprůhledných obalech pro ochranu před světlem. Jedná se o jednu z nejrozšířenějších látek, obsaženou v přípravcích, tlumících bolest a snižujících teplotu. Patří také mezi jedny z nejbezpečnějších léčivých látek, používaných jak u těch nejmenších pacientů, tak i v těhotenství a ve stáří. Je to léčivá látka šetrná ke gastrointestinálnímu traktu, vhodná pro pacienty užívající léky ovlivňující krevní srážlivost, astmatiky a další. Má účinky analgetické a antipyretické, chybí však účinek antiflogistický. Dávkuje se 10-15 mg na kilogram tělesné hmotnosti. Maximální denní dávkou jsou 4 gramy pro dospělé.



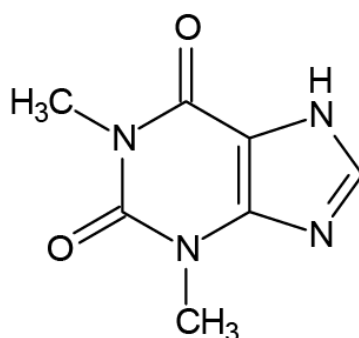
Obrázek 5: Strukturální vzorec paracetamolu³

Z chemického hlediska se jedná o amid (anilid). Struktura je znázorněna na obrázku č. 5. Systematický název je N-(4-hydroxyfenyl)acetamid. V organismu se paracetamol konjuguje s kyselinou glukuronovou a sírovou. Jako konjugát je vylučován ledvinami. Pokud však dojde k předávkování, vznikají i další meziproducty metabolismu, které jsou toxické. Tyto meziproducty reagují s SH skupinami glutationu, což vede k rychlému nedostatku SH skupin a játra tak ztrácejí svoji obranyschopnost. Následně může dojít k rychlému poškození jater. Proto je třeba dodržovat doporučená dávkování. Jako antidotum se při předávkování paracetamolem podává N-acetylcystein, který poskytne své SH skupiny. Důležité je pacienty upozorňovat na výskyt stejné účinné látky v různých přípravcích a z toho vyplývající riziko předávkování.

Je dobře známo, že paracetamol vykazuje špatnou stlačitelnost během lisování. Často vznikají málo pevné tablety s vysokou tendencí k víčkování. Proto je žádoucí vytvořit krystaly se zlepšenými lisovacími vlastnostmi, které jsou vhodné pro přímé lisování. Existuje několik krystalizačních postupů pro zlepšení vlastností paracetamolu. Příkladem může být krystalizace s polyvinylpyrrolidonem (PVP), kdy dochází k adsorpci PVP na povrch rostoucích krystalů.⁴

2.1.4 Theofylin

Theofylin (1,3-dimethylxantin) je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Je těžce rozpustný ve vodě a mírně rozpustný v ethanolu bezvodém. Rozpouští se v roztocích alkalických hydroxidů, v amoniaku a v minerálních kyselinách.³ Nejsou požadovány specifické podmínky uchovávání.



Obrázek 6: Strukturální vzorec theofylinu³

Systematický název je 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-2H-purin-2,6(1H)-dion. Je to látka chemicky a částečně i farmakologicky příbuzná kofeinu patřící do skupiny nazývané xantiny (2,6-dioxopuriny). Přirozeně se vyskytují v listech čajovníku. Xantinové alkaloidy mají komplexní účinky na organismus, a to především psychostimulační, vazodilatační, bronchodilatační, diuretické, antitrombotické či antiagregační. Jednotlivé xantiny se mezi sebou liší substituentem, který nahrazuje vodík na dusíku.

Mechanismus účinku spočívá v inhibici fosfodiesterasy nebo v antagonismu adenosinových receptorů. Zatímco u kofeinu převažuje jeho centrální psychostimulační účinek, u theofylinu převažuje jeho periferní bronchodilatační, vazodilatační a diuretický účinek.⁵ Ale i tak by měli být pacienti upozorněni na možný psychostimulační účinek theofylinu a to především pokud by měl být léčivý přípravek podáván v pozdějších hodinách.

Theofylin je léčivo s úzkým terapeutickým indexem a je indikován k symptomatické léčbě astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. V současné době se již používá v menší míře z důvodu častých nežádoucích účinků a nutnosti sledovat plazmatické hladiny při nedostatečném účinku nebo při výskytu nežádoucích účinků. Mezi nežádoucí účinky patří nevolnost, zvracení, epigastrické bolesti, průjem, bolesti hlavy, excitace, nespavost a tachykardie. Hladina theofylinu v plazmě může být zvýšena například při požití kávy nebo černého čaje z důvodu kompetice kofeinu v metabolismu.

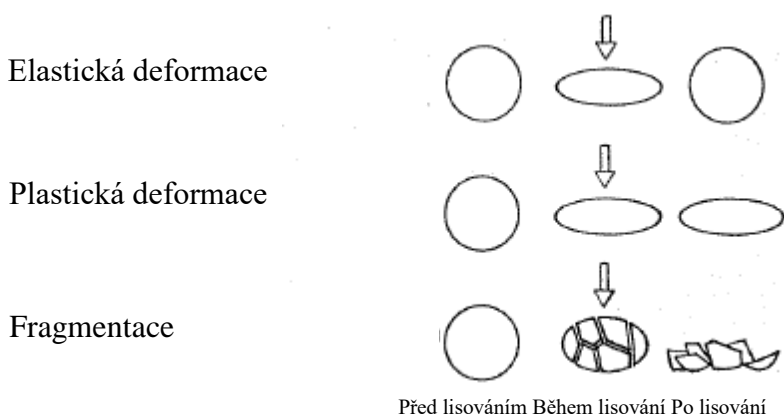
Theofylin se získává především chemickou syntézou, avšak může být získán i extrakcí z listů čajovníku.

Hadzović a spol. studovali chování bezvodého theofylinu a theofylinu monohydrátu při lisování. Závěrem výzkumu bylo, že u všech modifikací dochází při lisování především k plastické deformaci. Při nižších tlacích dochází k fragmentaci, která je následována plastickou deformací při vyšším lisovacím tlaku.⁶

2.2 Lisovací proces

Jednou z nejpoužívanějších lékových forem jsou tablety. Oblíbenost těchto forem je hlavně díky snadné aplikovatelnosti, umožnění řízeného uvolňování, dlouhé expiraci a podobně. Tablety se připravují lisováním částic nebo shluků částic v tabletovacím lisu, kdy vznikají pevné výlisky určitého tvaru. Dochází k působení lisovací síly pomocí lisovacích trnů na částice umístěné v matrici. Vlastní lisování tablet je složitý děj. Rozděluje se na fázi komprese a na fázi relaxace.

Komprese zahrnuje předlisování, elastickou deformaci a plastickou deformaci. Původně se myslelo, že jednotlivé děje na sebe postupně navazují při měnícím se lisovacím tlaku. Nově navržené metody vycházejí ze skutečnosti, že všechny tyto děje probíhají zároveň od nulového lisovacího tlaku a že při určitých tlacích dochází k jejich maximům.



Obrázek 7: Děje probíhající během lisování⁷

Lisovací proces zahrnuje redukci interpartikulárních pórů, která probíhá ve fázi předlisování. Dochází k vytlačování vzduchu z prostorů mezi částicemi a povrchy částic se tak dostávají do přímého kontaktu. Redukce intrapartikulárních pórů nastává ve fázi elastické deformace. Při tomto ději se vytlačuje vzduch z vnitřních pórů částic a jednotlivé povrchy se do sebe vtlačují. K redukci tuhé látky bez pórů dochází ve fázi plastické deformace. Probíhá fragmentace a vznikají vazby mezi molekulami nebo částicemi. Je to proces nevratný, na rozdíl od fáze elastické deformace, kdy se při snížení lisovacího tlaku látka vrací do původního stavu. Schéma dějů probíhající během lisování je znázorněno na obrázku č. 7.

Proces redukce intrapartikulárních pórů neprobíhá u látek krystalických. Neobsahují ve své struktuře „póry uvnitř částic“ na rozdíl od látek polymerních.

2.2.1 Příklad faktorů ovlivňujících průběh lisovacího procesu

2.2.1.1 Rychlost lisování

Rychlost lisování je jeden z faktorů ovlivňující průběh lisování a následnou kvalitu tablet. Bylo zjištěno, že se zvyšující se rychlostí lisování dochází k vyšší spotřebě energie nutné pro elastickou deformaci, fragmentaci a následnou tvorbu vazeb.⁸ Z práce Larhriba a Wellse vyplývá, že s rostoucí rychlostí lisování klesá radiální pevnost.⁹

2.2.1.2 Obsahová vlhkost

Dalším faktorem je vlhkost obsažená v tabletovině. U tabletoviny je výhodné dosáhnout tzv. optimální vlhkosti, která zlepšuje lisovatelnost a zároveň zvyšuje pevnost výlisků, jelikož může přispívat k tvorbě vodíkových můstků a pevných můstků.¹⁰ Vyšší obsah vlhkosti může být nežádoucí, protože může docházet ke snižování kontaktní plochy mezi částicemi a blokovat tvorbu vazeb mezi nimi. Nízký obsah vlhkosti může způsobit víčkování tablet.¹¹

2.2.1.3 Velikost matrice

Volba správné velikosti matrice je také jedním z faktorů ovlivňující samotný proces lisování a výslednou kvalitu tablet. Její velikost ovlivňuje také výsledný vzhled tablety. Při různé velikosti dochází ke změnám průměrů a výšek tablet, což má za následek i rozdílnou pevnost tablet. Při použití různých průměrů matrice je nutné upravit lisovací sílu tak, aby byl zachován lisovací tlak a pevnost tablet.¹²

2.2.1.4 Velikost a tvar částic

Velikost a tvar částic značně ovlivňují lisovací proces a výslednou kvalitu tablet. U některých látek dochází k výraznému ovlivnění pevnosti tablet.¹³ Dále dochází ke změně sypanosti materiálů, čímž se ovlivňuje i obsahová stejnoměrnost

tablet.¹⁴ Dalším poznatkem je to, že čím více jsou částice (jejich povrchy) nepravidelné, tím se zvyšuje specifický povrch částic a je větší příležitost k vytvoření vazeb.¹⁵

2.2.1.5 Typ použitého lisu

Typ použitého lisu může také ovlivňovat lisovací proces a naměřené hodnoty. Přesnost zaznamenání síly se může u jednotlivých typů mírně lišit. Většinou je však přesnost daná stanovenými normami. Některé typy mohou být méně odolné vůči rušivým vlivům.

2.2.1.6 Chování lisovaného materiálu

Použité materiály mohou mít různá chování během samotného procesu lisování. Materiály můžeme rozdělit na plastické a křehké.¹⁶ U plastických látek dochází převážně k plastickým deformacím, u křehkých hlavně k fragmentaci. Mezi látky plastické řadíme například theofylin a mikrokrystalickou celulózu, mezi křehké potom paracetamol a fosforečnan vápenatý.^{6,17}

2.2.1.7 Teplota

Během lisovacího procesu dochází ke změně teploty lisovaného materiálu. Některé termolabilní látky může takle změna teploty ovlivnit. Bylo zjištěno, že při lisování některých látek za vyšší teploty dochází k tvorbě pevnějších tablet.¹⁸

2.3 Hodnocení lisovacího procesu

2.3.1 Lisovací rovnice

Existuje mnoho nejrůznějších metod pro popis procesu lisování. Rovnice lisování vyjadřují závislost výšky, objemu nebo hustoty lisovaného materiálu na lisovacím tlaku.¹⁹ Tyto metody slouží především k charakterizaci lisovaného materiálu, ale také k popisu procesu samotného lisování. Mezi nejstarší lisovací rovnice patří rovnice podle Walkera.²⁰

$$\frac{V}{V_{max}} = -k_1 \log p + A_1 \quad (1)$$

Parametr V značí objem tabletoviny, V_{max} objem tabletoviny při maximálním lisovacím tlaku a nulové porositě tabletoviny, p lisovací tlak a k_1 , A_1 jsou parametry lisovací rovnice. Tato rovnice popisuje vztah mezi objemem lisovaného materiálu a lisovacím tlakem.

Další významná empirická rovnice je podle Heckela.²¹

$$\ln\left(\frac{V}{V - V_{max}}\right) = k_2 p + A_2 \quad (2)$$

Parametr A_2 charakterizuje fázi předlisování, k_2 je rychlostní konstanta vyjadřující rychlost redukce objemu tabletoviny ve fázi plastické deformace a je zároveň materiálovou konstantou lisovaného materiálu. Rovnice popisuje vztah mezi redukovaným objemem a lisovacím tlakem. Průběh závislosti změny objemu tabletoviny na lisovacím tlaku rozděluje proces postupně na fázi předlisování, fázi plastické deformace a na fázi dalšího zahušťování tabletoviny.¹⁹ Tato rovnice patří mezi jedny z nejpoužívanějších.

Více informací se dá získat z rovnice podle Coopera a Eatona. Je to dvojexponenciální rovnice. Slouží hlavně pro hodnocení keramických materiálů.²²

Za zmínku stojí také rovnice podle Kawakity, která se velmi dobře hodí pro látky lisované za nízkého tlaku a o velké pórovitosti.²³

Pro některé nedostatky lisovacích rovnic byla navržena rovnice trojexponenciální,¹⁹ která vznikla na půdě naší fakulty. Může vypadat na první pohled trochu složitě.

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{\frac{-1}{t_1 p}} + A_2 \cdot e^{\frac{-1}{t_2 p}} + A_3 \cdot e^{\frac{-1}{t_3 p}} + y_0 \quad (3)$$

Rovnice vyjadřuje poměr mezi objemem při tlaku p (V) a počátečním objemem při nulovém tlaku (V_0). Objemy jsou uvedeny v mm^3 . A_1 vyjadřuje objemovou redukci způsobenou přeskupováním částic. A_2 je objemová redukce způsobená elastickými deformacemi částic a A_3 je objemová redukce způsobená plastickými deformacemi. Parametr t_i , udávaný v MPa, charakterizuje rychlost objemové redukce příslušné fáze. Lisovací tlak vyjadřuje parametr p , udávaný opět v MPa. Parametr y_0 je maximální objemová redukce při nekonečném tlaku. Vyjadřuje neměnnou část objemu tabletoviny. Směrnice rychlosti objemové změny příslušné fáze zastává parametr $-1/t_i$ vyjádřený v MPa^{-1} .

Parametry A_1 , A_2 a A_3 se přepočítávají tak, aby byl jejich součet roven jedné. Po přepočtu se získají parametry a_1 , a_2 a a_3 , které hodnotí pouze část objemu materiálu, který se při lisování mění. Hodnota a_1 udává teoretickou maximální objemovou redukci způsobenou přeskupováním částic. Parametr a_2 je teoretická maximální redukce při elastických deformacích a a_3 je teoretická maximální redukce způsobená plastickými deformacemi. Přepočet vychází z rovnice uvedené níže.

$$a_i = \frac{A_i}{\sum_{i=1}^3 A_i} \quad (4)$$

Dále je možné počítat tzv. „půtlaky“, které vyjadřují tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci při daném procesu. Výpočet vychází z rovnice pro výpočet poločasu rozpadu.

$$p_{hi} = t_i \cdot \ln 2 \quad (5)$$

Parametr t_i vyjadřuje rychlost objemové redukce dané fáze.

Energetickou náročnost jednotlivých fází vyjadřuje parametr E_i .

$$E_i = V_0 \cdot a_i \cdot t_i \quad (6)$$

Rovnice se skládá z počátečního objemu V_0 , teoretické maximální objemové redukce dané fáze a_i a z rychlosti objemové redukce příslušné fáze t_i .

Celková energie lisovacího procesu v mJ se vypočítá z rovnice následující:

$$E_{\infty} = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i) \quad (7)$$

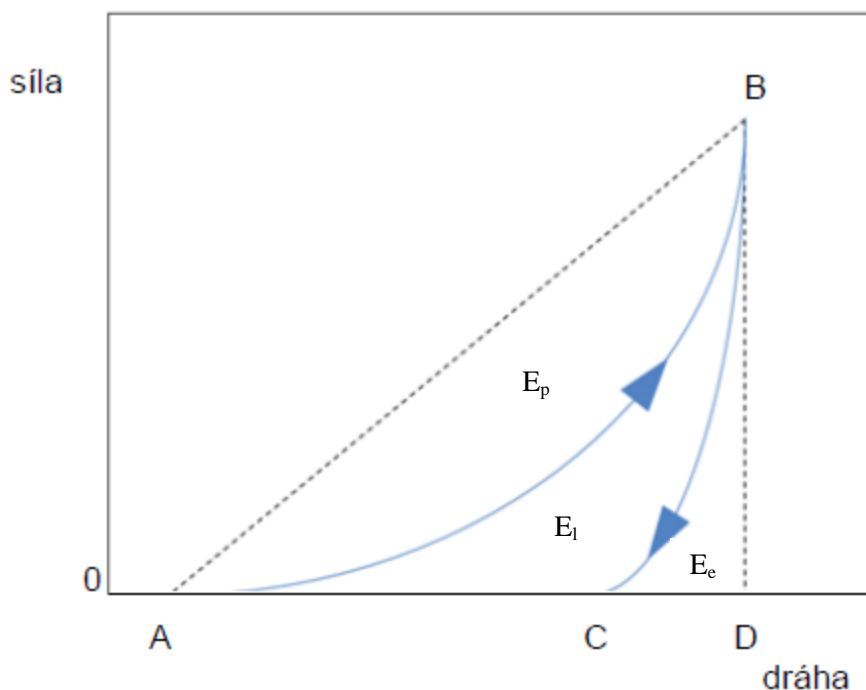
Parametr V_0 opět značí počáteční objem, a_i teoretickou maximální objemovou redukci jednotlivých procesů a t_i je parametrem charakterizujícím rychlost objemové redukce dané fáze.

Dále je možné zmínit rovnici pro výpočet procentuálního energetického podílu jednotlivých procesů, u které symboly znázorňují stejné parametry jako u rovnic předešlých.

$$R_i = \frac{a_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 a_i \cdot t_i} \cdot 100 \quad (8)$$

2.3.2 Záznam síla-dráha

Metoda záznamu síla-dráha poskytuje informaci o velikosti energie, která je nezbytná pro vylisování tablety. Dělí se na energii, která v tabletě zůstává a která se uvolňuje. Celková energie se tak dělí na energii plastickou a energii elastickou.²⁴ Pro tuto metodu se předem stanoví lisovací síla, při které se bude tabletovina lisovat. Horní lisovací trn postupuje matricí do dosažení této síly. Když čidlo zaznamená stanovenou sílu, dojde k odlehčení horního trnu a lisovací síla klesne na nulovou hodnotu.



Obrázek 8: Schéma záznamu síla dráha²⁵

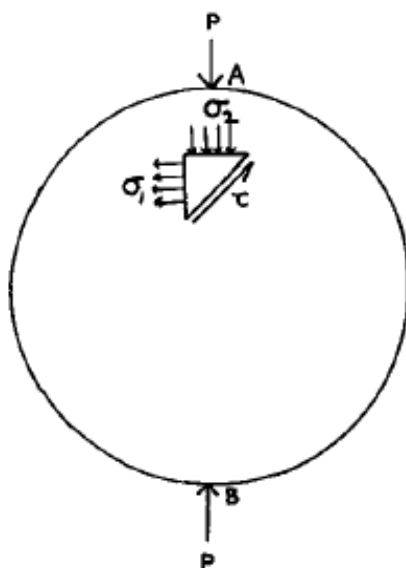
Tento proces, znázorněný na obrázku č. 8, se dá vyjádřit jako vztah mezi lisovací silou a dráhou trnu. Začíná se v bodě *A*, kdy dochází ke kompresi tabletoviny a pokračuje se až do bodu *B*, kdy se dosáhne požadované lisovací síly. V bodě *B* dojde k odlehčení trnu a lisovací síla klesá k nulovým hodnotám až do bodu *C*. Bod *B* se propojí přímkami s body *D* a *A*, tím se získají plochy vyjadřující energii v joulech. E_p vyjadřuje energii předlisování, která se spotřebovala třením mezi částicemi navzájem a třením mezi částicemi a stěnami matrice. energii fáze komprese vyjadřuje parametr E_{lis} . Tento parametr se skládá ze součtu energií E_l a E_e . E_l , označovaná jako plastická energie, vyjadřuje energii akumulovanou v tabletě po skončení lisování. E_e , označovaná jako elastická energie, vyjadřuje energii uvolněnou z tablety po skončení lisovacího procesu. Součtem všech tří energií se získá parametr E_{max} , který vyjadřuje celkovou energii spotřebovanou během lisovacího procesu.²⁶ Mezi další důležité parametry patří faktor elasticity FE a faktor plasticity FP . Tyto faktory udávají schopnost deformace daného materiálu v závislosti na lisovacím tlaku.²⁵ Všechny jmenované parametry jsou využívány ke studiu vlastností jednotlivých látek a jejich směsí. Metoda záznamu síla-dráha je

důležitá k vzájemnému porovnávání chování látek během lisování. Najít vhodnou látku nebo směs látek pro lisování je důležité zejména pro správné vlastnosti výsledného produktu lisování. Využití našla například při studiu vlivu kluzných látek. Mužíková, Neprašová a Faschingbauer porovnávali energetickou náročnost lisování za pomoci záznamu síla-dráha u aglomerovaného monohydrátu α -laktosy a bezvodé β -laktosy při přímém lisování.²⁷

2.3.3 Měření pevnosti tablet

Pevnost tablet je v lékopise definována jako odolnost proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety. Přístroj na měření pevnosti tablet se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, z nichž se jedna pohybuje směrem k druhé. Rovné a hladké povrchy čelistí jsou kolmé na směr pohybu. Tableta se umísťuje mezi čelisti s ohledem na tvar, dělicí rýhu a značení. Při každém měření se tablety orientují vždy stejně vzhledem ke směru působící síly. Zkouška se provede s deseti tabletami. Je důležité po každém měření z čelistí i z prostoru mezi nimi odstranit všechny zbytky předešlé tablety. Výsledky zkoušky se vyjadřují v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly v newtonech.³

Nejčastější způsob měření pevnosti se nazývá diametrální komprese. Na tabletu se působí pomocí pevných desek přes její průměr. Dochází k vyvinutí tahového stresového stavu, který způsobí prasknutí tablety. Získá se drtící síla, potřebná ke „zhroucení“ tablety. Z naměřených hodnot se počítá radiální pevnost. K výpočtu je třeba znát průměr tablety a její tloušťku. Stanovení pevnosti tablet pomocí diametrální komprese popisují ve své práci Fell a Newton.²⁸ Popisují také rozložení napětí v tabletě během komprese.



Obrázek 9: Rozložení napětí při diametrální kompresi²⁸

Obrázek č. 9 popisuje rozložení napětí při diametrální kompresi. P značí zatížení na místa označená A a B . σ_1 je symbol pro napětí v tahu, σ_2 potom pro tlakové napětí. τ je znakem pro smykové napětí. Tlakové a smykové napětí jsou minimální v centru, zároveň jsou nekonečně velké pod body působení. Napětí v tahu je konstantní téměř v celém průměru zatížení kromě míst blízkých bodu A a B . V těchto místech se ale výrazně snižuje tlakové a smykové napětí. Proto je hodnota maxima napětí v tahu konstantní v celém průměru zatížení. Pro výpočet se používá následující vzorec a hodnota odpovídá radiální pevnosti:²⁸

$$Rp = \frac{2F}{\pi Dt} \quad (9)$$

F [N] značí drtící sílu, D [mm] průměr tablety a t [mm] její tloušťku. Jednotkou radiální pevnosti je MPa.

Podle Návodů k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie je vhodná radiální pevnost tablet v rozmezí 0,56-1,12 MPa.²⁹ Podcizek ale ve své práci tvrdí, že prakticky vhodná radiální pevnost je v rozmezí až 1,5-2,5 MPa.³⁰ Tableta musí být dostatečně pevná pro její manipulaci, například při potahování, balení, skladování a taky pro samotnou aplikaci pacientem. Na druhou stranu musí mít tableta dostatečnou rozpavavost po její aplikaci do organismu pro následné

uvolnění léčivé látky. Mechanická odolnost je rozhodujícím faktorem kvality tablet. U tablet by nemělo docházet k oděru a neměly by se lámat. Hodnocení pevnosti je nepostradatelné při vývoji a výrobě tablet a je to výborný nástroj pro kontrolu kvality.

3 Cíle práce

Ke studiu lisovacího procesu bylo vytvořeno několik metod, kterými se již dlouhodobě zabývají pracovníci katedry farmaceutické technologie. Jednou z těchto metod je trojexponenciální rovnice lisování, která byla dříve vyvinuta na katedře farmaceutické technologie. Tato trojexponenciální rovnice byla mnohokrát využita k hodnocení a porovnávání lisovaných látek, hodnocení směsí účinných látek, plniv a kluzných látek, případně k řešení technologických problémů výroby tablet. Vždy ale byla využívána s nastavením lisovacího procesu tak, jak ho definoval její autor doc. RNDr. Milan Řehula, CSc. Zatím však nikdo nehodnotil další faktory, které mohou ovlivňovat průběh lisovacího procesu jako například lisovací rychlost.

Tato práce je zaměřena na hodnocení lisovacího procesu pomocí trojexponenciální rovnice lisování. Především je zaměřena na ovlivnění průběhu lisovacího procesu měnící se lisovací rychlostí. Výsledky této práce by měly pomoci v hodnocení použitelnosti tohoto matematického modelu při popisu lisovacího procesu za různých nastavení lisovacího procesu nebo při použití různých tabletovacích zařízení. Dále je hodnocen vliv lisovací rychlosti na parametry záznamu síla-dráha a na radiální pevnost tablet. Toto hodnocení je prováděno na dvou plnivech a dvou modelových léčivech.

Cílem této práce je u použitých látek:

- popsat a porovnat průběh lisovacího procesu
- charakterizovat změny v průběhu lisovacího procesu způsobené změnou lisovací rychlosti pomocí parametrů lisovací rovnice a záznamu síla-dráha
- popsat vliv lisovací rychlosti na radiální pevnost tablet
- celkově porovnat míru ovlivnění lisovacího procesu změnou lisovací rychlosti

4 Experimentální část

4.1 Použité suroviny

4.1.1 Mikrokrytalická celuloza AVICEL PH102

Šarže: C1307086

Výrobce: FMC Biopolymer, Belgie

4.1.2 Theofylin THEOPHYLLINUM

Šarže: TAM/10071

Výrobce: Dr. Kulich Pharma, s.r.o. Hradec Králové, Česká republika

4.1.3 Paracetamol PARACETAMOLUM

Šarže: 0611195RR

Výrobce: Dr. Kulich Pharma, s.r.o. Hradec Králové, Česká republika

4.1.4 Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát DI-CAFOS D160

Šarže: MV5030

Výrobce: Budenheim, Německo

4.2 Použité přístroje

4.2.1 Lisovací přípravek

Výrobce: Adamus HT, Machine factory group, Polsko

Skládá se z vlastní matrice, která se dá měnit dle zvolené velikosti tablet. Pro tuto práci byla použita matrice 13 mm. Dále se skládá z horního většího a spodního menšího trnu, který se zajišťuje čepem proti vypadnutí. Celá tato souprava je vyrobena ze speciální vysokopevnostní oceli.



Obrázek 10: Lisovací přípravek s popisem

4.2.2 Analytická váha HR120

Výrobce: A&D Company, Japonsko

Váha použitá k navažování jednotlivých látek na hmotnost 0,500 g pro přímé lisování tablet.

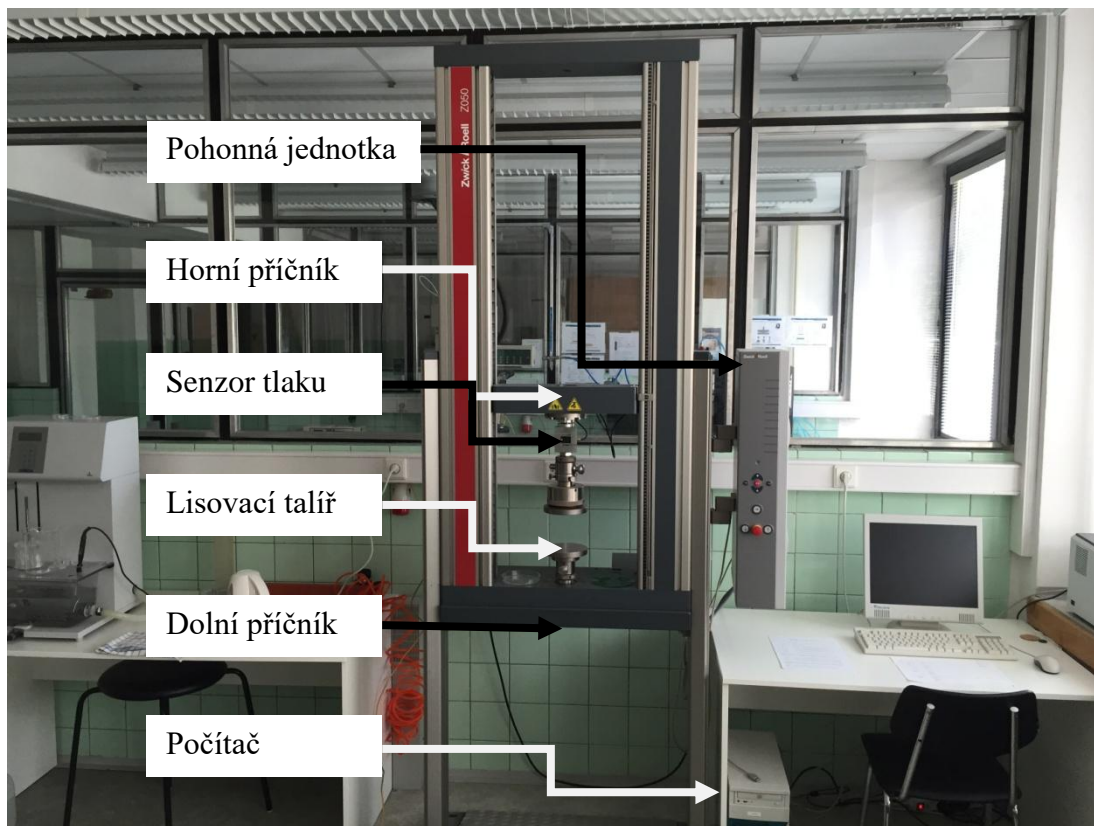
4.2.3 Přístroj pro měření pevnosti tablet Schleuniger Tablet Tester 8M

Výrobce: DR. SCHLEUNIGER® PHARMATRON, Švýcarsko

Tímto přístrojem se měřila drtící síla potřebná k rozdrčení tablety, průměr tablet a jejich výška. Z naměřených parametrů se vypočítala radiální pevnost.

4.2.4 Trhací lis Zwick/Roell T1 FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH & Co. KG



Obrázek 11: Trhací lis a jeho popis

Na obrázku č. 11 je vyfotografovaný trhací lis Zwick/Roell T1 FRO 50. Skládá se z pohonné jednotky uložené po pravé straně zařízení, kde se nachází také ovládací prvky. Díky této pohonné jednotce dochází k pohybu horního příčníku směrem k dolnímu, tím dochází k vyvíjení tlaku na lisovací trn uložený v lisovacím přípravku. Lisovací přípravek se pokládá na lisovací talíř. Přístroj má zabudovaný senzor tlaku pro jeho měření během lisování. Pro záznam dat je celý přístroj napojený na počítač.

4.3 Použitý software

K získání základních dat popisujících lisovací proces byl použit řídicí software trhacího lisu TestXpert v9.01 (Zwick/Roell, Německo). TestXpert je testovací software ovládající trhací lis, který je v provozu od poloviny roku 1996. Nahrazuje starší složitější ovládání a zároveň zvyšuje efektivitu měření. Umožňuje lépe nakládat se získanými daty, ať už se to týká ukládání, zpracování nebo zobrazení. Splňuje požadavky normy ISO 9000ff a další standardy kvality. Obsahuje funkci nápovědy pro případ, že uživatel potřebuje radu. V současné době existuje již druhá generace softwaru.

Pro zjištění a výpočet parametrů lisovací rovnice byl použit program Origin v7.5 (Originlab Corporation, USA). Origin je speciální počítačový program pro analýzu dat a tvorbu interaktivních grafů. Software nabízí snadno použitelné rozhraní pro začátečníky, ale zároveň poskytuje mnoho možností pro pokročilé uživatele. Existuje několik verzí programu lišící se stářím.

Data byla následně statisticky hodnocena v programu QC Expert v3.3 (TriloByte Statistical Software, Česká Republika). QC Expert je interaktivní statistický systém pro analýzu dat off-line, určený pro všechna pracoviště, kde je třeba vyhodnocovat provozní, laboratorní, nebo ekonomická data. Software zahrnuje pečlivě vybrané statistické metody vyžadované jak normami a předpisy ISO 9000, 14000, QS 9000, VDA 6.X a metodikami TQM, tak i praktickými specifickými potřebami, které jmenovanými normami obvykle nejsou řešeny. Tento software je součástí komplexní metodiky zpracování dat metodou Six Sigma. Použité statistické techniky jsou zvoleny tak, aby pokryly celou problematiku ve standardních situacích i při porušení základních předpokladů o datech jako je normalita, homogenita, nebo nezávislost.^{31,34}

4.4 Pracovní postupy

4.4.1 Navažování

Ze zásobní lahve se za pomoci lžičky nabral nadbytek testované látky. Lehkým poklepem na lžičku pomocí ukazováčku se požadované množství odsypalo na lékárenskou kartu. Karty se pokládaly na táč pro rychlejší a snadnější přesun k lisovacímu zařízení.

Na analytických vahách bylo naváženo 20 vzorků (obrázek č. 12) od každé látky pro jednotlivou rychlost lisování pro sledování parametrů lisovací rovnice a následně 20 vzorků od každé látky pro jednotlivou rychlost lisování pro záznam síla-dráha. Navážka byla o hmotnosti $0,500 \text{ g} \pm 0,0005 \text{ g}$.



Obrázek 12: Navážené vzorky na lékárenských kartách

4.4.2 Lisování tablet / příprava tablet

Každá látka se lisovala při pěti různých rychlostech pro sledování parametrů lisovací rovnice. Rychlosti lisování byly použity následující: 0,1 mm/s; 0,25 mm/s; 0,5 mm/s; 1 mm/s a 2 mm/s. Každá testovaná látka se při jedné rychlosti lisovala 20x. Matrice byla použita o velikosti 13 mm. Nastavení přístroje pro metodu měření absolutní dráha bylo následující: standardní síla zatížení 42 kN, standardní síla při odlehčení 2 N a definované síly pro zatížení 2, 50, 100, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 22000, 24000, 26000, 28000, 30000, 32000, 34000, 36000, 38000, 40000 N.

Z lékárenské karty se za pomoci štětečku kvantitativně přenesl navážený obsah do lisovacího přípravku (obrázek č. 13), ve kterém byl již zajištěný spodní trn. Poté se obsah opatrně sklepl a do matrice se vložil horní trn. Lisovací přípravek se vložil na lisovací talíř a vlastní proces lisování se spustil na počítači v programu TestXpert v9.01.

Při stejných rychlostech byly všechny zkoumané látky opět lisovány 20x pro záznam síla-dráha. Pro tuto metodu bylo nastaveno zatížení 5 kN a odlehčení 2 N.



Obrázek 13: Přesun naváženého vzorku do matrice

4.4.3 Měření pevnosti tablet / výpočet radiální pevnosti

Pro měření pevnosti se použilo 20 tablet od každé rychlosti lisování pro jednotlivou testovanou látku. Měření probíhalo po 24 hodinách od doby lisování. Tento čas je potřebný pro uvolnění elastických sil v tabletě po vylisování.³² Testovaná tableta se položila na stojato mezi dvě čelisti, tak aby se plocha tablety opírala o jednu z čelistí. Nejdříve došlo ke změření výšky tablety a to tak, že čelisti velmi lehce sevřely tabletu. Poté se tableta položila plochou dolů a stejným principem došlo ke změření průměru tablety. Následně došlo za pomoci čelistí k sevření tablety a jejímu rozdrcení. Rozdrcená tableta se štětečkem odstranila z měřicího přístroje do odpadní nádoby. Údaje výšek a průměrů byly použity pro výpočet radiální pevnosti, stejně jako síla potřebná k rozrušení tablety, tzv. „drtící síla“.

Pro výpočet radiální pevnosti byl použit vzorec zavedený Fellem a Newtonem:²⁸

$$Rp = \frac{2F}{\pi Dt} \quad (9)$$

Radiální pevnost se udává v MPa. Rovnice se skládá z drtící síly F [N], při které dojde k rozrušení tablety. Dále z průměru tablety D [mm] a tloušťky t [mm]. Je to často používaná rovnice při vývoji nových tablet nebo výrobních procesů a kontrole kvality.³³

4.4.4 Výpočet parametrů trojexponenciální rovnice lisování

Proces lisování byl hodnocen pomocí parametrů lisovací rovnice. Obecně popisuje závislost objemové redukce na lisovacím tlaku.

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{\frac{-1}{t_1}p} + A_2 \cdot e^{\frac{-1}{t_2}p} + A_3 \cdot e^{\frac{-1}{t_3}p} + y_0 \quad (3)$$

Po provedení měření se parametry A_1 , A_2 a A_3 přepočítaly tak, aby byl jejich součet roven jedné. K tomuto se využil vzorec následující.

$$a_i = \frac{A_i}{\sum_{i=1}^3 A_i} \quad (4)$$

Po přepočtu se získaly parametry a_1 , a_2 a a_3 , které hodnotí pouze část objemu materiálu, který se při lisování mění.

K výpočtu energií jednotlivých fází byl použit vzorec:

$$E_i = V_0 \cdot a_i \cdot t_i \quad (6)$$

Pro výpočet celkové energetické náročnosti děje bylo využito následujícího vztahu:

$$E = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i) \quad (7)$$

Podrobnější informace k uvedeným rovnicím se nacházejí v teoretické části této práce.

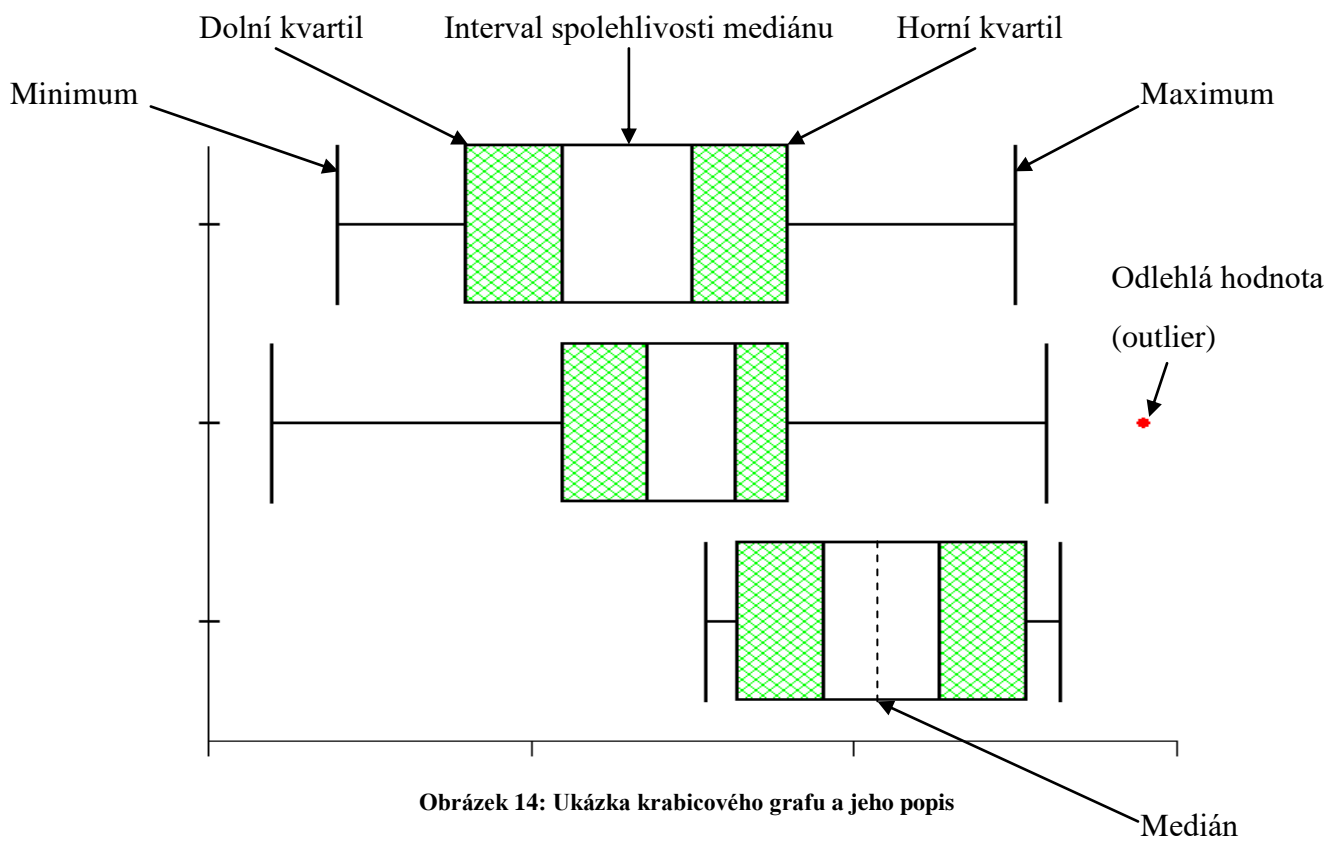
4.4.5 Výpočet hodnot u záznamu síla dráha

Po naměření byly potřebné hodnoty zaznamenané v programu TestXpert v9.01 zkopírovány do programu Microsoft Office Excel. Z těchto údajů se vypočítaly průměry a směrodatné odchylky energií E_p , E_l a E_e u jednotlivých materiálů měřených při pěti rychlostech lisování. Vypočtené hodnoty byly uspořádány do přehledné tabulky.

4.4.6 Grafické zpracování dat

Při zpracování této diplomové práce bylo využito, pro lepší vizualizaci výsledků, zpracování dat pomocí krabicových grafů neboli boxplotů. Krabicové grafy mohou být vykresleny vodorovně nebo svisle. Numerická data jsou znázorněna pomocí kvartilů. Střední část diagramu je ohraničena prvním (dolním) a třetím (horním) kvantilem. Mezi nimi se nachází druhý kvartil vymezuující medián, tzv. interval spolehlivosti mediánu. Medián leží uprostřed tohoto intervalu a je to hodnota rozdělující řadu vzestupně seřazených výsledků na dvě stejně početné poloviny, neudává tedy průměrnou hodnotu. Krabicové grafy mohou také obsahovat linie vycházející ze střední části grafu. Těmto liniím se taky někdy říká vousy. Vyjadřují variabilitu dat a zároveň vyznačují maxima a minima. Rozteče mezi jednotlivými prvky vyjadřují rozptyl dat. Jako jednotlivé body se znázorňují odlehlé hodnoty nazývané taky jako outliery, které se někdy v grafech neuvádějí.

Statistická významnost se hodnotí polohou intervalů spolehlivosti mediánu (překryvem bílých částí grafů). Pokud dochází k překrývání těchto částí grafů, tak není statisticky významný rozdíl a naopak.³⁴ Například na obrázku č. 14 je ukázka tří krabicových grafů. U prvních dvou grafů není statisticky významný rozdíl, ale mezi prvním a třetím, druhým a třetím grafem již statisticky významný rozdíl je.



Obrázek 14: Ukázka krabicového grafu a jeho popis

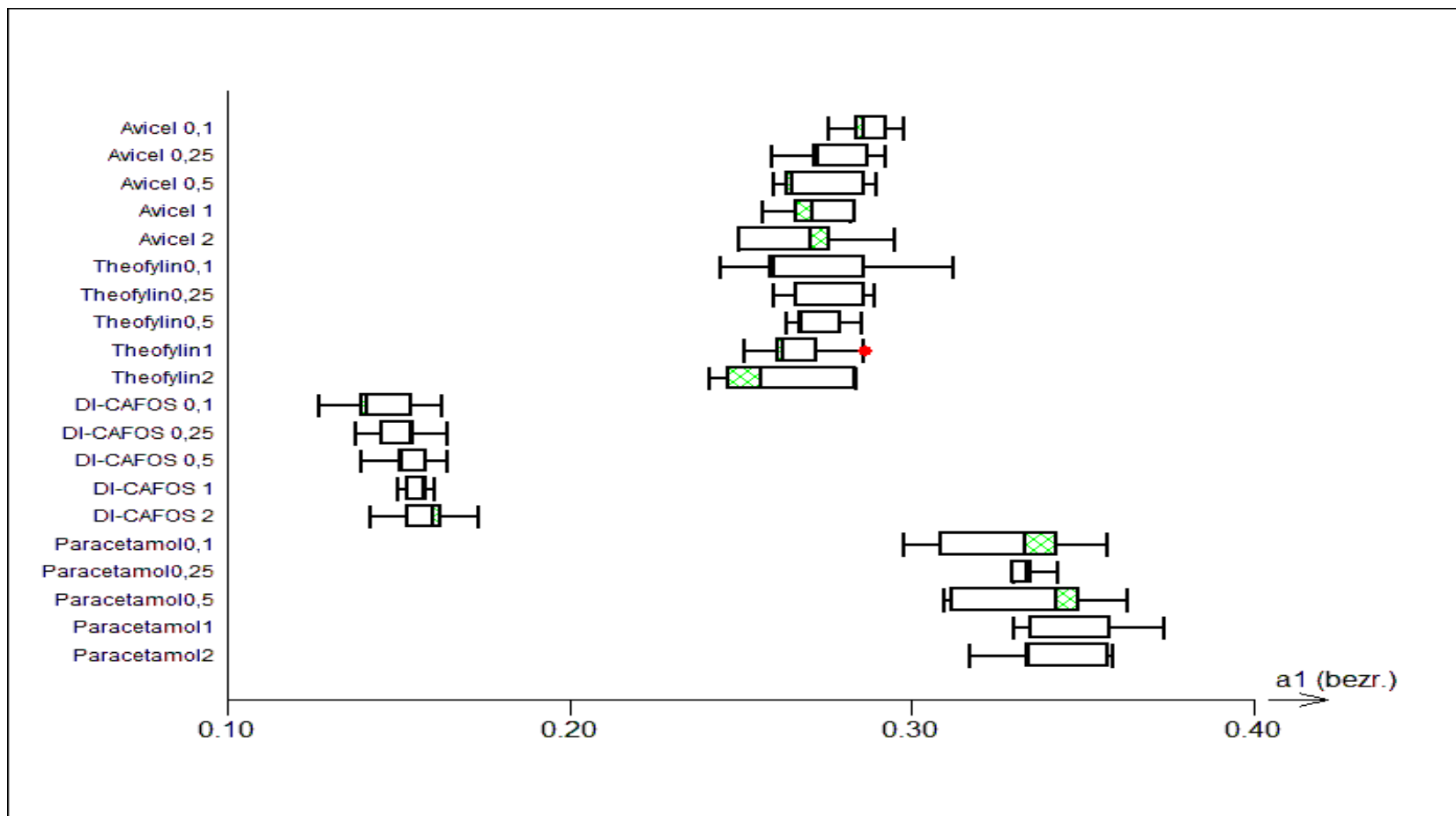
5 Výsledky

5.1 Seznam zkratek a vysvětlivky

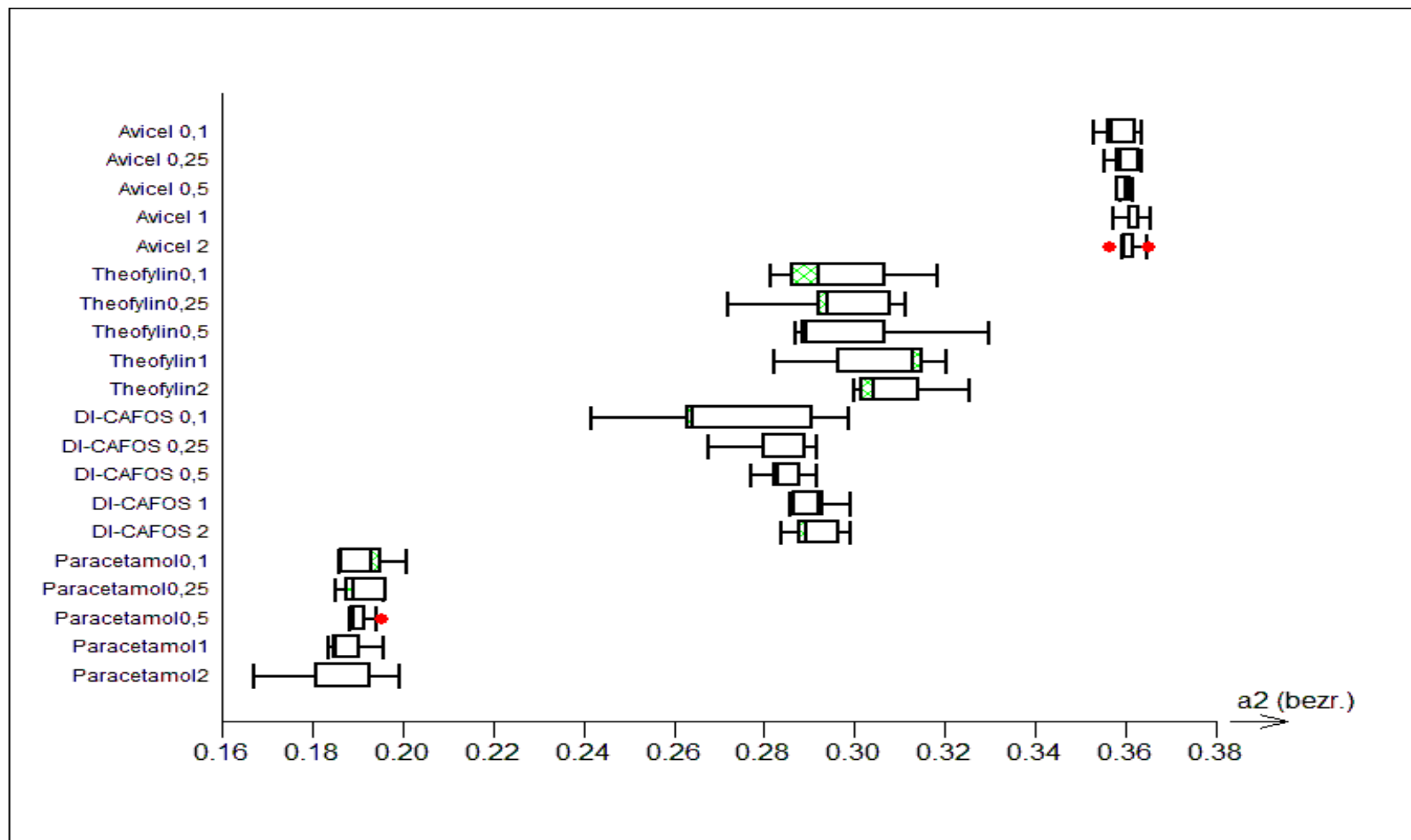
a₁	teoretická maximální objemová redukce tabletoviny ve fázi předlisování
a₂	teoretická maximální objemová redukce ve fázi elastické deformace
a₃	teoretická maximální objemová redukce ve fázi plastické deformace
E	energie lisovacího procesu [J]
E₁	energie spotřebovaná ve fázi předlisování [J]
E₂	energie spotřebovaná ve fázi elastické deformace [J]
E₃	energie spotřebovaná ve fázi plastické deformace [J]
E_p	energie předlisování [J]
E_l	energie plastická (energie akumulovaná v tabletě po skončení lisování) [J]
E_e	energie elastická (energie uvolněná z tablety po skončení lisování) [J]
∅	průměr
RP	radiální pevnost [MPa]
s	směrodatná odchylka
1/t₁	rychlostní konstanta a1 [MPa ⁻¹]
1/t₂	rychlostní konstanta a2 [MPa ⁻¹]
1/t₃	rychlostní konstanta a3 [MPa ⁻¹]
V₀	počáteční objem [mm ³]
---	pevnost tablet byla tak nízká, že přístroj nezaznamenal drtící sílu

5.2 Grafy

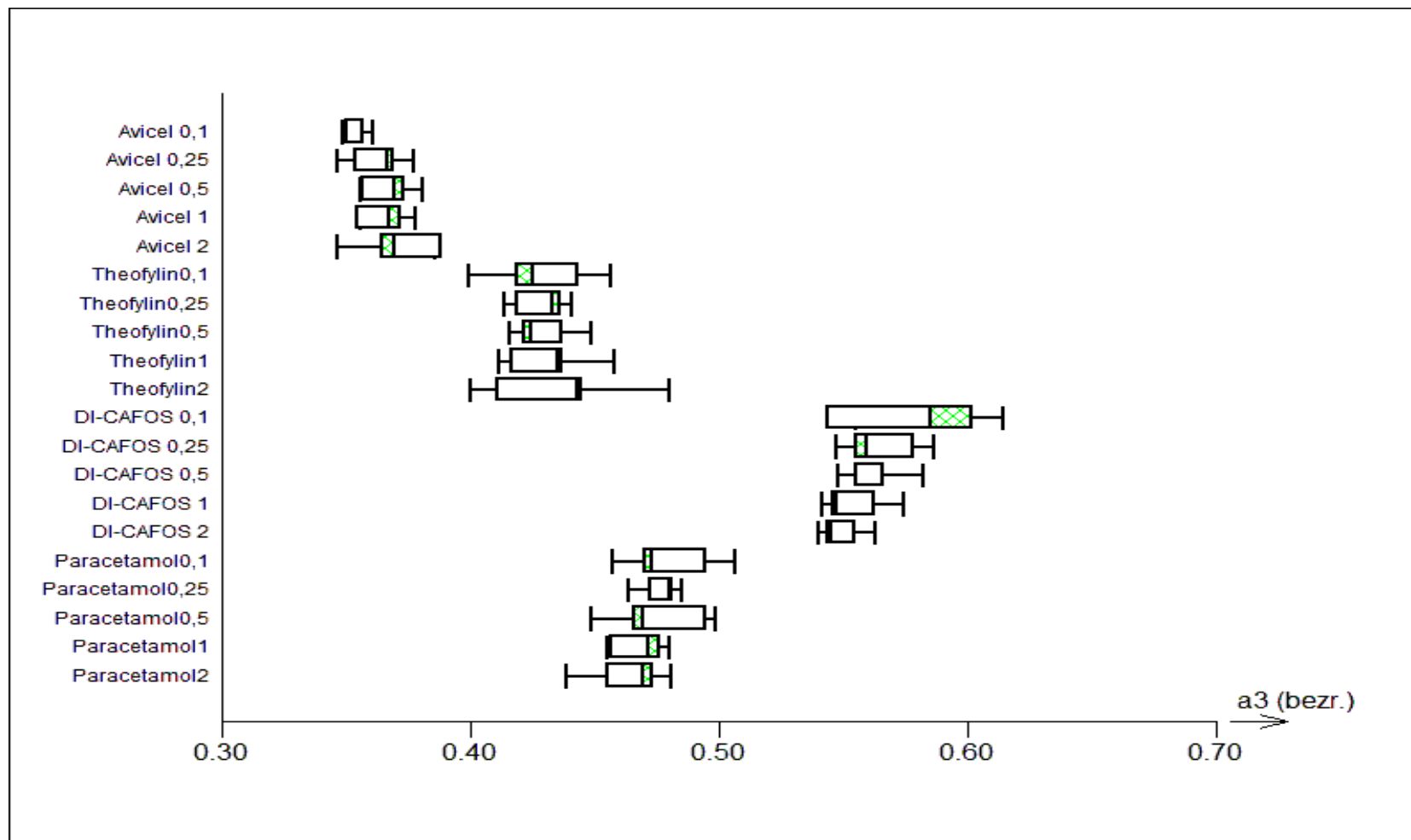
Graf 1: Srovnání hodnot parametru a_1 jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



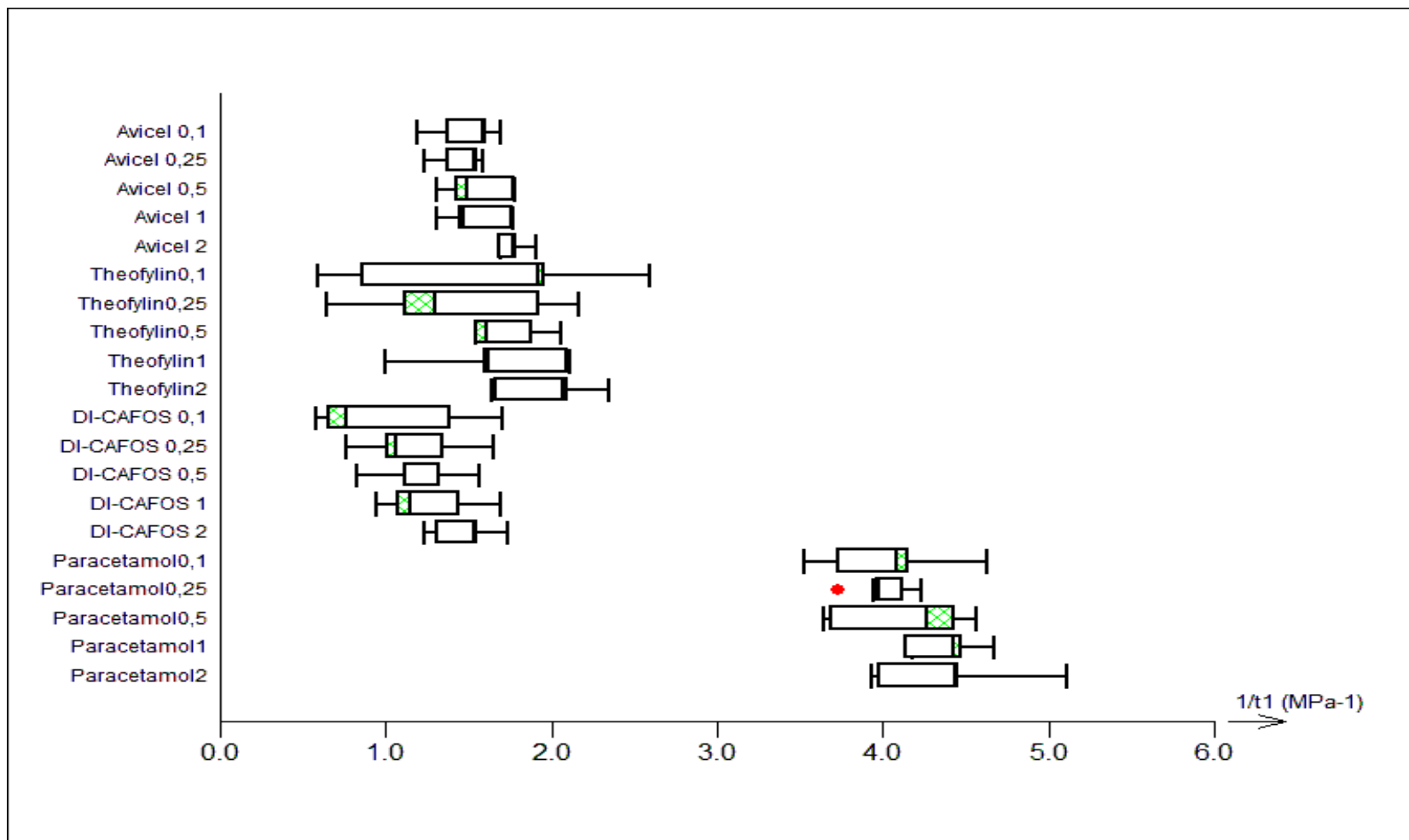
Graf 2: Srovnání hodnot parametru a_2 jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



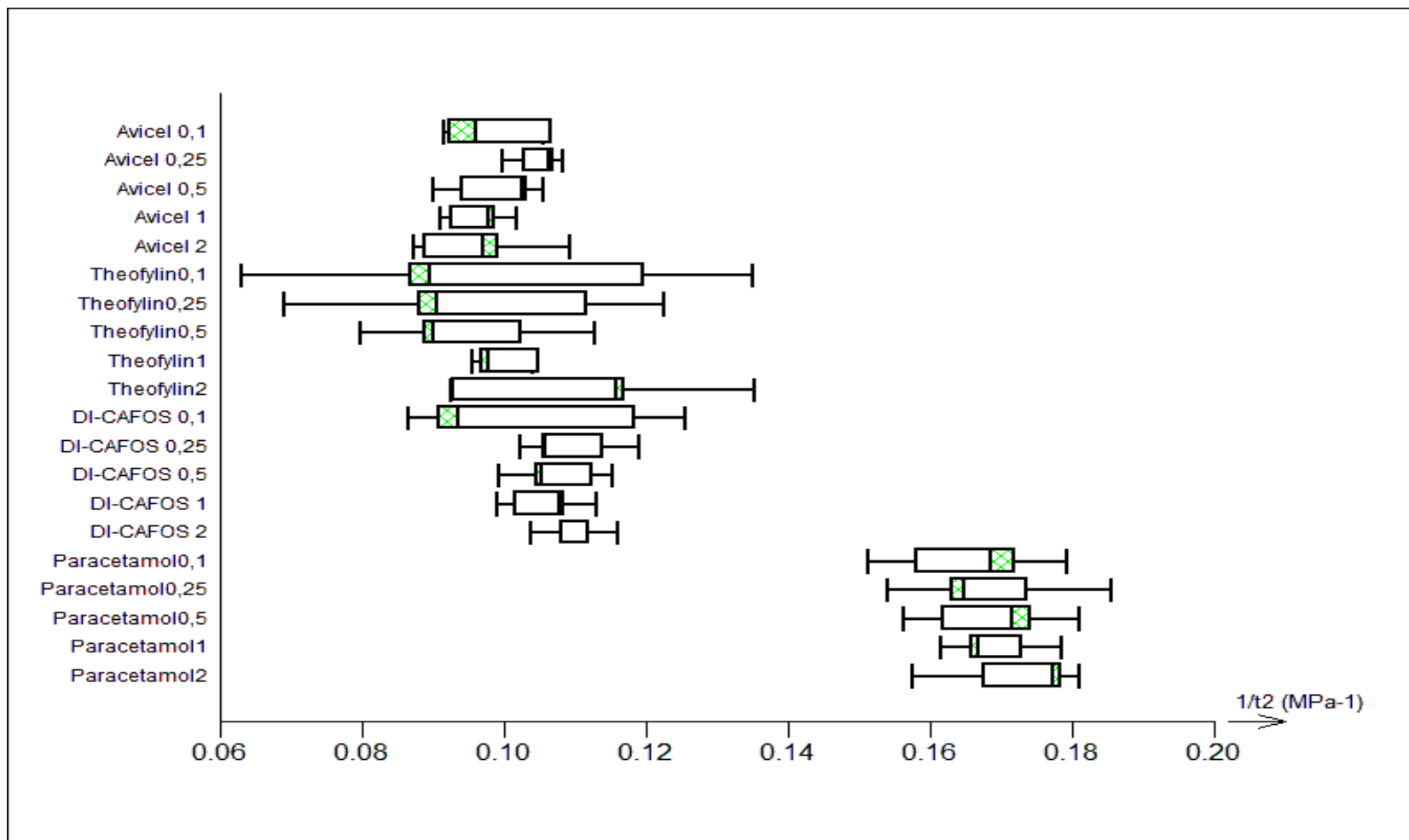
Graf 3: Srovnání hodnot parametru a_3 jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



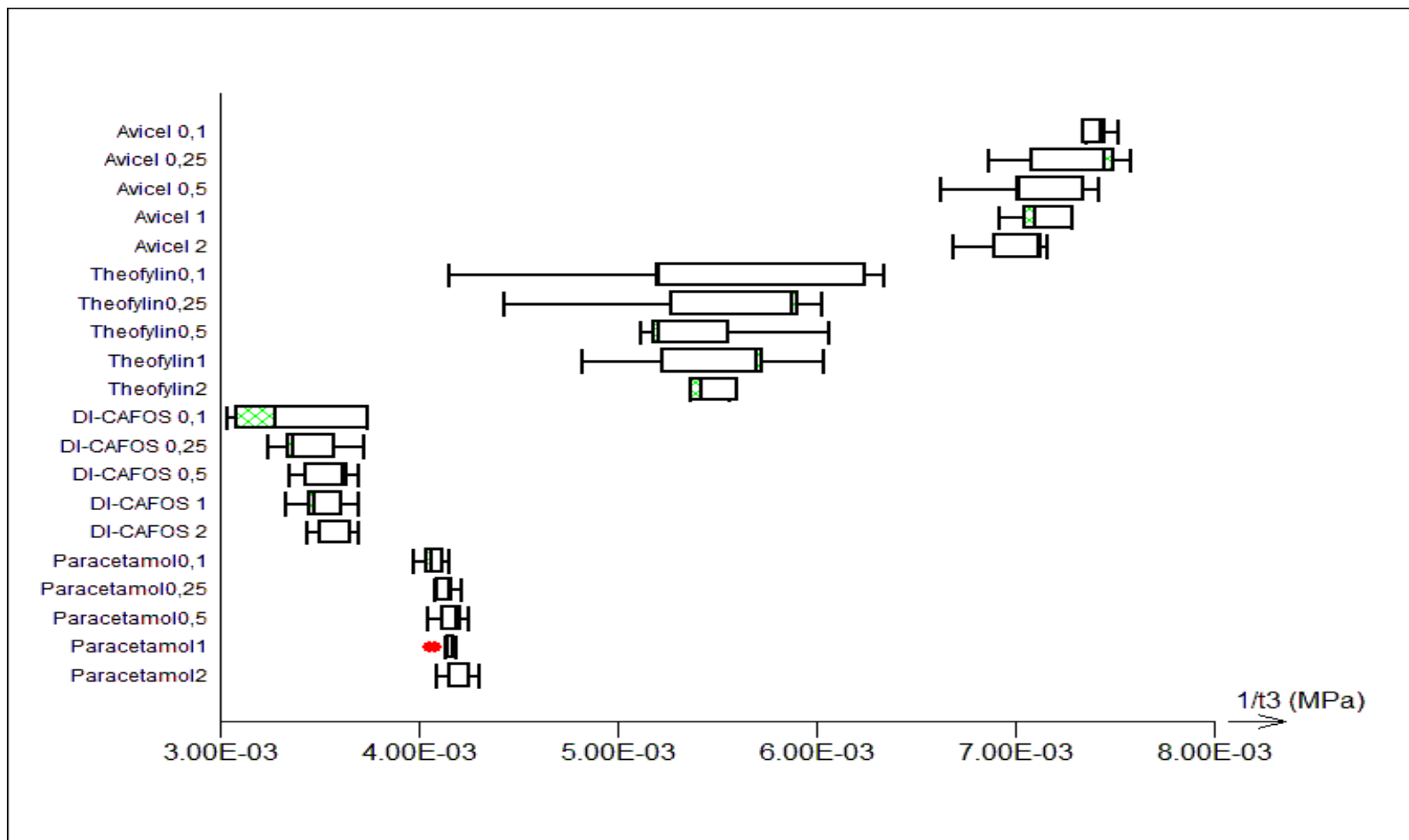
Graf 4: Srovnání hodnot parametru $1/t_1$ jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



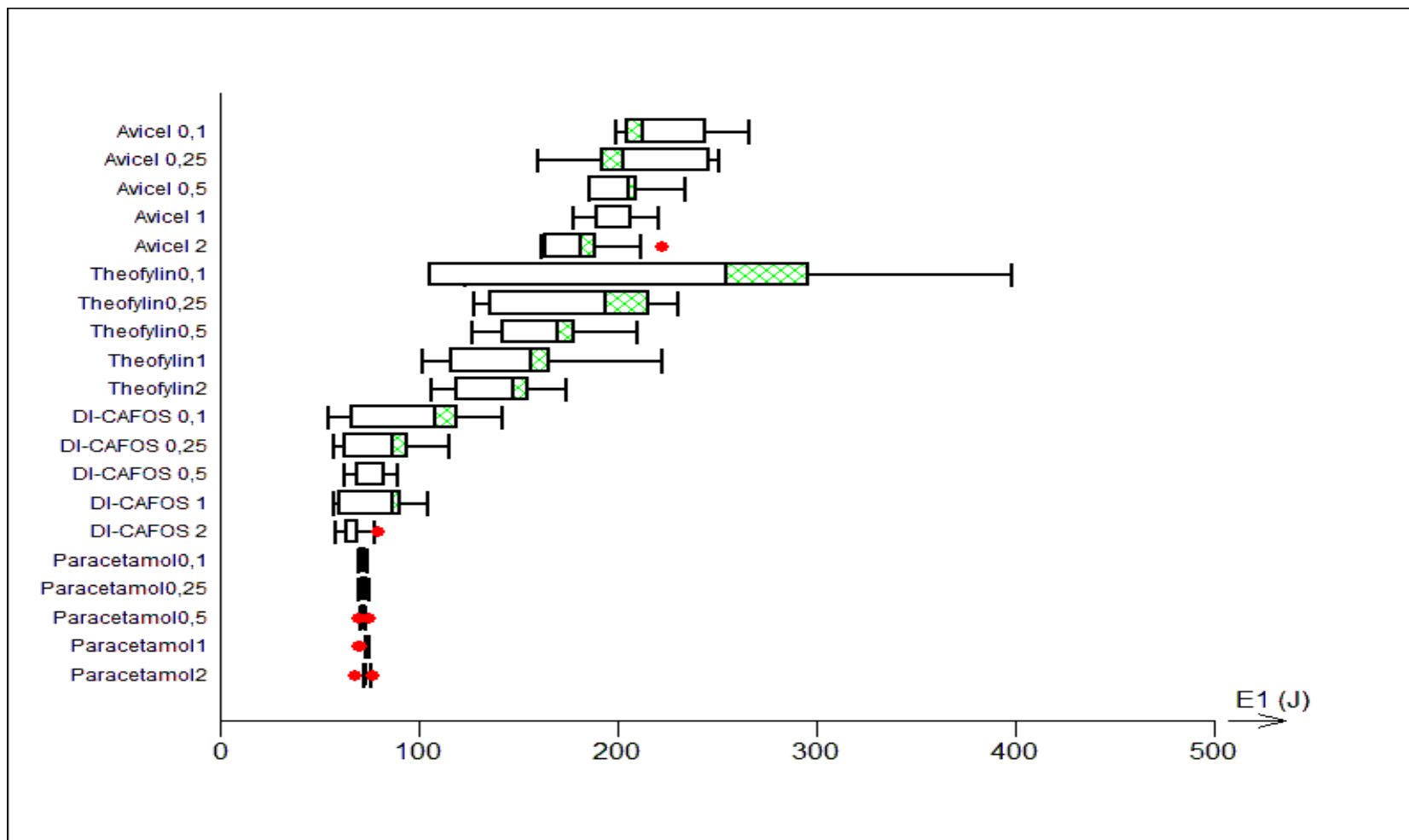
Graf 5: Srovnání hodnot parametru $1/t_2$ jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



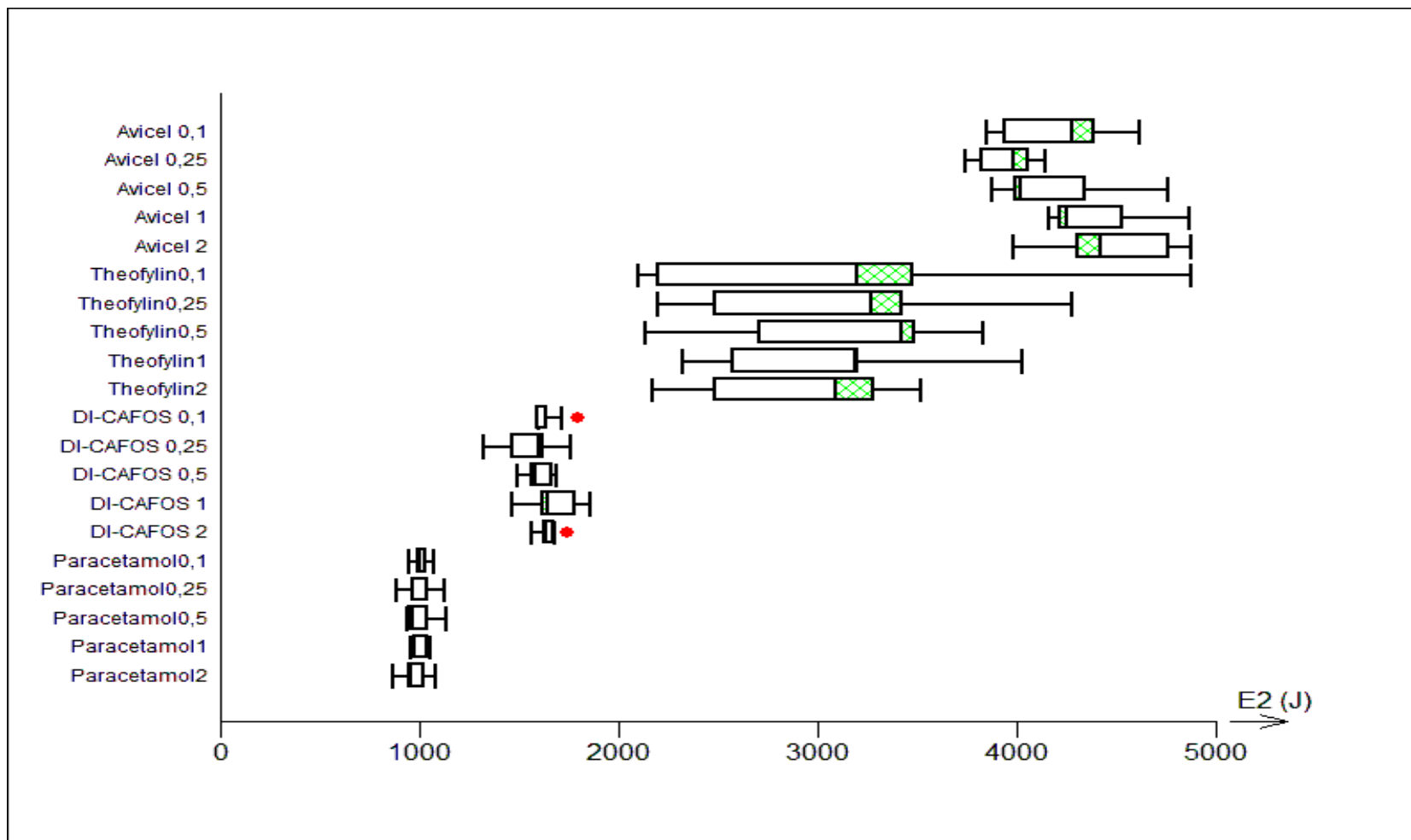
Graf 6: Srovnání hodnot parametru $1/t_3$ jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



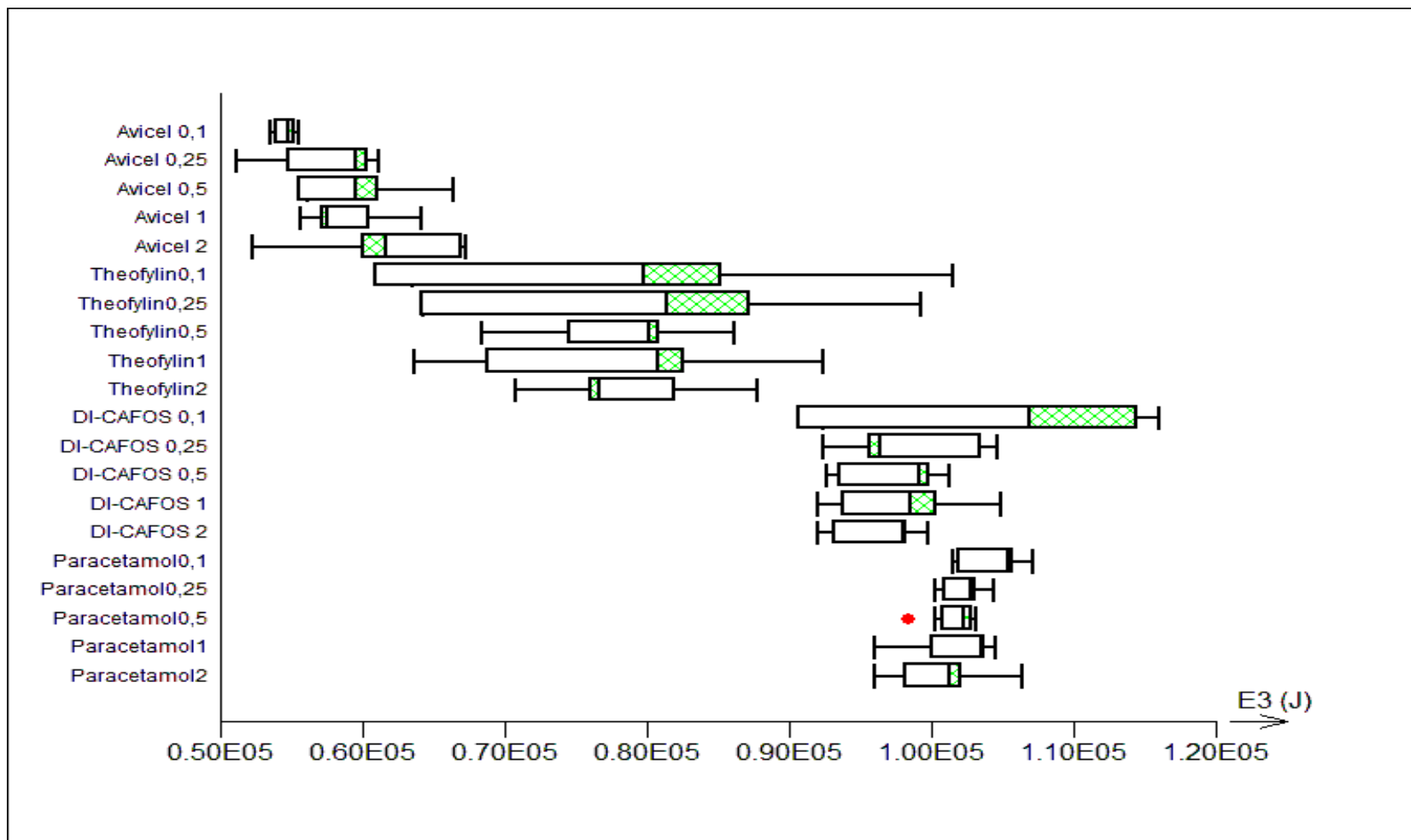
Graf 7: Srovnání hodnot parametru E_1 jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



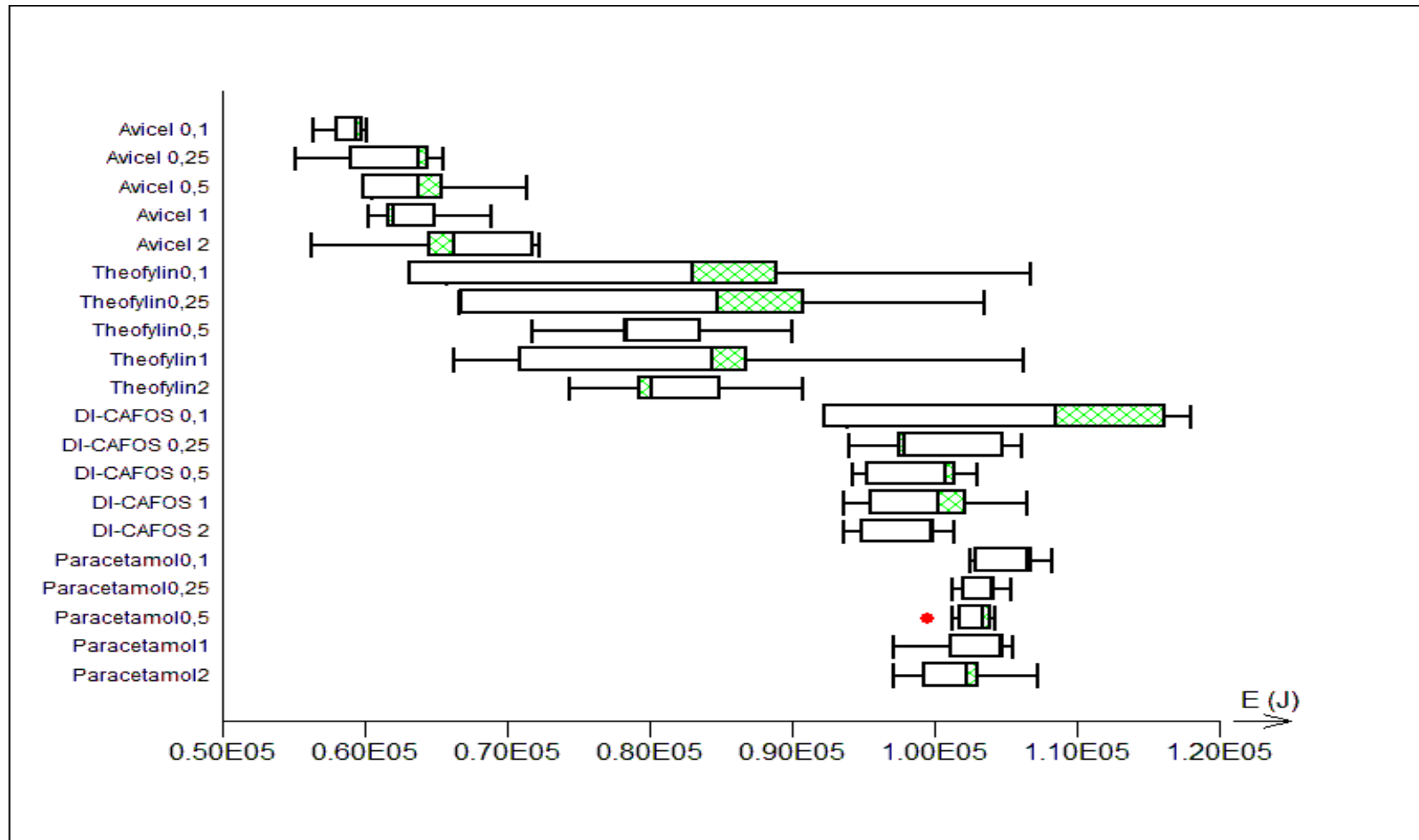
Graf 8: Srovnání hodnot parametru E_2 jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



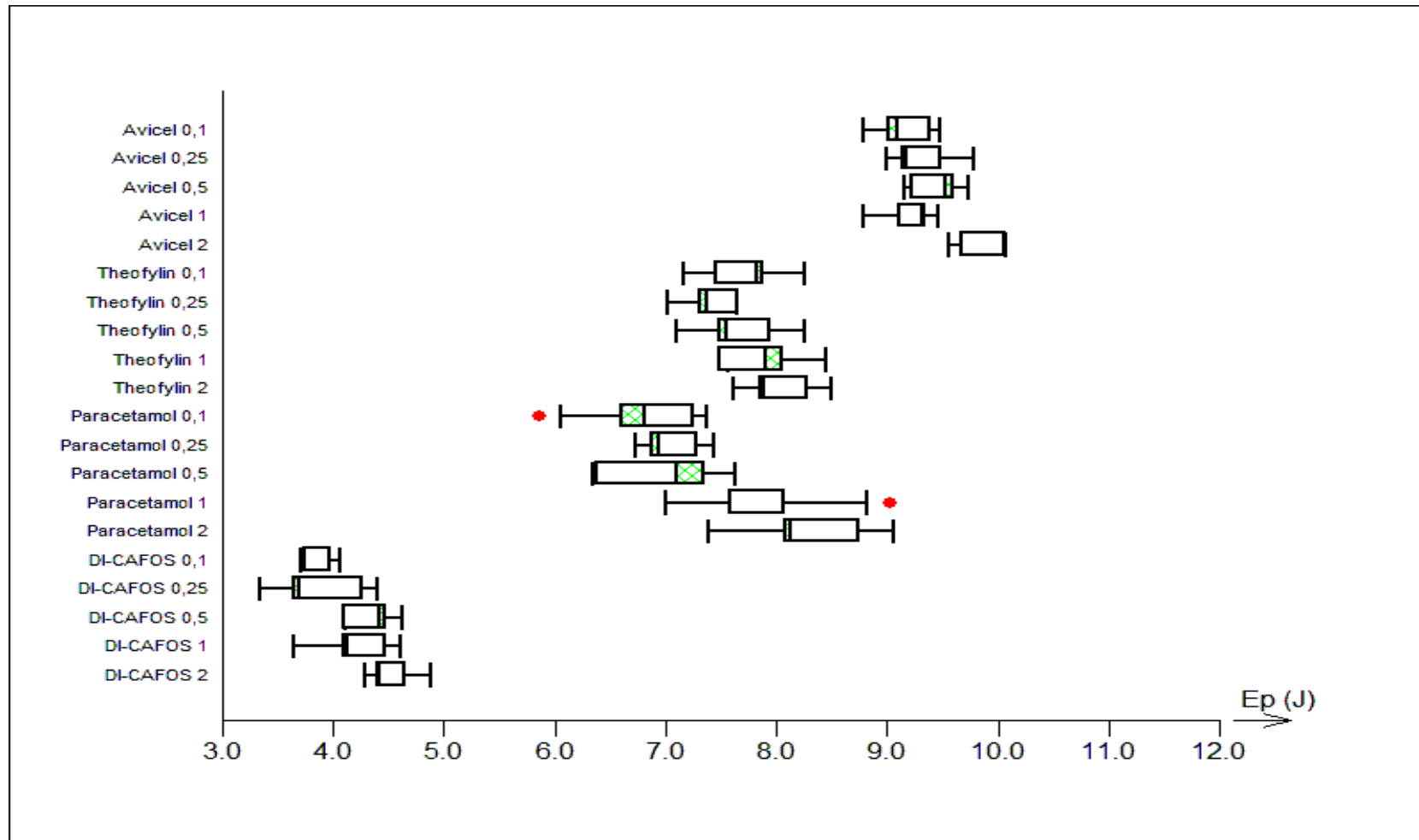
Graf 9: Srovnání hodnot parametru E_3 jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



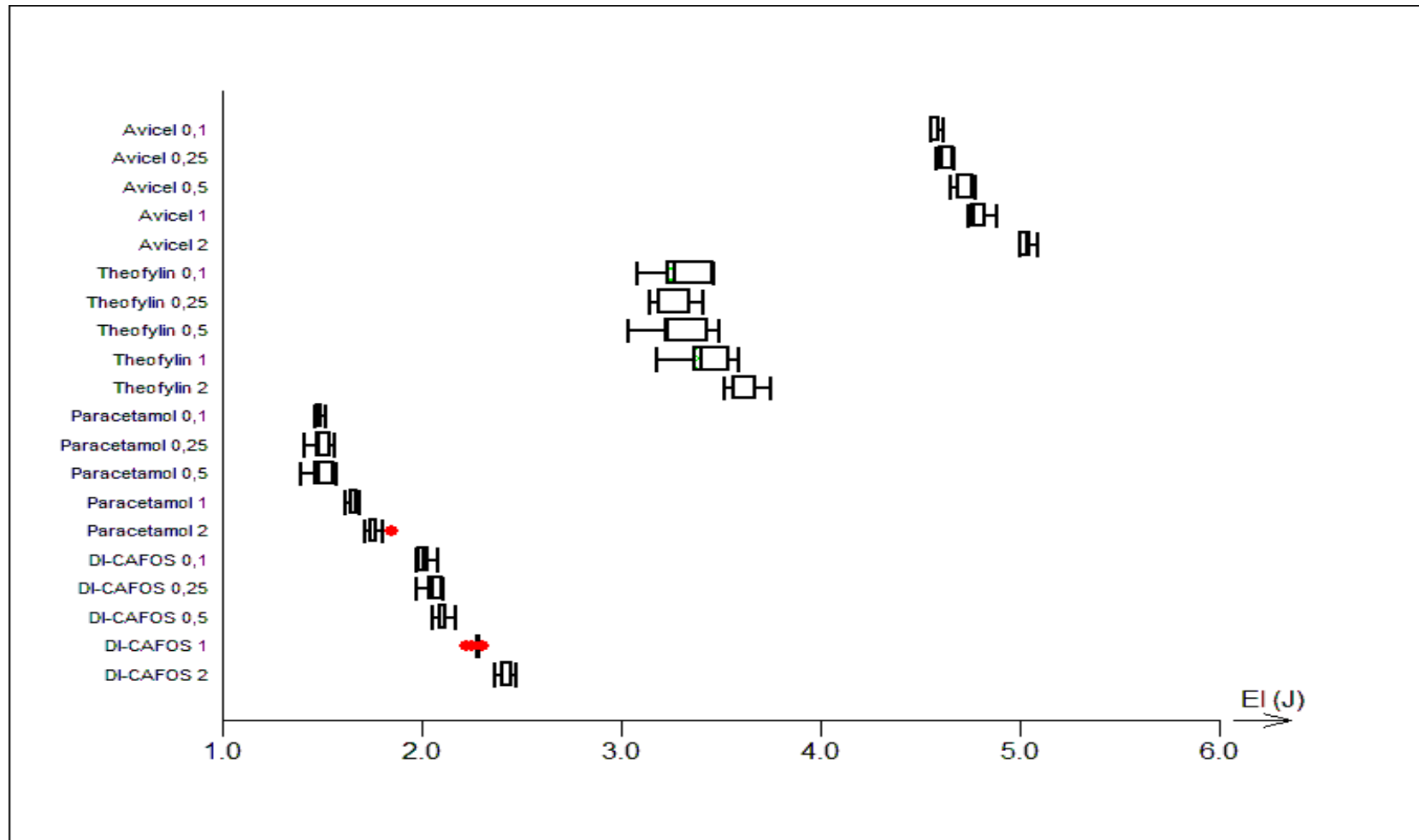
Graf 10: Srovnání hodnot parametru E jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



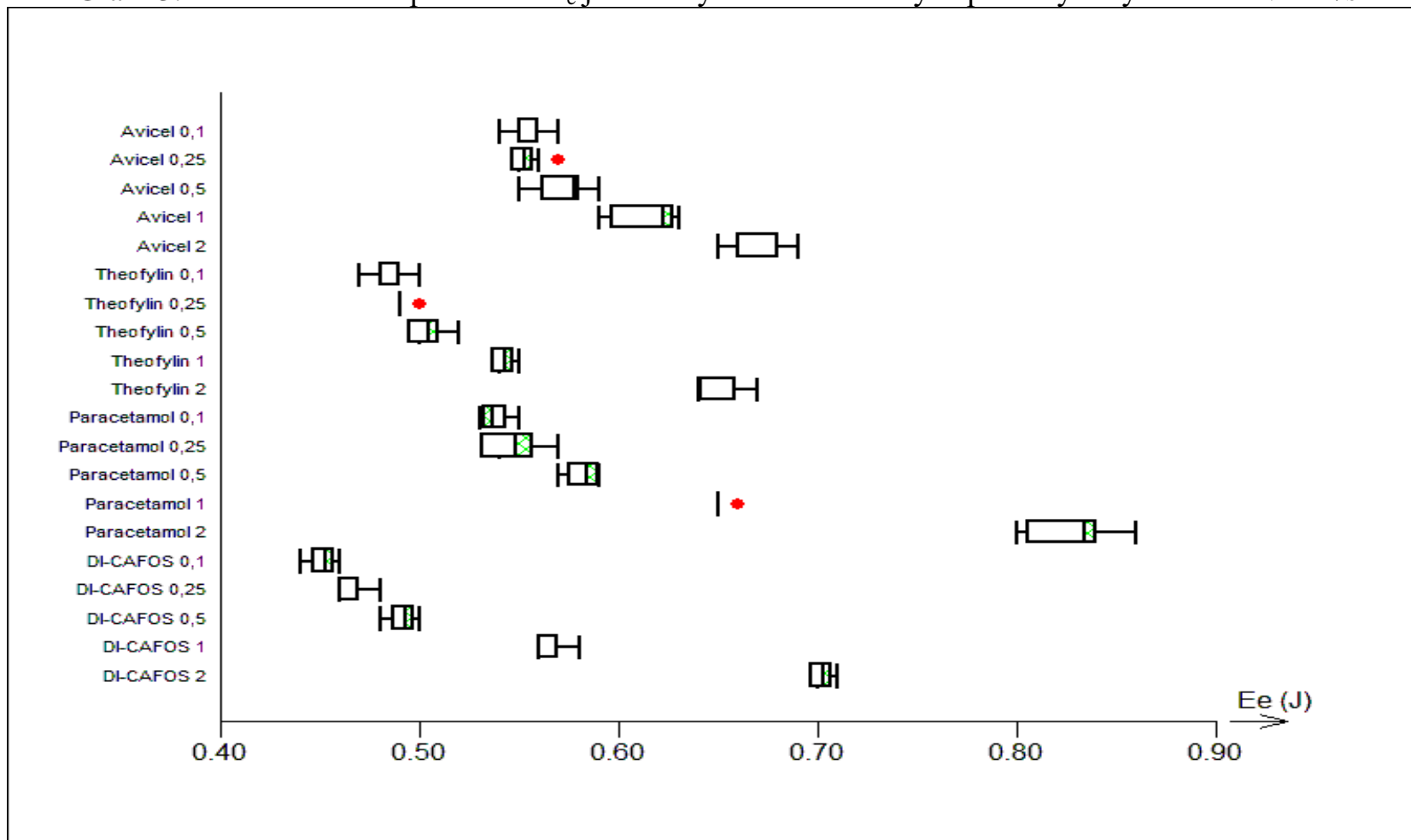
Graf 11: Srovnání hodnot parametru E_p jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



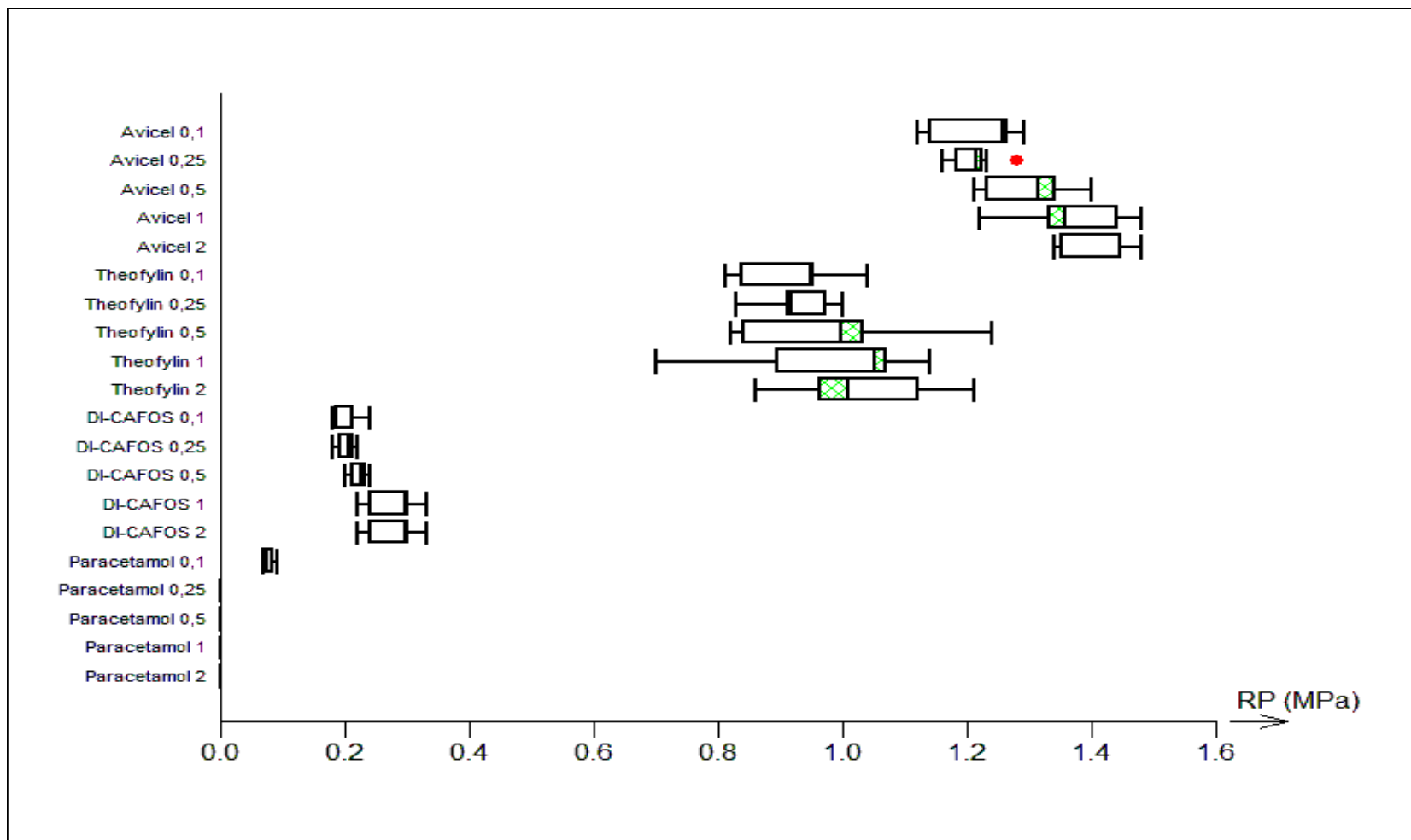
Graf 12: Srovnání hodnot parametru E_1 jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



Graf 13: Srovnání hodnot parametru E_e jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



Graf 14: Srovnání hodnot radiální pevnosti jednotlivých látek lisovaných při daných rychlostech v mm/s



5.3 Tabulky

Tabulka 1: Hodnoty parametrů V_0 , a_1 , a_2 a a_3 pro jednotlivé látky a dané rychlosti lisování

Materiál	Rychlost (mm/s)	V_0 (mm ³)		a_1		a_2		a_3	
		ϕ	s	ϕ	s	ϕ	s	ϕ	s
Avicel	0,1	1145,29	26,59	0,287	0,006	0,359	0,004	0,354	0,004
	0,25	1147,71	24,87	0,278	0,010	0,360	0,003	0,362	0,009
	0,5	1151,61	30,79	0,275	0,011	0,359	0,004	0,366	0,009
	1	1152,24	24,05	0,271	0,014	0,362	0,002	0,367	0,013
	2	1174,70	14,90	0,265	0,014	0,361	0,002	0,374	0,013
DI-CAFOS	0,1	604,73	22,75	0,146	0,010	0,275	0,017	0,579	0,023
	0,25	607,42	13,66	0,150	0,008	0,283	0,007	0,566	0,013
	0,5	608,32	12,41	0,154	0,007	0,285	0,008	0,562	0,009
	1	613,36	14,87	0,155	0,008	0,289	0,007	0,556	0,011
	2	619,87	10,01	0,157	0,009	0,292	0,005	0,551	0,009
Paracetamol	0,1	873,78	30,55	0,322	0,027	0,192	0,005	0,486	0,022
	0,25	884,18	13,50	0,331	0,009	0,191	0,004	0,478	0,009
	0,5	888,39	24,58	0,333	0,018	0,190	0,003	0,477	0,017
	1	902,52	28,86	0,344	0,020	0,188	0,007	0,467	0,017
	2	906,50	35,56	0,347	0,021	0,186	0,009	0,467	0,016
Theofylin	0,1	974,12	47,46	0,274	0,020	0,297	0,012	0,429	0,016
	0,25	975,79	40,76	0,272	0,019	0,297	0,012	0,431	0,015
	0,5	977,94	16,49	0,270	0,015	0,300	0,013	0,430	0,010
	1	984,19	71,35	0,267	0,011	0,305	0,012	0,428	0,014
	2	994,76	42,83	0,264	0,016	0,305	0,014	0,431	0,023

Tabulka 2: Hodnoty parametrů $1/t_1$, $1/t_2$ a $1/t_3$ pro jednotlivé látky a dané rychlosti lisování

Materiál	Rychlost (mm/s)	$1/t_1$ (MPa ⁻¹)		$1/t_2$ (MPa ⁻¹)		$1/t_3$ (MPa ⁻¹)	
		\emptyset	s	\emptyset	s	\emptyset	s
Avicel	0,1	1,479	0,150	0,099	0,005	0,007	0,000
	0,25	1,520	0,218	0,105	0,003	0,007	0,000
	0,5	1,585	0,162	0,098	0,005	0,007	0,000
	1	1,585	0,165	0,095	0,005	0,007	0,000
	2	1,720	0,115	0,095	0,007	0,007	0,000
DI-CAFOS	0,1	1,030	0,366	0,104	0,014	0,003	0,000
	0,25	1,183	0,240	0,112	0,009	0,003	0,000
	0,5	1,228	0,201	0,108	0,005	0,003	0,000
	1	1,273	0,236	0,105	0,005	0,004	0,000
	2	1,443	0,159	0,110	0,005	0,004	0,000
Paracetamol	0,1	3,919	0,474	0,166	0,009	0,004	0,000
	0,25	4,032	0,137	0,168	0,008	0,004	0,000
	0,5	4,092	0,328	0,169	0,008	0,004	0,000
	1	4,257	0,360	0,169	0,005	0,004	0,000
	2	4,282	0,355	0,172	0,007	0,004	0,000
Theofylin	0,1	1,446	0,647	0,101	0,022	0,006	0,001
	0,25	1,467	0,468	0,098	0,017	0,005	0,001
	0,5	1,595	0,376	0,098	0,015	0,005	0,000
	1	1,834	0,502	0,102	0,014	0,005	0,000
	2	1,922	0,256	0,107	0,014	0,005	0,000

Tabulka 3: Hodnoty parametrů E_1 , E_2 , E_3 a E pro jednotlivé látky a dané rychlosti lisování

Materiál	Rychlost (mm/s)	E_1 (J)		E_2 (J)		E_3 (J)		E (J)	
		\emptyset	s	\emptyset	s	\emptyset	s	\emptyset	s
Avicel	0,1	0,225	0,020	4,177	0,253	55,013	2,014	59,415	2,120
	0,25	0,214	0,030	3,952	0,119	57,169	3,364	61,336	3,438
	0,5	0,201	0,015	4,209	0,272	59,167	3,061	63,578	3,245
	1	0,198	0,013	4,406	0,212	59,519	3,282	64,123	3,436
	2	0,182	0,019	4,474	0,347	62,277	4,780	66,933	5,104
DI-CAFOS	0,1	0,095	0,027	1,609	0,101	104,195	8,826	105,899	8,914
	0,25	0,081	0,019	1,550	0,128	99,296	4,015	100,927	3,938
	0,5	0,078	0,012	1,606	0,061	97,890	5,312	99,575	5,296
	1	0,078	0,016	1,686	0,115	97,320	3,901	99,083	3,910
	2	0,068	0,006	1,646	0,048	95,604	2,768	97,318	2,754
Paracetamol	0,1	0,072	0,001	1,010	0,037	104,775	3,644	105,857	3,671
	0,25	0,073	0,002	1,009	0,069	102,129	1,276	103,211	1,257
	0,5	0,072	0,002	1,003	0,057	102,105	2,186	103,181	2,196
	1	0,073	0,002	1,006	0,037	101,612	2,548	102,690	2,531
	2	0,074	0,002	0,980	0,059	100,461	2,715	101,515	2,691
Theofylin	0,1	0,226	0,100	3,016	0,816	76,151	12,350	79,393	13,248
	0,25	0,209	0,097	3,056	0,626	77,913	11,316	81,177	12,000
	0,5	0,178	0,058	3,055	0,502	77,331	4,933	80,564	4,839
	1	0,156	0,054	3,014	0,555	77,995	11,493	81,165	11,775
	2	0,139	0,020	2,885	0,431	79,216	4,774	82,240	4,608

Tabulka 4: Hodnoty parametrů E_p , E_l a E_e pro jednotlivé látky a dané rychlosti lisování při záznamu síla-dráha

Materiál	Rychlost (mm/s)	E_p (J)		E_l (J)		E_e (J)	
		\emptyset	s	\emptyset	s	\emptyset	s
Avicel	0,1	9,22	0,27	4,57	0,03	0,56	0,01
	0,25	9,35	0,26	4,63	0,03	0,55	0,01
	0,5	9,13	0,59	4,73	0,04	0,57	0,01
	1	9,20	0,19	4,80	0,05	0,61	0,01
	2	9,99	0,40	5,01	0,04	0,66	0,01
DI-CAFOS	0,1	3,82	0,22	2,01	0,03	0,45	0,01
	0,25	3,93	0,34	2,06	0,06	0,47	0,01
	0,5	4,31	0,19	2,10	0,05	0,49	0,01
	1	4,25	0,27	2,28	0,02	0,56	0,01
	2	4,51	0,40	5,01	0,04	0,66	0,01
Paracetamol	0,1	6,95	0,78	1,49	0,02	0,54	0,01
	0,25	7,02	0,35	1,50	0,05	0,55	0,01
	0,5	6,95	0,43	1,50	0,05	0,58	0,01
	1	7,93	0,57	1,65	0,04	0,65	0,00
	2	8,46	0,69	1,79	0,04	0,82	0,01
Theofylin	0,1	7,77	0,47	3,27	0,13	0,48	0,01
	0,25	7,52	0,37	3,31	0,09	0,49	0,01
	0,5	7,70	0,32	3,32	0,14	0,51	0,01
	1	7,97	0,56	3,44	0,12	0,54	0,01
	2	8,07	0,18	3,55	0,08	0,65	0,01

Tabulka 5: Hodnoty radiální pevnosti pro jednotlivé látky a dané rychlosti lisování

Materiál	Rychlost (mm/s)	RP (MPa)	
		ϕ	s
Avicel	0,1	1,20	0,06
	0,25	1,22	0,05
	0,5	1,28	0,08
	1	1,37	0,07
	2	1,40	0,05
Theofylin	0,1	0,93	0,12
	0,25	0,95	0,07
	0,5	0,96	0,12
	1	0,97	0,13
	2	1,04	0,10
DI-CAFOS	0,1	0,20	0,02
	0,25	0,20	0,02
	0,5	0,22	0,03
	1	0,27	0,03
	2	0,27	0,03
Paracetamol	0,1	0,07	0,01
	0,25	---	---
	0,5	---	---
	1	---	---
	2	---	---

6 Diskuse

6.1 Hodnocení parametrů lisovací rovnice

6.1.1 Hodnocení parametrů a_1 , a_2 a a_3

Tyto parametry hodnotí pouze část objemu materiálu, který se při lisování mění. Hodnota a_1 udává teoretickou maximální objemovou redukci způsobenou přeskupováním částic. Tato fáze je charakteristická rychlými změnami objemu. Hodnoty parametru a_1 jsou závislé na sypanosti lisovaného materiálu a jeho objemu po nasypání do matrice. Parametr a_2 je teoretická maximální redukce způsobená elastickými deformacemi. Nakonec parametr a_3 popisuje teoretickou maximální objemovou redukci způsobenou plastickými deformacemi lisovaného materiálu. Hodnoty těchto parametrů pro jednotlivé látky zobrazují grafy 1 až 3 a dále tabulka 1.

Nejvyšší hodnoty parametrů objemové redukce v první fázi lisování byly pozorovány u paracetamolu a nejnižší u DI-CAFOSu. Mezi hodnotami zjištěnými pro mikrokrystalickou celulosu a theofylin nebyly významné rozdíly. Objemové redukce způsobené elastickými deformacemi byly nejvyšší u mikrokrystalické celulosy a poté se snižovaly v pořadí theofylin, DI-CAFOS a paracetamol. Jak ukázaly dřívější studie, nejvyšší hodnoty parametru a_2 u mikrokrystalické celulosy mohou být způsobeny přítomností vyššího množství vzduchu v částicích tohoto materiálu.³⁵ Nejvyšší hodnoty objemové redukce způsobené plastickými deformacemi byly pozorovány u DI-CAFOSu a dále se snižovaly v pořadí paracetamol, theofylin a mikrokrystalická celulosa. Toto pořadí odpovídá chování materiálů během lisování. Paracetamol a DI-CAFOS jsou látky, které mají během lisování tendenci fragmentovat.¹⁷ Naopak theofylin a mikrokrystalická celulosa se během lisování plasticky deformují.^{6,17}

U mikrokrystalické celulózy došlo ke snižování hodnot parametru a_1 se zvyšující se rychlostí lisování. Což by nasvědčovalo tomu, že při nižší rychlosti lisování dochází k vytlačení většího množství vzduchu z mezičásticových prostorů lisovaného

materiálu. Změny hodnot parametru a_2 byly statisticky nevýznamné. Hodnoty parametru a_3 se s rostoucí rychlostí lisování zvyšovaly. Tento nárůst odpovídal poklesu objemové redukce v první fázi popisované parametrem a_1 . Se vzrůstající rychlostí lisování theofylinu nedocházelo ke statisticky významné změně parametrů a_1 , a_2 ani a_3 . Při lisování DI-CAFOSu a paracetamolu došlo s rostoucí rychlostí lisování k mírnému zvyšování hodnot parametru a_1 , a také k mírnému poklesu hodnot parametru a_3 . Při sledování změn hodnot parametru a_2 byly pozorovatelné klesající tendence. Tyto změny byly ale většinou statisticky nevýznamné.

6.1.2 Hodnocení parametrů $1/t_1$, $1/t_2$ a $1/t_3$

Tyto parametry jsou v podstatě směrnice rychlosti objemových změn příslušných fází. Parametr $1/t_1$ popisuje rychlost objemové změny první fáze lisování, kdy dochází k přeskupování částic. $1/t_2$ popisuje rychlost objemové redukce způsobenou převážně elastickými deformacemi. Parametr $1/t_3$ vyjadřuje rychlost objemové redukce způsobenou plastickými deformacemi. Výsledky hodnocení těchto parametrů jsou uvedeny v grafech 4 až 6 a dále v tabulce 2.

Rychlost objemové redukce v první fázi lisovacího procesu (parametr $1/t_1$) byla nejnižší u DI-CAFOSu, mírně vyšší u mikrokrystalické celulosy a theofylinu a dále výrazně vyšší u paracetamolu. Hodnoty parametru $1/t_2$ byly nejnižší u mikrokrystalické celulosy a theofylinu, mírně vyšší u DI-CAFOSU a výrazně vyšší u paracetamolu. Objemové redukce způsobené plastickými deformacemi probíhaly nejrychleji u mikrokrystalické celulosy, pomaleji u theofylinu, paracetamolu a nejpomaleji u DI-CAFOSu.

S rostoucí rychlostí lisování byly u všech lisovaných materiálů pozorovány tendence zrychlování objemových redukcí způsobených přeskupování částic. Mohlo by to naznačovat neúplné odstranění vzduchu, což by mohlo být pozorováno u plasticky deformovatelných látek – mikrokrystalické celulosy a theofylinu. Změny v rychlosti objemových redukcí způsobených elastickými deformacemi (parametr $1/t_2$) byly u použitých látek velmi malé a většinou i statisticky nevýznamné. Změny objemové rychlosti třetí fáze lisovacího procesu (parametr $1/t_3$) byly statisticky nevýznamné u theofylinu. U mikrokrystalické celulosy docházelo k poklesu hodnot

tohoto parametru a naopak u DI-CAFOSu a paracetamolu byly pozorovatelné vzrůstající tendence.

6.1.3 Hodnocení parametrů E_1 , E_2 , E_3 a E

Energii spotřebovanou v první fázi udává parametr E_1 . Energie druhé fáze vyjadřuje E_2 a energii fáze poslední zjistíme pomocí parametru E_3 . Parametr E vyjadřuje celkovou energii lisovacího procesu. Hodnoty těchto parametrů nalezneme v grafech 7 až 10 a tabulce 3.

Největší spotřeba energie ve fázi předlisování (parametr E_1) i ve fázi elastické deformace částic (parametr E_2) byla pozorována u mikrokrystalické celulosy a dále se snižovala v pořadí theofylin, DI-CAFOS a paracetamol. Energetická spotřeba ve fázi plastické deformace (parametr E_3) i celková energetická náročnost lisovacího procesu byla nejnižší u mikrokrystalické celulosy a dále se zvyšovala v pořadí theofylin, DI-CAFOS a paracetamol. To odpovídá dříve prováděným studiím.^{36,37}

S rostoucí rychlostí lisování bylo u mikrokrystalické celulosy, DI-CAFOSu a theofylinu ve většině případů sledováno mírné snižování hodnot parametru E_1 . Statisticky významné snížení bylo pozorováno pouze u mikrokrystalické celulosy při porovnání rychlosti 0,1 mm/s a 2 mm/s. U paracetamolu byly změny statisticky nevýznamné a docházelo k mírnému nárůstu hodnot parametru E_1 . Energetická spotřeba ve druhé fázi lisovacího procesu byla u theofylinu, DI-CAFOSu a paracetamolu statisticky nevýznamná a byly pozorovány pouze mírné nárůsty. U mikrokrystalické celulosy byl pozorován nárůst hodnot tohoto parametru. Růst této energie by mohl naznačovat zvětšující se množství vzduchu v tabletovině. Spotřeba energie ve fázi plastických deformací se u mikrokrystalické celulosy a theofylinu, jako plasticky deformovatelných látek, s rostoucí rychlostí lisování zvyšovala. U DI-CAFOSu a paracetamolu, jako fragmentujících látek, nebyly změny tohoto parametru statisticky významné.

6.2 Hodnocení parametrů záznamu síla-dráha

E_p (energie předlisování) podává informaci o velikosti energie, která se spotřebovala třením mezi částicemi a třením mezi částicemi a stěnami matrice. E_l (plastická energie) udává energii akumulovanou v tabletě, kdežto parametr E_e (elastická energie) udává energie uvolněnou z tablety po skončení lisování. Údaje o velikostech těchto energií najdeme v grafech 11 až 13 a v tabulce 4.

Nejvyšší hodnoty parametru E_p byly sledovány u mikrokrystalické celulosy a dále se snižovaly v pořadí theofylin, paracetamol a DI-CAFOS. Energie spotřebovaná na vlastní tvorbu tablety (parametr E_l) byla nejvyšší u mikrokrystalické celulosy a dále se snižovala v pořadí theofylin, DI-CAFOS a paracetamol. To potvrzuje špatnou lisovatelnost paracetamolu.^{38,39}

Rovněž lisovatelnost DI-CAFOSu je špatná v porovnání s plasticky deformovatelným theofylinem a mikrokrystalickou celulosou.¹⁷ Výše uvedené pořadí odpovídalo i radiální pevnosti lisovaných tablet, která bude popisována dále. Elastická energie (parametr E_e) byla nejvyšší u mikrokrystalické celulosy a dále klesala v pořadí paracetamol, theofylin a DI-CAFOS.

S rostoucí rychlostí lisování docházelo u všech materiálů k nárůstu hodnot parametrů E_p , E_l i E_e . Nárůst hodnot všech tří parametrů by mohl mít dvě příčiny. Jednou z nich je literaturou popisované větší zadržování mezičásticového vzduchu v tabletovině při lisování vyššími rychlostmi, který může způsobovat další problémy jako laminaci nebo víčkování tablet.⁴⁰ Druhou příčinou by mohla být nižší přesnost odečítání dosažené lisovací síly tabletovacím lisem při použití vyšší rychlosti lisování.

6.3 Hodnocení radiální pevnosti tablet

Hodnoty radiálních pevností jednotlivých látek lisovaných danou rychlostí jsou uvedeny v grafu 14 a v tabulce 5.

Nejvyšší radiální pevnost byla zjištěna u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy a dále se snižovala v pořadí theofylin, DI-CAFOS a paracetamol. To opět odpovídá výsledkům dříve prováděných studií.³⁶ U tablet lisovaných z paracetamolu rychlostí vyšší než 0,1 mm/s nebylo možné zjistit jejich pevnost.

S rostoucí rychlostí lisování bylo pozorováno mírné zvyšování pevnosti lisovaných tablet. To je v rozporu s výsledky uváděnými v publikacích. Obvykle se uvádí, že s rostoucí rychlostí lisování dochází k poklesu radiální pevnosti.⁴¹ Později bylo zjištěno, že tyto rozdíly jsou dány nepřesností použitého lisovacího zařízení. Při nižší rychlosti docházelo k relativně přesnému dosažení nastavené lisovací síly. V případě nejvyšší rychlosti lisování však docházelo k překročení lisovací síly. To ve většině případů odpovídá i procentuálnímu nárůstu radiální pevnosti tablet lisovaných vyššími rychlostmi.

7 Závěry

Hlavním cílem práce bylo vyhodnotit vliv lisovací rychlosti na hodnoty parametrů lisovací rovnice. Dále byl hodnocen vliv lisovací rychlosti na hodnoty parametrů záznamu síla-dráha a na pevnost lisovaných tablet. Závěry práce je možné shrnout do následujících bodů:

- S rostoucí rychlostí lisování byly pozorovány rozdílné změny hodnot parametrů lisovací rovnice v závislosti na typu chování materiálů během lisování. Často se odlišně chovala mikrokrytalická celuloza, což je pravděpodobně způsobeno vzduchem obsaženým v částicích tohoto plniva.
- Ve fázi předlisování byly změny objemové redukce velmi malé, ale v některých případech statisticky významné. U mikrokrytalické celulosy bylo pozorováno s rostoucí rychlostí lisování, na rozdíl od ostatních materiálů, snižování hodnot tohoto parametru. U všech materiálů docházelo k nárůstu rychlosti této fáze a s výjimkou paracetamolu docházelo ke snižování energetické spotřeby.
- Ve fázi elastické deformace docházelo u všech materiálů s rostoucí rychlostí lisování k mírnému nárůstu objemové redukce a s výjimkou mikrokrytalické celulosy k mírnému nárůstu rychlosti. U všech materiálů byla s rostoucí rychlostí lisování pozorovatelná tendence zvyšování spotřeby energie ve fázi elastické energie. To by mohlo naznačovat zvyšování množství vzduchu v lisovaném materiálu.
- Ve fázi plastické deformace docházelo s rostoucí rychlostí lisování u mikrokrytalické celulosy k mírnému nárůstu objemové redukce a poklesu rychlosti. U theofylinu byly změny objemové redukce, rychlosti i energetické spotřeby této fáze statisticky nevýznamné. U DI-CAFOSu a paracetamolu docházelo spolu s rostoucí rychlostí lisování k mírnému poklesu objemové redukce, nárůstu rychlosti a snižování energetické spotřeby. Tyto rozdíly jsou

dané rozdílným mechanismem tvorby vazeb mezi částicemi lisovaných látek a jejich případnou fragmentací.

- Celková spotřeba energie se u mikrokystalické celulosy a theofylinu s rostoucí rychlostí lisování zvyšovala. U DI-CAFOSu a paracetamolu se naopak snižovala.
- S rostoucí rychlostí lisování se u všech zkoumaných látek zvyšovaly hodnoty parametru E_p , E_l i E_e záznamu síla-dráha. To může být způsobeno buď zvýšeným množstvím vzduchu zadržovaného v tabletovině a/nebo nepřesností lisovacího zařízení odečítáním dosažené lisovací síly při vyšších rychlostech lisování.
- S rostoucí lisovací rychlostí rovněž stoupala pevnost tablet lisovaných z mikrokystalické celulosy a theofylinu. U DI-CAFOSu byl tento nárůst menší. Tento nárůst byl pravděpodobně způsoben nepřesností lisovacího zařízení při vyšších rychlostech. Radiální pevnost tablet lisovaných z paracetamolu rychlostí vyšší než 0,1 mm/s byla nevyhovující a docházelo k rozpadu tablet a jejich víčkování.
- Lisovatelnost, průběh lisovacího procesu a vlastnosti lisovaných tablet byly lisovací rychlostí mnohem více ovlivněny u plasticky deformovatelných látek než u látek fragmentujících. Zvláště při hodnocení plasticky deformovatelných látek je tedy potřeba zvýšené opatrnosti při porovnávání výsledků získaných lisováním různou rychlostí.

8 Použitá literatura

¹ ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S. C. (Eds.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed, 2006. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmacists Association, 888 s., ISBN (UK) 0 85369 792 3, ISBN (USA) 1 58212 135 2.

² RABIŠKOVÁ, M., HÄRING, A., MINCZINGEROVÁ, K., HAVLÁSEK, M., MUSILOVÁ, P.: Mikrokrytalická celuloza v perorálních lékových formách. *Chem. Listy*, 2007, 101, s. 70–77. ISSN 1213-7103.

³ Český lékopis 2009, Praha: Grada Publishing, 2009, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7. Pevnost tablet s. 336, Paracetamolium s. 2858-2859, Theophyllinum s. 3276-3277.

⁴ GAREKANI, H. A., FORD, J. L., RUBINSTEIN, M. H., RAJABI-SIAHBOOMI, A. R.: Highly compressible paracetamol: I: crystallization and characterization. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, 208, s. 87–99. ISSN 0378-5173.

⁵ HARTL, J., a kolektiv: *Farmaceutická chemie III*. 2. vydání, 2012. Praha: Karolinum, 118 s., ISBN 978-80-246-2131-9.

⁶ HADZOVIĆ, E., BETZ, G., HADZIDEDIĆ, S., EL-ARINI, S. K., LEUENBERGER, H.: Roller compaction of different pseudopolymorphic forms of theophylline: Effect on compressibility and tablet properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 396 (1-2), s. 53-62. ISSN 0378-5173.

⁷ ALDERBORN, G., NYSTRÖM, CH., (Eds.): *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 1996, New York: Marcel Dekker, 615 s., ISBN 0824793765.

⁸ GARR, J. S. M., RUBINSTEIN, M. H.: An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression. *International Journal of Pharmaceutics.*, 1991, 72 (2), s. 117–122, ISSN 0378-5173.

⁹ LARHRIB, H., WELLS, J. I.: Compression speed on polyethylene glycol and dicalcium phosphate tableted mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 160, s. 197-206, ISSN 0378-5173.

¹⁰ SEBHATU, T., AHLNECK, C., ALDERBORN, G.: The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 146 (1), s. 101-114, ISSN 0378-5173.

¹¹ NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M. H., LARHRIB, H., GUYOT, J. C.: The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 118 (2), s. 191-197, ISSN 0378-5173.

¹² TISSEN, C., WOERTZ, K., BREITKREUTZ, J., KLEINEBUDDE, P.: Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 416 (1), s. 164-170, ISSN 0378-5173.

¹³ VROMANS, H., DE BOER, A. H., BOLHUIS, G. K., LERK, C. F., KUSSENDRAGER, K. D., BOSCH, H.: Studies on tableting properties of lactose. Part 2. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose. *Pharmaceutisch Weekblad. Scientific edition*. 1985, 7 (5), s. 186-193, ISSN 0167-6555.

¹⁴ QIU, Y., CHEN, Y., ZHANG, G. G. Z., LIU, L., PORTER, W., R.: *Developing Solid Oral Dosage Forms*. 2. vydání, 2009, San Diego: Academic Press, 978 s., ISBN 9780444532428. HE, X., Integration of physical, chemical, mechanical, and biopharmaceutical properties in solid oral dosage form development. s. 407-441.

¹⁵ NYSTRÖM, C., ALDERBORN, G., DUBERG, M., KAREHILL, P. G.: Bonding surface area and bonding mechanism - Two important factors for the understanding of powder comparability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1993, 19 (17-18), s. 2143-2196, ISSN 0363-9045.

¹⁶ CELIK, M.: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 2. vydání, 2011. London: Informa Healthcare, 344 s., ISBN 9781420089172. BOLHUIS, G. K.; DE WAARD, H.: Compaction properties of directly compressible materials. s. 143-204.

¹⁷ ROBERTS, R. J., ROWE, R. C.: The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach. *Chemical Engineering Science*, 1987, 42 (4), s. 903-911, ISSN 0009-2509.

¹⁸ CESPI, M., BONACUCINA, G., CASETTARI, L., RONCHI, S., PALMIERI, G. F.: Effect of temperature increase during the tableting of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 448 (1), s. 320-326, ISSN 0378-5173.

¹⁹ RYSL, T., ŘEHULA, M., ADÁMEK, R., KLEMER, P.: Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chem. Listy*, 2011, 105, s. 634-639. ISSN 1213-7103.

²⁰ WALKER, E. E.: The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. *Transaction of the Faraday Society*, 1923, 19 (7), s. 73-82, ISSN 0014-7672.

²¹ HECKEL, R. W.: Density-pressure relationships in powder compaction. *Transactions of the Metallurgical Society of AIME*, 1961, 221 (4), s. 671-675, ISSN 0543-5722.

²² COOPER, A. R., EATON, L. E.: Compaction behavior of several ceramic powders. *Journal of the American Ceramic Society*, 1962, 45 (3), s. 97-101, ISSN 1551-2916.

²³ KAWAKITA, K., LÜDDE, K. H.: Some considerations on powder compression equations. *Powder Technology*, 1971, 4 (2), s. 61-68, ISSN 0032-5910.

²⁴ 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.

²⁵ SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.: Porovnání dvou metod charakterizující proces lisování tablet. *Chem. Listy*, 2014, 108, s. 624-629. ISSN 1213-7103.

²⁶ ALDERBORN, G., NYSTRÖM, C.: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 1996. New York: Marcel Dekker, 634 s., ISBN 9780824793760. RAGNARSSON, G.: Force-displacement and network measurements. s. 77-97.

²⁷ MUŽÍKOVÁ, J., NEPRAŠOVÁ, M., a FASCHINGBAUER, H.: Aglomerovaný monohydrát α -laktosy a bezvodá β -laktosa v přímém lisování tablet. *Chem. Listy*, 2012, 106, s. 36-40. ISSN 1213-7103.

²⁸ FELL, J. T., NEWTON, J. M.: Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1970, 59 (5), s. 688-691, ISSN 0022-3549.

²⁹ ŘEHULA, M., a kolektiv: *Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*. 2. Vydání, 2014. Praha: Karolinum, 48 s., ISBN 978-80-246-2692-5.

³⁰ PODCZECK, F.: Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets - From empiricism to science. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 436 (1–2), s. 214-232, ISSN 0378-5173.

³¹ TriloByte statistical software, dostupné online na <http://www.trilobyte.cz/Nase-Produkty/QC-Expert.html>, dne 17. 1. 2016

³² ELAMIN, A. A., ALDERBORN, G., AHLNECK, C.: The effect of pre-compaction processing and storage conditions on powder and compaction properties of some crystalline materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 108 (3), s. 213-224, ISSN 0378-5173.

³³ SHANG, C., SINKA, I. C., PAN, J.: Modelling of the break force of tablets under diametrical compression. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 445 (1–2), s. 99-107. ISSN 0378-5173.

³⁴ KUPKA, K.: *Statistické metody pro řízení a zlepšování jakosti, SPC a metodiky Six Sigma*. TriloByte[®] Statistical Software Ltd.: Pardubice, CZ, 2011.

³⁵ ZOUAI, O., THOMAS, C., POURCELOT-ROUBEAU, Y.: Microcrystalline Cellulose: Investigation of Porous Structure of Avicel 102 from Mercury Porosimeter Measurements. *Drug development and Industrial Pharmacy*, 2008, 22, s. 1253 – 1257, ISSN: 0363-9045.

³⁶ KOUSOULIDOU, V.: *Determination of the compressibility of excipients used for formulation of tablets with theophylline*. Diplomová práce. 2015. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 64 s.

³⁷ MAŘANOVÁ, L.: *Vliv paracetamolu na parametry rovnice lisování*. Diplomová práce. 2013. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 78 s.

³⁸ MARTINELLO, T., KANEKO, T. M., VELASCO, M. V., TAQUEDA, M. E., CONSIGLIERI, V. O.: Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 322 (1-2), s. 87-95, ISSN 0378-5173.

³⁹ SÁSKA, Z., DREDÁN, J., BALOGH, E., LUHN, O., SHAFIR, G., ANTAL, I.: Effect of isomalt as novel binding agent on compressibility of poorly compactable paracetamol evaluated by factorial design. *Powder Technology*, 2010, 201 (2), s. 123-129, ISSN 0032-5910.

⁴⁰ BREWIN, P. R., COUBE, O., DOREMUS, P., TWEED, J. H.: *Modelling of powder die compaction*. 2008. London: Springer, 329 s., ISBN 9781846280986. SINKA, I. C., COCKS, A. C. F.: Modelling die compaction in the pharmaceutical industry. s. 223-242.

⁴¹ GARR, J. S. M., RUBINSTEIN, M. H.: The effect of rate of force application on the properties of microcrystalline cellulose and dibasic calcium phosphate mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 1991, 73 (1), s. 75-80, ISSN 0378-5173.