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

RIGORÓZNÍ PRÁCE

VÝPOČET ELASTICITY A PLASTICITY MIKROKRYSTALICKÉ CELULÓZY CEOLUSU KG 802

Hradec Králové, 2007 Mgr. Michaela Filipčíková

Děkuji doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, cenné rady a trpělivost při vypracování této rigorózní práce. Za ochotu a pomoc děkuji také ostatním pracovníkům katedry farmaceutické technologie.

OBSAH

1. ÚVOD 5
2. TEORETICKÁ ČÁST 7
2.1. Plniva pro přímé lisování tablet 8
2.1.1. Anorganické látky 9
2.1.2. Organické látky 9
2.2. Plasticita a elasticita u tablet 16
2.2.1. Využívání dat získaných během procesu lisování 16
2.2.2. Plasticita a elasticita z pohledu reologie 16
2.2.3. Plastická a elastická deformace během procesu lisování 17
2.3. Výpočet elasticity z geometrie tablety a praktické využití této metody 20
2.4. Úkol práce 27
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST 28
3.1. Použité suroviny 29
3.2. Použité přístroje a zařízení 29
3.3. Postup přípravy tablet a lisovací proces 30
3.4. Postup stanovení elasticity a plasticity 32
3.4.1. Použité metody pro stanovení elasticity a plasticity 32
4. TABULKY A GRAFY 36
4.1. Vystětlivky k tabulkám a grafům 37
4.2. Tabulky 38
4.3. Grafy 5
5. DISKUSE 5
5.1. Hodnocení plasticity mikrokrystalické celulózy jednobodovou metodou ze záznamu poklesu síly na čase 6
5.2. Zjištění Youngova modulu E 7
5.3. Hodnocení plasticity mikrokrystalické celulózy metodou založenou na jednoparametrickém hodnocení křivky síla – čas 7
5.4. Hodnocení plasticity mikrokrystalické celulózy metodou založenou na tříparametrickém hodnocení křivky síla – čas 8

5.5. Celkové porovnání plasticit u sledovaných mikrokrystalických celulóz 9
6. ZÁVĚR 10
7. LITERATURA 13

1. ÚVOD

Mikrokrystalická celulóza představuje v současné době velmi důležitou farmaceutickou pomocnou látku. Ceolus KG 802 je jedním z typů mikrokrystalické celulózy, jehož hlavní využití je ve speciálních případech. Jednak při zpracovávání léčivých látek citlivých vůči tlaku jako jsou antibiotika, enzymy a podobně a dále při zpracovávání léčivých látek do tablet menších rozměrů. Vyznačuje se vyšší hustotou a tyčinkovitým tvarem částic. Ostatní mikrokrystalické celulózy mají tvar kulovitý. Z výše uvedených důvodů vyplývá, že se Ceolus KG 802 chová při lisování odlišně.

Základním procesem výroby tablet je lisování. Složení tabletovací směsy i technologický postup výroby je nutné volit tak, aby byly požadované vlastnosti tablet splněny. K optimalizaci složení tabletoviny a průběhu lisování se používá hodnocení lisovatelnosti ze záznamů získaných během lisovacího procesu a dále hodnocení vylisovaných tablet. Získané údaje můžeme použít pro výpočet různých parametrů, které nám charakterizují látky z hlediska lisovatelnosti.

Cílem této práce je výpočet elasticity a plasticity mikrokrystalické celulózy Ceolusu KG 802 a zároveň zjistit Youngův modul pružnosti této látky.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Plniva pro přímé lisování tablet

Pojem „přímé lisování“ byl dlouhou dobu používán ve spojitosti s lisováním jednoduchých krystalických látek, nejčastěji anorganických solí, bez použití jiných pomocných látek. V současné době tento termín používáme pro označení lisovacího procesu, během nehož jsou tablety lisovány přímo ze směsí léčivých a vhodných pomocných látek, jako jsou například plniva, rozvolňovadla a kluzné látky, bez předchozí granulace[1].

Výhody přímého lisování:

- vhodná mechanická odolnost a rozpadavost tablet
- ekonomické výhody (operace mísení a lisování)
- vhodná disoluce léčiv
- zvýšení fyzikálně – chemické stability tablet

Nevýhody přímého lisování:

- nevýhody technologické (při příliš vysokém nebo naopak nízkém obsahu léčivých látek)
- náročnější kontrola kvality vstupních surovin
- citlivost vůči mazadlům[1]

Plniva jsou indiferentní pomocné látky, které se jednak používají pro doplnění objemu léčivé látky na technologicky potřebnou hmotnost tablety (50 – 70 mg), dále ovlivňují lisovatelnost tablet a v neposlední řadě též výsledné vlastnosti tablet a to hlavně pevnost a rozpad. Můžeme tedy obecně říci, že ovlivňují fázi lisování tak i fázi rozpadu v organismu po jejich aplikaci.

Plniva používaná pro přímé lisování mají větší velikost částic a většinou kulovitý tvar, dále lepší sypnost a lisovatelnost než plniva, která se používají pro klasickou přípravu tablet z granulátu. Můžeme je dělit například na látky anorganické, organické a dále dle jejich rozpustnosti ve vodě[2].

2.1.1. Anorganické látky

Dihydrát hydrogenfosforečnan vápenatý – $CaHPO_4.2H_2O$
Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý – $CaHPO_4$

Obě tyto látky se používají při přímém lisování tablet. Nevýhodou je jejich abrazivní působení na trny a matrice tabletovaček a dále jejich nemožnost použití u léčivých látek citlivých na vyšší pH než 7.

Fosforečnan vápenatý – $Ca_3(PO_4)_2$, $Ca_5(OH)(PO_4)_3$

Tato látka se s výhodou používá při přímém lisování i při vlhké granulaci. V kombinaci se stearanem vápenatým však ztrácí svou lisovatelnost. V porovnání s hydrogenfosforečnanem vápenatým je citlivější vůči mazadlům.

Síran vápenatý $CaSO_4$, $CaSO_4.2H_2O$

Síran vápenatý patří mezi velmi levné plnivo. Během skladování však dochází ke snižování pevnosti tablet.

2.1.2. Organické látky

2.1.2.1. Monosacharidy

Dextrosa (D – glukóza)

Tablety vyrobené z tohoto plniva mají tendenci zvyšovat svoji pevnost s dobou skladování.

Manitol

Manitol existuje ve čtyřech polymorfních formách α, β, γ a nedefinované formě. Působením lisovací síly však nedochází k jejich změnám. Práškový manitol má špatnou sypnost a lisovatelnost, proto se spíše vyrábí granulovaný.

Sorbitol

Sorbitol je izomerem manitolu. Vyskytuje se ve čtyřech krystalických polymorfních formách a v bezvodé formě. Oproti manitolu je však vysoce hygroskopický.

2.1.2.2. Disacharidy

Sacharóza

Kromě klasické sacharózy se vyrábí sacharóza pro lisování (obsahuje 2 – 5 % škrobu, maltodextrin, kluzné látky: Di – Pac, Nu – Pac), dále pak cukrářská sacharóza, obsahující 5 % pšeničného škrobu a nakonec pro výrobu potažených mikrodražé slouží sféry s názvem Non – Pareil o velikostech 450 do 1200 μm^2.

Laktóza

Laktóza je nejčastěji používaným plnivem. Jde o přírodní disacharid získaný z kravského mléka a je složena z glukózových a galaktózových jednotek. Vyskytuje se v α formě – monohydrátu a v bezvodé formě β.

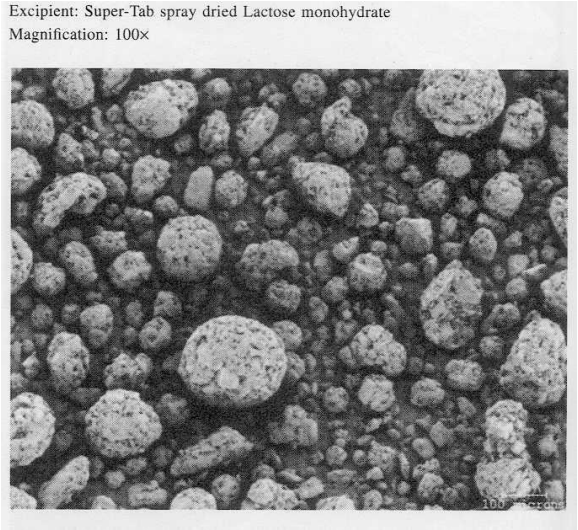
Monohydrát α formy se běžně používá jako plnivo pro vlhkou granulaci, zatímco větší velikostní frakce se používají pro přímé lisování. Pokud se používá při přímém lisování, často se k ní přidává Avicel. Výrazně ovlivňuje výsledné vlastnosti tablet, zkracuje dobu rozpadu a zvyšuje pevnost.

Bezvodá β forma se skládá z velmi jemných aglomerátů krystalů. Tato forma je určena pro přímé lisování tablet a to hlavně léčiv citlivých vůči vlhkosti.

Granulací monohydrátu α formy vzniká aglomerovaná laktóza – Tablettose. Má velmi dobré sypné vlastnosti, dobrou lisovatelnost a často se používá v kombinaci s Avicelem.

Super-Tab je fluidně sušený monohydrát α laktózy. Výsledný produkt má kulovitý tvar a obsahuje 80 – 90 % monohydrátu laktózy a 10 – 20 % amorfní formy. Používá se asi v 15 % koncentracích. Minimálně reaguje na účinek mazadel[2].

Obr. č. 1: Super-Tab[3]



2.1.2.3. Polysacharidy

a) Deriváty škrobu

Jako plniva se mohou používat jednak škroby pšeničné, kukuřičné i bramborové. Škroby se skládají ze dvou polysacharidů – jednak z lineární amylózy (27 %) a dále z rozvětveného amylopektinu (73 %). Amylóza je složena z α-1,4-glykosidicky vázaných glukózových jednotek v α konfiguraci. Nachází se uvnitř škrobových zrn. Amylopektin je složen z α-1,4-glykosidicky

vázaných glukózových jednotek v α konfiguraci a dále má i α-1,6 vazby mezi glukózovými jednotkami. Nachází se v povrchové vrstvě zrn.

Pregelatinizovaný škrob

Pregelatinizovaný škrob se vyrábí chemickými nebo mechanickými procesy, při kterých dochází k rozrušení škrobového zrna. U těchto procesů je vždy přítomna voda. Částečně pregelatinizovaný škrob se používá jako plnivo, pojivo nebo i jako rozvolňovadlo. Obsahuje 80 % nemodifiováného škrobu, 5 % volné amylózy a 15 % volného amylopektinu. Na trh se dostává pod názvy Starch 1500, Sepistab ST 200, Lycatab PGS. Pokud srovnáme pevnost tablet z upraveného škrobu a z přírodního zjistíme, že je mnohem nižší. Toto je způsobeno tím, že dochází k pomalé plastické deformaci během lisovacího procesu.

b) Deriváty celulózy

Amorfní celulóza

Amorfní celulóza se připravuje mechanickou cestou a to mletím celulózy. Jedná se o velmi jemný prášek, který se používá jako plnivo pro přímé lisování. V její molekule jsou jednotky D-glukózy vázány 1,4-glykosidickými vazbami v konfiguraci β. Zlepšuje sypnost a lisovatelnost.

Mikrokrystalická celulóza

Mikrokrystalická celulóza je polysacharid s molekulovou hmotností 30000 až 50000. Připravuje se hydrolýzou α-celulózy prostřednictvím kyseliny chlorovodíkové. Celulóza se získává jako buničina z vláknitého rostlinného materiálu. Výsledný produkt je tvořen aglomeráty krystalických částic tvaru jehliček dlouhých 10 až 50 μm o průměru 1 až 10 μm. Mikrokrystalická

celulóza je tvořena jednotkami D-glukózy, které jsou vázány 1,4-glykosidickými vazbami v β konfiguraci[2].

Je to bílý nebo téměř bílý, jemný nebo zrnitý prášek prakticky nerozpustný ve vodě, ve zředěných kyselinách a organických rozpouštědlech[4].

Její hlavní využití je jako suché pojivo pro přímé lisování, dále pak ovlivňuje rozpadavost tablet a může být také pojivem při vlhké granulaci. S léčivy je kompatibilní[5].

Nejčastěji používaným druhem mikrokrystalické celulózy je Avicel. Vyrábí se jednak pro použití ve farmacii, potravinářství a dále pro technické účely. Jednotlivé druhy Avicelů se od sebe liší velikostí částic, obsahem vlhkosti a dále sypnou hustotou. Tyto odlišnosti umožňují různé použití Avicelů. Všechny druhy mají bílou barvu, jsou bez chuti a zápachu a z metabolického hlediska jsou inertní[2].

1) Avicely

Avicel PH 101

Tento Avicel má velikost částic 50 μm a obsah vlhkosti 5 %. Nejčastěji se používá jako plnivo pro přímé lisování a při vlhké granulaci pro zlepšení jednak lisovatelnosti, dále pak výsledných vlastností tablet jako pevnosti a rozpadavosti. Může být použit také jako nosič pro suché extrakty a jako pojivo při dražování.

Avicel PH 102

Velikost částic tohoto Avicelu je 100 μm a vlhkost je 5 %. Z hlediska lisovatelnosti se však neliší od Avicelu PH 101. Díky větším částicím se však s výhodou používá pro lisování velmi jemných prachů. Často se také kombinuje s hydroxypropylcelulózou pro výrobu pomalu se rozpadajících tablet do dutiny ústní.

Avicel PH 103

Tento Avicel se odlišuje sníženým obsahem vlhkosti která je 3 %. Velikost částic je 50 μm. Využívá se tedy pro lisování materiálů citlivých na vlhkost.

Avicel PH 105

Velikost částic tohoto Avicelu je 20 μm a obsah vlhkosti je 5 %. Hodí se pro lisování hrubších granulátů nebo krystalických produktů.

Avicel PH 200

Typ Avicelu, který má velikost částic 200 μm a obsah vlhkosti je 5 %. Kulovité částice a jejich značná velikost umožňuje velmi dobrou sypnost, což snižuje hmotnostní variabilitu tablet na minimum. Uplatňuje se hlavně při přímém lisování a suché granulaci.

Avicel PH 301

Částice Avicelu mají velikost 50 μm a obsah vlhkosti je 5 %. I když je jeho velikost částic stejná jako u Avicelu PH 101, odlišuje se od něj vyšší sypnou hmotností. Díky tomu dosahuje menších rozdílů v hmotnostní proměnlivosti talet. Využívá se při výrobě tablet menších rozměrů.

Avicel PH 302

Tento Avicel má velikost částic 100 μm a obsah vlhkosti je 5 %. Jeho použití je hlavně při výrobě tablet menších rozměrů[6].

2) Ceolus KG

Ceolus KG 802

Jedná se o typ mikrokrystalické celulózy, který má výrazné tyčinkovité konfigurace částic. Velikost těchto částic je přibližně 50 μm. Díky svým výhodným vlastnostem se využívá jednak při zpracování léčivých látek do tablet menších rozměrů a dále při zpracování léčivých látek citlivých vůči tlaku jako jsou enzymy, antibiotika a podobně[7].

Obr. č. 2: Ceolus KG[7]

2.2. Plasticita a elasticita u tablet

2.2.1. Využívání dat získaných během procesu lisování

V literatuře je věnována stále větší pozornost interpretaci dat získaných během procesu lisování. Tato data jsou nezbytná pro správné hodnocení procesu lisování a pro srovnání lisovatelnosti látek využívaných ve farmaceutickém průmyslu.

Může to být jednak zjišťování závislosti mezi velikostí energie vložené do lisování a tvrdostí tablet, dále energie potřebná pro elastickou a plastickou deformaci, Heckelovy křivky, měření elasticity tablet ze změny výšky nebo průměru po vylisování, záznamy síla - dráha sloužící k výpočtu energií lisování atd.

Nicméně i přesto že existuje velké množství metod, které využívají data získaná během lisovacího procesu, objevuje se mezi nimi v literatuře mnoho nesrovnalostí. Nejenom že máme nedostatek závěrů, které nám srovnávají jednotlivé metody, ale existují i rozpory v závěrech prací využívající stejnou metodu[8].

2.2.2. Plasticita a elasticita z pohledu reologie

Každé materiály je možno charakterizovat různými reologickými vlastnostmi. Mezi tyto vlastnosti patří elasticita (pružnost) a plasticita (viskozita). Tyto v různé míře ovlivňují výsledné vlastnosti materiálů. A pokud materiál projevuje pouze jednu vlastnost, je to z důvodu potlačení ostatních.

Podle teorie pružnosti a pevnosti reagují pevná pružná tělesa působením vnějších sil pouze pružnými deformacemi. To znamená, že působením vnějších sil mění tvar. Tyto tělesa by se měla teoreticky vzato vracet po skončení deformujících sil k původním rozměrům.

Reálná tělesa odpovídají tomuto modelu pouze pokud jsou deformující mechanická napětí dostatečně malá. Pokud však překročíme působícím napětím určitou mez, podlehnou i typicky pevná tělesa trvalým deformacím. Taktéž u těchto těles při určitých hodnotách napětí vzniká zvláštní druh toku,

tzv. kluz. Můžeme tedy konstatovat, že se v určitém rozsahu napětí deformují i plasticky. To tedy znamená že „tečou“ a tak se vyznačují vlastnostmi typickými pro kapaliny.

Spousta materiálů, které využíváme v oblasti farmaceutické technologie, má právě charakter vlastností mezi pevnými pružnými tělesy a kapalinami[9].

2.2.3. Plastická a elastická deformace během procesu lisování

Lisovací proces je charakterizován čtyřmi specifickými stádii:

1. počáteční stádium

Tabletovina je volně nasypána do matrice.

2. stádium zhutnění

V tomto stádiu dochází ke změně prostorového uspořádání částic vlivem lisovací síly. Částice se lépe prostorově uspořádávají, zmenšují vzdálenost mezi sebou a vyplňují interpartikulární prostory. Toto stádium ještě většinou nevede k tvorbě výlisků s potřebnou pevností.

3. stádium elastické (vratné) deformace

Částice po vyplnění interpartikulárních prostor již nemohou ustupovat dále působící síle a tak dochází ke zmenšování intrapartikulárních prostorů. Výlisek se postupně zhušťuje a vzniká v něm určité napětí, které je přímo úměrné lisovatelnosti dané látky. Atomy, ionty a molekuly získávají tzv. potenciální energii a to až po určitou hodnotu napětí, označovanou jako hranici elasticity nebo také mez toku. Pokud zde přerušíme působení deformační síly, navrátí se částice do původní polohy. Ke vzniku tablety je tedy třeba síly vyšší než pro elastickou deformaci.

Pro homogenní izotropní tuhé látky je stádium elastické deformace charachterizováno Hookovým zákonem:

$$\sigma = E * \varepsilon$$

σ…..napětí [$N.m^{-2}$]

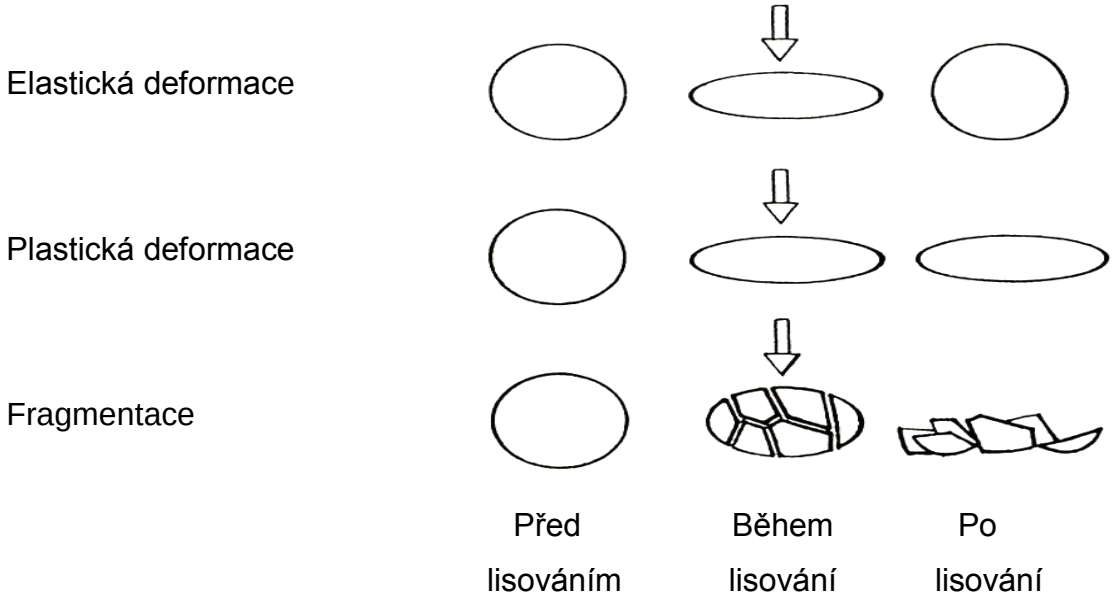
E…..konstanta úměrnosti – materiálová konstanta, tzv. Youngův modul pružnosti

ε……relativní délka prodloužení

4. stádium plastické deformace

Toto stádium nastává po překonání hranice elasticity, kdy atomy, ionty a molekuly opouštějí své původní uspořádání. Stádium je charakteristické trvalými (ireverzibilními) změnami a fixacemi tvaru tablety. Často zde dochází taktéž k drcení částic a vytváření nových mezipovrchů. Dodaná práce se spotřebovává na změny v krystalové mřížce, tvorbu nových mezipovrchů rozdrcených částic a projevuje se taktéž zvýšením teploty[5].

Obr. č. 3: Zjednodušený popis lisovacího procesu obsahující tři složky: elastickou deformaci, plastickou deformaci a fragmentaci[10]



Výše zmíněná stádia procesu lisování jsou však pouze teoretická. A to z toho důvodu, že farmaceutické materiály, které se lisují, jsou směsi několika léčiv a pomocných látek. Jejich různorodost způsobuje, že se jednotlivé částice při působení tlaku chovají různě. Některé materiály se vůbec nedeformují, jen se jejich částice v prostoru účelněji uspořádají, a některé se deformují pouze elasticky. Materiály se mohou taktéž vyznačovat tím, že u nich v průběhu lisovacího procesu dochází k drcení, vytváření nových mezipovrchů a mohou se deformovat i plasticky. Pro tabletování se tedy vyžaduje dobrá plastická deformovatelnost[5].

2.3. Výpočet elasticity z geometrie tablety a praktické využití této metody

Každá tableta prochází po vylisování ve větší či menší míře expanzí. Existuje velké množství metod, zabývající se hodnocením této expanze. Hodnotí se změna výšky tablety nebo změna jejího průměru.

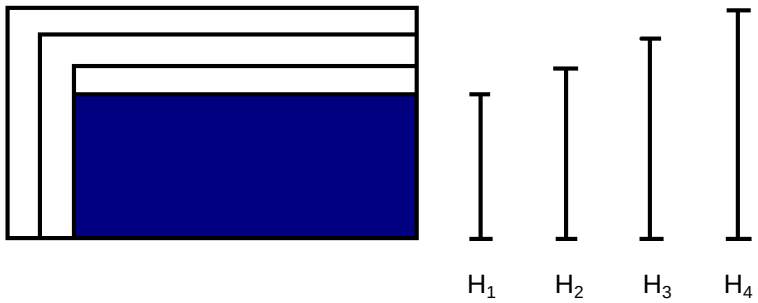
Elasticitu však můžeme vypočíst také ze změny pórovitosti tablety. Po vyjmutí tablety z matrice se pórovitost zvyšuje, lze tedy zjistit její rozdíl při maximálním tlaku a po určitém čase po vylisování[11].

Obecně se hodnota elasticity (E) ze změny výšky tablety vypočte pomocí vzorce[12]:

$$E = \frac{(H_y - H_x)}{H_x} \times 100 \ [\%]$$

kde H_x znamená výšku tablety na počátku měření a H_y výšku tablety na konci měření. Výška tablety na počátku měření vyjadřuje výšku tablety při maximální lisovací síle nebo před vyjmutím tablety z matrice. Také výška tablety na konci měření může být jednak výška tablety okamžitě po vyjmutí tablety z matrice nebo ve stanovenou dobu po jejím vylisování (obr. č. 4).

Obr. č. 4: Expanze tablety – hodnocení změny její výšky



H_1…. výška tablety při maximální lisovací síle

H_2…. výška tablety před vyjmutím z matrice

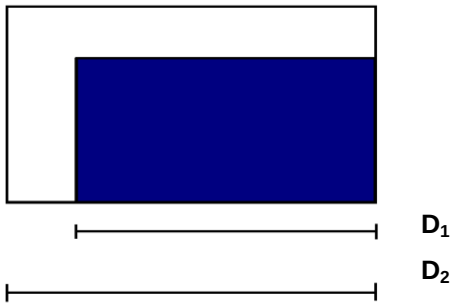
H_3…. výška tablety okamžitě po vyjmutí z matrice

H_4…. výška tablety ve stanovenou dobu po vylisování

Pokud zjišťujeme elasticitu ze změny průměru tablety, bereme jako počáteční hodnotu průměr matrice a jako konečnou hodnotu průměr tablety ve stanovenou dobu po vylisování (obr. č. 5). Výpočet hodnoty elasticity je pak stejný jako výpočet elasticity ze změny výšky tablety[13].

Většina prací se však spíše zabývá hodnocením výšky než hodnocením průměru tablety. Nejvýhodnější je však hodnocení tohoto stavu jako změny objemu.

Obr. č. 5: Expanze tablety – hodnocení změny jejího průměru



D_1…. průměr tablety v matrici

D_2…. průměr tablety ve stanovenou dobu po vylisování

2.3.1. Výpočet elasticity z výšky tablety

Dále bude zmíněno několik metod, které se od sebe odlišují dobou, kdy byly zjišťovány parametry tablety.

Metoda č. 1

Tato metoda hodnotí parametry tablety v nejkratším časovém intervalu a to jednak výšku tablety při maximální lisovací síle a dále výšku tablety před vyjmutím z matrice.

Použila se například při hodnocení vlivu tvaru krystalů acetazolamidu na lisovatelnost tablet. Před lisováním byl acetazolamid překrystalizován odlišnými metodami z různých rozpouštědel. Získaly se tak různé krystalové modifikace acetazolamidu. Jednou z metod přípravy tabletoviny bylo sprejové sušení.

Z výsledků této práce vyplývá, že tvar krystalů významně ovlivňuje elasticitu tablet a tedy i jejich výslednou lisovatelnost. Vlastnosti tablet byly významně zlepšeny pokud byla použita metoda sprejového sušení. Doporučuje se tedy pro zlepšení lisovatelnosti těchto tablet[14].

Metoda č. 2

Tato metoda hodnotí parametry tablety při maximální lisovací síle a dále okamžitě po vyjmutí z matrice.

Tato metoda se použila pro hodnocení vlivu různé rychlosti lisování na elasticitu tablet z pregelatinizovaného škrobu, mikrokrystalické celulózy, ibuprofenu a acetaminofenu. Navážky jednotlivých látek byly lisovány při různých tlacích a různými rychlostmi lisování.

Z výsledků této práce vyplývá, že vyšší lisovací rychlost vede k vyšší elasticitě u všech čtyřech vzorků. To znamená, že látky měly v sobě uloženo více elastické energie a neměly dostatek času k plastické deformaci[15].

Touto metodou se například hodnotila elasticita u tablet z pektinů. Studoval se také vliv mikrokrystalické celulózy jako pomocné látky na jejich lisovatelnost. Pektin je obecně znám jako špatně lisovatelná látka a pro zlepšení jeho lisovatelnosti byly připraveny směsi s mikrokrystalickou celulózou v poměru 1:1. Jako suroviny byly použity jednak Pektin 170, Pektin 621 a dále Avicel PH 101.

Ze závěrů vyplývá, že oba typy pektinů vykazují minimální schopnost pro plastickou deformaci, špatnou lisovatelnost a vysokou hodnotu elasticity. Ta byla v rozmezí 18 – 25 %. Z těchto důvodů se pro usnadnění lisovacího procesu doporučuje použití pektinů ve směsi s plasticky se deformujícími materiály[16].

Tato metoda se také použila při hodnocení elasticity u tablet z α-laktózy. Úkolem práce bylo taktéž zjistit vliv přídavku emulgátoru a polymerů na jejich elasticitu. Jako suroviny byly použity mohohydrát α-laktózy (Pharmatose 200M), dále pak polysorbát 80 a polyvinylpyrrolidony (Polyvinylpyrrolidon K17 a Polyvinylpyrrolidon K90). Celkem bylo připraveno několik druhů tabletovin. Jednak tabletovina z čisté laktózy, dále pak dvousložková směs laktózy a vždy jednoho z polyvinylpyrrolidonů a nakonec třísložková směs laktózy, polyvinylpyrrolidonu a polysorbátu 80. Částice čisté laktózy i směsí byly upraveny sprejovým sušením. Jednotlivé navážky měly hmotnost 500 mg a lisovaly se tlakem 275 MPa.

Závěrem této práce je, že elasticita všech tablet byla přibližně 10 % a téměř srovnatelná pro všechny typy tabletovin[17].

Tato metoda byla dále použita pro zjištění vlivu krystalových modifikací ibuprofenu na elasticitu tablet. Před lisováním byl ibuprofen překrystalizován odlišnými metodami z různých rozpouštědel. Získaly se tak různé krystalové modifikace ibuprofenu (tyčinkovitý, jehlicovitý, nepravidelný a mnohostěnný tvar krystalů). Tabletovina o hmotnosti 250 mg byla lisována od nižších lisovacích tlaků po nejvyšší možné.

Ze závěrů této práce vyplývá, že různé krystalové modifikace ibuprofenu mají vliv na elasticitu tablet[18].

Metoda č. 3

Tato metoda hodnotí výšku tablety před vyjmutím z matrice a dále pak výšku tablety dvacet čtyři hodin po vylisování.

Metoda byla použita pro výpočet elasticity u tablet z hydroxypropylmetylcelulózy (Methocel K4M). Zjišťoval se také vliv přídavku plastifikátorů na elasticitu tablet. Jako pomocné látky pro plastifikaci se použily jednak glycerol, dibutylester kyseliny sebakové, propylenglykol a triacetin.

Bylo připraveno více druhů tabletovin, jednak ze samotné hydroxypropylmetylcelulózy a dále pak dvousložková směs hydroxypropylmetylcelulózy a vždy jednoho plastifikátoru. Navážky měly hmotnost 240 mg a byly lisovány při různých tlacích zhruba do 200 MPa.

Závěrem této práce je, že samotná hydroxypropylmetylcelulóza bez plastifikátorů má značnou kapacitu elasticity, což se projevilo rozsáhlou expanzí tablety po vylisování. Z použitých plastifikátorů měl však pouze propylenglykol pozitivní vliv na zmírnění této expanze[19].

Metoda č. 4

Metoda hodnotí výšku tablety při maximální lisovací síle a výšku tablety dvacet čtyři hodin po vylisování.

Tato metoda se použila pro hodnocení vlivu velikosti částic různých typů hydroxypropylmetylcelulóz (Methocel K4M, Metocel K100LV, Methocel K15M, Methocel K100M) na elasticitu tablet. Každý typ hydroxypropylmetylcelulózy byl rozsítován na pět frakcí: do 45, 45 – 125, 125 – 180, 180 – 250, 250 – 350 µm. Jednotlivé navážky tabletoviny měly hmotnost 400 mg a lisovaly se silou 10 kN.

Z výsledků této práce vyplývá, že velikost částic významně ovlivňuje elasticitu tabet. Nejnižší hodnota elasticity byla u částic s nejmenší velikostí a s rostoucí velikostí částic rostla až k hodnotě 18 % u největších částic u všech typů hydroxypropylmetylcelulóz[20].

Metoda č. 5

Počáteční hodnota výšky tablety u této metody je sledována při maximální lisovací síle. Dále jsou sledovány výšky tablety ve stanovených časových intervalech, a to například okamžitě po vyjmutí tablety z matrice, dále po dvaceti čtyřech hodinách a nakonec deset dní po vylisování. Tato metoda je ze všech výše uvedených metod nejvýhodnější z toho hlediska, že sleduje výšku tablet po delší časový interval a získává tak více výsledků, které pak mezi sebou porovnává.

Touto metodou se například hodnotila elasticita u tablet z laktózy, kukuřičného škrobu a u tablet z jejich směsi. Jako suroviny byly použity StarLac (směs sprejově sušeného monohydrátu α-laktózy a kukuřičného škrobu 85 % : 15 %) dále FlowLac100 a kukuřičný škrob. Elasticita byla stanovována ve více časových intervalech.

Z výsledků této práce vyplývá, že hodnota elasticity u kukuřičného škrobu je zdaleka nejvyšší. Nejnižší hodnoty měly tablety z čisté laktózy. Elasticita samozdřejmě s časovým intervalem rostla, největší změny však nastaly ihned po vylisování[21].

Touto metodou se například hodnotil vliv přídavku mikrokrystalické celulózy na elasticitu tablet z karagenu. Úkolem této práce bylo taktéž potvrdit teorii, že se vzrůstajícím časovým intervalem roste i elasticita tablet. Jako suroviny byly použity jednak karagen Gelcarin GP-911, Avicel PH 101 a dále jako modelová látka monohydrát theofylinu. Elasticita byla stanovována ve všech výše popsaných časových intervalech.

Ze závěrů této práce vyplývá, že se elasticita s delším časovým intervalem zvyšuje. Ihned po vylisování byla nejnižší a se vzrůstajícím časem rostla. Největších změn však dosáhla ihned po vylisování, rozdíl mezi prvním dnem a deseti dny byl minimální. Z výsledných tabulek vyplývá, že nejnižší hodnotu elasticity měl theofylin, který se nejvíce plasticky deformoval, střední hodnotu elasticity měla mikrokrystalická celulóza a nejvyšší karagen. U tablet, které byly připraveny z dvousložkové směsi a to z karagenu a

mikrokrystalické celulózy, byly vypočteny nižší hodnoty elasticity než u čistého karagenu[22].

Touto metodou se také hodnotila elasticita u tablet z acetátu celulózy. Elasticita byla stanovována v různých časových intervalech, nejvýznamnější jsou před vyjmutím tablety z matrice a dvacet čtyři hodin po vylisování. Ze surovin se použil acetát celulózy CA-398-10, NF. Tabletovina byla rozsítována na frakce do 75 μm a nad 212 μm a byla lisována při různých tlacích a různých časových prodlevách (10 a 20 s). Jednotlivé navážky měly hmotnost 400 mg.

Výsledky této práce potvrzují, že elasticita roste jak s velikostí částic tak s časovým intervalem[23].

2.4. Úkol práce

V souvislosti s řešením problematiky teorie lisování tablet na Katedře farmaceutické technologie byl úkol této práce rozčleněn na tyto dílčí problémy:

1. hodnocení plasticity mikrokrystalické celulózy jednobodovou metodou ze záznamu poklesu síly na čase,

2. zjištění Youngova modulu E,

3. hodnocení plasticity mikrokrystalické celulózy metodou založenou na jednoparametrickém hodnocení křivky síla – čas,

4. hodnocení plasticity mikrokrystalické celulózy metodou založenou na tříparametrickém hodnocení křivky síla – čas,

5. celkové porovnání plasticit u sledovaných mikrokrystalických celulóz.

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Použité suroviny

Mikrokrystalická celulóza – CEOLUS KG 802

Výrobce: Asahi Kasei Chemicals Corporation Tokyo, Japan

Číslo šarže: K3B1

3.2. Použité přístroje a zařízení

Lisovací přípravek

Lisovací přípravek je složen z pláště, který je dvoudílný, matrice a horního a dolního lisovacího trnu.

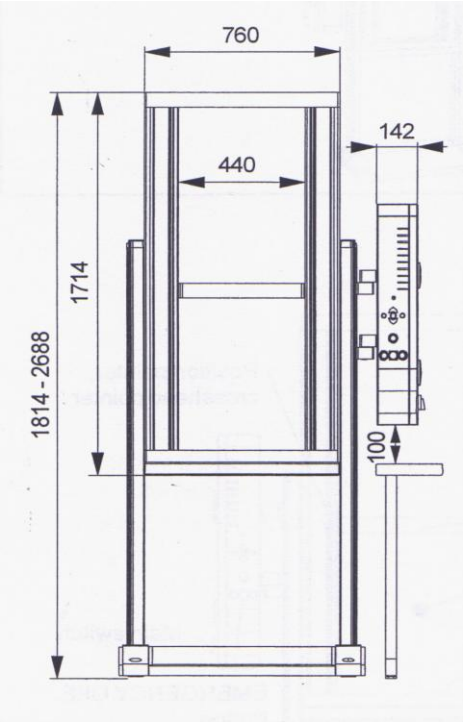
Výrobce: ADAMUS HT Zaklad Mechaniczny Narzadzla Precyzyjne, Polská republika

Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu T1 – FRO 50

Tento přístroj se používá pro zkoušení materiálů v tlaku a tahu při síle v rozsahu od 0 do 50 kN. Vzdálenost čelistí i rychlost zatěžování destrukční silou se dá kontinuálně měnit. Tento přístroj byl použit jako lisovací (viz. obr. č. 6)

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, Německo

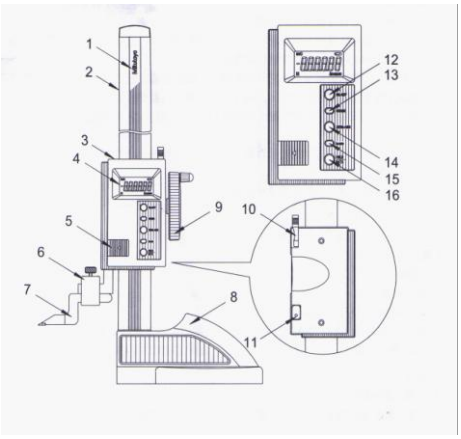
Obr. č. 6: Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu[24]



Výškoměr DIGIMATIC HEIGHT GAGE HDS

Tento digitální přístroj byl použit pro měření výšky tablet (viz. obr. č. 7).

Výrobce: MITUTOYO



Obr. č. 7: Výškoměr Digimatic Height Gage HDS[25]

3.3. Postup přípravy tablet a lisovací proces

Ze zkoušené látky – Ceolusu KG 802 byly připraveny navážky o hmotnosti 500 mg s přesností na 1 mg. Každá lisovací síla byla testována šestkrát. Do matrice se zasunul dolní lisovací trn a fixoval se zajišťovací částí. Každá navážka se kvantitativně převedla do matrice a před každým lisováním se mírně sklepala. Po zasunutí horního lisovacího trnu se připravená matrice vložila mezi čelisti lisu. Nastavila se požadovaná lisovací síla a zapl se posun čelistí k sobě. Po dosažení žádané lisovací síly byl posun čelistí zastaven a objem tablety byl držen po dobu 180 sekund. Po oddálení čelistí se lisovací přípravek vyjmul z čelistí lisu a ihned byla změřena výška tablety v matrici. Poté se odstranila zajišťovací součást a tlakem na horní lisovací trn se tableta z matrice vytlačila. Výšku tablety pod lisovacím tlakem změřil lisovací přístroj.

Jednotlivé lisovací síly byly:

0,1; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 7,5; 10; 15; 20; 30 kN.

Bylo vylisováno celkem 108 tablet válcovitého tvaru bez fasetového okraje, jejichž průměr byl 13 mm. Pro každou lisovací sílu bylo tedy naváženo 6 vzorků, lisovaly se konstantní rychlostí cyklu 2 mm/s s konstantní časovou prodlevou 180 sekund.

Po vylisování každé tablety byl vytvořen protokol o průběhu lisování pomocí softwaru v počítači, který byl připojen k lisovacímu přístroji (viz. obr. č. 8). Tímto způsobem byly získány pro každou lisovanou tabletu grafy závislosti síly na čase. Jejich převedením do programu test Xpert V9.01 jsme získali hodnoty standardní síly, času a dráhy, které se použily pro další hodnocení plasticity a elasticity u daného plniva.

Pro další zpracování výsledků byl použit program test Xpert V9.01, Origin Professional 7.5 a Microsoft Excel.

<u>Parametry lisovacího procesu:</u>

Rychlost cyklu: 2 mm/s

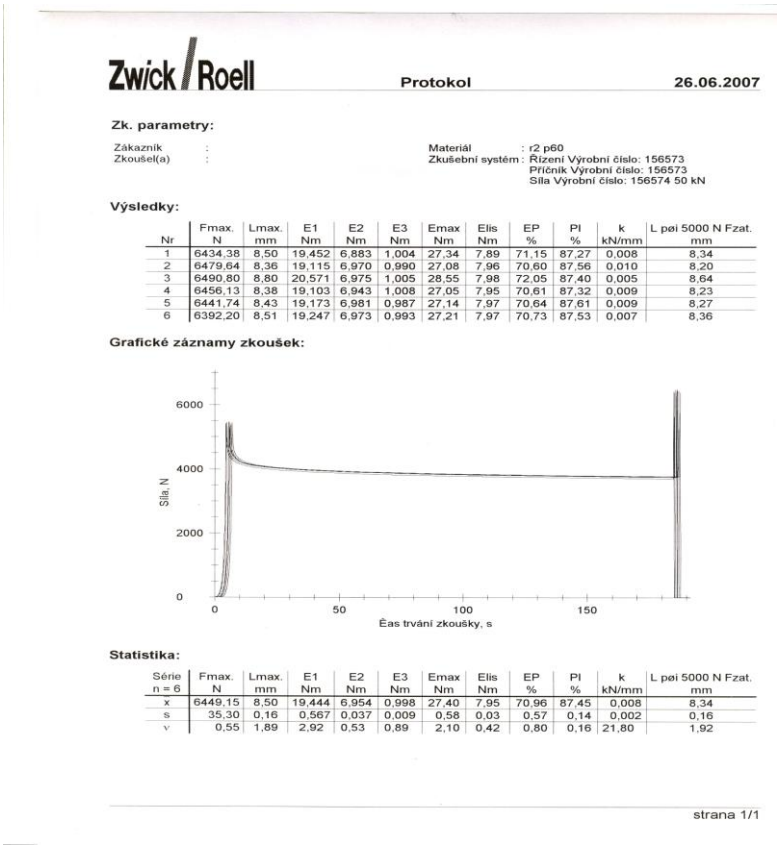
Vzdálenost čelistí: 117 mm

Rychlost předzatížení: 2 mm/s

Předzatížení: 2 N

Prodleva na požadované hodnotě síly při zatěžování: 180 sekund

Obr. č. 8: Protokol o průběhu lisovacího procesu z přístroje Zwick/Roell Z050 s grafickým znázorněním závislosti poklesu síly na čase



Zwick / Roell — Protokol — 26.06.2007

Zk. parametry:

Zákazník :
Zkoušel(a) :

Materiál : r2 p60
Zkušební systém : Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	k kN/mm	L při 5000 N Fzat. mm
1	6434,38	8,50	19,452	6,883	1,004	27,34	7,89	71,15	87,27	0,008	8,34
2	6479,64	8,36	19,115	6,970	0,990	27,08	7,96	70,60	87,56	0,010	8,20
3	6490,80	8,80	20,571	6,975	1,005	28,55	7,98	72,05	87,40	0,005	8,64
4	6456,13	8,38	19,103	6,943	1,008	27,05	7,95	70,61	87,32	0,009	8,23
5	6441,74	8,43	19,173	6,981	0,987	27,14	7,97	70,64	87,61	0,009	8,27
6	6392,20	8,51	19,247	6,973	0,993	27,21	7,97	70,73	87,53	0,007	8,36

Grafické záznamy zkoušek:

Statistika:

Série n = 6	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %	k kN/mm	L při 5000 N Fzat. mm
x	6449,15	8,50	19,444	6,954	0,998	27,40	7,95	70,96	87,45	0,008	8,34
s	35,30	0,16	0,567	0,037	0,009	0,58	0,03	0,57	0,14	0,002	0,16
v	0,55	1,89	2,92	0,53	0,89	2,10	0,42	0,80	0,16	21,80	1,92

strana 1/1

3.4. Postup stanovení elasticity a plasticity

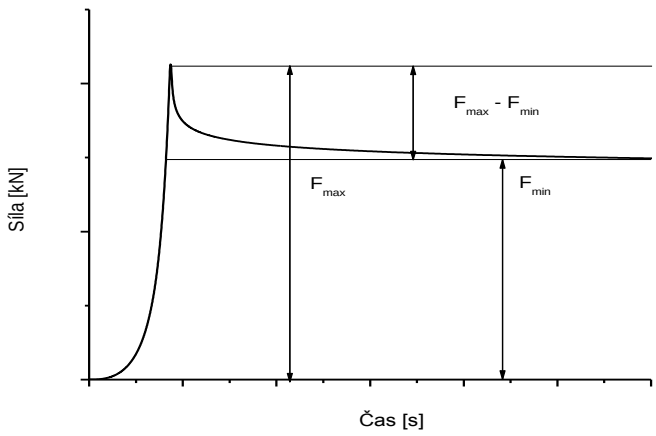
Hodnoty standardní síly, času a dráhy byly převedeny pomocí programu test Xpert V9.01 do programu Microsoft Excel a dále pak graficky zpracovány v programu Origin Professional 7.5, kde byly vytvořeny rovnice křivky prodlevy pro každou lisovanou tabletu. Výsledné hodnoty parametrů t byly získány programem Origin Professional 7.5 po vyhodnocení výsledné křivky síla – čas jednak jednoparamtrickou rovnicí nebo tříparametrickou.

3.4.1. Použité metody pro stanovení elasticity a plasticity

Stanovení plasticity jednobodovou metodou – metoda 1P

Počáteční stádium, ve kterém dochází k nástupu lisovací síly, je charakteristické především přeuspořádáváním částic do volných vzduchových prostor, zmenšováním vzdáleností mezi nimi a vyplňováním interpartikulárních prostorů. Při neustálém zvyšování síly dochází ke zmenšování intrapartikulárních prostorů a výlisek se dále zhušťuje. Nastupuje zde stádium elastické deformace. Po překonání meze toku, nebo také hranice elasticity nastupuje stádium plastické deformace. To je charakteristické trvalými změnami a fixacemi tvaru tablety, často zde dochází i k drcení částic. Stádium nastupuje před dosažením maximální lisovací síly. Po dosažení maximální hodnoty síly je objem tablety udržován na konstantní úrovni. V tomto úseku poklačuje plastická deformace (viz. obr.č. 9).

Obr. č. 9: Metoda 1P



Hodnoty metody 1P se vypočítají ze vzorce[26]:

$$1P = \frac{(F_{max} - F_{min})}{F_{max}} \times 100 \quad [\%]$$

F_{max}….. maximální síla [kN]

F_{min}……síla v čase 180 sekund [kN]

Stanovení elasticity a plasticity hodnocením křivky síla – čas

a) Jednoparametrické hodnocení křivky síla – čas, metoda 2P

V programu Origin Professional 7.5 jsme vytvořili křivky závislosti poklesu síly na čase a to jednoparametrickým hodnocením. Rovnice křivky má obecný tvar:

$$y = A_1 * \exp(-x/t_1) + y_0$$

Tento program nám také vypočítal jenotlivé hodnoty parametrů:

y_0 = hodnota na ose y, ke které se křivka limitně blíží

A_1 = pokles síly na ose y při konkrétním ději [kN]

t_1 = relaxační konstanta při konkrétním ději [s]

Pro výpočet plasticity metodou **2P** jsme použili parametr t_1. Hodnotu tohoto parametru jsme vynásobili hodnotou Youngova modulu a získali tak hodnoty plasticity metodou **2P**.

Základem pro tento výpočet plasticity nám byl vztah odvozený ze vzorce[27]:

$$F = F_0 * e(-E/P) * T \qquad E/P = k = 1/t \qquad E/P = 1/t$$

$$\mathbf{P = E*t}$$

F = síla v čase T [kN]

F_0 = pokles síly za čas 180 sekund způsobený daným dějem [kN]

E = Youngův modul pružnosti [MPa]

P = plasticita [MPa.s]

T = reálný čas [s]

t = relaxační konstanta [s]

k = převrácená hodnota t [s^{-1}]

b) Tříparametrické hodnocení křivky síla – čas, metoda 3P

Obdobně jako při jednoparametrickém hodnocení jsme v programu Origin Professional 7.5 vytvořili křivky závislosti poklesu síly na čase ale nyní tříparametrickým hodnocením. Rovnice křivky má obecný tvar:

$$\mathbf{y = A_1*exp(-x/t_1) + A_2*exp(-x/t_2) + A_3*exp(-x/t_3)+y_0}$$

$\mathbf{y_0}$	=	hodnota na ose y, ke které se křivka limitně blíží
$\mathbf{A_{1,2,3}}$	=	pokles síly na ose y při konkrétním ději [kN]
$\mathbf{t_{1,2,3}}$	=	relaxační konstanta při konkrétním ději [s]

Pro výpočet plasticity metodou **$3P_1$** jsme použili parametr t_1. Hodnotu tohoto parametru jsme vynásobili hodnotou Youngova modulu a získali tak hodnoty plasticity metodou **$3P_1$**.

Pro výpočet plasticity metodou **$3P_2$** jsme použili parametr t_2 a obdobně pro výpočet plasticity metodou **$3P_3$** parametr t_3.

$$3P_1 = E*t_1 \qquad 3P_2 = E*t_2 \qquad 3P_3 = E*t_3$$

E = Youngův modul pružnosti [MPa]

$\mathbf{t_{1,2,3}}$ = relaxační konstanta při konkrétním ději [s]

Výpočet Youngova modulu

Výpočet Youngova modulu byl proveden na základě vzorce:

$$P = E*\Delta l/l \qquad \mathbf{E = P/ (\Delta l/l)}$$

P = tlak [MPa]

E = Youngův modul pružnosti [MPa]

Δl/l = poměrné prodloužení

Hodnota Youngova modulu je vlastně směrnicí zlinearizované křivky závislosti lisovacího tlaku na poměrném prodloužení. Je látkovou konstantou.

Youngův modul vyjadřuje odpor materiálu k deformaci, čím je jeho hodnota vyšší, tím je látka elastičtější[28].

4. TABULKY A GRAFY

4.1. Vystětlivky k tabulkám a grafům

$A_{1,2,3}$	=	pokles síly na ose y při konkrétním ději [kN]
F_{max}	=	maximální síla [kN]
F_{min}	=	síla v čase 180 sekund [kN]
s	=	směrodatná odchylka
X	=	průměr
y_0	=	hodnota na ose y ke které se křivka limitně blíží
$t_{1,2,3}$	=	relaxační konstanta při konkrétním ději [s]
E	=	Youngův modul pružnosti [MPa]
P	=	plasticita [%;MPa]
R	=	korekční faktor
Ln	=	přirozený logaritmus
B	=	směrnice přímky

4.2. Tabulky

Tabulka č. 1: a) Hodnoty plasticity vypočtené metodou **1P**, nastavená lisovací síla od 0,1 do 1,5 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	ÚBYTEK SÍLY (Fmax - Fmin) [kN]	Plasticita metoda 1P [%]
0,1	1	0,1046	0,0478	45,6835
	2	0,1044	0,0493	47,1832
	3	0,1043	0,0484	46,4398
	4	0,1042	0,0500	48,0017
	5	0,1049	0,0499	47,5904
	6	0,1053	0,0487	46,2094
0,25	1	0,2595	0,1034	39,8396
	2	0,2602	0,1069	41,0644
	3	0,2607	0,1040	39,8828
	4	0,2598	0,1050	40,4254
	5	0,2593	0,0985	38,0067
	6	0,2606	0,1006	38,6186
0,5	1	0,5196	0,1975	38,0170
	2	0,5178	0,1948	37,6284
	3	0,5218	0,1966	37,6715
	4	0,5210	0,2006	38,4948
	5	0,5176	0,2058	39,7712
	6	0,5197	0,2002	38,5160
0,75	1	0,7764	0,3087	39,7647
	2	0,7812	0,3092	39,5791
	3	0,7794	0,3099	39,7672
	4	0,7776	0,2992	38,4842
	5	0,7811	0,3132	40,1018
	6	0,7835	0,2979	38,0175
1	1	1,0417	0,4172	40,0492
	2	1,0451	0,4099	39,2171
	3	1,0423	0,4087	39,2140
	4	1,0414	0,4022	38,6184
	5	1,0407	0,4140	39,7805
	6	1,0396	0,4010	38,5752
1,5	1	1,5621	0,6058	38,7781
	2	1,5673	0,6440	41,0862
	3	1,5714	0,6388	40,6533
	4	1,5705	0,5958	37,9391
	5	1,5721	0,5994	38,1283
	6	1,5762	0,5952	37,7639

Tabulka č. 1: b) Hodnoty plasticity vypočtené metodou **1P**, nastavená lisovací síla od 2 do 4,5 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	ÚBYTEK SÍLY (Fmax - Fmin) [kN]	Plasticita metoda 1P [%]
2	1	2,1045	0,8203	38,9810
	2	2,1077	0,8063	38,2547
	3	2,1033	0,8245	39,1996
	4	2,1040	0,7912	37,6021
	5	2,0908	0,7871	37,6453
	6	2,1123	0,7953	37,6498
2,5	1	2,6341	0,9832	37,3268
	2	2,6509	0,9742	36,7479
	3	2,6338	0,9546	36,2440
	4	2,6345	0,9730	36,9327
	5	2,6306	0,9656	36,7082
	6	2,6320	0,9659	36,6967
3	1	3,1759	1,1460	36,0828
	2	3,1711	1,1271	35,5442
	3	3,1935	1,1411	35,7311
	4	3,1831	1,1380	35,7513
	5	3,1765	1,1479	36,1378
	6	3,1805	1,1522	36,2281
3,5	1	3,7270	1,3021	34,9373
	2	3,7217	1,3042	35,0422
	3	3,7357	1,3054	34,9446
	4	3,7336	1,3123	35,1496
	5	3,7339	1,2867	34,4591
	6	3,7334	1,2681	33,9668
4	1	4,3017	1,4291	33,2215
	2	4,3184	1,4307	33,1313
	3	4,3175	1,4434	33,4314
	4	4,3039	1,4388	33,4305
	5	4,3039	1,4278	33,1754
	6	4,3231	1,4359	33,2140
4,5	1	4,8431	1,5539	32,0847
	2	4,8507	1,5597	32,1547
	3	4,8793	1,6397	33,6047
	4	4,8907	1,5631	31,9600
	5	4,8977	1,5689	32,0339
	6	4,8547	1,5471	31,8677

Tabulka č. 1: c) Hodnoty plasticity vypočtené metodou **1P**, nastavená lisovací síla od 5 do 30 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	ÚBYTEK SÍLY (Fmax - Fmin) [kN]	Plasticita metoda 1P [%]
5	1	5,4295	1,7225	31,7240
	2	5,4511	1,6902	31,0067
	3	5,4660	1,6939	30,9894
	4	5,4613	1,7098	31,3080
	5	5,4253	1,6692	30,7672
	6	5,4494	1,6738	30,7154
7,5	1	8,2794	2,1300	25,7263
	2	8,2404	2,1252	25,7898
	3	8,3158	2,1189	25,4802
	4	8,2620	2,1041	25,4675
	5	8,2840	2,1985	26,5395
	6	8,3219	2,1081	25,3320
10	1	11,2646	2,3743	21,0774
	2	11,3064	2,2550	19,9443
	3	11,3548	2,2314	19,6512
	4	11,2514	2,2246	19,7714
	5	11,3025	2,2596	19,9917
	6	11,2692	2,2844	20,2714
15	1	17,1633	2,3689	13,8021
	2	17,2647	2,2935	13,2843
	3	17,0637	2,3512	13,7790
	4	17,0638	2,4515	14,3667
	5	17,2322	2,3733	13,7725
	6	17,1418	2,4912	14,5329
20	1	22,8750	2,1752	9,5091
	2	22,7893	2,1276	9,3360
	3	22,7670	2,1018	9,2318
	4	23,0550	2,1159	9,1776
	5	23,0015	2,1000	9,1298
	6	23,0096	2,0632	8,9667
30	1	33,8106	1,4985	4,4320
	2	34,1025	1,4558	4,2689
	3	33,8829	1,4666	4,3284
	4	33,8214	1,4386	4,2535
	5	33,8992	1,4305	4,2199
	6	33,8908	1,4334	4,2295

Tabulka č. 2: Statistické charakteristiky plasticity hodnocené metodou **1P**

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Plasticita metodou 1P	
	X [%]	s [%]
0,1	46,8513	0,8088
0,25	39,6396	1,0202
0,5	38,3498	0,7258
0,75	39,2857	0,7599
1	39,2424	0,5441
1,5	39,0581	1,3246
2	38,2221	0,6554
2,5	36,7760	0,3221
3	35,9126	0,2496
3,5	34,7499	0,4115
4	33,2674	0,1193
4,5	32,2843	0,5974
5	31,0851	0,3442
7,5	25,7225	0,3975
10	20,1179	0,4705
15	13,9229	0,4153
20	9,2252	0,1689
30	4,2887	0,0730

Tabulka č. 3: a) Hodnoty pro výpočet Youngova modulu E, nastavená lisovací síla od 0,1 do 1,5 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	Lisovací tlak SKUTEČNÝ [MPa]	Tlak MINIMÁLNÍ [MPa]	Poměrné prodloužení
0,1	1	0,1046	0,1971	0,1070	0,0221
	2	0,1044	0,1967	0,1039	0,0209
	3	0,1043	0,1965	0,1052	0,0190
	4	0,1042	0,1962	0,1020	0,0211
	5	0,1049	0,1976	0,1036	0,0207
	6	0,1053	0,1984	0,1067	0,0225
0,25	1	0,2595	0,4888	0,2941	0,0334
	2	0,2602	0,4901	0,2889	0,0319
	3	0,2607	0,4911	0,2952	0,0308
	4	0,2598	0,4893	0,2915	0,0307
	5	0,2593	0,4883	0,3027	0,0320
	6	0,2606	0,4908	0,3013	0,0322
0,5	1	0,5196	0,9786	0,6066	0,0350
	2	0,5178	0,9753	0,6083	0,0345
	3	0,5218	0,9827	0,6125	0,0338
	4	0,5210	0,9813	0,6035	0,0287
	5	0,5176	0,9748	0,5871	0,0285
	6	0,5197	0,9788	0,6018	0,0237
0,75	1	0,7764	1,4623	0,8808	0,0283
	2	0,7812	1,4714	0,8890	0,0340
	3	0,7794	1,4680	0,8842	0,0328
	4	0,7776	1,4645	0,9009	0,0297
	5	0,7811	1,4712	0,8812	0,0313
	6	0,7835	1,4757	0,9147	0,0345
1	1	1,0417	1,9620	1,1762	0,0349
	2	1,0451	1,9685	1,1965	0,0362
	3	1,0423	1,9631	1,1933	0,0365
	4	1,0414	1,9614	1,2039	0,0461
	5	1,0407	1,9602	1,1804	0,0364
	6	1,0396	1,9580	1,2027	0,0380
1,5	1	1,5621	2,9422	1,8013	0,0345
	2	1,5673	2,9521	1,7392	0,0284
	3	1,5714	2,9596	1,7564	0,0265
	4	1,5705	2,9580	1,8358	0,0422
	5	1,5721	2,9611	1,8321	0,0431
	6	1,5762	2,9688	1,8477	0,0457

Tabulka č. 3: b) Hodnoty pro výpočet Youngova modulu E, nastavená lisovací síla od 2 do 4,5 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	Lisovací tlak SKUTEČNÝ [MPa]	Tlak MINIMÁLNÍ [MPa]	Poměrné prodloužení
2	1	2,1045	3,9637	2,4186	0,0472
	2	2,1077	3,9699	2,4512	0,0478
	3	2,1033	3,9616	2,4087	0,0404
	4	2,1040	3,9629	2,4728	0,0472
	5	2,0908	3,9380	2,4555	0,0470
	6	2,1123	3,9785	2,4806	0,0472
2,5	1	2,6341	4,9614	3,1095	0,0534
	2	2,6509	4,9929	3,1581	0,0532
	3	2,6338	4,9607	3,1627	0,0537
	4	2,6345	4,9620	3,1294	0,0538
	5	2,6306	4,9546	3,1359	0,0510
	6	2,6320	4,9574	3,1382	0,0550
3	1	3,1759	5,9818	3,8234	0,0625
	2	3,1711	5,9727	3,8498	0,0633
	3	3,1935	6,0150	3,8658	0,0609
	4	3,1831	5,9953	3,8519	0,0602
	5	3,1765	5,9829	3,8208	0,0614
	6	3,1805	5,9904	3,8202	0,0614
3,5	1	3,7270	7,0198	4,5673	0,0633
	2	3,7217	7,0098	4,5534	0,0694
	3	3,7357	7,0362	4,5774	0,0714
	4	3,7336	7,0322	4,5604	0,0648
	5	3,7339	7,0328	4,6094	0,0712
	6	3,7334	7,0318	4,6434	0,0682
4	1	4,3017	8,1022	5,4105	0,0778
	2	4,3184	8,1336	5,4388	0,0757
	3	4,3175	8,1320	5,4134	0,0734
	4	4,3039	8,1063	5,3963	0,0736
	5	4,3039	8,1063	5,4170	0,0825
	6	4,3231	8,1426	5,4381	0,0770
4,5	1	4,8431	9,1218	6,1951	0,0812
	2	4,8507	9,1363	6,1985	0,0866
	3	4,8793	9,1901	6,1018	0,0675
	4	4,8907	9,2116	6,2676	0,0844
	5	4,8977	9,2247	6,2697	0,0822
	6	4,8547	9,1438	6,2299	0,0821

Tabulka č. 3: c) Hodnoty pro výpočet Youngova modulu E, nastavená lisovací síla od 5 do 30 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	Lisovací tlak SKUTEČNÝ [MPa]	Tlak MINIMÁLNÍ [MPa]	Poměrné prodloužení
5	1	5,4295	10,2264	6,9822	0,0774
	2	5,4511	10,2671	7,0836	0,0942
	3	5,4660	10,2951	7,1047	0,0996
	4	5,4613	10,2863	7,0659	0,1006
	5	5,4253	10,2185	7,0746	0,1000
	6	5,4494	10,2640	7,1113	0,0881
7,5	1	8,2794	15,5942	11,5824	0,1337
	2	8,2404	15,5208	11,5180	0,1226
	3	8,3158	15,6627	11,6718	0,1328
	4	8,2620	15,5613	11,5983	0,1213
	5	8,2840	15,6028	11,4619	0,1140
	6	8,3219	15,6743	11,7037	0,1252
10	1	11,2646	21,2168	16,7448	0,1852
	2	11,3064	21,2955	17,0483	0,1915
	3	11,3548	21,3867	17,1839	0,1917
	4	11,2514	21,1919	17,0020	0,1893
	5	11,3025	21,2882	17,0323	0,1901
	6	11,2692	21,2254	16,9227	0,1833
15	1	17,1633	32,3269	27,8651	0,3056
	2	17,2647	32,5179	28,1981	0,3091
	3	17,0637	32,1393	27,7109	0,3033
	4	17,0638	32,1395	27,5221	0,3112
	5	17,2322	32,4567	27,9866	0,3086
	6	17,1418	32,2864	27,5943	0,2988
20	1	22,8750	43,0848	38,9879	0,4493
	2	22,7893	42,9234	38,9161	0,4593
	3	22,7670	42,8814	38,9227	0,4475
	4	23,0550	43,4239	39,4386	0,4729
	5	23,0015	43,3231	39,3678	0,4381
	6	23,0096	43,3384	39,4523	0,4382
30	1	33,8106	63,6819	60,8595	0,8214
	2	34,1025	64,2317	61,4897	0,8247
	3	33,8829	63,8181	61,0558	0,8319
	4	33,8214	63,7023	60,9927	0,8383
	5	33,8992	63,8488	61,1545	0,8478
	6	33,8908	63,8330	61,1332	0,8182

Tabulka č. 3: d) Statistické charakteristiky hodnot pro výpočet Youngova modulu E

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	TLAK minimální		Poměrné prodloužení	
	X [MPa]	s [MPa]	X	s
0,1	0,1047	0,0018	0,0210	0,0011
0,25	0,2956	0,0050	0,0318	0,0009
0,5	0,6033	0,0080	0,0307	0,0041
0,75	0,8918	0,0123	0,0317	0,0022
1	1,1922	0,0105	0,0380	0,0037
1,5	1,8021	0,0411	0,0367	0,0074
2	2,4479	0,0263	0,0461	0,0026
2,5	3,1390	0,0178	0,0534	0,0012
3	3,8386	0,0179	0,0616	0,0010
3,5	4,5852	0,0316	0,0681	0,0031
4	5,4190	0,0152	0,0767	0,0031
4,5	6,2104	0,0568	0,0806	0,0061
5	7,0704	0,0425	0,0933	0,0084
7,5	11,5893	0,0830	0,1249	0,0068
10	16,9890	0,1339	0,1885	0,0032
15	27,8128	0,2324	0,3061	0,0041
20	39,1809	0,2412	0,4509	0,0122
30	61,1142	0,1941	0,8304	0,0103

Tabulka č. 4: a) Hodnoty plasticity vypočtené z jednoparametrického hodnocení křivky síla – čas, metoda **2P**, nastavená lisovací síla od 0,1 do 1,5 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	PARAMETR t_1 [s]	PLASTICITA metodou 2P [MPa.s]
0,1	1	0,1046	26,2610	2626,8497
	2	0,1044	22,0522	2205,8479
	3	0,1043	23,2353	2324,1979
	4	0,1042	26,4337	2644,1306
	5	0,1049	26,5202	2652,7851
	6	0,1053	21,0568	2106,2813
0,25	1	0,2595	15,6350	1563,9517
	2	0,2602	20,4663	2047,2144
	3	0,2607	13,5402	1354,4056
	4	0,2598	15,1221	1512,6460
	5	0,2593	12,1255	1212,8980
	6	0,2606	12,6474	1265,1000
0,5	1	0,5196	11,1314	1113,4545
	2	0,5178	11,6909	1169,4235
	3	0,5218	11,6978	1170,1127
	4	0,5210	12,3214	1232,4906
	5	0,5176	13,9585	1396,2526
	6	0,5197	12,8308	1283,4452
0,75	1	0,7764	11,3583	1136,1580
	2	0,7812	12,1977	1220,1231
	3	0,7794	12,1322	1213,5642
	4	0,7776	10,7258	1072,8868
	5	0,7811	12,2522	1225,5726
	6	0,7835	11,7434	1174,6790
1	1	1,0417	11,3200	1132,3289
	2	1,0451	11,1784	1118,1578
	3	1,0423	10,9686	1097,1708
	4	1,0414	11,5521	1155,5365
	5	1,0407	10,9378	1094,0969
	6	1,0396	10,4951	1049,8112
1,5	1	1,5621	9,9544	995,7277
	2	1,5673	13,4692	1347,3046
	3	1,5714	12,5257	1252,9285
	4	1,5705	10,5969	1059,9951
	5	1,5721	10,7058	1070,8913
	6	1,5762	10,5426	1054,5626

Tabulka č. 4: b) Hodnoty plasticity vypočtené z jednoparametrického hodnocení křivky síla – čas, metoda **2P**, nastavená lisovací síla od 2 do 4,5 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	PARAMETR t_1 [s]	PLASTICITA metodou 2P [MPa.s]
2	1	2,1045	10,1537	1015,6594
	2	2,1077	9,9930	999,5898
	3	2,1033	10,4065	1040,9507
	4	2,1040	10,2682	1027,1187
	5	2,0908	10,0651	1006,8009
	6	2,1123	10,6194	1062,2418
2,5	1	2,6341	10,1927	1019,5625
	2	2,6509	10,0685	1007,1410
	3	2,6338	9,6036	960,6366
	4	2,6345	10,0061	1000,8952
	5	2,6306	10,4254	1042,8372
	6	2,6320	9,9475	995,0365
3	1	3,1759	10,2165	1021,9452
	2	3,1711	10,5302	1053,3222
	3	3,1935	10,1890	1019,1934
	4	3,1831	10,0681	1007,0970
	5	3,1765	10,7589	1076,1958
	6	3,1805	10,1905	1019,3375
3,5	1	3,7270	10,0439	1004,6753
	2	3,7217	10,3882	1039,1161
	3	3,7357	10,6858	1068,8907
	4	3,7336	10,2520	1025,4892
	5	3,7339	10,3969	1039,9834
	6	3,7334	10,0618	1006,4688
4	1	4,3017	10,7292	1073,2229
	2	4,3184	10,8405	1084,3601
	3	4,3175	10,4671	1047,0124
	4	4,3039	10,6708	1067,3873
	5	4,3039	10,3838	1038,6790
	6	4,3231	11,2925	1129,5721
4,5	1	4,8431	10,7076	1071,0653
	2	4,8507	10,4959	1049,8902
	3	4,8793	11,7598	1176,3155
	4	4,8907	10,6784	1068,1415
	5	4,8977	10,7797	1078,2834
	6	4,8547	10,2857	1028,8692

Tabulka č. 4: c) Hodnoty plasticity vypočtené z jednoparametrického hodnocení křivky síla – čas, metoda **2P**, nastavená lisovací síla od 5 do 15 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	PARAMETR t_1 [s]	PLASTICITA metodou 2P [MPa.s]
5	1	5,4295	10,8704	1087,3470
	2	5,4511	11,2196	1122,2770
	3	5,4660	10,9068	1090,9920
	4	5,4613	10,8203	1082,3435
	5	5,4253	11,1022	1110,5376
	6	5,4494	11,1346	1113,7776
7,5	1	8,2794	12,6849	1268,8491
	2	8,2404	12,6650	1266,8625
	3	8,3158	12,7403	1274,3946
	4	8,2620	12,3362	1233,9690
	5	8,2840	12,7198	1272,3431
	6	8,3219	12,5986	1260,2256
10	1	11,2646	14,9271	1493,1414
	2	11,3064	15,1592	1516,3591
	3	11,3548	15,5580	1556,2485
	4	11,2514	15,0320	1503,6264
	5	11,3025	14,6732	1467,7411
	6	11,2692	14,9135	1491,7800
15	1	17,1633	19,0907	1909,6219
	2	17,2647	19,1749	1918,0363
	3	17,0637	18,9445	1894,9907
	4	17,0638	18,2009	1820,6084
	5	17,2322	19,3182	1932,3744
	6	17,1418	18,4869	1849,2186

Tabulka č. 5: Statistické charakteristiky plasticity hodnocené metodou **2P**

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Plasticita metodou 2P	
	X [MPa.s]	s [MPa.s]
0,1	2426,6821	223,7562
0,25	1492,7026	277,5419
0,5	1227,5299	92,4705
0,75	1173,8306	54,7853
1	1107,8504	33,2946
1,5	1130,2350	125,4636
2	1025,3935	21,2488
2,5	1004,3515	24,9333
3	1032,8485	23,9764
3,5	1030,7706	22,0117
4	1073,3723	29,4773
4,5	1078,7608	46,5686
5	1101,2125	14,9516
7,5	1262,7740	13,6409
10	1504,8161	27,2664
15	1887,4750	39,6477

Tabulka č. 6: a) Hodnoty plasticity vypočtené z tříparametrického hodnocení křivky síla – čas, metoda **3P**, nastavená lisovací síla od 0,1 do 0,75 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	PARAMETR			PLASTICITA metodou 3P		
			t_1 [s]	t_2 [s]	t_3 [s]	$3P_1$ [MPa.s]	$3P_2$ [MPa.s]	$3P_3$ [MPa.s]
0,1	1	0,1046	0,1981	4,1045	90,4295	19,8167	410,5678	9045,5403
	2	0,1044	0,2272	6,5816	133,8606	22,7245	658,3509	13389,9018
	3	0,1043	0,1880	3,8829	66,0769	18,8044	388,4004	6609,5854
	4	0,1042	0,2071	4,1470	73,1462	20,7129	414,8200	7316,7233
	5	0,1049	0,1818	3,8299	71,4366	18,1822	383,1009	7145,7092
	6	0,1053	0,1780	3,4827	63,2927	17,8001	348,3650	6331,0825
0,25	1	0,2595	0,1719	3,2076	60,4518	17,1919	320,8521	6046,9130
	2	0,2602	0,2000	5,0215	90,8021	20,0027	502,2961	9082,8110

	3	0,2607	0,2190	5,6441	84,8686	21,9073	564,5700	8489,2977
	4	0,2598	0,2037	4,6006	88,5399	20,3708	460,1900	8856,5291
	5	0,2593	0,2556	4,4408	68,6280	25,5703	444,2095	6864,7686
	6	0,2606	0,2664	5,1261	80,1126	26,6486	512,7571	8013,5582
0,5	1	0,5196	0,2088	3,8872	60,5949	20,8880	388,8316	6061,2251
	2	0,5178	0,1748	3,4140	59,0245	17,4880	341,4960	5904,1410
	3	0,5218	0,2335	4,4104	63,1923	23,3607	441,1636	6321,0446
	4	0,5210	0,2379	4,2125	60,6303	23,7968	421,3679	6064,7691
	5	0,5176	0,2498	4,8101	72,2071	24,9892	481,1430	7222,7813
	6	0,5197	0,2312	4,1764	60,0892	23,1236	417,7609	6010,6456
0,75	1	0,7764	0,2115	3,8715	62,1180	21,1531	387,2651	6213,5818
	2	0,7812	0,240	4,2850	64,890	24,0029	428,6260	6490,9244

			0		6			
	3	0,7794	0,2425	4,4815	67,8549	24,2560	448,2786	6787,4394
	4	0,7776	0,2436	4,1156	60,0136	24,3700	411,6761	6003,0824
	5	0,7811	0,2309	4,2160	65,9048	23,1006	421,7170	6592,3685
	6	0,7835	0,2433	4,5019	65,5146	24,3320	450,3202	6553,3393

Tabulka č. 6: b) Hodnoty plasticity vypočtené z tříparametrického hodnocení křivky síla – čas, metoda **3P**, nastavená lisovací síla od 1 do 2,5 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	PARAMETR			PLASTICITA metodou 3P		
			t_1 [s]	t_2 [s]	t_3 [s]	$3P_1$ [MPa.s]	$3P_2$ [MPa.s]	$3P_3$ [MPa.s]
1	1	1,0417	0,1954	3,5981	59,4551	19,5466	359,9093	5947,2144
	2	1,0451	0,2131	3,7069	59,6226	21,3111	370,7924	5963,9662
	3	1,0423	0,2353	3,9043	59,3205	23,5388	390,5431	5933,7565
	4	1,0414	0,2363	4,0785	63,1319	23,6368	407,9681	6315,0059
	5	1,0407	0,1978	3,6539	61,4941	19,7867	365,4899	6151,1739
	6	1,0396	0,2178	3,7866	58,3283	21,7832	378,7657	5834,5070
1,5	1	1,5621	0,1926	3,3385	57,8030	19,2655	333,9458	5781,9569
	2	1,5673	0,2440	3,9623	61,3453	24,4040	396,3467	6136,2896

	3	1,5714	0,2328	3,8314	61,7010	23,2897	383,2510	6171,8688
	4	1,5705	0,2070	3,4401	59,8717	20,7009	344,1047	5988,8873
	5	1,5721	0,1896	3,4150	59,9915	18,9654	341,5980	6000,8738
	6	1,5762	0,2098	3,5542	60,1587	20,9860	355,5210	6017,6006
2	1	2,1045	0,2280	3,5384	59,8317	22,8015	353,9416	5984,8862
	2	2,1077	0,1996	3,3291	57,2870	19,9647	333,0055	5730,3451
	3	2,1033	0,2021	3,3058	56,3795	20,2168	330,6769	5639,5631
	4	2,1040	0,2282	3,6684	59,6676	22,8235	366,9473	5968,4695
	5	2,0908	0,2362	3,7994	61,7422	23,6298	380,0490	6175,9940
	6	2,1123	0,1844	3,2581	56,7552	18,4403	325,9005	5677,1529
2,5	1	2,6341	0,2014	3,2951	58,5689	20,1498	329,6006	5858,5699
	2	2,6509	0,2298	3,4999	59,4536	22,9886	350,09	5947,0

							04	703
	3	2,6338	0,2371	3,6868	60,4853	23,7138	368,78 58	6050,2 609
	4	2,6345	0,1987	3,2467	57,1108	19,8727	324,76 22	5712,7 161
	5	2,6306	0,2276	3,5302	59,8058	22,7635	353,12 33	5982,2 964
	6	2,6320	0,1831	3,0964	55,9043	18,3153	309,72 69	5592,0 335

Tabulka č. 6: c) Hodnoty plasticity vypočtené z tříparametrického hodnocení křivky síla – čas, metoda **3P**, nastavená lisovací síla od 3 do 4,5 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	PARAMETR			PLASTICITA metodou 3P		
			t_1 [s]	t_2 [s]	t_3 [s]	$3P_1$ [MPa.s]	$3P_2$ [MPa.s]	$3P_3$ [MPa.s]
3	1	3,1759	0,2104	3,3503	58,8930	21,0410	335,1212	5890,9932
	2	3,1711	0,2169	3,4081	59,6431	21,6922	340,9118	5966,0248
	3	3,1935	0,2362	3,5407	59,4938	23,6278	354,1666	5951,0835
	4	3,1831	0,2312	3,5371	60,6116	23,1216	353,8065	6062,8976
	5	3,1765	0,1993	3,2713	57,9248	19,9387	327,2199	5794,1454
	6	3,1805	0,2339	3,5737	60,0559	23,3947	357,4676	6007,3086
3,5	1	3,7270	0,2439	3,6211	59,8424	24,3990	362,2099	5985,9525
	2	3,7217	0,2465	3,6590	60,7197	24,6571	366,00	6073,7

							90	117
	3	3,7357	0,2087	3,3417	58,4616	20,8730	334,2649	5847,8408
	4	3,7336	0,2242	3,4483	58,1439	22,4244	344,9250	5816,0557
	5	3,7339	0,2016	3,2407	57,1606	20,1678	324,1650	5717,6995
	6	3,7334	0,2361	3,4564	59,1369	23,6178	345,7432	5915,3822
4	1	4,3017	0,2503	3,5770	59,7272	25,0362	357,8007	5974,4322
	2	4,3184	0,2362	3,5068	59,5398	23,6218	350,7776	5955,6858
	3	4,3175	0,2255	3,3568	58,6264	22,5585	335,7723	5864,3226
	4	4,3039	0,2123	3,2736	59,1091	21,2391	327,4520	5912,6024
	5	4,3039	0,2592	3,6399	60,7564	25,9224	364,0955	6077,3817
	6	4,3231	0,2424	3,5585	60,4371	24,2450	355,9511	6045,4455
4,5	1	4,8431	0,2234	3,3428	58,6940	22,3474	334,3729	5871,0815

	2	4,8507	0,2516	3,5644	60,4242	25,1712	356,5413	6044,1582
	3	4,8793	0,2250	3,4537	59,7476	22,5075	345,4711	5976,4698
	4	4,8907	0,2486	3,5126	59,3825	24,8651	351,3608	5939,9493
	5	4,8977	0,2592	3,6397	60,2513	25,9254	364,0765	6026,8582
	6	4,8547	0,2361	3,4393	59,8785	23,6148	344,0297	5989,5715

Tabulka č. 6: d) Hodnoty plasticity vypočtené z tříparametrického hodnocení křivky síla – čas, metoda **3P**, nastavená lisovací síla od 5 do 15 kN

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Vzorek č.	Lisovací síla SKUTEČNÁ [kN]	PARAMETR			PLASTICITA metodou 3P		
			t_1 [s]	t_2 [s]	t_3 [s]	$3P_1$ [MPa.s]	$3P_2$ [MPa.s]	$3P_3$ [MPa.s]
5	1	5,4295	0,2459	3,5288	59,6054	24,5981	352,9843	5962,2537
	2	5,4511	0,2557	3,5930	60,6718	25,5783	359,4021	6068,9173
	3	5,4660	0,2541	3,5792	60,8340	25,4143	358,0187	6085,1499
	4	5,4613	0,2266	3,3770	58,5462	22,6705	337,7949	5856,2963
	5	5,4253	0,2432	3,4939	60,2524	24,3290	349,4943	6026,9662
	6	5,4494	0,2154	3,2602	57,8846	21,5422	326,1126	5790,1243
7,5	1	8,2794	0,2683	3,6147	60,9413	26,8387	361,5707	6095,8760
	2	8,2404	0,2747	3,6071	61,2177	27,4759	360,8095	6123,5229

	3	8,3158	0,2538	3,5060	60,8002	25,3893	350,7026	6081,7610
	4	8,2620	0,2748	3,6945	62,4714	27,4859	369,5600	6248,9319
	5	8,2840	0,2651	3,6298	60,7855	26,5206	363,0862	6080,2935
	6	8,3219	0,2555	3,5024	60,6437	25,5533	350,3415	6066,1145
10	1	11,2646	0,2615	3,5797	59,4160	26,1585	358,0687	5943,3062
	2	11,3064	0,2627	3,5308	61,2667	26,2775	353,1823	6128,4324
	3	11,3548	0,2704	3,5707	61,4472	27,0498	357,1695	6146,4795
	4	11,2514	0,2577	3,4760	60,7570	25,7754	347,6958	6077,4437
	5	11,3025	0,2591	3,4874	61,2334	25,9144	348,8361	6125,0944
	6	11,2692	0,2621	3,5121	61,1962	26,2145	351,3098	6121,3753
15	1	17,1633	0,2979	3,8134	65,2850	29,8016	381,4514	6530,3777
	2	17,264	0,3023	3,8356	65,5236	30,2337	383,6	6554,24

		7					721	05
	3	17,0637	0,2976	3,7952	65,2847	29,7725	379,6239	6530,3397
	4	17,0638	0,3068	3,8390	64,9269	30,6928	384,0122	6494,5564
	5	17,2322	0,3103	3,8755	65,7816	31,0379	387,6612	6580,0459
	6	17,1418	0,3094	3,9366	65,8991	30,9509	393,7730	6591,8013

Tabulka č. 7: Statistické charakteristiky plasticity hodnocené metodou **3P**

Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	Plasticita metodou 3P					
	$3P_1$		$3P_2$		$3P_3$	
	X [MPa.s]	s [MPa.s]	X [MPa.s]	s [MPa.s]	X [MPa.s]	s [MPa.s]
0,1	19,6735	1,6782	433,9342	102,6756	8306,4238	2432,2843
0,25	21,9486	3,2688	467,4791	76,1392	7892,3129	1093,8798
0,5	22,2744	2,4638	415,2938	43,1947	6264,1011	446,6567
0,75	23,5358	1,1499	424,6472	21,6319	6440,1226	258,6927
1	21,6005	1,6088	378,9114	16,2621	6024,2706	258,6927
1,5	21,2686	1,9847	359,1279	22,9031	6016,2462	125,5036
2	21,3128	1,8769	348,4201	20,1399	5862,7351	194,0813
2,5	21,3006	1,9617	339,3482	19,8197	5857,1579	159,2634
3	22,1360	1,3543	344,7823	11,1593	5945,4088	85,5707
3,5	22,6898	1,7022	346,2195	14,5976	5892,7737	115,8214
4	23,7705	1,5469	348,6415	12,8797	5971,6450	72,9079
4,5	24,0719	1,3481	349,3087	9,4893	5974,6814	57,3202
5	24,0221	1,4585	347,3011	11,8162	5964,9513	109,1483
7,5	26,5439	0,8324	359,3451	6,8459	6116,0833	62,0057
10	26,2317	0,4053	352,7104	3,8931	6090,3553	68,9915
15	30,4149	0,5122	385,0323	4,6238	6546,8936	32,8018

Tabulka č. 8: Porovnání metod pro stanovení plasticity

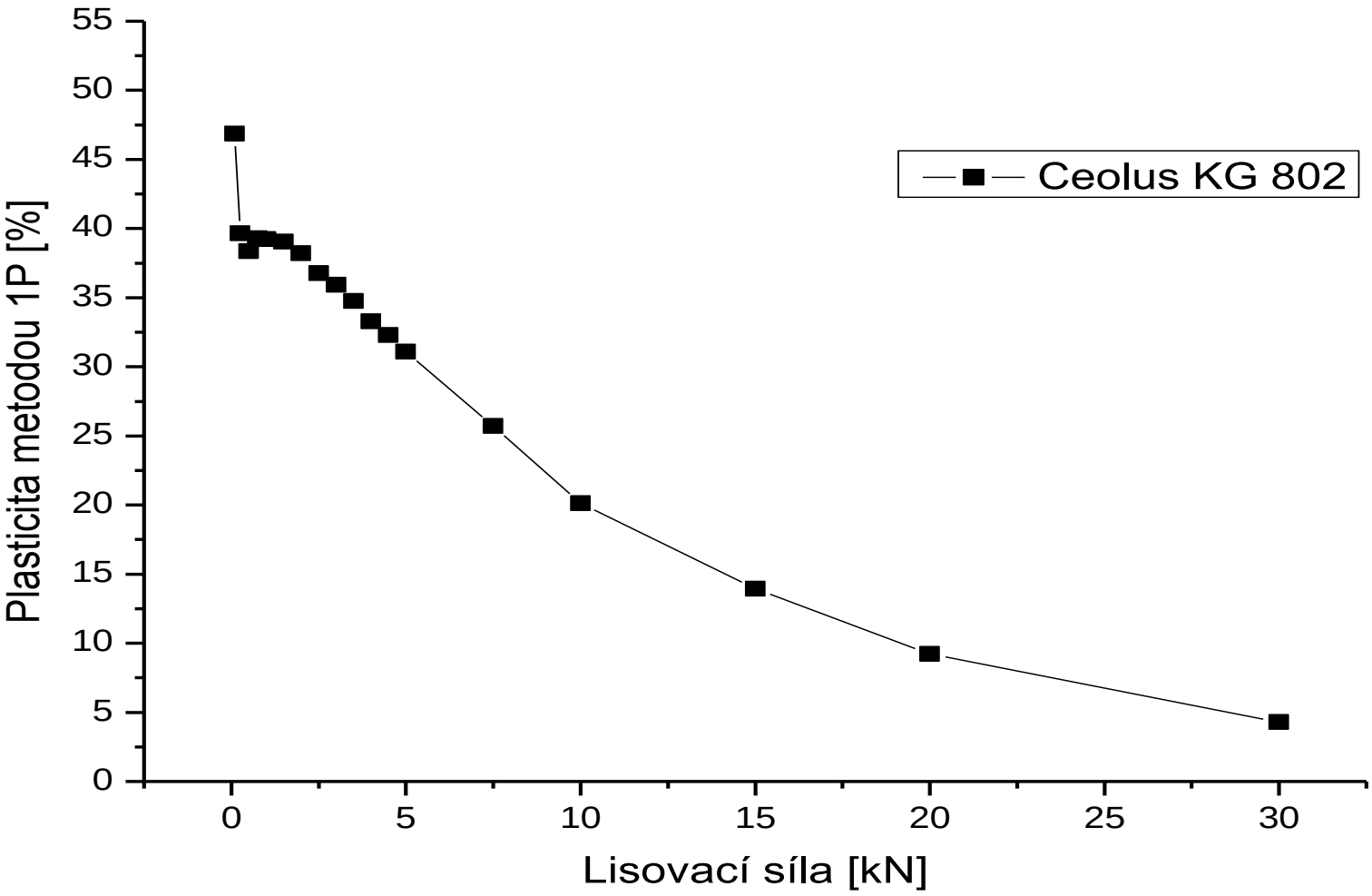
Lisovací síla NASTAVENÁ [kN]	PLASTICITA METODOU				
	1P	2P	$3P_1$	$3P_2$	$3P_3$
	X [%]	X [MPa.s]	X [MPa.s]	X [MPa.s]	X [MPa.s]
0,1	46,8513	2426,6821	19,6735	433,9342	8306,4238
0,25	39,6396	1492,7026	21,9486	467,4791	7892,3129
0,5	38,3498	1227,5299	22,2744	415,2938	6264,1011
1	39,2857	1173,8306	23,5358	424,6472	6440,1226
0,75	39,2424	1107,8504	21,6005	378,9114	6024,2706
1,5	39,0581	1130,2350	21,2686	359,1279	6016,2462
2	38,2221	1025,3935	21,3128	348,4201	5862,7351
2,5	36,7760	1004,3515	21,3006	339,3482	5857,1579
3	35,9126	1032,8485	22,1360	344,7823	5945,4088
3,5	34,7499	1030,7706	22,6898	346,2195	5892,7737
4	33,2674	1073,3723	23,7705	348,6415	5971,6450
4,5	32,2843	1078,7608	24,0719	349,3087	5974,6814
5	31,0851	1101,2125	24,0221	347,3011	5964,9513
7,5	25,7225	1262,7740	26,5439	359,3451	6116,0833
10	20,1179	1504,8161	26,2317	352,7104	6090,3553
15	13,9229	1887,4750	30,4149	385,0323	6546,8936

Tabulka č. 9: Porovnání hodnot plasticit u sledovaných mikrokrystalických celulóz

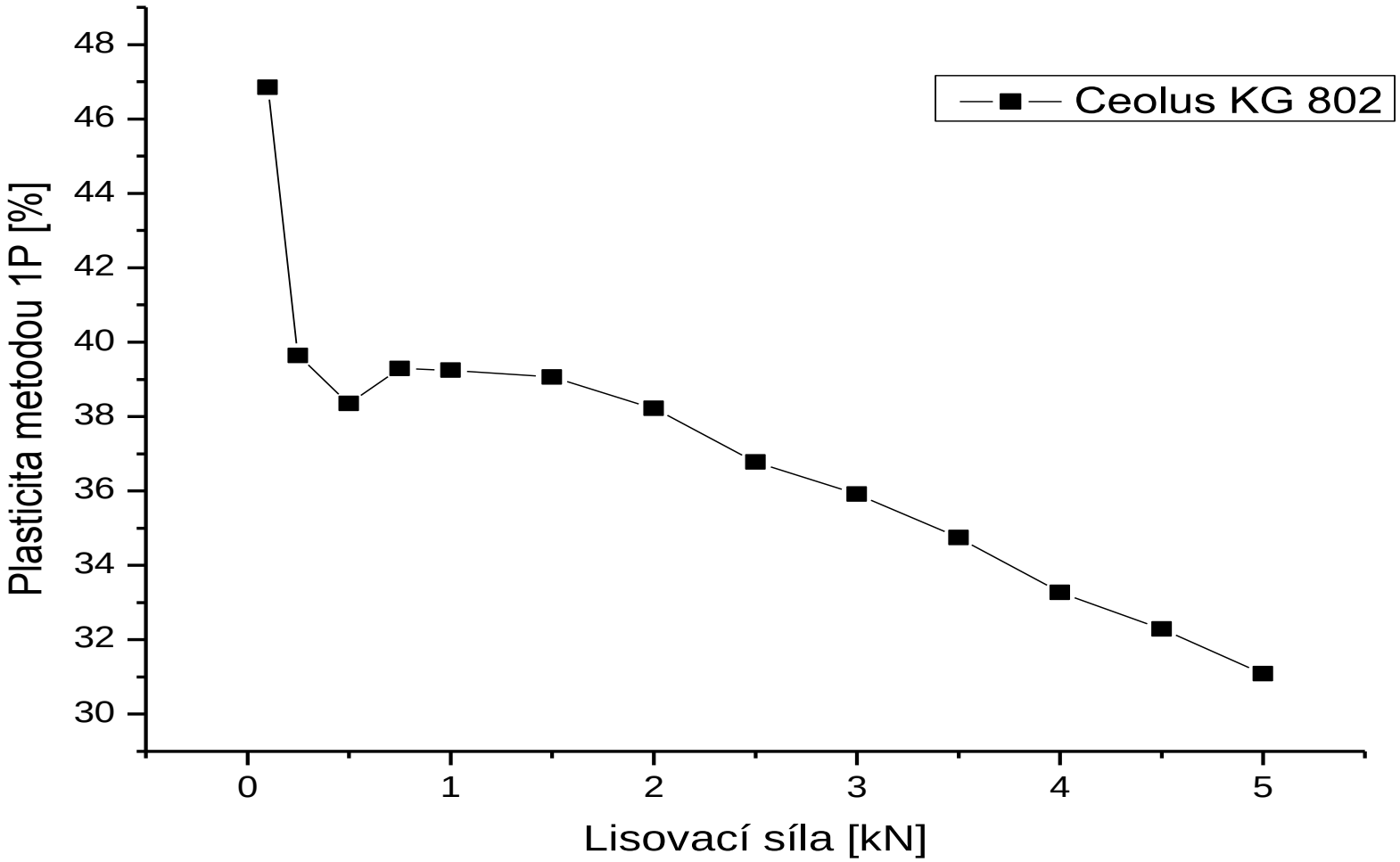
Typ mikrokrystalické celulózy	PLASTICITA (směrnice přímek)				
	1P [%.kN^{-1}]	2P [MPa.s.kN^{-1}]	3P$_1$ [MPa.s.kN^{-1}]	3P$_2$ [MPa.s.kN^{-1}]	3P$_3$ [MPa.s.kN^{-1}]
Avicel PH 103	13,8276	74,0832	0,8319	5,5941	59,5243
Avicel PH 102	13,4231	87,1393	0,9629	5,9532	91,5041
Ceolus KG 802	11,9069	78,3888	0,5870	3,2430	52,4762

4.3. Grafy

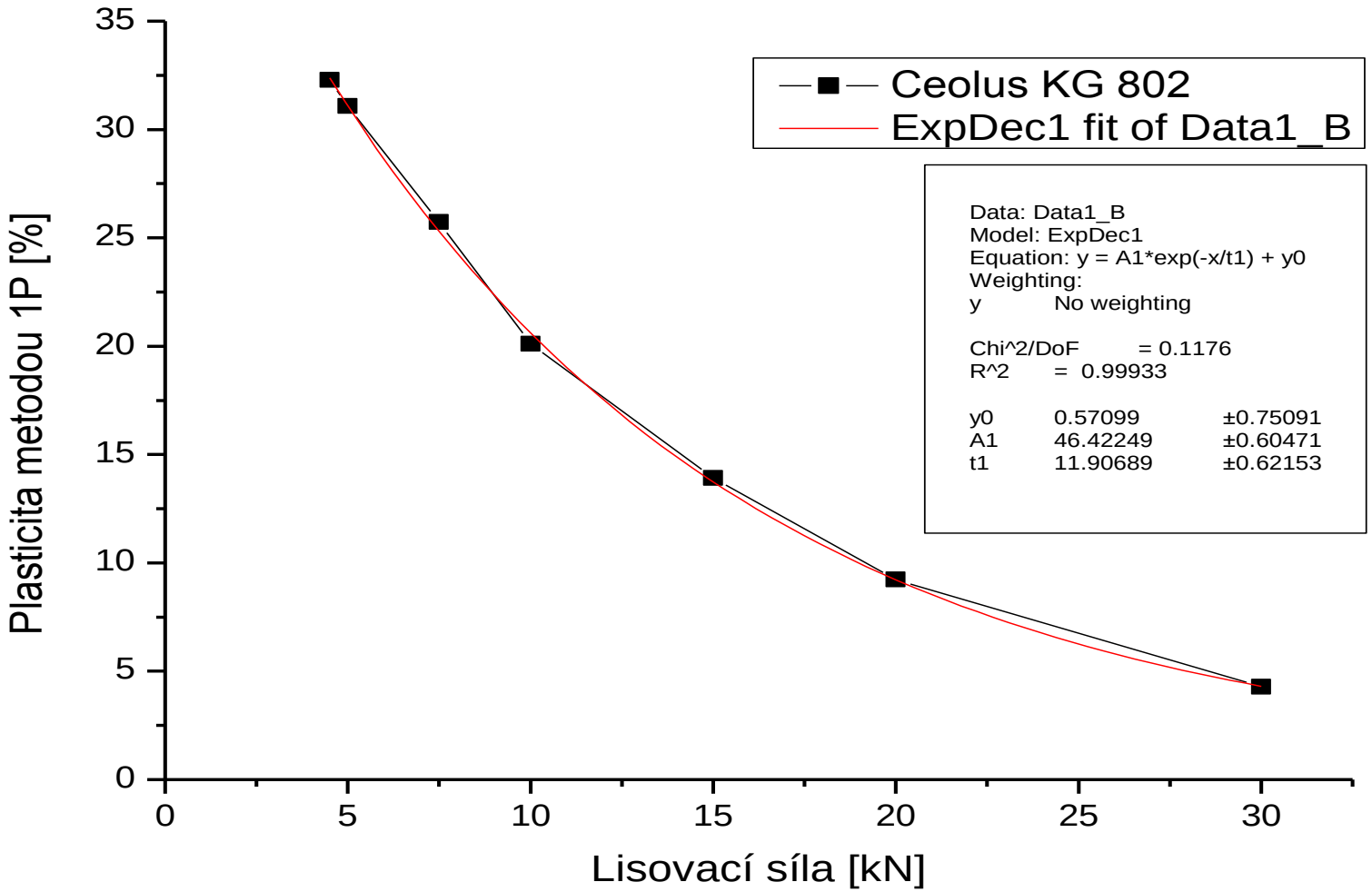
Graf č. 1: Závislost plasticity na lisovací síle od 0 do 30 kN (metoda 1P)



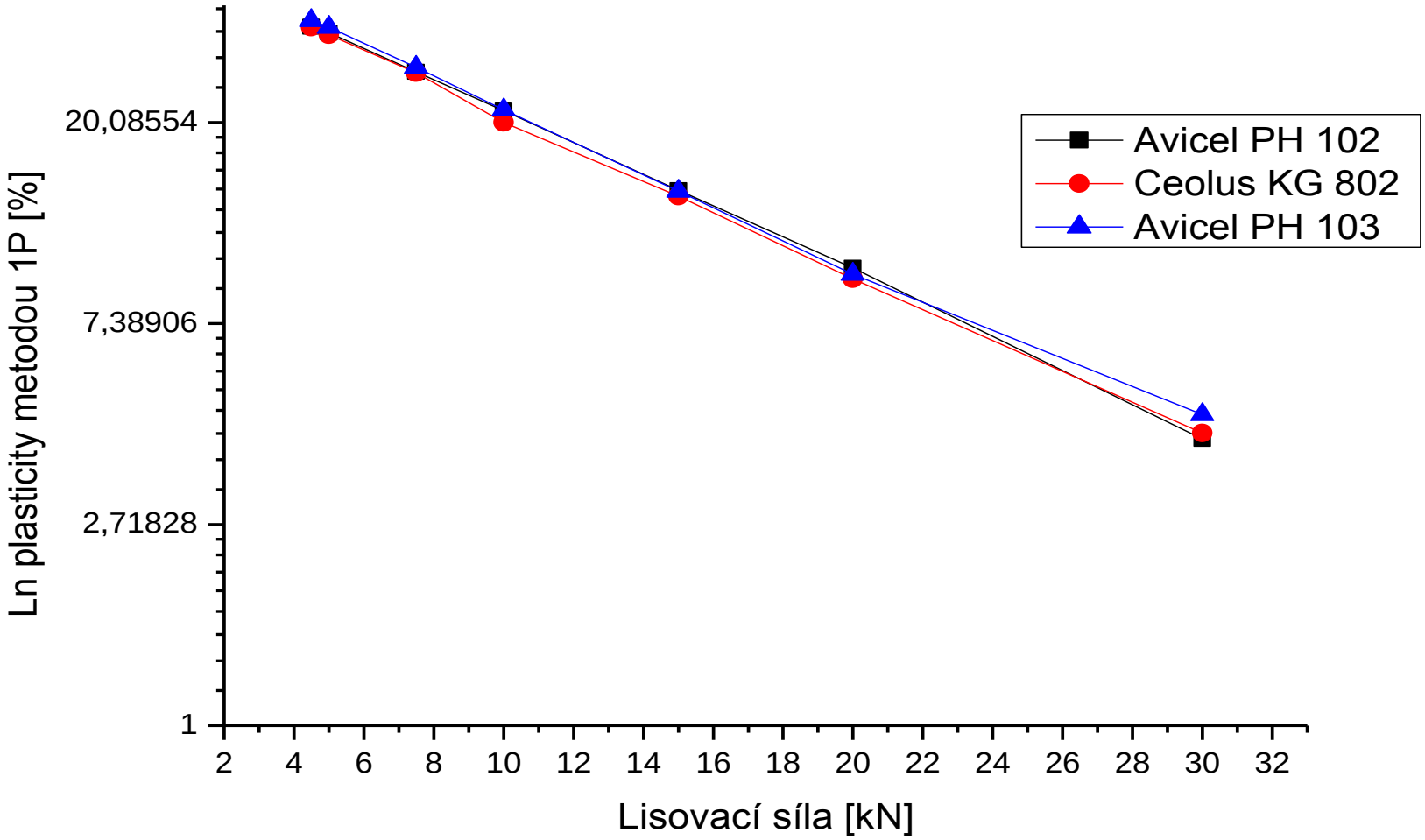
Graf č. 2: Závislost plasticity na lisovací síle od 0 do 5 kN (metoda 1P)



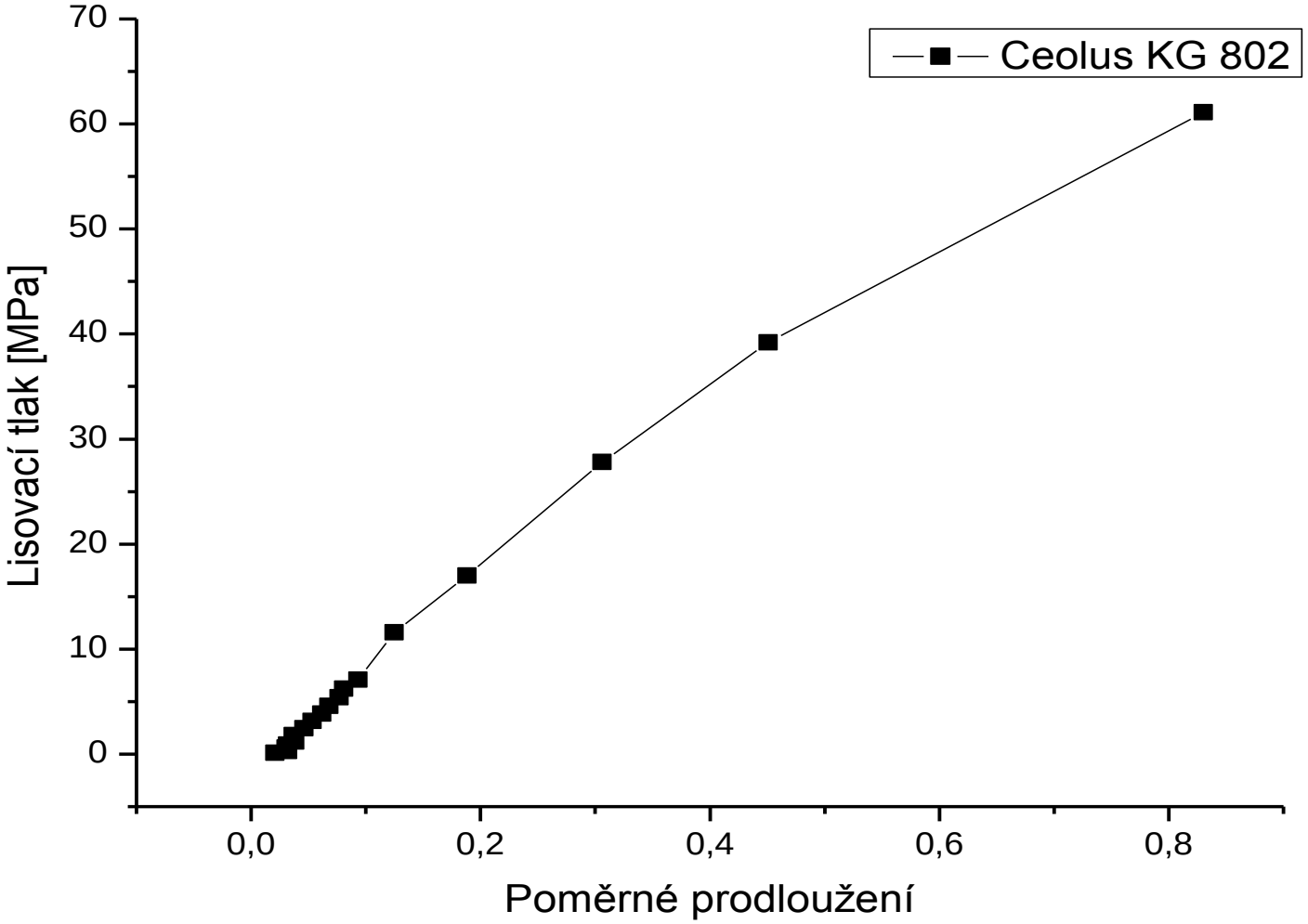
Graf č. 3: Závislost plasticity na lisovací síle od 4,5 do 30 kN (metoda 1P)



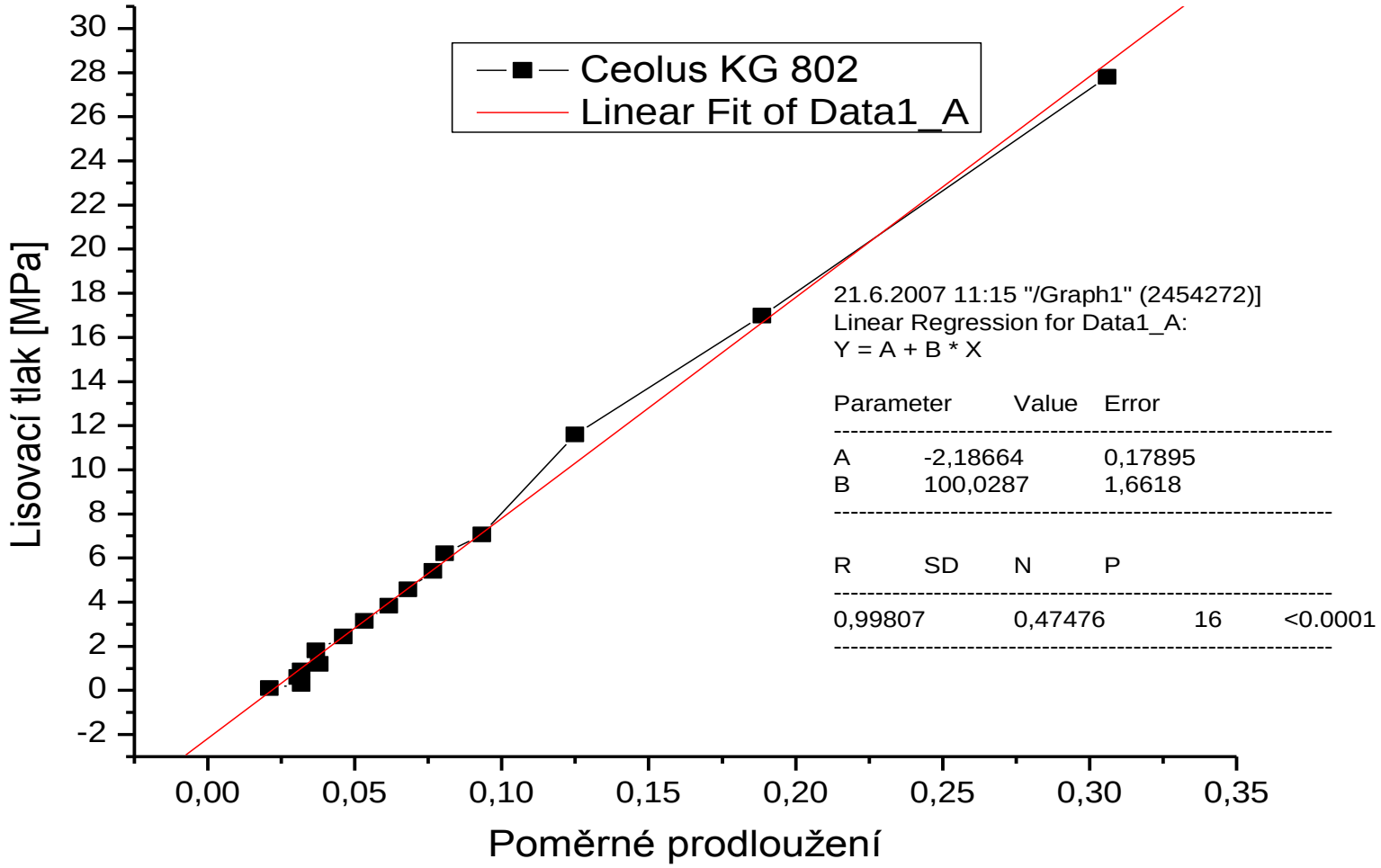
Graf č. 4: Vzájemné porovnání plasticit mikrokrystalických celulóz (metoda 1P)



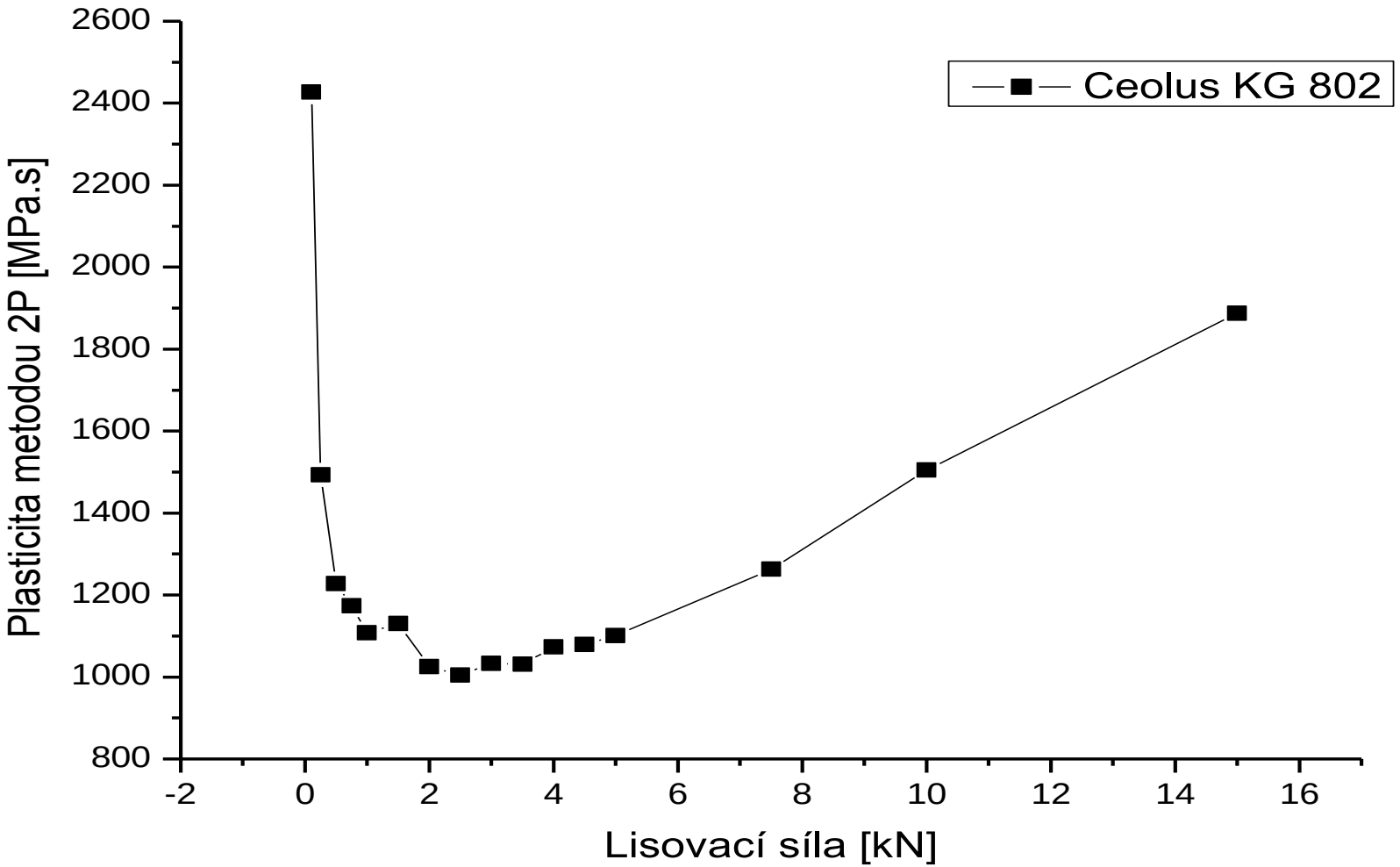
Graf č. 5: Závislost lisovacího tlaku na poměrném prodloužení od 0 do 60 MPa



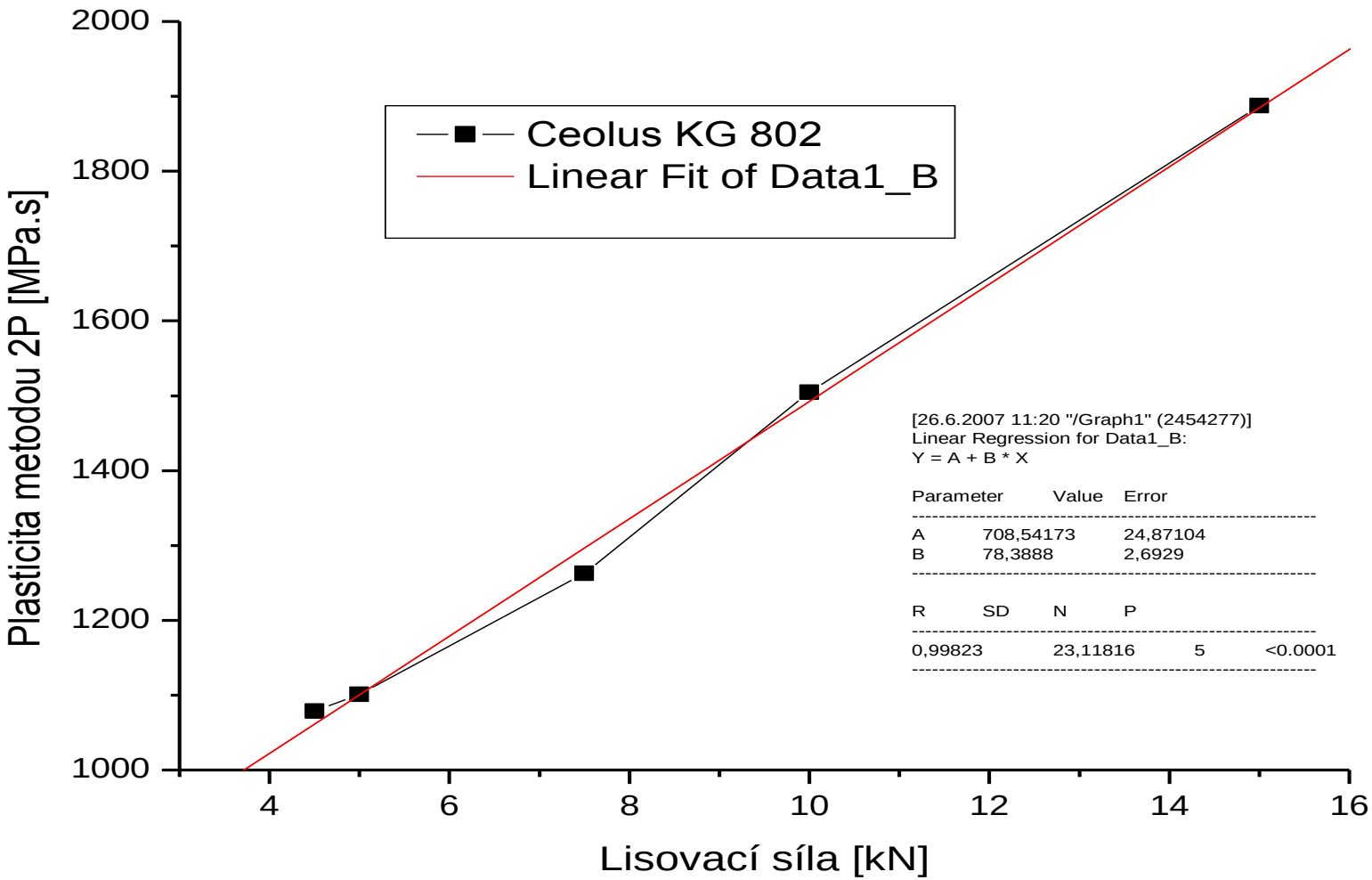
Graf. č. 6: Závislost lisovacího tlaku na poměrném prodloužení od 0 do 30 MPa



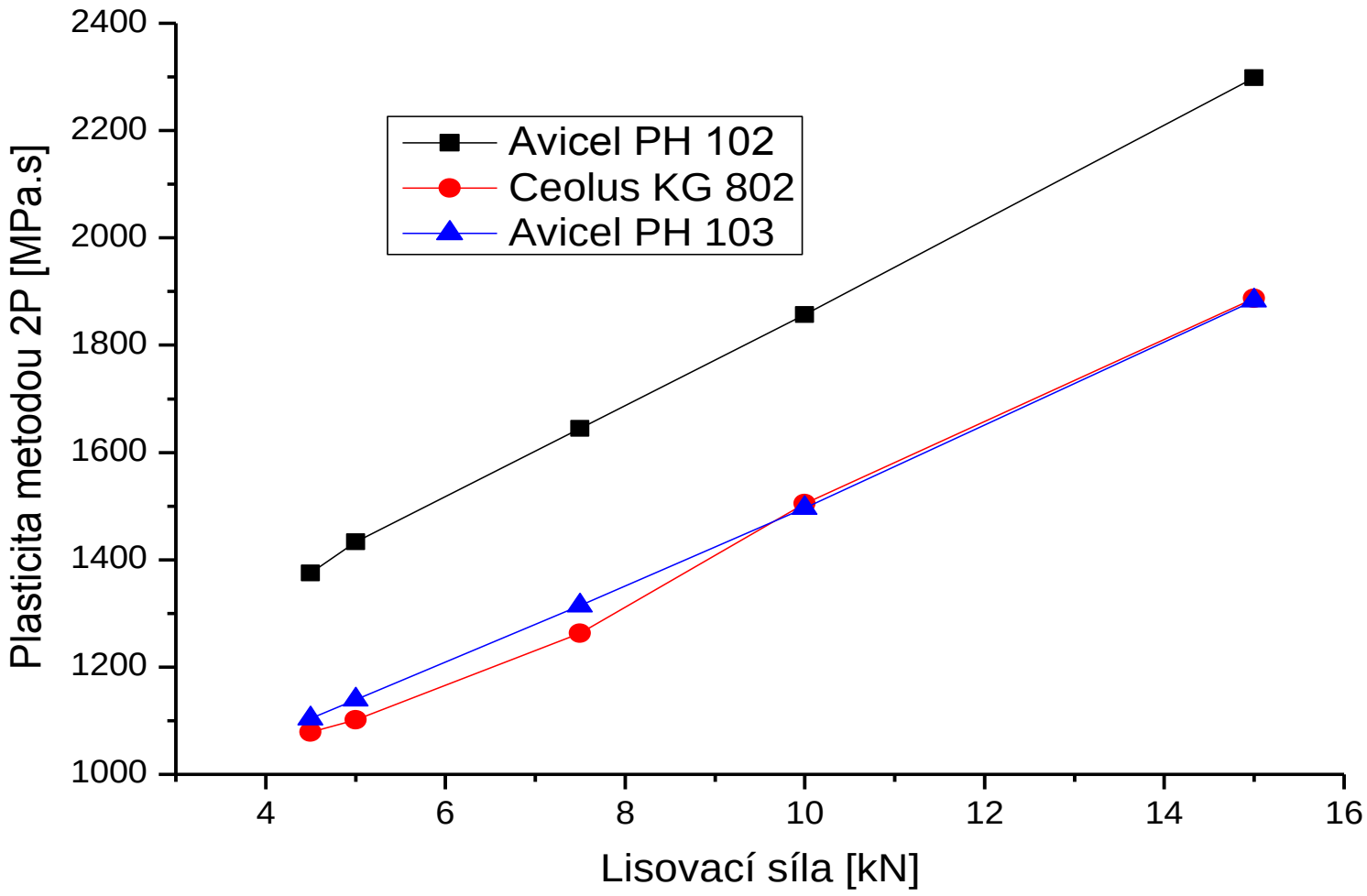
Graf č. 7: Závislost plasticity na lisovací síle od 0 do 15 kN (metoda 2P)



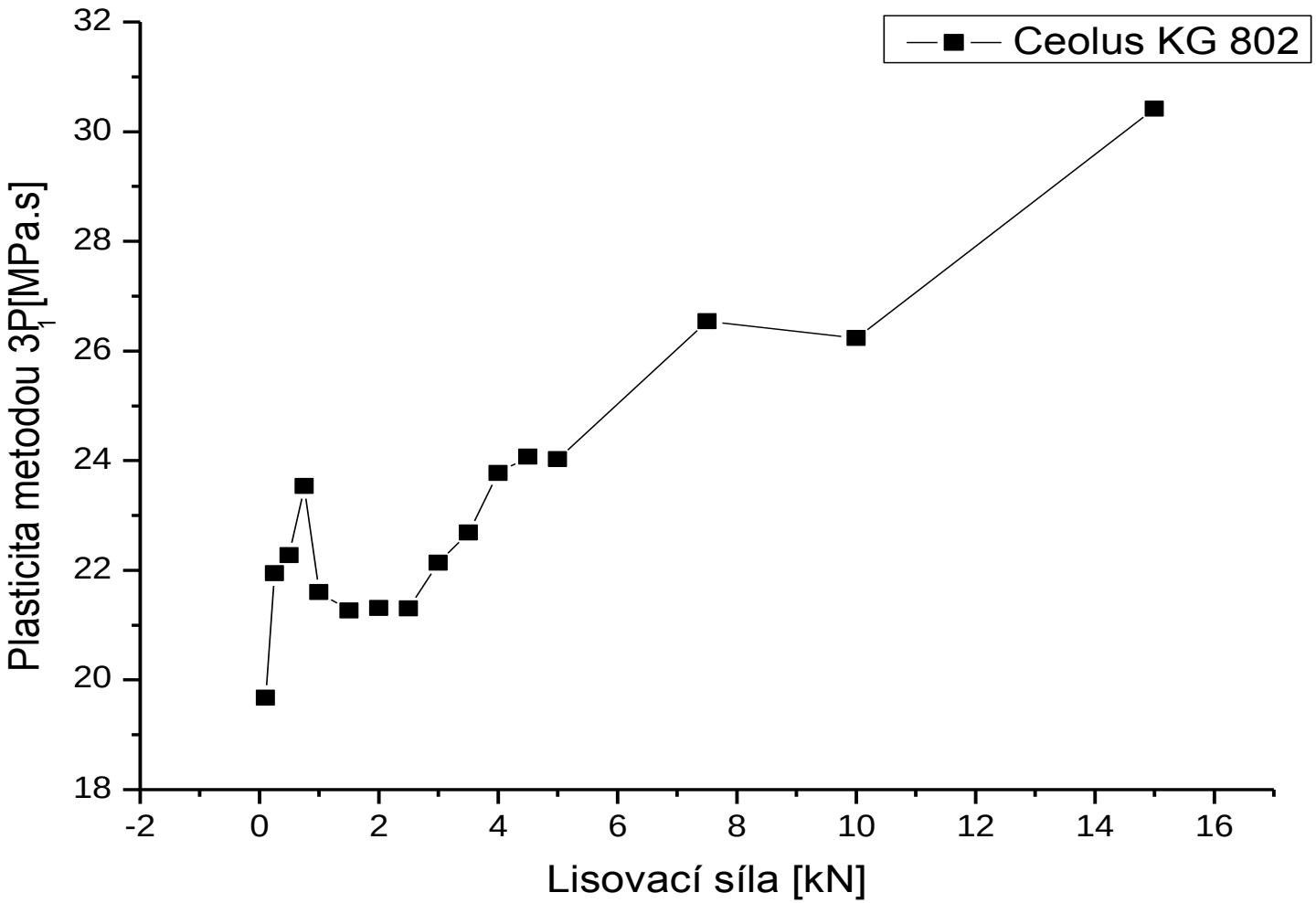
Graf č. 8: Závislost plasticity na lisovací síle od 4,5 do 15 kN (metoda 2P)



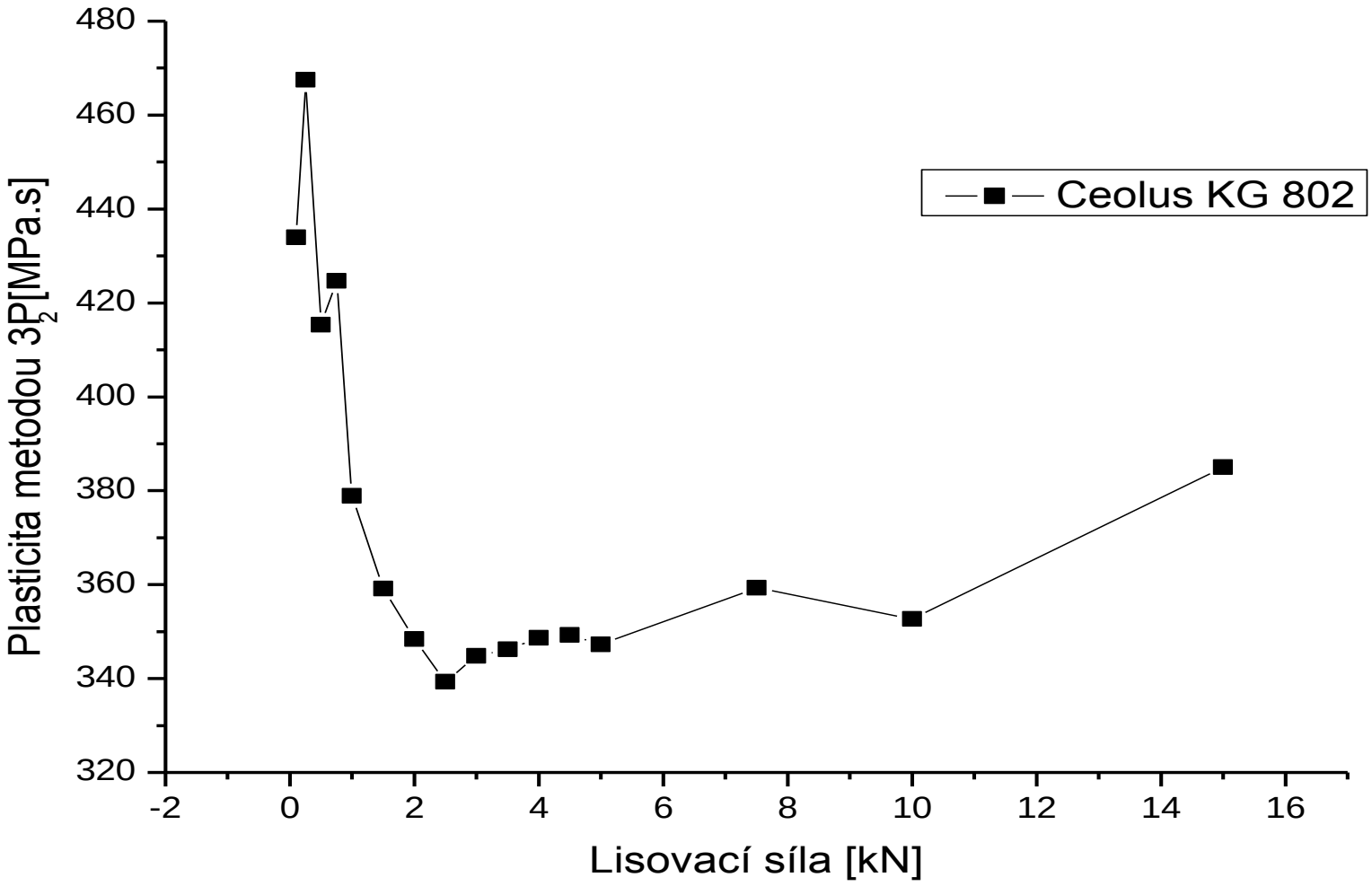
Graf č. 9: Vzájemné porovnání plasticit mikrokrystalických celulóz (metoda 2P)



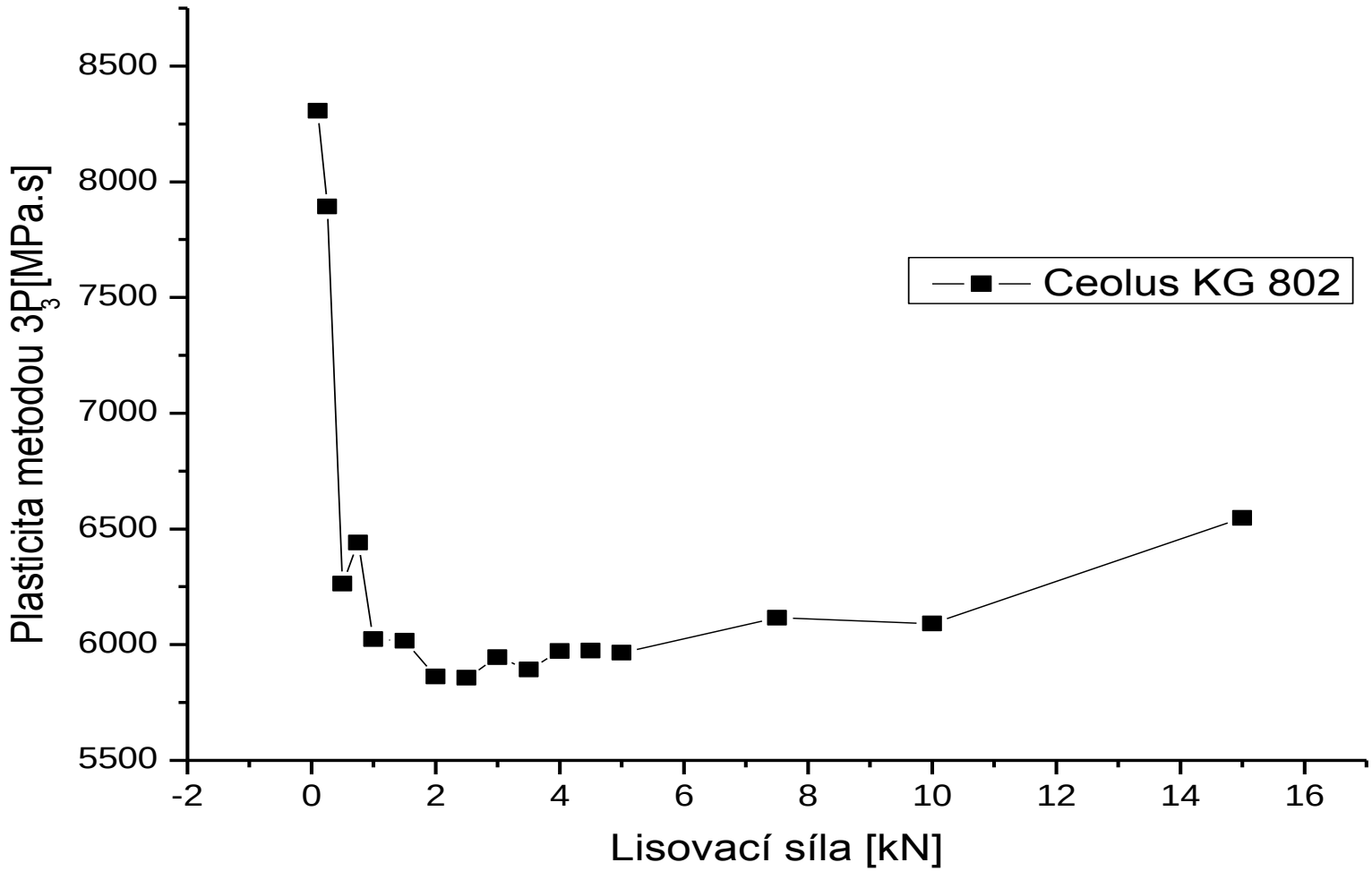
Graf č. 10: Závislost plasticity na lisovací síle od 0 do 15 kN (metoda $3P_1$)



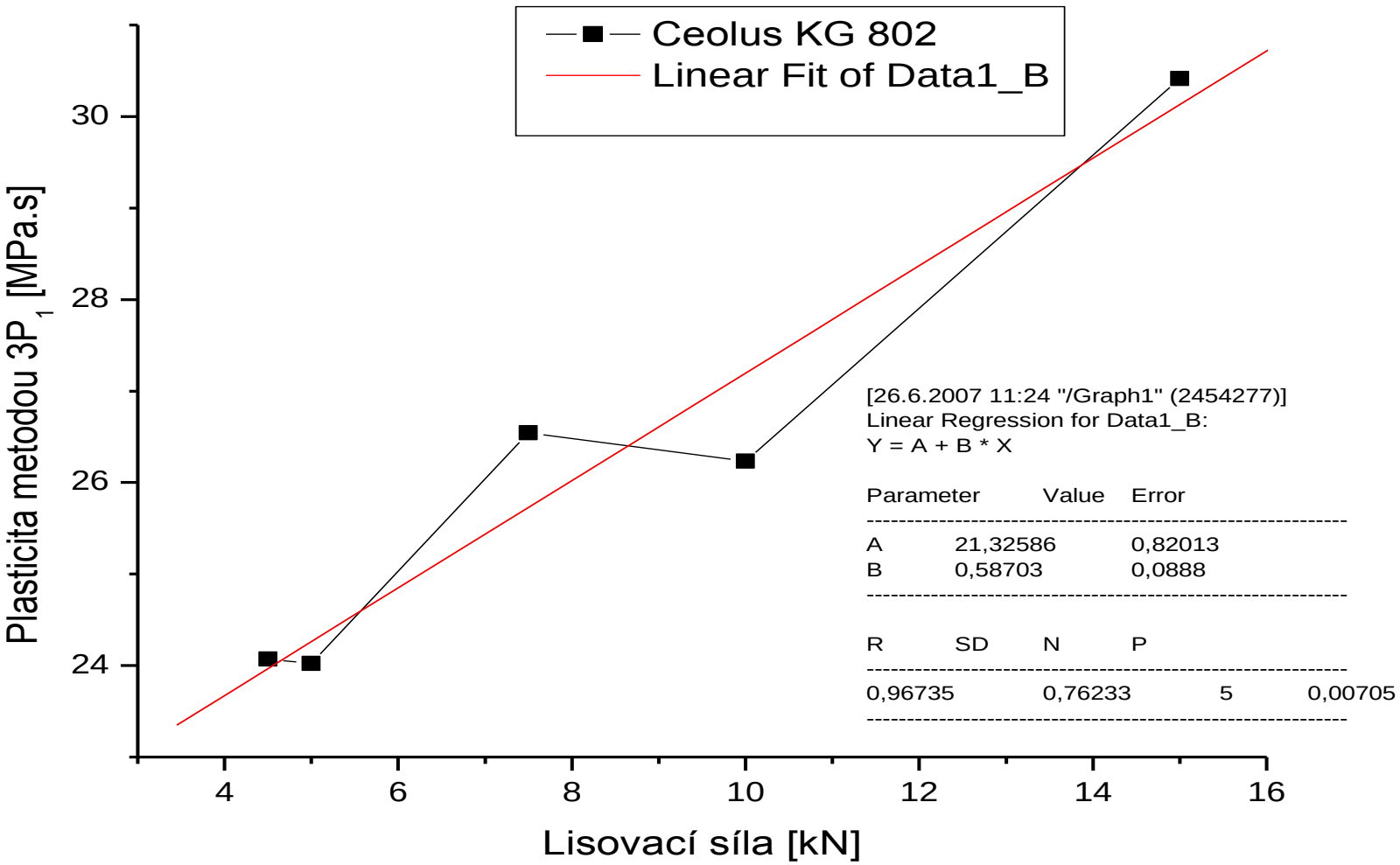
Graf č. 11: Závislost plasticity na lisovací síle od 0 do 15 kN (metoda $3P_2$)



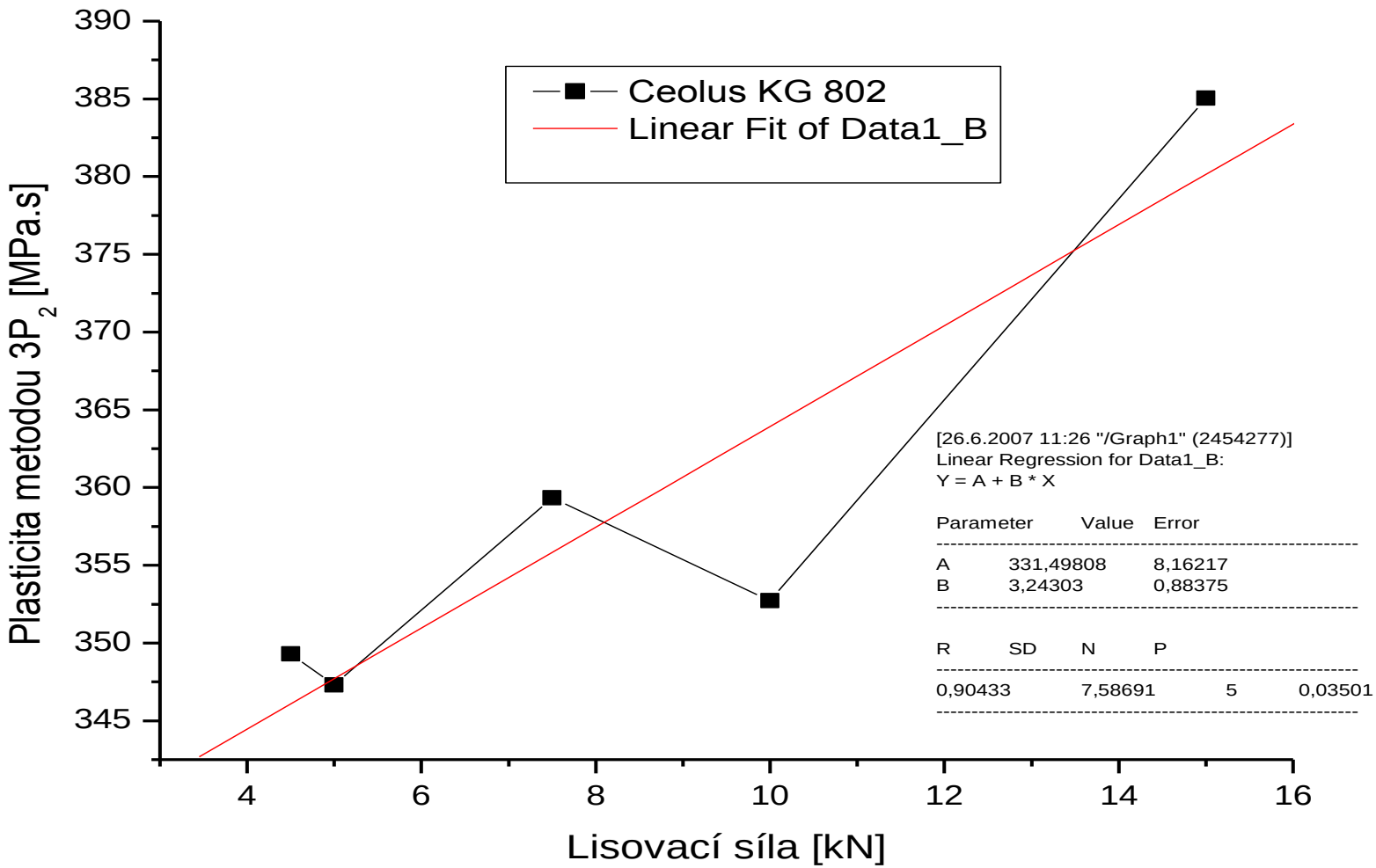
Graf č. 12: Závislost plasticity na lisovací síle od 0 do 15 kN (metoda $3P_3$)



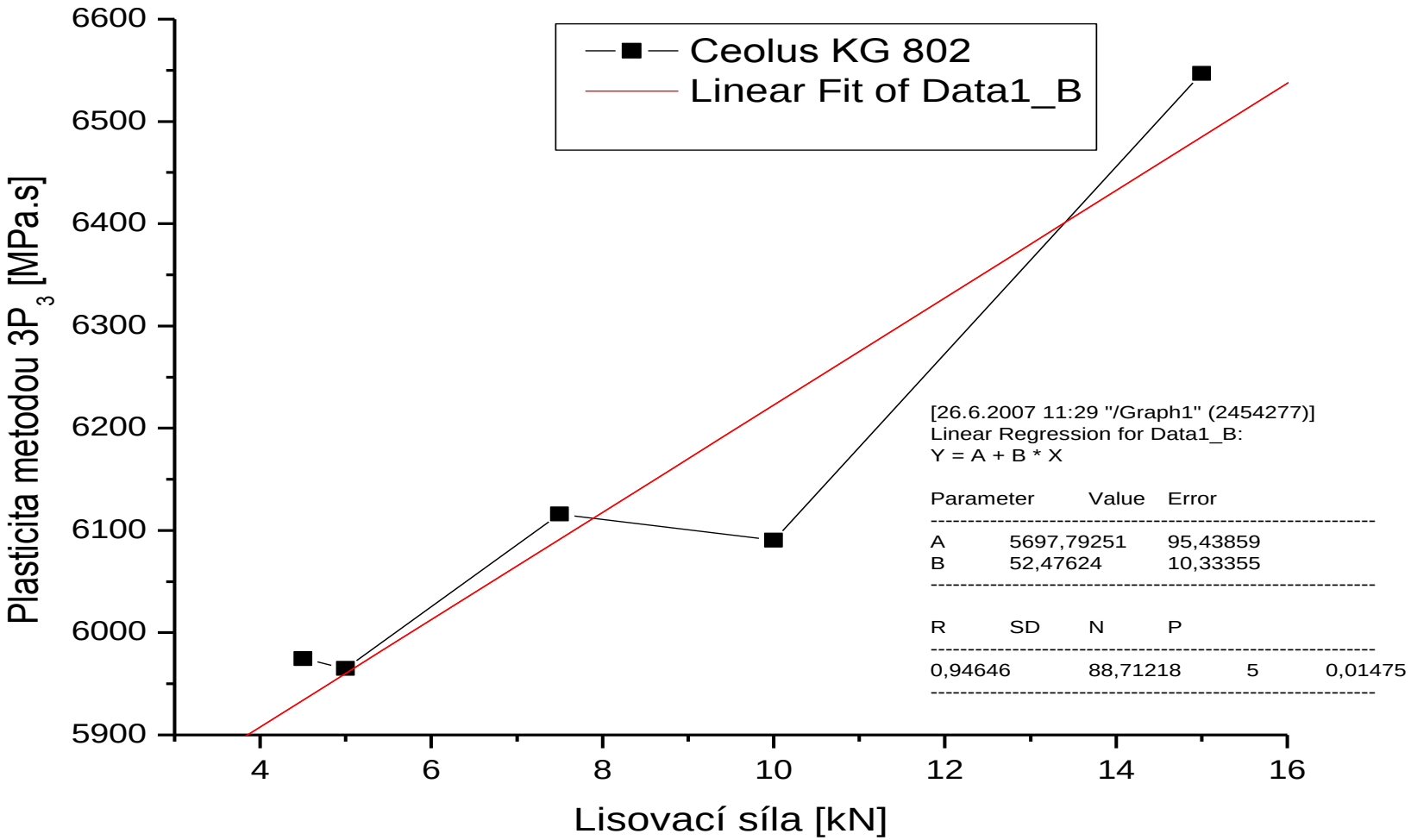
Graf č. 13: Závislost plasticity na lisovací síle od 4,5 do 15 kN (metoda $3P_1$)



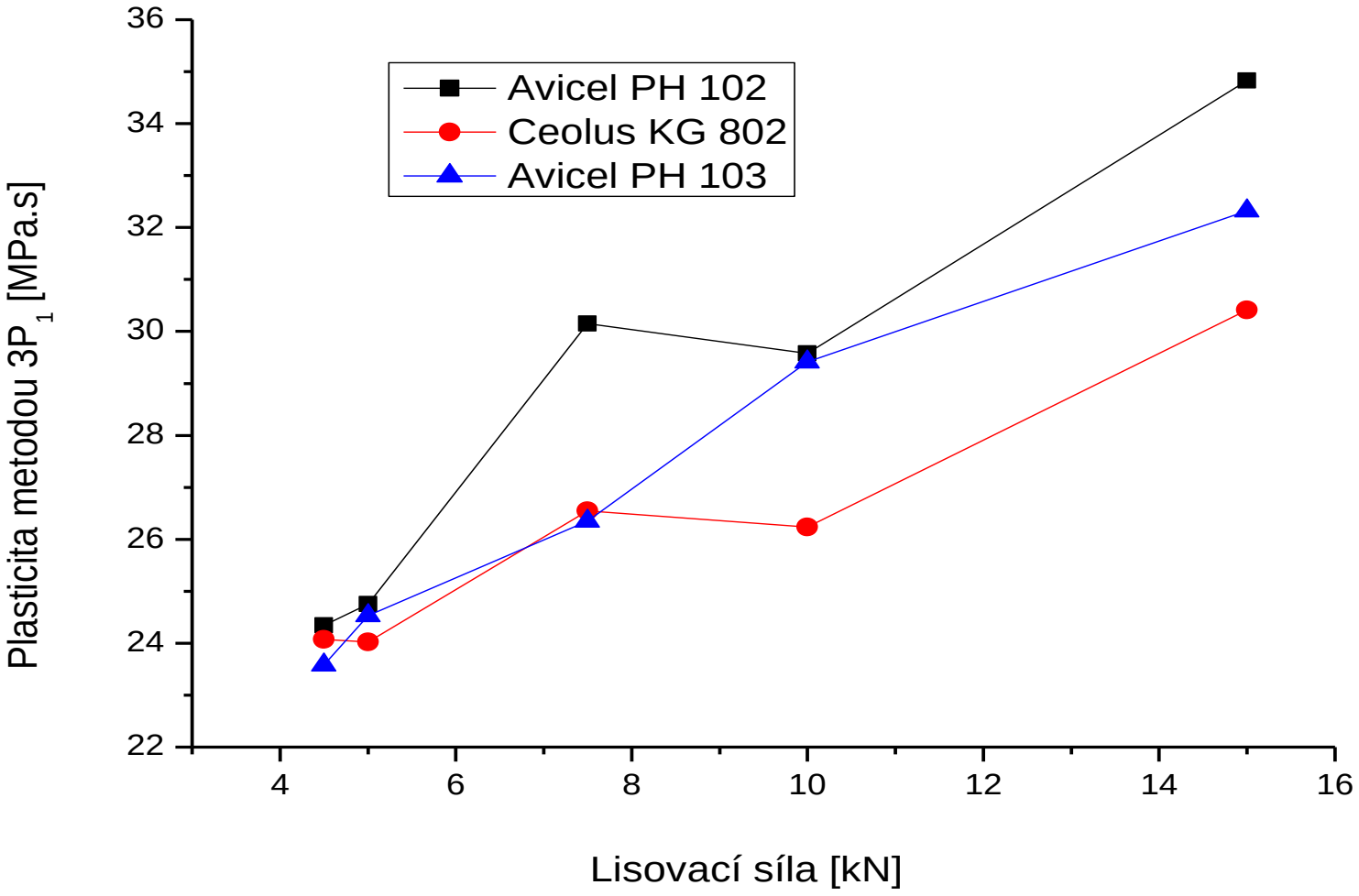
Graf č. 14: Závislost plasticity na lisovací síle od 4,5 do 15 kN (metoda $3P_2$)



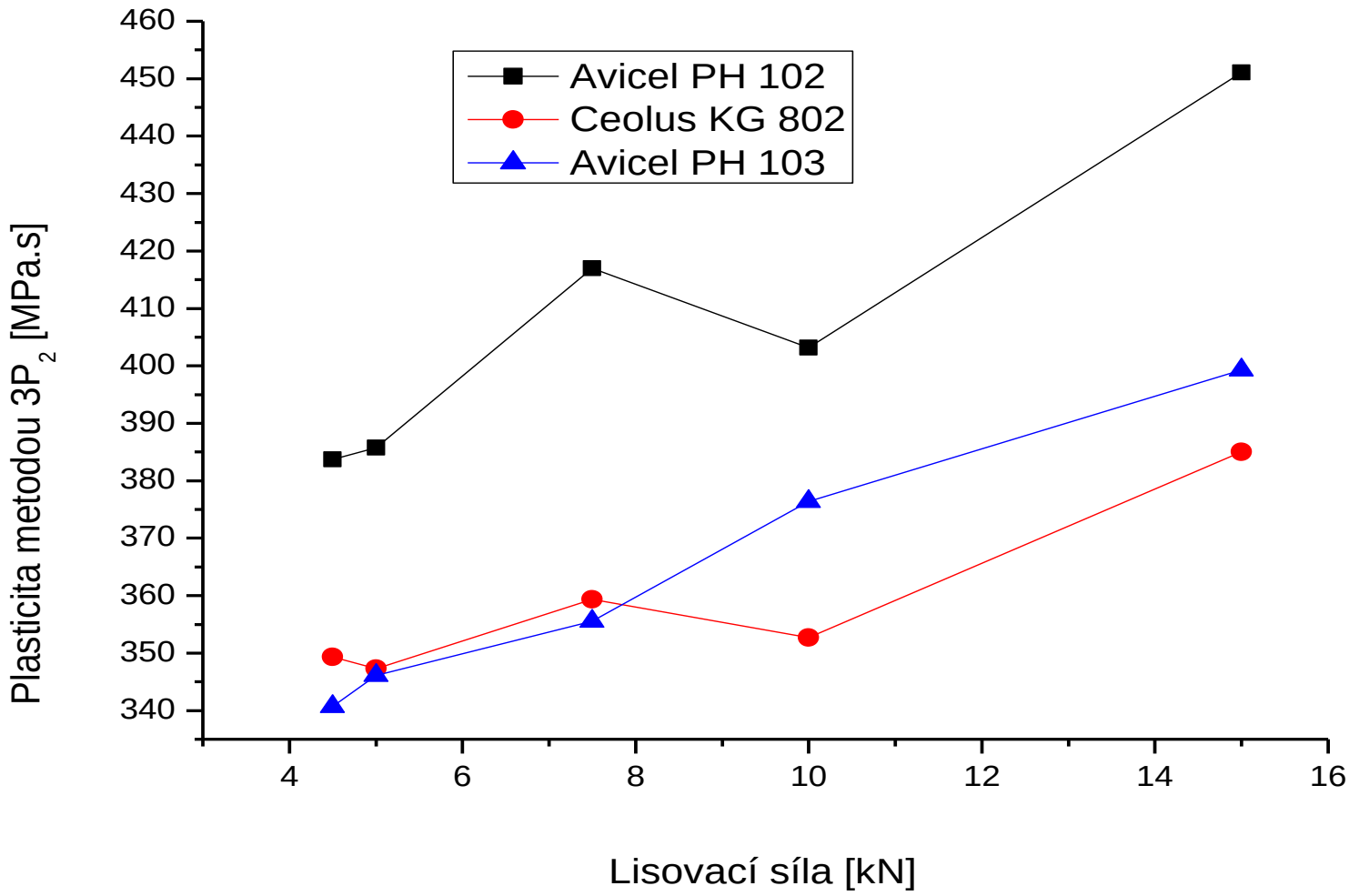
Graf č. 15: Závislost plasticity na lisovací síle od 4,5 do 15 kN (metoda $3P_3$)



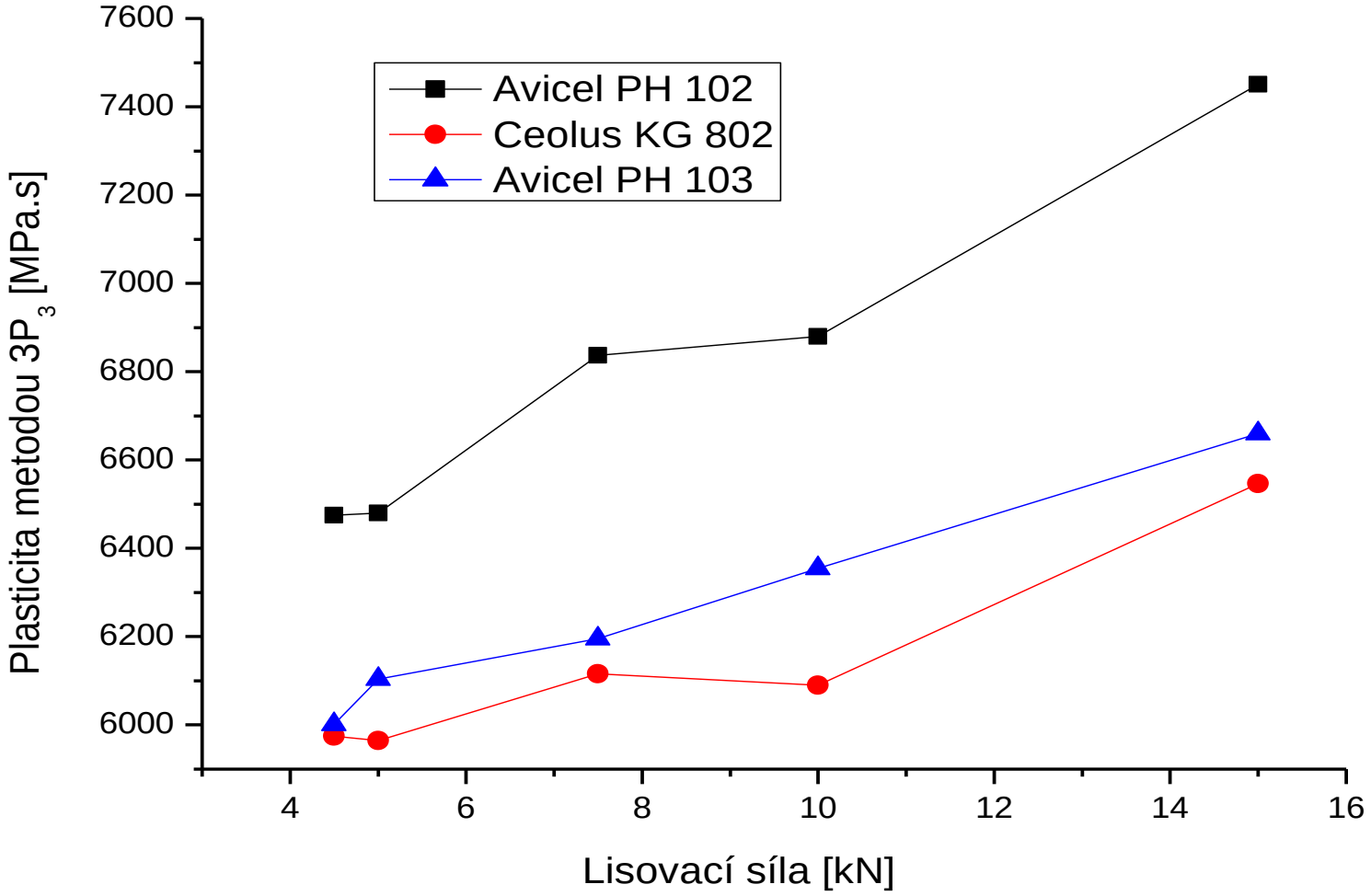
Graf č. 16: Vzájemné porovnání plasticit mikrokrystalických celulóz (metoda $3P_1$)



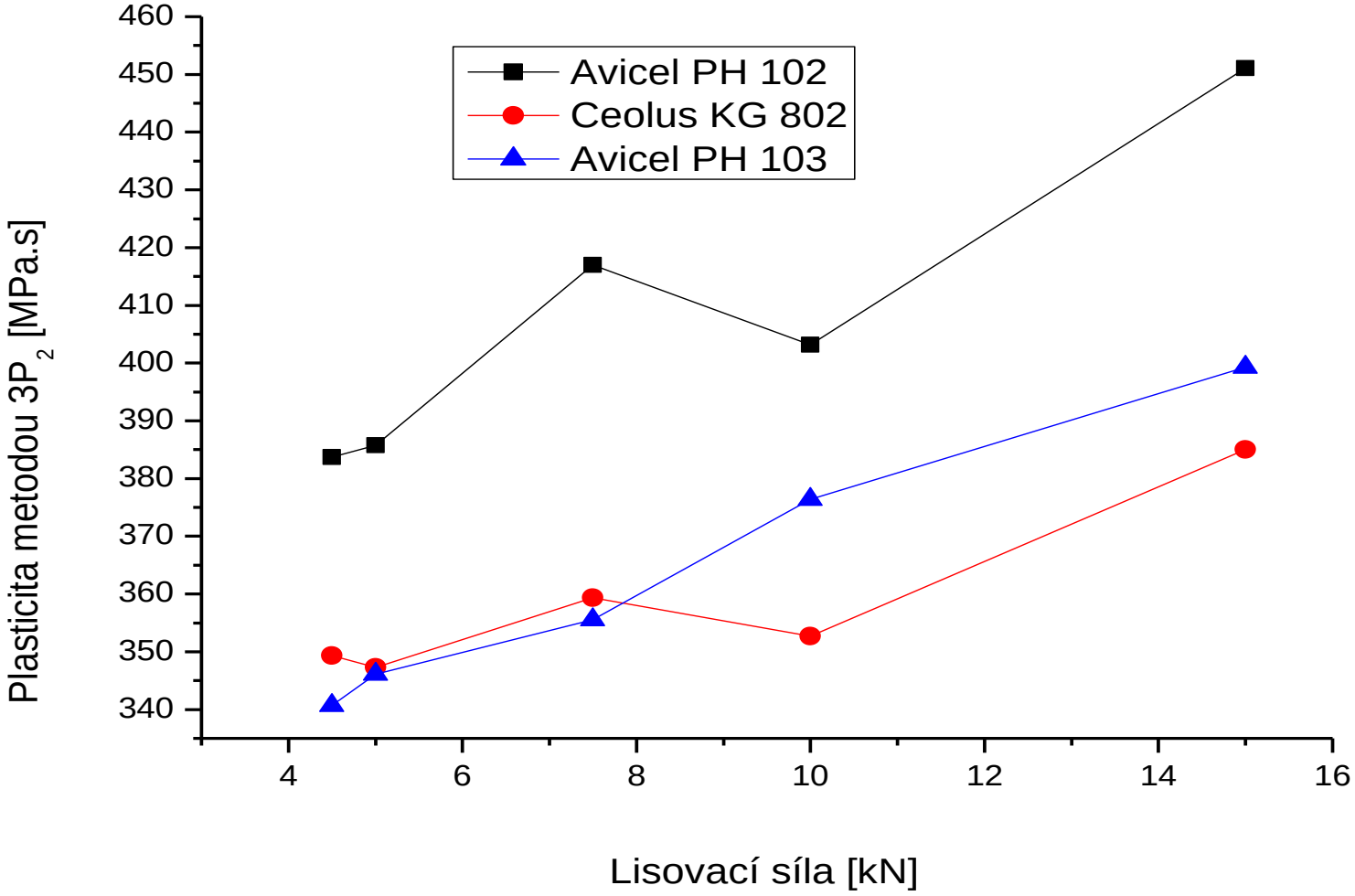
Graf č. 17: Vzájemné porovnání plasticit mikrokrystalických celulóz (metoda $3P_2$)



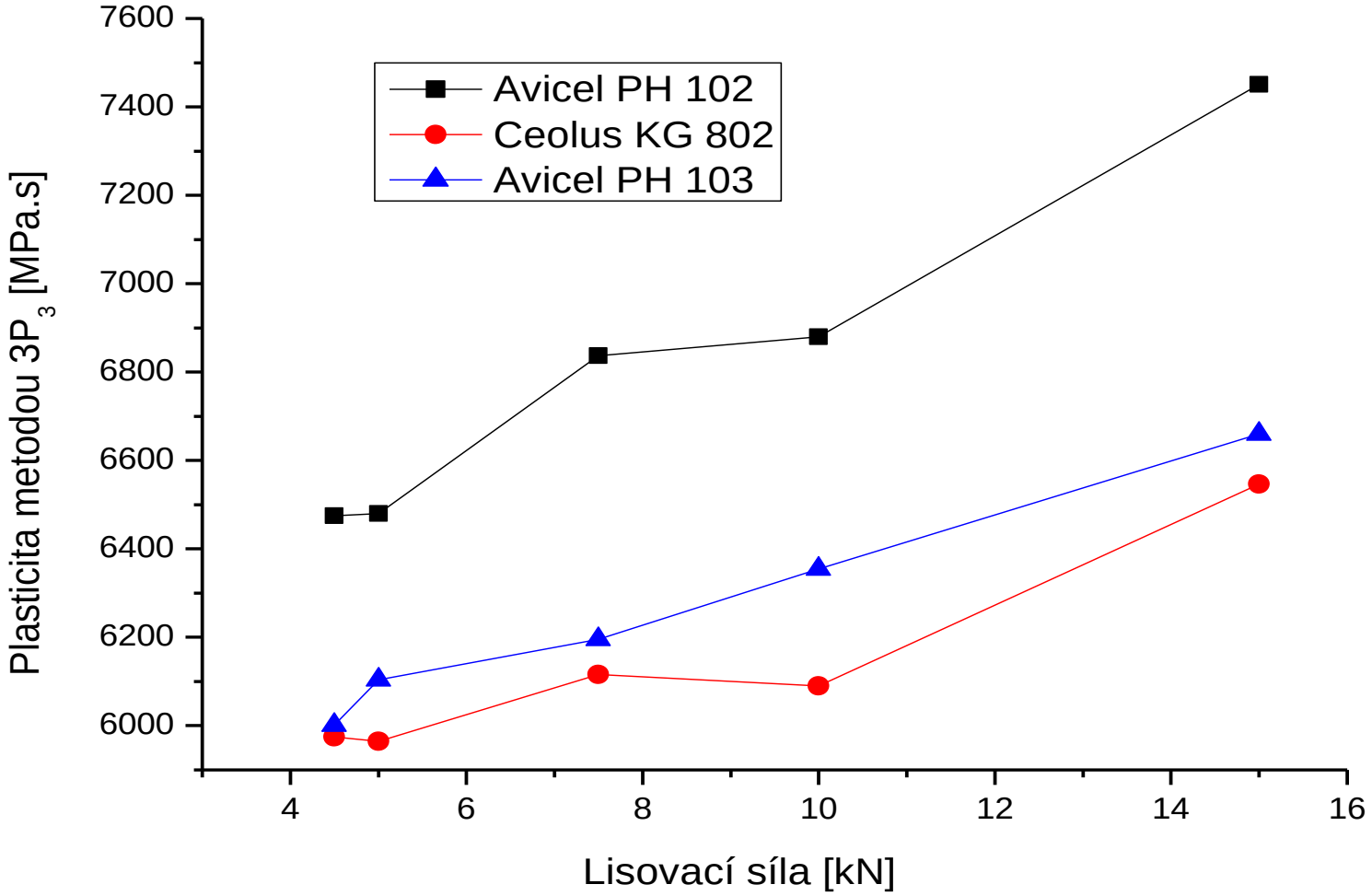
Graf č. 18: Vzájemné porovnání plasticit mikrokrystalických celulóz (metoda $3P_3$)



Graf č. 17: Vzájemné porovnání plasticit mikrokrystalických celulóz (metoda $3P_2$)



Graf č. 18: Vzájemné porovnání plasticit mikrokrystalických celulóz (metoda $3P_3$)



5. diskuse

5.1. Hodnocení plasticity mikrokrystalické celulózy jednobodovou metodou ze záznamu poklesu síly na čase

Metoda 1P byla založena na stanovení plasticity ze záznamu poklesu síly na čase. Získané výsledky této metody jsou uvedeny v tabulkách č. 1 a 2 a jejich průběh je znázorněn na grafech č. 1 až 4. Hodnotí tedy pokles síly, který nastal po 180 sekundách, ku maximální síle.

Na grafu č. 1 je zachycen celý průběh křivky závislosti plasticity na lisovací síle (tedy v rozsahu lisovacích sil od 0 do 30 kN). Už z tohoto grafu jsme schopni rozlišit dva specifické úseky závislosti plasticity na lisovací síle a to v rozsahu od 0 do 4,5 a od 4,5 do 30 kN.

Charakter průběhu křivky v prvním úseku je znázorněn na grafu č. 2. Z tohoto grafu jsou patrné značné výkyvy v hodnotách plasticit, křivka v této oblasti má tedy nelineární charakter. V této fázi dochází k prvnotnímu přeuspořádávání částic do volných vzduchových prostor a toto vede nejspíše k prvotní stagnaci plasticity. Mezi jednotlivými částicemi je velké množství vzduchu, které je v této fázi postupně vytlačováno. Je však nutné také zvážit určitý vliv nepřesnosti lisovacího přístroje.

Druhý úsek závislosti plsticity na lisovací síle probíhá v rozsahu lisovacích sil od 4,5 do 30 kN. Křivka v této oblasti má již exponenciální charakter, viz. graf č. 3 a je vyjádřena rovnicí:

$$y = 46{,}4225 * \exp(-x/11{,}9069) + 0{,}5710.$$

Graf č. 4 znázorňuje závislost plasticity na lisovací síle u různých mikrokrystalických celulóz a to u Ceolusu KG 802, Avicelu PH 102 a PH 103. Pro porovnání těchto závislostí jsem použila křivky kolegů, spolupracujících na stejném problému[29,30]. Ze společného grafu je patrné, že mezi jednotlivými mikrokrystalickými celulózami jsou jen nepatrné rozdíly v hodnotách platicit. Je to dáno tím, že všechny tři plniva mají podobné vlastnosti, liší se pouze hustotou a obsahem vlhkosti.

5.2. Zjištění Youngova modulu E

Parametr E – tzv. Youngův modul je důležitý pro stanovení plasticity. Jeho výpočet byl proveden z grafu závislosti lisovacího tlaku na poměrném prodloužení. Výpočet byl proveden z části křivky, která vykazovala lineární charakter, a to v úseku od 0 do 30 MPa. Hodnota Youngova modulu pro tento úsek se stanovila jako směrnice křivky a měla hodnotu **100,0287 MPa.** Tato hodnota se použila pro výpočet plasticity při použití u jedno nebo tříparametrického hodnocení křivky síla – čas. Jednotlivé výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 3 a až d a na grafech č. 5 a 6.

5.3. Hodnocení plasticity mikrokrystalické celulózy metodou založenou na jednoparametrickém hodnocení křivky síla – čas

Vypočtené výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 4 a 5 a znázorněny na grafech číslo 7 až 9. Na grafu č. 7 je znázorněn celý průběh závislosti plasticity na lisovací síle. Z tohoto grafu jsme schopni rozlišit tři rozdílné fáze.

První z nich probíhá v rozsahu lisovacích sil od 0 do 0,5 kN a křivka v této oblasti má velmi strmý průběh. V této fázi dochází především k vytlačování vzduchu z mezičásticových prostor a může být také ovlivněna nepřesností lisovacího přístroje.

Druhý úsek probíhá v rozmezí lisovacích sil od 0,5 do 4,5 kN. Dochází zde ke stabilizaci soustavy a průběh křivky není možno vyjádřit matematickým vztahem.

Teprve třetí fáze křivky v rozsahu lisovacích sil od 4,5 do 15 kN má lineární charakter a má směrnici **78,3888 MPa.s.kN^{-1}.** Průběh křivky je znázorněn na grafu č. 8.

Pokud srovnáme průběh křivek všech třech mikrokrystalických celulóz zjistíme, že nejvyšší směrnici má Avicel PH 102 a nižší hodnoty jsou u Ceolusu a Avicelu PH 103. Tyto křivky jsou znázorněny na grafu č. 9 [29,30].

5.4. Hodnocení plasticity mikrokrystalické celulózy metodou založenou na tříparametrickém hodnocení křivky síla – čas

Získané hodnoty jsou přehledně uvedeny v tabulkách č. 6 a 7, průběh křivek je znázorněna na grafech č. 10 až 18.

Na grafech č. 10 až 13 je ukázán základní průběh křivek závislosti platicity na lisovací síle metodou 3P. Touto metodou jsme získali tři závislosti a to u hodnocení $3P_1$ v rozsahu plasticit kolem 20 až 30 MPa.s, dále pak u hodnocení $3P_2$ v rozsahu 340 až 470 MPa.s a u třetího hodnocení 3P3 v rozsahu od 5700 do 8500 MPa.s. Všechny tři křivky jsou charakteristické počátečním nestabilním průběhem v rozsahu lisovacích sil od 0 do 4 kN a dále stabilním lineárním průběhem od 4,5 do 15 kN.

Hodnoty parametru $3P_1$ se pohybují v rozmezí 20 až 30 MPa.s – viz. graf č. 10. Křivka má zpočátku stoupající tendenci. Ta je nejspíše výsledkem setrvačnosti procesu, který pokračoval po zastavení horního trnu. Ve druhé části má již křivka lineární charakter – viz. graf č. 13 se směrnicí **0,5870 MPa.s.kN^{-1}.**

Výsledné hodnoty parametru $3P_2$ se pohybují v rozmezí 340 až 470 MPa.s – viz. graf č. 11, počáteční fáze od 0 do 4,5 kN je charakteristická klesající kolísavou tendencí. V této fázi dochází k prvotnímu vytlačování vzduchu z mizičásticových prostor. Kolísavost hodnot může být také způsobena nepřesností lisovacího přístroje. Ve druhé fázi od 4,5 do 15 kN má již křivka lineární charakter s rychlostní konstantou **3,2430 MPa.s.kN^{-1}** – viz. graf č. 14. Průběh této křivky pravděpodobně charakterizuje změnu elasticity soustavy.

Průběh závislosti plasticity metodou $3P_3$ na lisovací síle je znázorněn na grafu č. 12. Je obdobný jako u předchozích metod $3P_1$ a $3P_2$. Počáteční fáze je charakteristická nestabilitou a klesající tendencí parametru a to tedy do lisovací síly 4,5 kN. Při vzrůstu lisovací síly od 4,5 do 15 kN se lineárně zvyšuje parametr $3P_3$ – viz. graf č. 15. Křivka má rychlostní konstantu **52,4762 MPa.s.kN^{-1}.** Parametr $3P_3$ již vyjadřuje plastickou deformaci tabletoviny.

Pro srovnání jsou uvedeny grafy závislosti plasticity metodou 3P na lisovací síle pro všechny tři mikrokrystalické celulózy. Závislosti jsou pro každý parametr uvedeny do společného grafu – viz graf č. 16, 17, 18. Porovnáním křivek těchto třech plniv jsme zjistili, že nejvyšší hodnotu směrnice měl Avicel PH 102, dále pak Avicel PH 103 a nejnižší hodnotu má Ceolus KG 802.

5.5. Celkové porovnání plasticit u sledovaných mikrokrystalických celulóz

Výsledné hodnoty plasticit pro všechny použité metody a pro tři plniva jsou uvedeny v tabulce č. 9.

Z těchto výsledků je patrné, že Avicel PH 102 má nejvyšší hodnoty plasticit téměř u všech použitých metod – tedy 2P a 3P. U Ceolusu KG 802 byly zjištěny vyšší hodnoty plasticit získaných metodou 2P než u Avicelu PH 103. Avšak u metody 1P a metody 3P jsou hodnoty plasticit u Ceolusu mírně nižší než u Avicelu PH 103. Výsledné hodnoty plasticit však mohou být ovlivněny velkou variabilitou hodnot metody 3P.

Obecně tedy můžeme vyvodit závěr, že nejvyšší hodnoty plasticit jsou u Avicelu PH 102, nižší u Avicelu PH 103, který se vyznačuje nižší vlhkostí než ostatní použitá plniva a nejnižší hodnoty plasticit jsou u Ceolusu KG 802, který se vyznačuje nejvyšší hustotou.

6. ZÁVĚR

Z výsledků této práce lze vyvodit tyto závěry:

1. Křivku závislosti plasticity na lisovací síle metodou 1P můžeme rozdělit do dvou úseků. První úsek probíhá v rozsahu lisovacích sil od 0 do 4,5 kN, průběh křivky je zde velmi nevyrovnaný a matematicky nedefinovatelný. Druhý úsek probíhá v rozmezí 4,5 do 15 kN, křivka v této oblasti má již exponenciální charakter s rovnicí:

$$y = 46{,}4225 * \exp(-x/11{,}9069) + 0{,}5710.$$

2. Vypočtená hodnota Youngova modulu pružnosti je **100,0287 MPa** a platí pro lisovací síly od 0 do 15 kN.

3. Křivku závislosti plasticity na lisovací síle metodou 2P můžeme rozdělit na tři úseky. První úsek od 0 do 0,5 kN je charakterizován výrazným poklesem plasticity, v úseku od 0,5 do 4,5 kN dochází ke stabilizaci soustavy a v rozsahu od 4,5 do 15 kN byl zjištěn lineární vzrůst s rychlostní konstantou **78,3888 MPa.s.kN^{-1}.**

4. Křivku závislosti plasticity na lisovací síle metodou 3P lze rozdělit do dvou úseků a to od 0 do 4,5 kN a od 4,5 do 15 kN.

   4.1. Tendence křivky u metody $3P_1$ má v celém rozsahu lisovacích sil stoupající tendenci. V rozmezí lisovacích sil od 4,5 do 15 kN má rychlostní konstantu rovnou **0,5870 MPa.s.kN^{-1}.**

   4.2. Parametr plasticity metodou $3P_2$ se pohybuje v rozmezí od 340 až 450 MPa.s. V první fázi dochází k poklesu respektive stagraci křivky. Druhá fáze je charakteristická stoupající lineární závislostí s rychlostní konstantou **3,2430 MPa.s.kN^{-1}.** Tento parametr nejspíše charakterizuje elastické změny v soustavě.

   4.3. Parametr plasticity metodou $3P_3$ se pohybuje v rozsahu od 5700 do 8500 MPa.s. Po počáteční fázi, která má klesající tendenci nastupuje fáze s lineárním průběhem v rozsahu

lisovacích sil od 4,5 do 15 kN a s rychlostní konstantou **52,4762 MPa.s.kN^{-1}.** Tento parametr vyjadřuje plastickou změnu v soustavě.

5. Z celkového porovnání plasticit u tří plniv vyplývá, že nejvyšší hodnoty plasticit vykazuje Avicel PH 102, nižší hodnoty má Avicel PH 103, který má oproti ostatním nižší vlhkost. Nejnižší plasticitu vykazuje Ceolus KG 802, který má oproti předcházejícím vyšší hustotu.

7. LITERATURA

1. **LIEBERMAN, H. A., LACHMAN, L.:** Pharmaceutical dosage forms. Tablets Vol. 1. New York, Marcel Dekker Inc. 1980. s. 147-153.
2. **ŘEHULA, M.:** Přednášky z farmaceutické technologie pro studenty 4. ročníku. [Přednášky.] Hradec Králové 2004. – Univerzita Karlova. Fakulta farmaceutická.
3. **KIBBE, A. H.:** Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3rd Edition. Washington, American Pharmaceutical Association 2000. s. 276-285.
4. Český lékopis 2002. Doplněk 2004. 2. díl. Praha, Grada 2004. s. 8039-8043.
5. **CHALABALA, M et al.:** Technologie léků. 2. vyd. Praha, Galén 2001. s. 145-147, 238-250.
6. **ŘEHULA, M.:** Tuhé lékové formy. In: DOLEŽAL, P., DITTRICH, M., ŘEHULA, M., TOMÁŠEK, V.: Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků. Modul III. Farmaceutická technologie. Praha 2002. s. 13-17.
7. http://www.ceolus.com/eng/product/ceolus/index.html.[cit. 2007-03-07].
8. **KRYCER, I., POPE, D. G., HERSEY, J. A.:** The interpretation of powder compaction data – a critical review. Drug. Dev. Ind. Pharm., 8 (3), 1982, s. 307-342.
9. **LÁZNÍČKOVÁ, A., ĎOUBAL, S., GASPARIČ, J., DITTRICH, M.:** Fyzikální chemie pro posluchače farmacie. II. díl. Praha, Karolinum 1997. s. 29-39.
10. **ALDERBORN, G., NYSTRÖM, CH.:** Pharmaceutical Powder Compaction Technology. New York, Marcel Dekker 1996, s. 77-85.
11. **MAARSCHALK, K. V. et al.:** Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. Int. J. Pharm. , 140, 1996, s. 185-193.
12. **AMSTRONG, N. A., HAINES-NUTT, R. F.:** Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. J. Pharm. Pharmacol., 24, 1972, s. 135-136.
13. **KACHRIMANIS, K., MALAMATARIS, S.:** Compact size and mechanical strength of pharmaceutical diluents. Europ. J. Pharm. Sci., 24, 2005, s. 169-177.

14. **DI MARTINO , P. et al.:** The spray drying of acetazolamide as method to modify crystal properties and to improve compression behaviour. Int. J. Pharm., 213, 2001, s. 209-221.
15. **RUEGGER, C. E., CELIK, M.:** The Effect of Comression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. Pharm. Dev. Tech. 5 (4),2000, s. 485-494.
16. **KIM, H., VENKATESH, G., FASSIHI, R.:** Compatibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator. Int. J. Pharm., 161, 1998, s. 149-159.
17. **BERGGREN, J., FRENNING, G., ALDERBORN, G.:** Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles. Europ. J. Pharm. Sci., 22, 2004, s. 191-200.
18. **DI MARTINO, P. et al.:** Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. J. Cryst. Growth, 243, 2002, s. 345-355.
19. **HARDY, I. J., COOK, W.G., MELIA, C.D.:** Compression and compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier. Int. J. Pharm., 311, 2006, s. 26-32.
20. **NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M. H., FORD, J. L.:** The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208. Int. J. Pharm., 126, 1995, s. 189-197.
21. **HAUSCHILD, K., PICKER, K. M.:** Evaluation of a New Coprocessed Compound Based on Lactose and Maize Starch for Tablet Formulation. AAPS PharmSci, 2004, 6 (2), Article 16.
22. **PICKER, K. M.:** The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets. Eur. J. Pharm. Biopharm., 48, 1999, s. 26-32.
23. **PICKER, K. M., BIKANE, F.:** Tablet formation and release from matrix tablets manufactured with cellulose acetate. Int. J. Pharm. 175, 1998, s. 147-164.
24. Instruction manual for materials testing machines T1-FR050TH.A1K, Zwick GmbH & Co. Ulm 2002.

25. Manuál – Výškoměr Digimatic Height Gage HDS. MITUTOYO.
26. **EBBA, F. et al.:** Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. Eur. J. Pharm. Biopharm., 52, 2001, s. 211-220.
27. **SOBOYEJO, W.:** Mechanical Properties of Engineered Materials. New York, Marcel Dekker Inc. 2003. s. 513-517.
28. **MRŇÁK, L., DRDLA, A.:** Mechanika – Pružnost a pevnost pro SPŠ strojnické. vyd. 2. Praha, Státní nakladatelství technické literatury 1978. s. 47-51.
29. **KŘIVKOVÁ, B.:** Výpočet elasticity a plasticity mikrokrystalické celulózy PH 102. [Rigorózní práce.] Hradec Králové 2007. – Univerzita Karlova. Fakulta farmaceutická.
30. **REICH, F.:** Výpočet elasticity a plasticity mikrokrystalické celulózy PH 103. [Rigorózní práce.] Hradec Králové 2007. – Univerzita Karlova. Fakulta farmaceutická.