

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

**DIPLOMOVÁ PÁCE**

**STANOVENÍ PLASTICITY U MIKROKRYSTALICKÉ  
CELULOSY**

**Hradec Králové, 2008**

**Marie Skálová**

Děkuji Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, cenné rady a trpělivost při vypracování této diplomové práce. Děkuji také ostatním pracovníkům na katedře farmaceutické technologie za ochotu a pomoc.

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování této práce čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

# OBSAH

<b>OBSAH</b> .....	<b>- 1 -</b>
<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>- 2 -</b>
<b>2. TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>- 4 -</b>
2.1. ELASTICITA A PLASTICITA .....	- 5 -
2.2. METODY PRO MĚŘENÍ ELASTICKÉHO ODSKOKU.....	- 6 -
2.3. FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ELASTICKÝ ODSKOK U TABLET .....	- 8 -
2.3.1. <i>Vliv krystalické modifikace léčivé látky na elastický odskok</i> .....	- 8 -
2.3.2. <i>Vliv sorbitolu na elastický odskok</i> .....	- 9 -
2.3.3. <i>Vliv laktosy a polyvinylpyrolidonu na elastický odskok</i> .....	- 10 -
2.3.4. <i>Vliv mikrokrytalické celulosy na elastický odskok</i> .....	- 11 -
2.3.5. <i>Vliv derivátů celulosy na elastický odskok</i> .....	- 13 -
2.3.6. <i>Vliv mikrokrytalické celulosy, škrobu a fosforečnanu vápenatého na elastický odskok</i> - 16 -	
2.3.7. <i>Vliv maltodextrinu na elastický odskok</i> .....	- 18 -
2.3.8. <i>Vliv rychlosti lisování na elastický odskok</i> .....	- 18 -
2.4. ÚKOL PRÁCE .....	- 20 -
<b>3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>- 21 -</b>
3.1. POUŽITÉ SUROVINY .....	- 22 -
3.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ.....	- 22 -
3.3. PŘÍPRAVA TABLET A STANOVENÍ ELASTICKÉHO ODSKOKU .....	- 24 -
3.4. PŘÍPRAVA TABLET A STANOVENÍ TESTU RELAXACE NAPĚTÍ .....	- 25 -
3.4.1. <i>Stanovení plasticity jednobodovou metodou <math>F_{minA}</math></i> .....	- 26 -
3.4.2. <i>Stanovení plasticity jednobodovou metodou <math>F_{minB}</math></i> .....	- 28 -
3.4.3. <i>Stanovení plasticity pomocí plochy (metoda <math>F_{pl}</math>)</i> .....	- 29 -
3.4.4. <i>Stanovení plasticity pomocí jednoparametrické rovnice</i> .....	- 30 -
<b>4. TABULKY A GRAFY</b> .....	<b>- 31 -</b>
4.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM .....	- 32 -
4.2. TABULKY .....	- 33 -
4.3. GRAFY .....	- 40 -
<b>5. DISKUSE</b> .....	<b>47</b>
5.1. HODNOCENÍ ELASTICITY U MIKROKRYSTALICKÉ CELULOSY METODOU VYUŽÍVAJÍCÍ ELASTICKÝCH ODSKOKŮ.....	48
5.2. HODNOCENÍ PLASTICITY POMOCÍ TESTU RELAXACE NAPĚTÍ .....	49
5.2.1. <i>Hodnocení plasticity pomocí parametru <math>F_{minA}</math></i> .....	49
5.2.2. <i>Hodnocení plasticity pomocí parametru <math>F_{minB}</math></i> .....	49
5.2.3. <i>Hodnocení plasticity pomocí parametru <math>F_{pl}</math></i> .....	50
5.2.4. <i>Hodnocení plasticity pomocí jednoparametrické rovnice</i> .....	50
<b>6. ZÁVĚR</b> .....	<b>51</b>
<b>7. SOUHRN</b> .....	<b>53</b>
<b>8. POUŽITÁ LITERATURA</b> .....	<b>56</b>

## **1. ÚVOD**

V oblasti teorie lisování tablet se hodnotí tři zákonitosti. První zákonitost je dána rovnicí lisování, která sleduje redukci objemu, výšky nebo hustoty tablet na lisovacím tlaku. Zahrnuje redukci interpartikulárních pórů, intrapartikulárních pórů a redukci samotné tuhé látky. Druhá zákonitost je zaměřena na studium viscoelastických vlastností materiálu. Používá se Youngův modul pružnosti, energie elasticity a plasticity vypočtené ze záznamu síla-dráha, nebo plasticita vypočtena z testu relaxace napětí. Třetí zákonitost je v teorii lisování tablet nejdůležitější. Jsou to fyzikální a chemické vazby, které zabezpečují kompaktnost tablet.

V této práci je pozornost soustředěna na výpočet visco-elastických vlastností mikrokrytalické celulosy pomocí Youngova modulu pružnosti a pomocí testu relaxace napětí.

## **2. TEORETICKÁ ČÁST**

## 2.1. *Elasticita a plasticita*

Mezi základní reologické vlastnosti materiálu patří elasticita a plasticita. Jedná se o objemové změny, které mohou být reverzibilní (vratné), nebo ireverzibilní (nevratné, trvalé), a ke kterým došlo působením vnějších sil a jejich následným vynulováním.

Elasticita je pružnost materiálu. Jedná se o děj reverzibilní. Působením vnějších sil dojde pouze k pružným deformacím a po vynulování sil se materiál (těleso) navrátí do původních rozměrů.

Plasticita je viskozita materiálu. Jde o děj nevratný. Působením vnějších sil dojde k překročení určité meze elasticity a tím dojde k trvalým plastickým deformacím materiálu.

Na teorii plastické deformace je založena teorie vzniku tablet. Tableta vzniká z tabletoviny lisováním. Principem je, že působením lisovací síly dojde k překročení oblasti elastické deformace a tím se dosáhne deformace plastické.

Lisování je charakterizováno čtyřmi stádii. Je to stádium počáteční, stádium zhušťování, stádium elastická deformace a stádium plastické deformace. <sup>1)</sup>

1. Stádium počáteční - tabletovina se nachází v matrici, horní trn je v kontaktu s povrchem tabletoviny v matrici.
2. Stádium zhušťování - na tabletovinu shora působí horní lisovací trn, dochází ke změnám prostorového uspořádání částic, vyplňují se interpartikulární prostory.
3. Stádium elastické deformace - došlo k vyplnění interpartikulárních prostor, částice už nemohou dále ustupovat působící síle, zmenšují se intrapartikulární prostory, výlisek se zhušťuje. Přerušením působení síly se však částice mohou navrátit do původní polohy, platí tedy Hookův zákon.
4. Stádium plastické deformace - přestává platit Hookův zákon, hodnota lisovacího tlaku překonává mez toku a tabletovina se stává plastickou a



tvárnou. Deformace je trvalá a vzniká tableta. Tato deformace bývá doprovázena i drcením částic a vytvářením nových mezipovrchů.

Uvedená stádia procesu jsou pouze teoretická. V praxi se jednotlivé částice při působení tlaku chovají různě. Některé se vůbec nedeformují, jen se v prostoru účelně uspořádají, jiné se deformují jen elasticky, další se drtí a deformují plasticky. Pro tablety je ideální 70% plasticity. Není zcela výhodná 100% plasticita, neboť je důležitá přítomnost pórů v tabletě, které zajišťují její rozpad v tekutině. <sup>2)</sup>

## **2.2. Metody pro měření elastického odskoku**

Pro zjišťování elasticity a plasticity se používají dvě metody. Jedna zjišťuje energii ze záznamu síla-dráha. Tento záznam vyjadřuje závislost mezi dráhou horního trnu a lisovací silou horního trnu. Druhá metoda vychází z elastického odskoku.

Jako elastický odskok se označuje zpětná expanze tablety po vylisování. Při lisování působíme na materiál danou lisovací silou, kterou následně vynulujeme, což vede k částečnému navrácení objemu tablety.

Metody, zabývající se elastickým odskokem, hodnotí buď výšku nebo průměr tablety a to při maximální lisovací síle ihned po vyjmutí z matrice, či až po 24 hodinách. Výpočet hodnot elasticity je analogický k výpočtu elasticity ze změny výšky tablety.

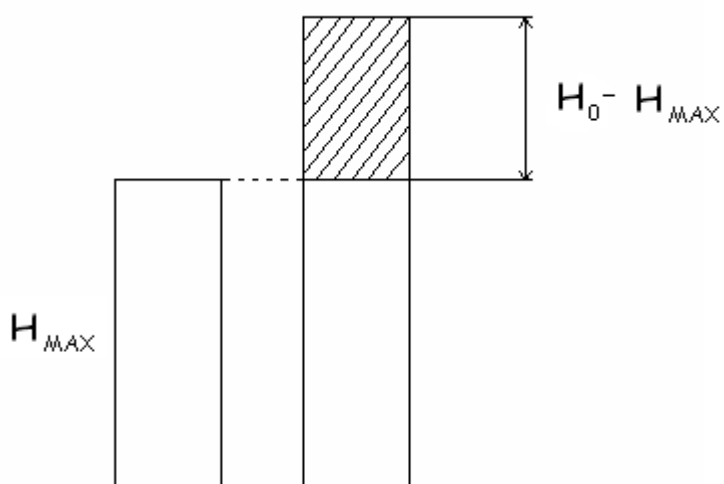
Elastický odskok (EO) se vypočítá ze vzorce:

$$EO = \frac{H_0 - H_{MAX}}{H_{MAX}}$$

$H_0$  .....výška tablety při nulovém tlaku po vylisování

$H_{MAX}$  .....výška tablety při maximálním lisovacím tlaku

Obr. č. 1 1: Elastický odskok tablety-hodnocení výšky



$H_{MAX}$  .....výška tablety při maximálním lisovacím tlaku

$H_0 - H_{MAX}$  ...elastický odskok

Různými metodami a způsobem hodnocení plastických a elastických vlastností materiálů se zabývá velké množství vědců. Sledují například pevnost a porositu tablet, lisovací tlak, rychlost lisování, energii, která se spotřebuje při lisování a elastický odskok (expanzi tablety po vylisování).

## **2.3. Faktory ovlivňující elastický odskok u tablet**

### **2.3.1. Vliv krystalické modifikace léčivé látky na elastický odskok**

Autoři jako např. Piera Di Martino <sup>3)</sup> sledovali vliv tvaru krystalů na lisování ibuprofenu.

Pro krystalizaci ibuprofenu byly použity dvě metody. V první se k roztoku ibuprofenu při pokojové teplotě a stálém míchání přidalo rozpouštědlo a v druhé se roztok ibuprofenu udržovaný při teplotě 50 °C nechal prudce zchladit. Rychlá krystalizace byla vybrána z důvodu získání malých homogenních krystalů. Získané krystaly byly filtrovány a sušeny v exsikátoru. Pro předběžný rozbor se sledovaly krystaly pod optickým mikroskopem a byl určen tvar, průměr a prodloužení krystalů. Poté se připravily čtyři vzorky. Vzorek A-rekrystalizován acetonem, E-ethanolem, T - vodou a M-methanolem. Chování krystalů během lisování bylo vyjádřeno pomocí Heckelova vztahu a pomocí elastického odskoku.

1. Heckelův vztah	$\ln 1/(1-Y)=k \cdot p + q$	Y.....poměrná hustota
	$Y = \rho / \rho_0$	k,q....konstanty
		$\rho$ .....zdánlivá hustota
		$\rho_0$ .....pravá hustota

2. Elastický odskok  $EO = [(t_2 - t_1) / t_1] \times 100$

$t_1$  .....výška vzorku při max. tlaku

$t_2$  .....výška tablety

Ze studie vyplynulo, že všechny vzorky měly podobný průměr a obsah vlhkosti, lišily se pouze tvarem krystalů. Vzorek A měl tyčinkovitý tvar krystalů, E jehlovitý lamelární a T, M mnohostěnný. Heckelův vztah potvrdil, že ibuprofen je elasto-plastický materiál, ale má jistou náchylnost k fragmentaci během lisování a to v závislosti na typu krystalů. Vzorek M vykazoval nejlepší slisovatelnost. Vliv tvarů na mechanické vlastnosti ibup. je relativně malý, což může být v důsledku jeho nízkého bodu tání.

### **2.3.2. Vliv sorbitolu na elastický odskok**

Autor K. van der Voort Maarschalk <sup>4)</sup> se zabýval hodnocením porositní expanze tablet u sorbitolu a popisem deformací.

Ze sorbitolu byl v rozprašovací sušárně vyroben granulát a ten byl síťováním rozdělen do několika frakcí podle velikosti částic. Následně byla měřena velikost částic, byla vypočítána hustota, specifický povrch a hodnotily se visko-elastické vlastnosti. Tablety byly připraveny na lisu za použití tlaků od 15-350 MPa a za použití různých lisovacích rychlostí. Jednotlivé síly se nechaly působit po dobu 10 sekund. Vylisované tablety se po 18 hodinách zvážily a změřily. Deformace byla charakterizována pomocí dvou parametrů a to Youngova modulu pružnosti, který popisuje elastickou deformaci, a pomocí parametru  $\tan(\delta)$ , který popisuje visco-elastickou deformaci.

$$\tan(\delta) = E^2 / E^1$$

$E^2$  .....energie, která zůstává v tbl.  
 $E^1$  .....energie, která se uvolní

Expanze tablety, tedy změna výšky či objemu tablety, je dána dvěma jevy. Za první je to stlačení materiálu, což vede k jistému zhutnění a to se vyjádří jako zvýšení hustoty. Za druhé je to vzrůst elastické energie (EE), která je zodpovědná za zvýšení porositní expanze ( $d\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{\min}$ )

$$d\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{\min}$$

$\varepsilon$  .....porosita po stlačení  
 $\varepsilon_{\min}$  .....porosita při lis.

Z výsledků vyplynulo, že expanze se jeví být pod různými tlaky téměř konstantní. Větší expanze je při vyšší lisovací rychlosti. Množství uskladněné

elastické energie během lisování slouží jako hnací síla pro expanzi. Čím je tedy zásoba energie větší, tím je i expanze větší. Malé částice mají velkou zásobu energie a tím i větší expanzi.

### **2.3.3. Vliv laktosy a polyvinylpyrolidonu na elastický odskok**

Cílem studie autorů Jonáš Berggren, Göran Alderborn<sup>5)</sup> bylo popsat chování různých materiálů připravených z granulátu za použití rozprašovací sušárny.

Pro studii si autoři vybrali laktosu (LC), polyvinylpyrolidon (PVP) s mol. Hmotností 8200 (PVP 17) a 100000 (PVP 90). Dále pak polysorbát 80, MgCl<sub>2</sub> jako vlhčivo, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> jako sušivo do exsikátoru. Použili buď samotnou laktosu nebo směs laktosy a polyvinylpyrolidonu či směs laktosy, polyvinylpyrolidonu a polysorbát 80. Jak bylo již dříve zmíněno, pro výrobu granulátu použili rozprašovací sušárnu. Poté granulát sušili v exsikátoru 7 dní, dále pak 7 dní při běžné pokojové teplotě a dalších 7 dní při teplotě 40 stupňů. Tablety zhotovili z granulátu na tabletovačce za použití tlaků 25, 50, 75, 100, 150, 200, 275 MPa. Pro hodnocení jakosti granulátu měřili velikost povrchové plochy (granulát se stlačil a permeametrem se měřila permeabilita), obsah vlhkosti (materiál se zvážil, vložil na vysušení do exsikátoru a poté byl periodicky odebírán a vážen. Obsah vlhkosti se vyjádřil v procentech jako poměr množství kapaliny k množství suché pevné látky.), celkovou hustotu (vypočítanou z objemu a hmotnosti granulátu), zdánlivou hustotu (stanovenou pyknometricky) a tzv. přeměnu teplem a to za použití kalorimetru. U tablet se pak autoři zabývali hodnocením porozity, kterou vypočítali z hmotnosti, objemu a zdánlivé hustoty, dále pak pevností tablet, což vypočetli z průměru tablety, její tloušťky a síly potřebné k rozbití tablety. Hodnotili také velikost povrchové plochy (z permeability tablet) a především elastický odskok.

Výsledkem studie bylo zjištění, že rozprašovací sušárna vyrobila zpravidla kulaté částice, jejichž průměr byl odhadován okolo 5-15 $\mu$ m. Povrch granulátu byl velmi podobný s povrchem tablet. U jednotlivých materiálů se povrch lišil a závisel na přítomnosti PVP. U LC byl také povrch hladší než u ostatních použitých surovin.

Teplota přeměny byla podobná u všech materiálů, zatím co teplota, kdy došlo ke krystalizaci, byla podstatně vyšší u materiálu z laktosy. Přítomnost polysorbátu neměla vliv na přeměnu teplem ani na vlhkost materiálu.

Porozita tablet se snižovala se zvyšujícím se tlakem (lisovací silou) u všech materiálů.

Elastický odskok byl u tablet zhotovených pod tlakem 275 MPa okolo 10 % a byl srovnatelný pro všechny typy použitého materiálu.

Se zvětšujícím se tlakem rostla i pevnost, ale od určitého tlaku (100 MPa pro LC a Směs LC+PVP 17, 150 MPa pro PVP 90) se pevnost tablet neměnila a zůstala stálá. Výjimkou byly tablety vyrobené z laktosy, polyvinylpyrolidonu a polysorbát 80, kde pevnost měla tendenci se stále zvětšovat.

#### **2.3.4. Vliv mikrokrystalické celulosy na elastický odskok**

Finští autoři<sup>6)</sup> hodnotili a srovnávali plasticitu u různých druhů celulózy. Byla to aglomerovaná celulóza (ACP), nepolymerizovaná (DCP) a dvě komerčně dostupné mikrokrystalické celulózy Emcocel a Avicel PH 101.

Slisovatelnost těchto látek byla hodnocena pomocí Heckelova vztahu a elastického odskoku. Heckelův vztah se sledoval u tablet přímo v matrici, nebo po vyjmutí tablety z matrice. Pro vizuální hodnocení deformace byl použit elektronový mikroskop, kterým se sledoval především povrch tablet. Sledoval se také vliv deformace na pevnost tablet. Expanze tablet, čili elastický odskok, byla hodnocena dvěma způsoby jako tzv. totální-plastická a elastická deformace, anebo jako rychlá, prudká deformace-čistě plastická. Elastický odskok se hodnotil ihned po 24 hodinách a po jednom týdnu. U rychlého elastického odskoku se materiál zatížil 20g po dobu 15 sekund.

Z výsledků získaných z měření Heckelova vztahu vyplývá podobnost v redukci objemu při lisování u všech materiálů. Tlak potřebný k ireverzibilní deformaci (jeden z parametrů v rovnici) je podobný u ACP a Avicelu a je mnohem nižší než u ostatních materiálů. Hodnota tohoto tlaku významně souvisí s plasticitou. Hodnoty elastického odskoku byly v obou případech

měření nejnižší u ACP. Při měření tzv. totálního elastického odskoku byla odhadnuta nejnižší expanze celulos okolo lisovacích tlaků 80-100 MPa. Při zvýšení tlaku došlo i k výraznému zvýšení elastického odskoku. Pokud se jedná o rychlý elastický odskok, došlo se k závěru, že opět ACP vykazuje nejmenší expanzi. Rozdíly v expanzi u ostatních materiálů byly výraznější než u celkového elastického odskoku, kde se hodnoty Avicelu, Emcocelu a DCP podobaly. Celkově lze tedy říci, že v obou měřeních vykazuje ACP poměrně nízké hodnoty elastického odskoku, po ní následuje Avicel, Emcocel a nejvyšší elastický odskok byl u DCP. ACP má tedy největší tendenci k plastické deformaci, což může být dáno její amorfni strukturou.

Další autoři Eijiro Horisawa, Katuji Danjo a Hisakazu Sunary<sup>7)</sup> se zabývali hodnocením fyzikálních a mechanických vlastností laktosového a celulosového granulátu připraveného různými způsoby granulací a vlivem těchto vlastností na výrobu a pevnost tablet.

Pro výrobu granulátu použili laktosu (LC) a mikrokrystalickou celulosu (MC), u nichž změřili průměr a pravou hustotu. Jako pojivo byl použit polyvinylpyrrolidon. Granulát byl vyroben třemi způsoby a to pro LC fluidní, protlačovací a agitační granulací a pro MC to byla protlačovací, suchá a agitační granulace. U vyrobeného granulátu pak měřili velikost a tvar zrn, hustotu, porositu granulátu, tvrdost granulátu a výšku granulátu v matrici před a po stlačení, čímž zjistili hodnotu C – stupeň komprese, a dále hodnotili výšku granulátu (tablety) po 24 hodinách, z níž pak vypočítali elastický odskok.

Bylo shledáno, že LC je křehčí než MC. Dále pak že u obou látek snižující se porozita vede ke zvýšení lisovací síly, tedy že čím menší póry, tím je zapotřebí větší lisovací síla. Autoři taktéž došli k závěru, že tablety vyrobené z laktosy jsou méně pevné a jejich pevnost je zanedbatelně ovlivněna způsobem granulace. Jinak je tomu u tablet vyrobených z mikrokrystalické celulosy. Ty jsou naopak pevnější a jejich pevnost je podstatně více ovlivněna typem granulární metody. Protlačovací a suchá granulace poskytují silné a pevné tablety, kdežto tablety připravené agitační metodou jsou mnohem slabší.

Cílem práce Coleen E. Rueggera<sup>8)</sup> bylo sledovat jak měnící se parametry lisování, zejména síla (lisovací tlak) mohou ovlivnit pevnost, elastický návrat a porositu tablet.

Použil mikrokrystalickou celulózu, předboptnalý škrob, DC ibuprofen a DC acetaminophenazon. Výroba tablet probíhala buď v jedné fázi nebo ve dvou a to jako tzv. předlisování a hlavní lisování. U dvoufázového lisování byly různé časové intervaly mezi jednotlivými fázemi. Lisovací tlaky byly od 30-360 MPa a jejich použití i kombinace se různě lišily.

Došlo se k závěru, že dvoufázové lisování poskytuje mnohem pevnější tablety. U DC ibuprofenu a DC aminophenazonu byly však tabl. pevnější pokud byl tlak předlisování nižší než hlavní lisovací tlak, naopak u MC a PGS až tak nezáleželo na hodnotách předlisovacího tlaku. Dvoufázové lisování také přináší mnohem nižší hodnoty odskoku a porosity. Odskok byl nejnižší u MC, poté u DC ibup. a DC acetaminophenazonu a nakonec u PGS, což potvrzuje to, že MC je nejvíce plastická z těchto látek a PGS nejvíce elastický. Hodnoty odskoky byly však také značně ovlivněny kombinací tlaků. Např. MC byla lisována předlisovacím tlakem 60, 120, 240, 360 MPa a hl. lisovacím tlakem 60, 120, 240 a 360 MPa a tyto tlaky se různě nakombinovaly. Výsledkem bylo že nejnižší odskok je při kombinaci tlaků 240 MPa (předlisování) a 240 MPa (hl. lisování).

### **2.3.5. Vliv derivátů celulosy na elastický odskok**

Vědci z university Of low<sup>9)</sup> se zabývali přípravou, charakterizací a tabletováním modifikované celulosy (UICEL).

Modifikovaná celulóza byla připravena ve dvou variantách, jako UICEL A/102 a UICEL XL. První byla vyrobena z mikrokrystalické celulosy Avicelu PH 102, roztoku hydroxidu sodného, kyseliny chlorovodíkové a glutaraldehydu. Druhá z Uicelu A/102 s přidavkem destilované vody, kyseliny chlorovodíkové a glutaraldehydu. Z těchto dvou látek byly tabletováním vyrobeny tablety, u kterých se sledovala pevnost, lisovatelnost, expanze



tablety po vylisování a rozpadavost. Pevnost se zjistila z hodnot jako je tlak, průměr a výška tablety, lisovatelnost pomocí Heckelova vztahu (kde však byla pro výpočet použita porositá  $\ln 1/\epsilon$ , kdy porositá  $\epsilon = [1 - (m/(V)/D)]$ ), expanze jako elastický odskok z výšky tablety v matrici po stlačení a výšky tablety po 48 hodinách.

Výsledkem studie bylo zjištění, že XL má oproti A/102 menší stupeň polymerizace a menší hustotu, avšak větší krystalizaci a porositu. Dále je varianta XL pevnější, má lepší lisovatelnost a menší elastický odskok, je tedy méně elastická. Obě varianty však mají rychlou rozpadavost ve vodě a dobré pojivové schopnosti. Mohly by být tedy používány především jako pojiva a rozvolňovadla do tablet.

Autor C.D Melia<sup>10)</sup> hodnotí vlastnosti hydroxypropylmethylcelulosy s velkou molekulovou hmotností a vliv plastifikátorů na tyto vlastnosti. Již dříve bylo zjištěno, že hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) s vyšší molekulovou hmotností je oproti HPMC s nižší mol. hmotností tvrdší, méně plastická a potřebuje větší lisovací sílu. Studie má ukázat, zda vhodný plastifikátor může tyto vlastnosti ovlivnit.

Zkoušenou látkou byla HPMC a plastifikátory jako: propylénglykol (PG), glycerol (GC), dibutylsebecit (DS) a triacetin.. Granulát z těchto látek byl vyroben vlhkou granulací za použití buď samotné HPMC, nebo s plastifikátorem. Autor měřil teplotu přeměny, tlak potřebný k dosažení plastické deformace, rychlost deformace, plastickou energii, která se spotřebuje na plastickou deformaci, elastický odskok (měřen u tablet po 24 hodinách) a pevnost tablet.

Autor došel k těmto závěrům:

Nejlepší, tedy nejmenší lisovací tlak potřebný k překročení elastické deformace a dosažení plastické deformace byl u HPMC s PG. Porovnání tlaků od nejmenšího po největší u jednotlivých materiálů: HPMC s PG < HPMC s DS < HPMC s glycerolem < HPMC s triacetinem < HPMC. Nejrychleji se deformovala HPMC s PG, pak s glycerolem, samotná HPMC, s triacetinem a nakonec s DS. Nejmenší teplota přeměny byla opět naměřena u HPMC s PG

pak u HPMC s glycerolem. U ostatních plastifikátorů se hodnota přibližovala k hodnotě naměřené u samotné HPMC. Také bylo zjištěno, že při lisování se u plastifikované HPMC spotřebuje méně energie než u neplastifikované. Z těchto hodnot vyplývá, že HPMC s PG vykazuje nejlepší hodnoty. PG snížil tlak o 32 %, teplotu o 130 °C a snížil spotřebu energie.

Dále byla vyhodnocena také pevnost a elastický odskok, kde bylo zjištěno, že do tlaku 70 MPa přináší HPMC s PG silné pevné tablety oproti jiným plastifikátorům, kde byla pevnost podstatně nižší než u samotné HPMC. Avšak od tlaku 70 MPa je už pevnost u HPMC s PG konstantní okolo 3 MPa, kdežto u samotné HPMC pevnost stále roste. Tento rozdíl však není až tak výrazný jako u ostatních plastifikátorů. Podobné je to i u elastického odskoku. Platí, že čím větší lisovací síla, tím menší elastický odskok. U HPMC je elastický odskok okolo 10 % u HPMC s PG 15 % a u ostatních plastifikátorů až 50 %. Výsledkem tedy je, že hydrofobní plastifikátory sice vedly k redukci tlaku, ale i podstatně snížili pevnost a zvětšili odskok. Jako velmi výhodné se jeví použití PG .

Vlivem velikostí částic a stupněm viskozity hydroxypropylmethyl celulosy (HPMC) na pevnost, lisovatelnost, potřebnou plastickou a elastickou energii, tlak a elastický odskok se zabývali vědci ve Velké Británii. [11\)](#)

Pro svou studii použili čtyři druhy HPMC s různým stupněm viskozity (HPMC K100, K4M, K15M, K100M).

Výsledky ukazují, že pevnost, stlačitelnost, energie, tlak a elastický odskok jsou významně ovlivněny velikostí částic. Bylo vyzorováno, že částice s velikostí pod 45 μm a nejnižším stupněm viskozity měly nejlepší slisovatelnost. Malé částice byly také pevnější, avšak se zvyšující se viskozitou se pevnost snižovala. Tlak potřebný k deformaci zjištěný pomocí Heckelova vztahu byl nejnižší pro HPMC K100. Zvětšování částic způsobilo zvýšení elastického odskoku, pravděpodobně díky redukci mezičásticových interakcí. Co se týče plasticity a elasticity, tak větší částice vedly k redukci plastické energie. Viskozita neměla vliv na elastickou energii.

### 2.3.6. Vliv mikrokrystalické celulosy, škrobu a fosforečnanu vápenatého na elastický odskok

Kyriakos Kachrimanis<sup>12)</sup> sledoval elastické a plastické vlastnosti tří základních farmaceutických látek a zabýval se hodnocením převážně Youngova modulu pružnosti. Pro svůj experiment použil mikrokrystalickou celulózu (MC), škrob a hydrogenfosforečnan vápenatý (CaHPO<sub>4</sub>). Navážil potřebné množství látky a deset minut nechal protřepávat. Následně měřil volumetricky a pyknometricky objem a hustotu, čímž zjistil hodnoty pro tzv. pravou hustotu, zdánlivou hustotu a setřesnou hustotu. Tyto hodnoty pak použil pro výpočet porozity materiálu a pro výpočet Youngova modulu pružnosti.

$$P = 1 - (\text{zdánlivá hustota} / \text{pravá hustota}) \times 100$$

Yongův modul pružnosti vyjadřuje autor dvěma způsoby:

**Vzorec č.1.**  $\log E = \log E_0 - bP$  E<sub>0</sub>.....Y.modul      s 0  
porositou  
(dle Springase) E<sub>0,15</sub>....standardní porosita pro  
tablety  
bP.....parametr týkající se porů

**Vzorec č.2.**  $E = E_0 \left( 1 - \frac{P}{Pc} \right)^f$   
(dle Phani and Niyogi) Pc..... kritická hodnota porosity  
P ..... porosita  
f ..... exponent závisící na  
morfologii a geometrii pórů

V závěru autor uvádí tabulky a grafy s naměřenými či vypočítanými hodnotami u jednotlivých použitých materiálů. Bylo zjištěno, že hodnota E<sub>0</sub> se v rovnici 1 a 2 podstatně liší, kdežto hodnota E<sub>0,15</sub> je více či méně podobná v obou rovnicích. Z toho vyplývá, že hodnota E<sub>0,15</sub> se více hodí pro srovnávání E u materiálů nebo pro výběr materiálů na farmaceutické účely. Pro škrob bylo zjištěno, že hodnota E<sub>0</sub> se snižuje s klesajícím průměrem

tablety. Pro MC bylo  $E_0$  největší ve střední hodnotě tablety a pro  $\text{CaHPO}_4$  byla tato hodnota relativně nízká.

Dále autor došel k závěru, že v souvislosti se zvětšující se porozitou u MC a  $\text{CaHPO}_4$  roste průměr tablety (měřený po 24 hodinách), kdežto u škrobu se zvětšující se porozitou průměr tablety klesá.

Autor dále porovnává hodnoty Youngova (Y) modulu pružnosti a průměry tablet, z čehož vyplývají tyto závěry: u MC a  $\text{CaHPO}_4$  průměr tablety roste a hodnota Y je klesající. U škrobu obě tyto hodnoty rostou.

Závěrem je, že výhodnější je sledovat průměr tablet než Y a to proto, že Y je měřen podélně, zatímco průměr radiálně a také proto, že průměr zahrnuje nejen radiální elasticitu, ale i osovou (viskoelastickou) relaxaci – uvolnění po 24 hodinách.

Autoři Stavros Malamataris, Kyriakos Kachrimanis<sup>13)</sup> se zabývali hodnocením vztahu mezi velikostí výlisku a pevností granulátu tří farmaceutických látek. Pevnost granulátu se používá pro monitorování tabletovacího procesu, pro srovnání či výběr látky a podmínek lisování a pro objasnění kompatibility a rozpadavosti tablet.

Pracovali s mikrokrystalickou celulosou (MC), škrobem (PG) a  $\text{CaHPO}_4$ . Výlisky připravili stlačením materiálu v matrici za použití třech různých průměrů matrice a to 13, 10, 5 mm a za použití pěti různých tlaků odpovídajících pěti úrovním porosity od 0,35 – 0,05. Výlisky byly uskladněny po dobu 24 hodin. Po 24 hodinách byly výlisky jednotlivých materiálu zváženy, byl změřen jejich objem, vypočítala se porosita (se zdánlivé a pravé hustoty) a hodnotily se elastické parametry. Důraz byl kladen na pevnost a elastický odskok výlisku. Pevnost výlisku hodnotili autoři jako pevnost v tahu  $\sigma_t$  a pevnost v tlaku  $\sigma_c$ . a to za 0 porosity (extrapolované, základní porosity materiálu) či 0,15 porosity (interpolované, typická pro komerční tablety). Dostáváme tedy parametry  $\sigma_{t0}$ ,  $\sigma_{t0,15}$ ,  $\sigma_{c0}$ ,  $\sigma_{c0,15}$ . Dále autoři hodnotili elastický odskok a to v % jako rozdíl mezi průměrem matrice a průměrem výlisku po 24 hod. Ze sestavených tabulek a grafů bylo zřejmé, že čím větší síla, tím menší porosita a čím menší porosita, tím větší pevnost výlisku.

Z grafu pevnost versus velikost tablet bylo zřejmé, že  $\sigma_t$  se snižuje se zmenšující se velikostí částic zatímco  $\sigma_c$  se u MC se snižující se velikostí částic zvyšuje. U CaHPO<sub>4</sub> se  $\sigma_c$  zvyšuje pouze u střední a velké velikosti výlisku a u PGS se  $\sigma_c$  snižuje se snižující se velikostí č.

Z výše uvedeného se došlo k závěru, že MC je plastický materiál s nízkým lisovacím tlakem 48 MPa, PGS je elasto-plastický materiál se středním lisovacím tlakem, 68 MPa a CaHPO<sub>4</sub> je velmi křehký materiál s vysokou lisovací silou 208 MPa. Velikost výlisku nejvíce ovlivnila pevnost u MC kde  $\sigma_t$  se zvyšuje a  $\sigma_c$  se snižuje se snižující se velikostí částic. Jako nejpevnější materiál byl shledán škrob, za ním následovala MC a nakonec CaHPO<sub>4</sub>. Dále bylo zjištěno, že plasticita je zodpovědná za zvyšující se hodnoty  $\sigma_c$  u MC a elasticita za snižující se hodnoty  $\sigma_t$  u PGS. Hodnoty  $\sigma_{c0,15} / \sigma_{t0,15}$  se zdají být jako nejvhodnější parametr k hodnocení elasto-plasticity. Vztah mezi pevností a elastickým odskokem ukazuje, že u MC křivka stoupá a u ostatních materiálů klesá, takže pro MC platí: čím pevnější výlisek, tím větší odskok a naopak u PGS a CaHPO<sub>4</sub>.

### **2.3.7. Vliv maltodextrinu na elastický odskok.**

Španělská vědci<sup>14)</sup> se zabývali rychlostí deformace maltodextrinu. Použili dva druhy maltodextrinu M 510 a M 500. Požadované množství kvantitativně převedli do matrice a lisovali tlaky od 0-150 MPa a to rychlostí 0,5 a 5 MPa/s. Po vylisování sledovali zejména pevnost, lisovatelnost. Jak rostl tlak, rostla i pevnost materiálu. Rychlost stlačení byla významná především u M 500. Kompatibilita a stlačitelnost byla určena pomocí Heckelova vztahu, což je nejvíce používaný vztah zahrnující hustotu a tlak lisování a vyjadřuje redukci objemu během lisování, tedy hodnotí i elastický odskok. Ten se hodnotil dvěma způsoby a to u tablet v matrici a po vyndání z matrice. Lepší stlačitelnost měla M 500 a to při pomalejší rychlosti lisování.

### **2.3.8. Vliv rychlosti lisování na elastický odskok.**

Cílem publikace autora Colleen E. Ruegger<sup>15)</sup> bylo zkoumat vliv rychlosti ( $v$ ), compresse (stlačení) a decomprese (uvolnění), čili rychlost lisovací síly na pevnost výlisku (tablety).

Pro svůj experiment použil předboptnalý škrob (PGS), mikrokrytalickou celulosu (MC), DC ibuprofen a DC acetaminophenazon. U těchto látek byla zjištěna hmotnost, pravá a zdánlivá hustota a obsah vlhkosti. Následně byl z látek připraven granulát a to vlhkou granulací avšak u DC ibuprofenu (připraveného z 63% obul., MC a škrobu) a u DC acetaminophenazonu (připraveného z 99% acetaminophenazonu, škrobu a PVP) bylo přidáno 0,5 % stearanu hořečnatého (mazadlo). Z granulátu byly pak za použití různých  $v$  (50, 100, 300 mm/s) komprese vyrobeny tablety. Během lisování se zaznamenávaly hodnoty jako lisovací tlak, rychlost a po lisování pak pevnost hmotnost, průměr, tloušťka, porosita a elastický odskok (VER = visco-elastic recovere).

Pro hodnocení vlivu  $v$  komprese a dekomprese byla studie rozdělena do tří hl. sekcí:

1. komprese (CS kompres speed) = rychlost dekomprese (DS)
2. rychlost CS se mění a DS je konstantní a to 300 mm/s
3. CS je konstantní a DS se mění

Ze studie vyplývají závěry, kdy se elastický odskok se zvyšující se rychlostí lisování zvětšuje a to dále vede ke zvýšení porosity a snížení pevnosti tablet. Dále pak, že zvýšení síly vede ke zvýšení pevnosti do určitého tlaku, pak nastává tzv. stav plato (kdy už je pevnost konstantní) výjimkou je acetaminophenazon, kde pevnost začne klesat. Z výsledků studie, kdy se CS = DS vyplývá snížení pevnosti se zvyšující se  $v$  tlaku, výjimkou je MC, kde zůstává pevnost od určitého tlaku konstantní. Pro sekci 2 a 3 platí, že U MC a PGS snížení DC vede k významnému zvýšení pevnosti, kdežto snížení CS zvyšuje pevnost méně významně. U ibuprofenu je to podobné, avšak oproti PGS a MC snížení CS způsobí významný růst pevnosti. U aminophenazonu jsou závěry pro DS stejné jako u ibup., ale naopak je tomu u CS, kde je zvýšení pevnosti minimální a nepatrné.

## **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 elasticity u mikrokrystalické celulosy metodou využívající elastických odskoků.
2. Hodnocení plasticity pomocí testu relaxace napětí.
  - 2.1. Hodnocení plasticity pomocí parametru  $F_{minA}$
  - 2.2. Hodnocení plasticity pomocí parametru  $F_{minB}$
  - 2.3. Hodnocení plasticity pomocí parametru  $F_{pl}$
  - 2.4. Hodnocení plasticity pomocí jednoparametrické rovnice.

### **3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**



### **3.1. Použité suroviny**

**Mikrokrystalická celulóza – Avicel PH – 200**

Velikost částic: 200 $\mu$ m

Výrobce: FMC Europe N. V, Belgium

Číslo šarže: 192 12

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

#### **Lisovací přípravek**

Lisovací přípravek se skládá z dvoudílného pláště, matrice a dvou lisovacích trnů, horního a dolního. Tento přístroj byl použit pro lisování tablet.

Výrobce: Adamus HT , Machine Faktory Group, Szczecin, Polsko

#### **Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1 – FRO 50 [16]**

Přístroj se používá pro zkoušení materiálu v tahu a tlaku a to při síle od 0 do 50 KN. Vzdálenost čelistí i rychlost zatěžování silou se dá měnit. Tento přístroj byl použit jako lisovací.

Nastavení: rychlost cyklu 2mm/s

rychlost předzatížení 2mm/s

předzatížení 2 N

vzdálenost čelistí 117

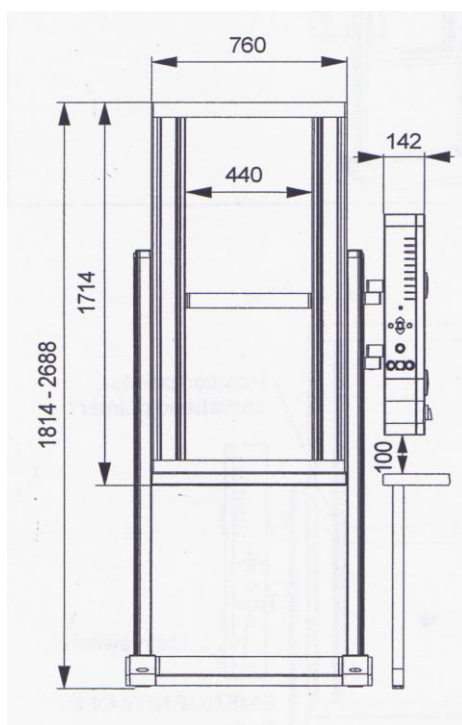
Výrobce: Zwick GmbH and Co, Ulm, Německo

#### **Výškoměr DIGIMATIC HEIGHT GAGE typ HDS [17]**

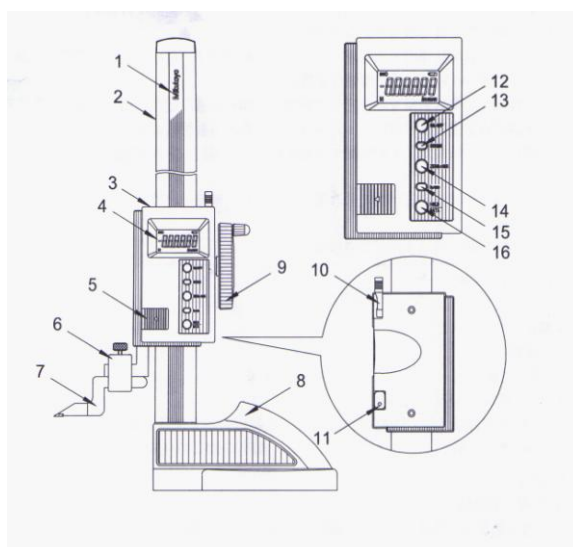
Přístroj slouží k měření výšky tablety s přesností 0,01 mm

Výrobce: Mitutoyo, Japonsko

Obr. č. 2 1: přístroj pro zkoušení pevnosti materiálu v tahu a tlaku



Obr. č. 3 1: výškoměr digimatic Height Gage HDS



### 3.3. Příprava tablet a stanovení elastického odskoku

Ze zkoušené látky – Avicel PH 200 se odvážilo vždy 500 mg s přesností na 1 mg a každá navážka se kvantitativně převedla do matrice. Před lisováním se matrice s navážkou mírně sklepla a zasunul se do ní dolní lisovací trn, který se fixoval zajišťovací částí. Po zasunutí horního lisovacího trnu se matrice vložila mezi čelisti lisu. Nastavila se požadovaná lisovací síla a spustil se posun čelistí k sobě. Ihned po vylisování byla zjištěna výška tablety s vysunutým trnem v dilatometru. Byly použity deset lisovacích sil a u každé lisovací síly bylo testováno šest tablet. Celkově bylo tedy vylisováno deset skupin po šesti tabletách, čili šedesát tablet.

*Jednotlivé lisovací síly:*

0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 7,5; 10; 15 (kN)

*Což odpovídá lisovacím tlakům:*

1,414715; 2,829431; 5,658861; 11,31772; 16,97658; 22,63544; 28,29431; 42,44146; 56,58861; 84,88292 (MPa)

Rychlost lisování byla 2 mm/s a stejná byla i rychlost předzatížení. Samotné předzatížení bylo 2 N. Po vylisování každé tablety byl vytvořen protokol o průběhu lisování a to pomocí softwaru, který byl připojen k lisovacímu přístroji. Pro další zpracování se použil program Origin Professional 7.5 a Microsoft Excel.

Ze získaných hodnot byly vypočteny hodnoty elastických odskoků (EO) za použití následujícího vzorce.

$$\text{Elastický odskok: } EO = \frac{H_0 - H_{MAX}}{H_{MAX}}$$

$H_0$  .....výška tablety při nulovém tlaku po vylisování

$H_{MAX}$  .....výška tablety při maximálním lisovacím tlaku

Ze získaných výsledků byla dále zjištěna závislost :

$$LT = E \times (H_0 - H_{\max} / H_{\max})$$

Z daného vztahu se vypočítala rychlostní konstanta E (MPa), což je Youngův modul pružnosti.

### **3.4. Příprava tablet a stanovení testu relaxace napětí**

Ze zkoušené látky se opět připravily navážky a převedly se do matrice, která se sklepla a do níž se zasunul dolní a horní lisovací trn a následně se vložila mezi čelisti lisu. Nastavila se požadovaná síla. Po dosažení požadované síly byl objem tablety ještě držen po dobu 180 sekund. Lisovací přístroj změřil výšku tablety pod lisovacím tlakem a po vyjmutí tablety z přístroje se změřila výška tablety v matrici. Konkrétně se použilo osmnáct lisovacích sil a pro každou bylo připraveno šest vzorků. Celkově tedy bylo vylisováno 108 tablet.

*Jednotlivé lisovací síly:*

0,1; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 7,5; 10; 20; 30 (kN)

*Což odpovídá lisovacím tlakům:*

0,565886; 1,414715; 2,829431; 4,244146; 5,658861; 8,488292; 11,31772; 14,14715; 16,97658; 19,80601; 22,63544; 25,46488; 28,29431; 42,44146; 56,58861; 84,88292; 113,1772; 169,7658 (MPa)

Parametry lisování byly stejné jako u předešlého experimentu, čili rychlost cyklu a rychlost předzatížení 2 mm/s, předzatížení 2 N a prodleva na požadované hodnotě síly při zatížení byla 180 sekund. Po vylisování byl opět vytvořen protokol pomocí softwaru a tím se získaly grafy závislosti síly na čase pro každou tabletu.

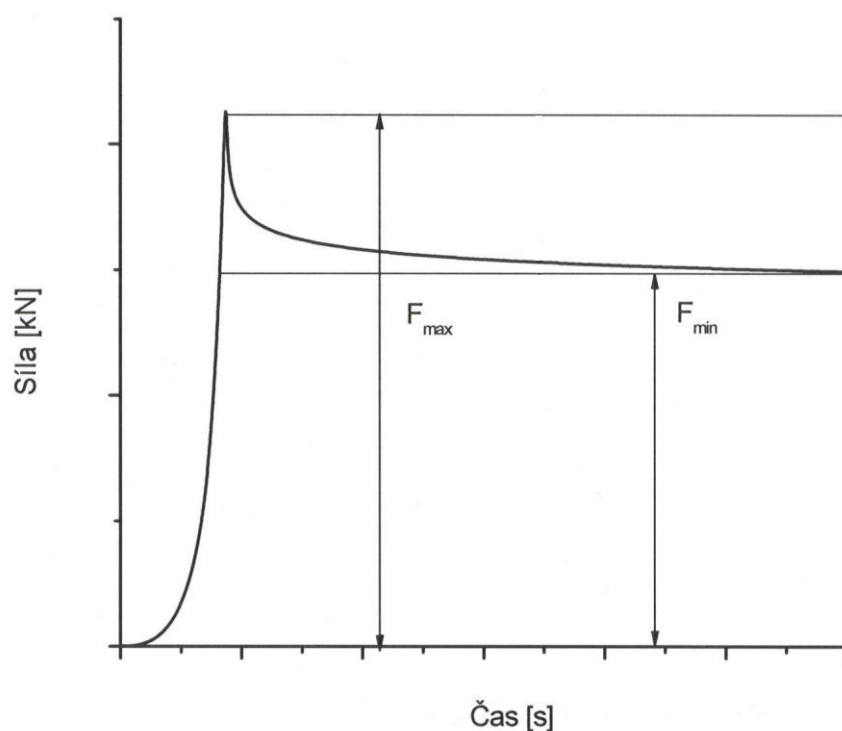
Pro další zpracování výsledků se použil program Xpert V9.01, Origin Professional 7.5 (kde byly výsledky graficky zpracovány a kde byly

vytvořeny rovnice křivky pro každou lisovanou tabletu) a Microsoft Excel (který se použil především pro vytvoření tabulek a některých grafů). Pro stanovení plasticity byly použity tři jednobodové metody. Jedna byla založena na podílu, druhá na odečtu nejvyšších a nejnižších sil a u třetí byly integrací zjištěny plochy pod a nad křivkou. Dále jsme stanovili plasticitu pomocí jednoparametrického hodnocení křivky síla-čas.

### 3.4.1. Stanovení plasticity jednobodovou metodou $F_{minA}$

Jednobodová metoda  $F_{minA}$  je založena na podílu mezi hodnotami maximálních sil a hodnotami sil v časech 180 sekund. V počáteční fázi vzrůstá síla a dochází především k prostorovým změnám uspořádání částic a zmenšování vzdálenosti mezi nimi včetně vyplňování interpartikulárních prostorů. S dalším vzrůstem síly dochází ke zmenšování interpartikulárních prostorů a ke zhušťování výlisku. Zde začíná nastupovat fáze elastické deformace a po překročení meze elasticity nastává plastická deformace, která je trvalá a je doprovázena drcením částic. Fáze plastické deformace nastupuje těsně před vrcholem křivky závislosti síly na čase.

Obr. č. 4 1: Metoda  $F_{min A}$



Vzorec pro výpočet hodnot metody  $F_{\min}A$ :

$$F_{\min}A = \frac{F_{\max}}{F_{\min}}$$

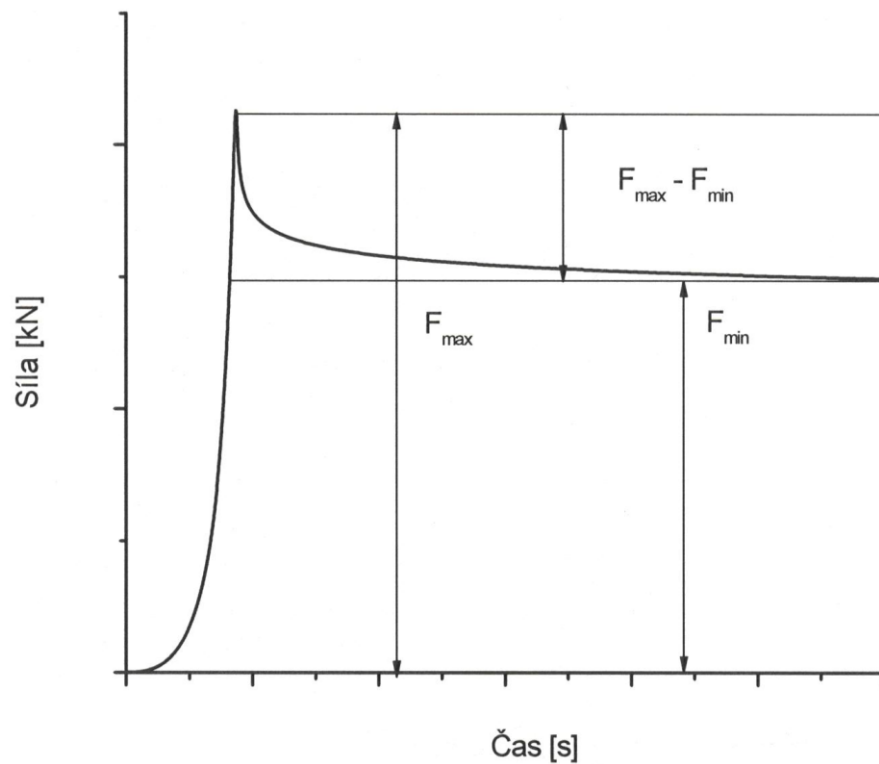
$F_{\max}$  .....maximální lisovací síla (kN)

$F_{\min}$  .....síla v čase 180 sekund (kN)

### 3.4.2. Stanovení plasticity jednobodovou metodou FminB

Jednobodová metoda FminB je založena na podílu mezi hodnotami poklesu sil po 180 sekundách a hodnotami maximálních sil. Metodu popisujeme stejně jako metodu předešlou.

Obr. č. 5 1: Metoda Fmin B



Vzorec pro výpočet hodnot metody FminB:

$$F_{\min} B = \frac{F_{\min}}{F_{\max}} \qquad F_{\min} B = \frac{(F_{\max} - F_{\min})}{F_{\max}}$$

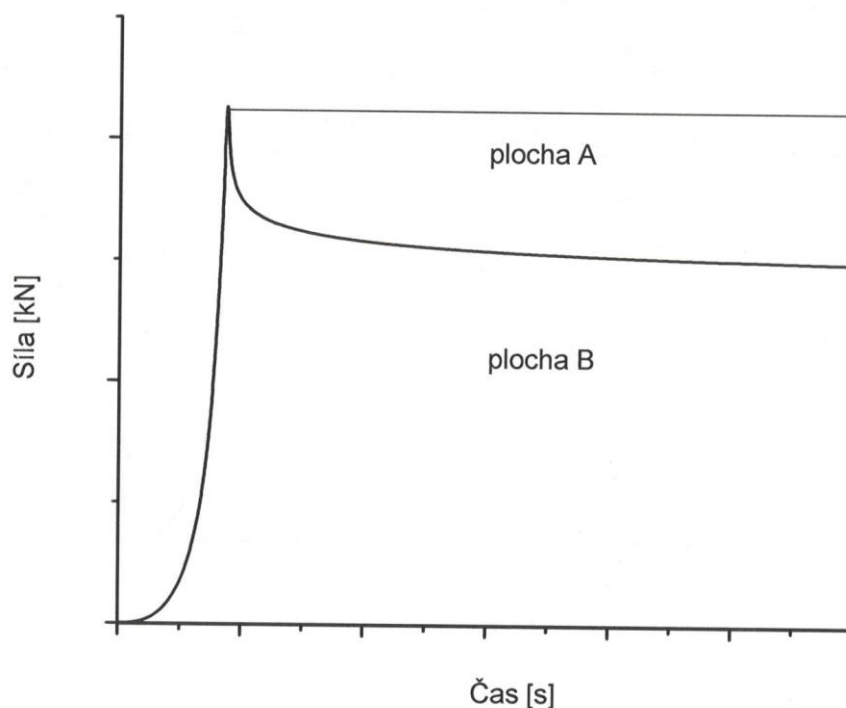
$F_{\min}$  ..... síla po čase 180 sekund (kN)

$F_{\max}$  ..... maximální lisovací síla (kN)

### 3.4.3. Stanovení plasticity pomocí plochy (metoda Fpl)

Metoda vyjadřuje konečný stav po 180 sekundách. Je založena na podílu plochy nad křivkou k celkové ploše (tedy nad i pod křivkou). Poměr plochy nad křivkou k oběma plochám dává výslednou plasticitu. Popis obrázku byl zmíněn výše.

Obr. č.6 1 : Metoda Fpl



Vzorec pro výpočet hodnot metody PL:

$$PL = \frac{plochaA}{(plochaA + plochaB)}$$

Plocha A.....plocha nad křivkou (kN.s)

Plocha B.....plocha pod křivkou (kN.s)



### 3.4.4. Stanovení plasticity pomocí jednoparametrické rovnice

Tato metoda je založena na jednoparametrickém hodnocení křivky síla-čas. Křivka závislosti poklesu lisovacího tlaku na čase se vyhodnotila pomocí jednoparametrické rovnice v programu Origin Professional 7.5.

Rovnice křivky má obecný tvar:

$$LT = A \times \exp(-T/t) + y_0$$

Program Origin nám vypočítal hodnoty jednotlivých parametrů:

LT	lisovací tlak (MPa)
A	pokles lisovacího tlaku po T 180 s (MPa)
t	relaxační konstanta (s)
T	čas (s)
y <sub>0</sub>	lisovací tlak v nekonečném čase (MPa)

Pro výpočet plasticity touto metodou jsme použili parametr t, který jsme vynásobili hodnotou modulu elasticity. [18\)](#)

$$P = E \times t$$

Platí tyto vztahy:  $1/t = E/P$   $E = A$

A	pokles lisovacího tlaku po T 180 s (MPa)
E	viz DP
P	viz DP
T	relaxační konstanta (s)

Touto metodikou se získala tzv. zbytková plasticita. Do grafu se dále vynesla závislost P/LT na LT a získaná křivka se integrovala. Integrací jsme získali plochu pod křivkou, což odpovídá hodnotě celkové plasticity P<sub>c</sub> studované látky.

## **4. TABULKY A GRAFY**

#### **4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům**

LT	= lisovací tlak (Mpa)
H <sub>0</sub>	= výška tablety při nulovém tlaku po vylisování (mm)
H <sub>MAX</sub>	= výška tablety při maximálním tlaku (mm)
EO	= elastický odskok
F <sub>max</sub>	= maximální síla (MPa)
F <sub>min</sub>	= síla v čese (MPa)
F <sub>minA</sub>	= úbytek síly (F <sub>max</sub> /F <sub>min</sub> )
F <sub>minB</sub>	= úbytek síly ((F <sub>max</sub> -F <sub>min</sub> )/F <sub>max</sub> )
p <sub>lA</sub>	= plocha nad křivkou (Pa.s)
p <sub>lB</sub>	= plocha pod křivkou (Pa.s)
F <sub>pl</sub>	= podíl ploch (A/[A+B])
A	= pokles tlaku během prodlevy
t	= relaxační konstanta při konkrétním ději (s)
P	= plasticita (MPa.s)

## **4.2. Tabulky**

**Tabulka 1 : Hodnocení elasticity výpočtovou metodou elastického odskoku**

LT (MPa)	$H_0$ (mm)		$H_{max}$ (mm)		EO
	X	s	X	s	
1,4147	0,2897	0,0166	6,3963	0,0230	0,0453
2,8294	0,3275	0,0120	5,8083	0,0192	0,0564
5,6589	0,3638	0,0106	4,7510	0,0146	0,0766
11,3177	0,3867	0,0130	3,9900	0,0217	0,0969
16,9766	0,3593	0,0075	3,5423	0,0273	0,1014
22,6354	0,3752	0,0091	3,2330	0,0068	0,1160
28,2943	0,3877	0,0066	2,6770	0,0127	0,1448
42,4415	0,4450	0,0050	2,4010	0,0104	0,1853
56,5886	0,5252	0,0067	2,0267	0,0097	0,2591
84,8829	0,6778	0,0062	1,7577	0,0065	0,3856

**Tabulka 2 : Hodnocení plasticity výpočtovou metodou FminA**

LT (MPa)	Fmax (MPa)		Fmin (MPa)		FminA
	X	s	X	s	
0,5659	0,6335	0,0031	0,3655	0,0156	1,7333
1,4147	1,5130	0,0056	0,8620	0,0105	1,7552
2,8294	2,9569	0,0061	1,7009	0,0182	1,7384
4,2441	4,4006	0,0076	2,5420	0,0245	1,7312
5,6589	5,8522	0,0184	3,4138	0,0259	1,7143
8,4883	8,8163	0,0344	5,2933	0,0350	1,6656
11,3177	11,7738	0,0314	7,2242	0,0533	1,6298
14,1472	14,8529	0,0229	9,3160	0,0623	1,5943
16,9766	17,9003	0,0257	11,4887	0,0615	1,5581
19,8060	20,9171	0,0355	13,7021	0,0904	1,5266
22,6354	24,0562	0,0737	15,9561	0,0768	1,5077
25,4649	27,1994	0,1103	18,3829	0,1390	1,4796
28,2943	30,3661	0,0701	20,8652	0,0489	1,4553
42,4415	46,5349	0,2141	34,5506	0,2212	1,3469
56,5886	63,1901	0,2431	50,0871	0,2090	1,2616
84,8829	96,3996	0,4439	83,3066	0,4104	1,1572
113,1772	129,2174	0,4988	117,5629	0,5503	1,0991
169,7658	191,5630	0,5441	183,1579	0,6139	1,0459

**Tabulka 3 : Hodnocení plasticity výpočtovou metodou FminB**

LT (MPa)	Fmax (MPa)		Fmin (MPa)		FminB
	X	s	X	s	
0,5659	0,6335	0,0031	0,3655	0,0156	0,4231
1,4147	1,5130	0,0056	0,8620	0,0105	0,4302
2,8294	2,9569	0,0061	1,7009	0,0182	0,4248
4,2441	4,4006	0,0076	2,5420	0,0245	0,4224
5,6589	5,8522	0,0184	3,4138	0,0259	0,4167
8,4883	8,8163	0,0344	5,2933	0,0350	0,3996
11,3177	11,7738	0,0314	7,2242	0,0533	0,3864
14,1472	14,8529	0,0229	9,3160	0,0623	0,3728
16,9766	17,9003	0,0257	11,4887	0,0615	0,3582
19,8060	20,9171	0,0355	13,7021	0,0904	0,3449
22,6354	24,0562	0,0737	15,9561	0,0768	0,3367
25,4649	27,1994	0,1103	18,3829	0,1390	0,3241
28,2943	30,3661	0,0701	20,8652	0,0489	0,3129
42,4415	46,5349	0,2141	34,5506	0,2212	0,2575
56,5886	63,1901	0,2431	50,0871	0,2090	0,2074
84,8829	96,3996	0,4439	83,3066	0,4104	0,1358
113,1772	129,2174	0,4988	117,5629	0,5503	0,0902
169,7658	191,5630	0,5441	183,1579	0,6139	0,0439

**Tabulka 4 : Hodnocení plasticity výpočtovou metodou Fpl**

LT (MPa)	pIA (Pa.s)		pIB (Pa.s)		Fpl
	X	s	X	s	
0,5659	5,7547	0,3638	12,2453	0,3638	0,3197
1,4147	16,0034	0,2423	28,9966	0,2423	0,3556
2,8294	33,1746	0,5297	56,8254	0,5297	0,3686
4,2441	50,1783	0,7136	84,8217	0,7136	0,3717
5,6589	66,3022	0,8202	113,6978	0,8202	0,3683
8,4883	94,3561	1,0984	175,6439	1,0984	0,3495
11,3177	120,7902	1,5794	239,2098	1,5794	0,3355
14,1472	142,1707	1,8688	307,8293	1,8688	0,3159
16,9766	161,0175	1,9207	378,9825	1,9207	0,2982
19,8060	178,8203	2,7695	451,1797	2,7695	0,2838
22,6354	194,9492	2,3619	525,0509	2,3619	0,2708
25,4649	205,9067	4,2653	604,0933	4,2653	0,2542
28,2943	215,1756	1,5820	684,8244	1,5820	0,2391
42,4415	222,3030	7,0581	1127,6970	7,0581	0,1647
56,5886	173,2287	6,8610	1626,7713	6,8610	0,0962
84,8829	13,1432	12,9027	2686,8568	12,9027	0,0049
113,1772	-173,5867	17,2941	3773,5867	17,2941	-0,0482
169,7658	-448,6284	19,2675	5848,6284	19,2675	-0,0831



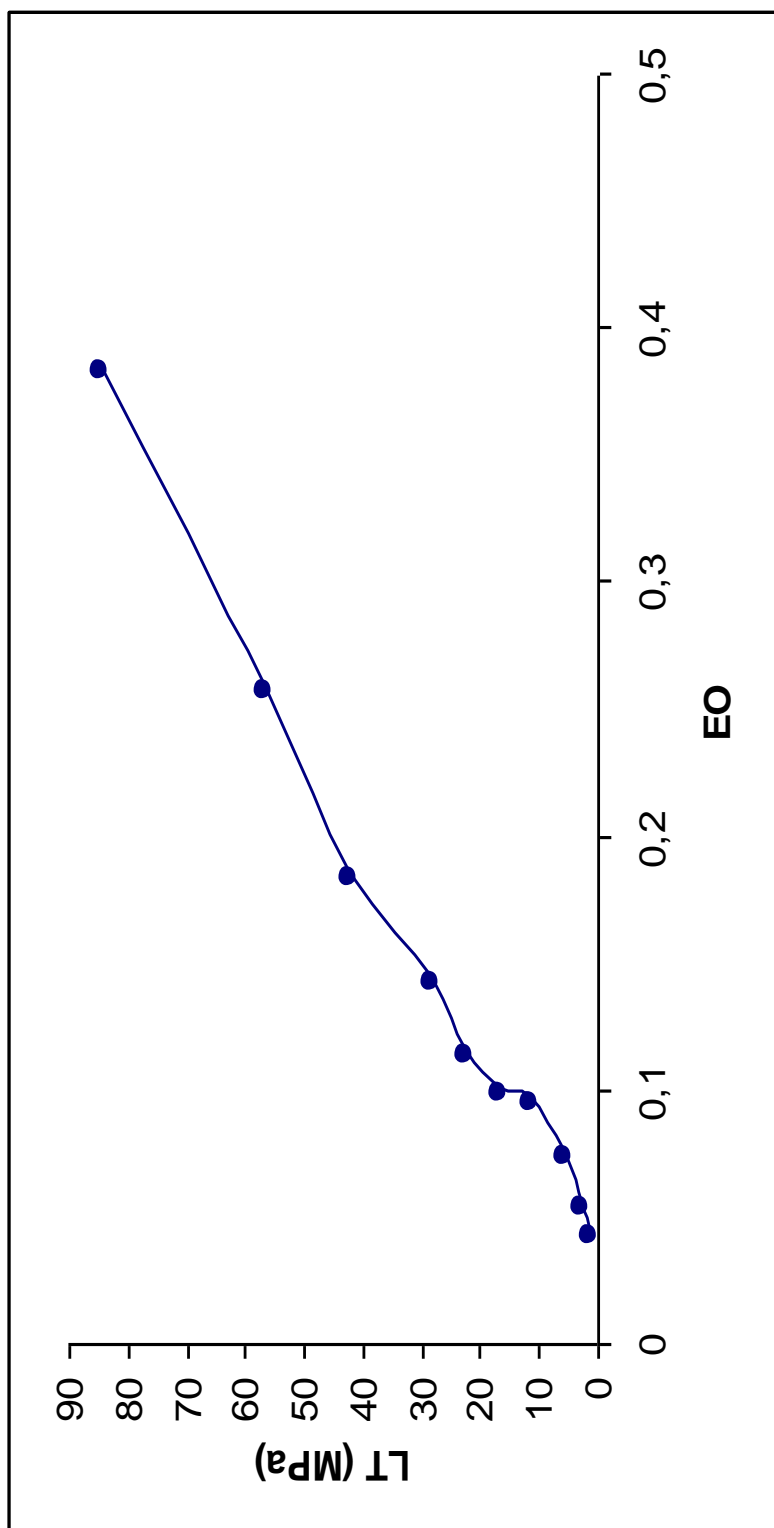
**Tabulka 5 : Hodnocení plasticity jednoparametrickou rovnicí**

LT (MPa)	A (MPa)		t (s)		P (MPa.s)
	X	s	X	s	
0,5659	0,1257	0,0100	16,3990	7,2730	2,0619
1,4147	0,3064	0,0077	14,5789	3,1271	4,4671
2,8294	0,6072	0,0090	10,6849	0,4204	6,4879
4,2441	0,8794	0,0099	10,3468	0,2524	9,0994
5,6589	1,1495	0,0091	9,9018	0,3821	11,3817
8,4883	1,6101	0,0180	9,7312	0,1754	15,6678
11,3177	2,0652	0,0237	9,6165	0,3101	19,8601
14,1472	2,4651	0,0044	9,6600	0,0823	23,8128
16,9766	2,8185	0,0320	9,9325	0,1982	27,9943
19,8060	3,1485	0,0349	10,1205	0,2177	31,8647
22,6354	3,6052	0,1601	10,5508	0,3334	38,0377
25,4649	3,8067	0,0274	10,7734	0,3384	41,0115
28,2943	4,0841	0,0248	11,0991	0,1247	45,3297
42,4415	5,0600	0,0428	13,6154	0,3036	68,8948
56,5886	5,5718	0,0347	15,7113	0,1483	87,5408
84,8829	5,7073	0,0291	19,2835	0,1824	110,0571
113,1772	5,3020	0,4406	19,7371	0,1506	104,6460
169,7658	4,2937	0,0504	16,5750	0,2838	71,1684

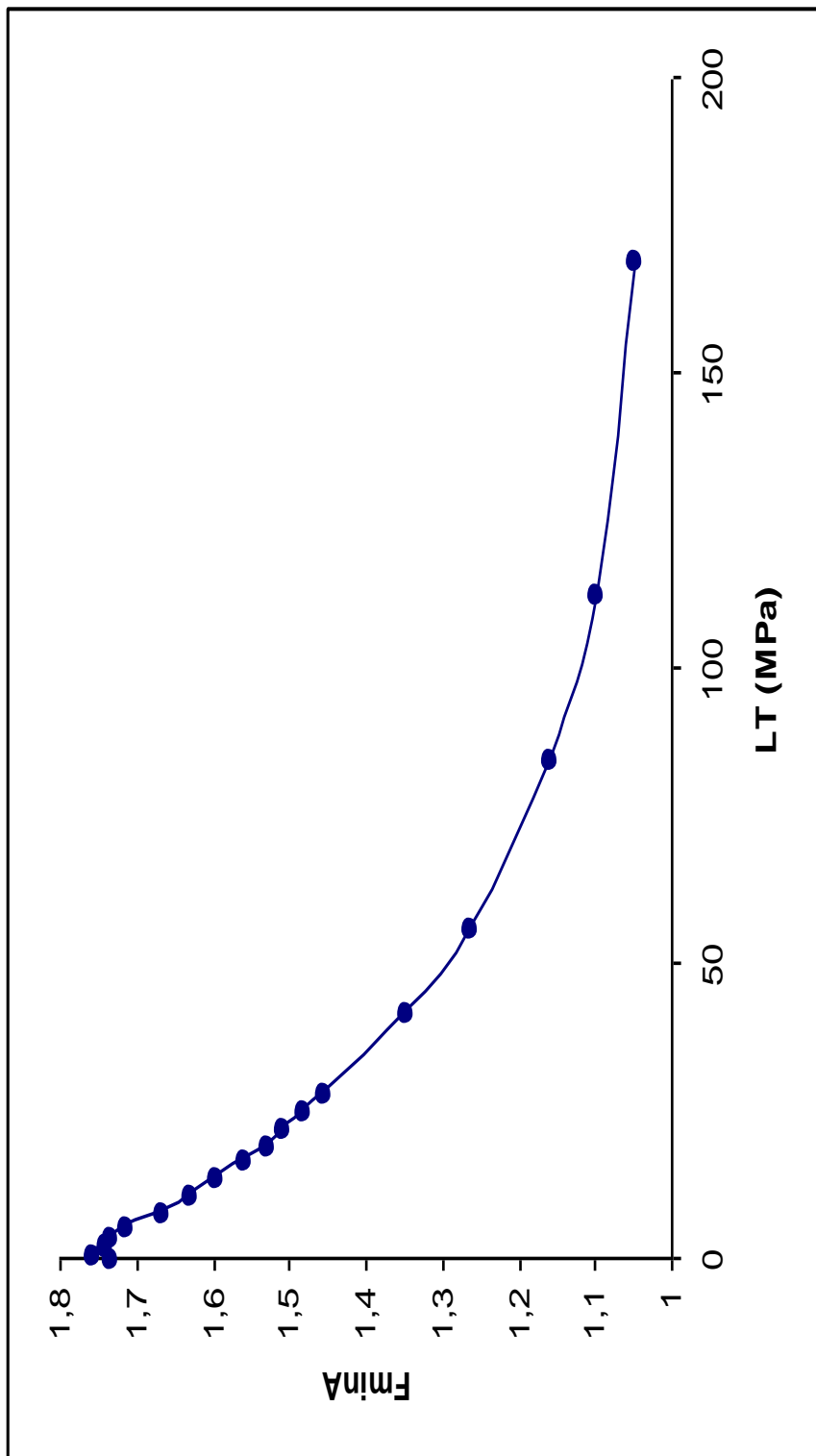
**Tabulka 6 : Tabulka pro výpočet celkové plasticity**

<b>LT (MPa)</b>	<b>P (MPa.s)</b>	<b>P/LT (s)</b>
0,565886	2,061851	3,643579
1,414715	4,467109	3,157603
2,829431	6,487902	2,293006
4,244146	9,099369	2,143981
5,658861	11,38165	2,011297
8,488292	15,66782	1,845816
11,31772	19,8601	1,754779
14,14715	23,81284	1,683225
16,97658	27,99434	1,648997
19,80601	31,86467	1,608838
22,63544	38,03774	1,68045
25,46488	41,01151	1,610513
28,29431	45,32967	1,602078
42,44146	68,89476	1,623289
56,58861	87,54084	1,546969
84,88292	110,0571	1,296575
113,1772	104,646	0,924621
169,7658	71,16842	0,419215

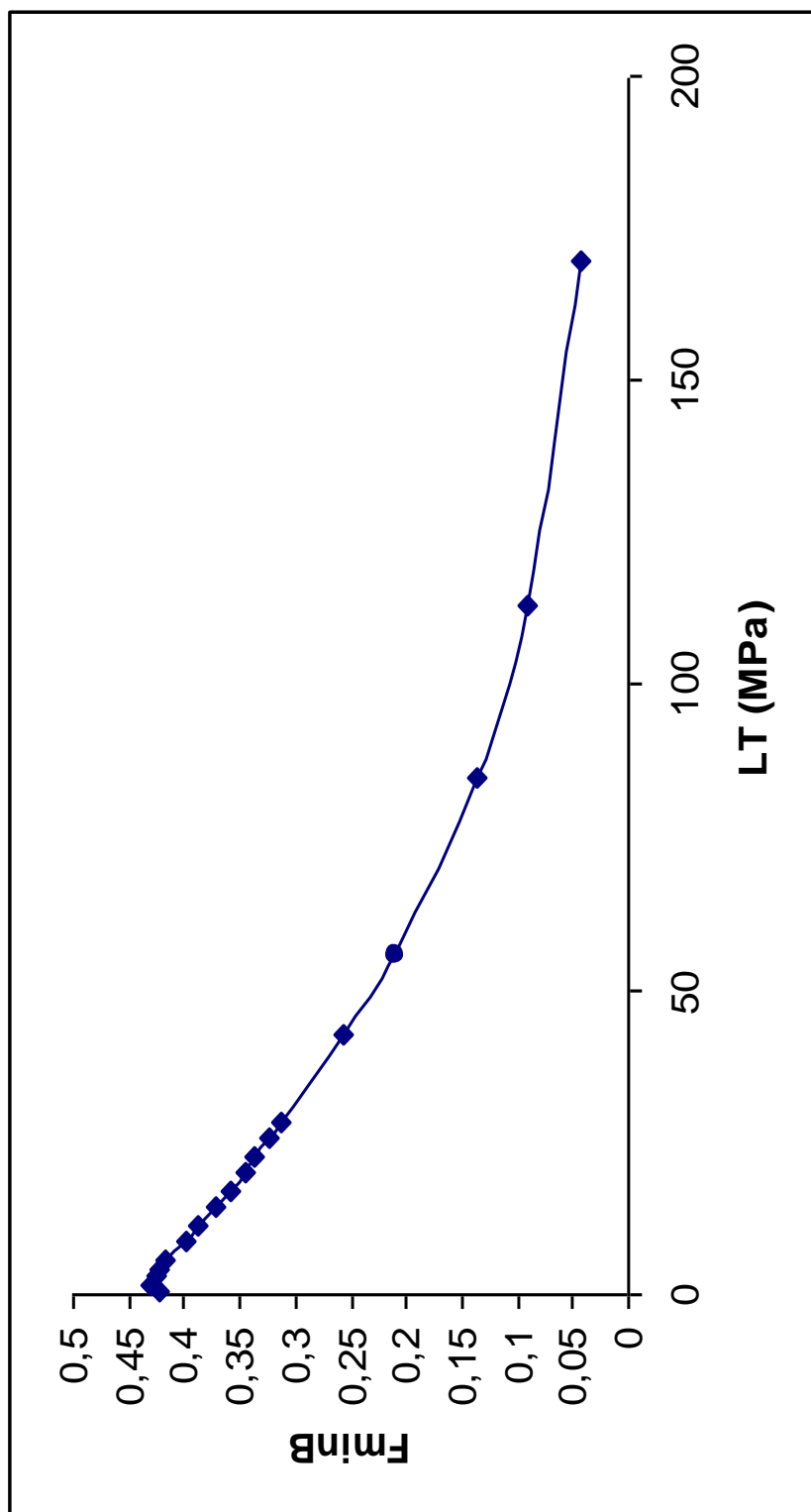
### **4.3. Grafy**



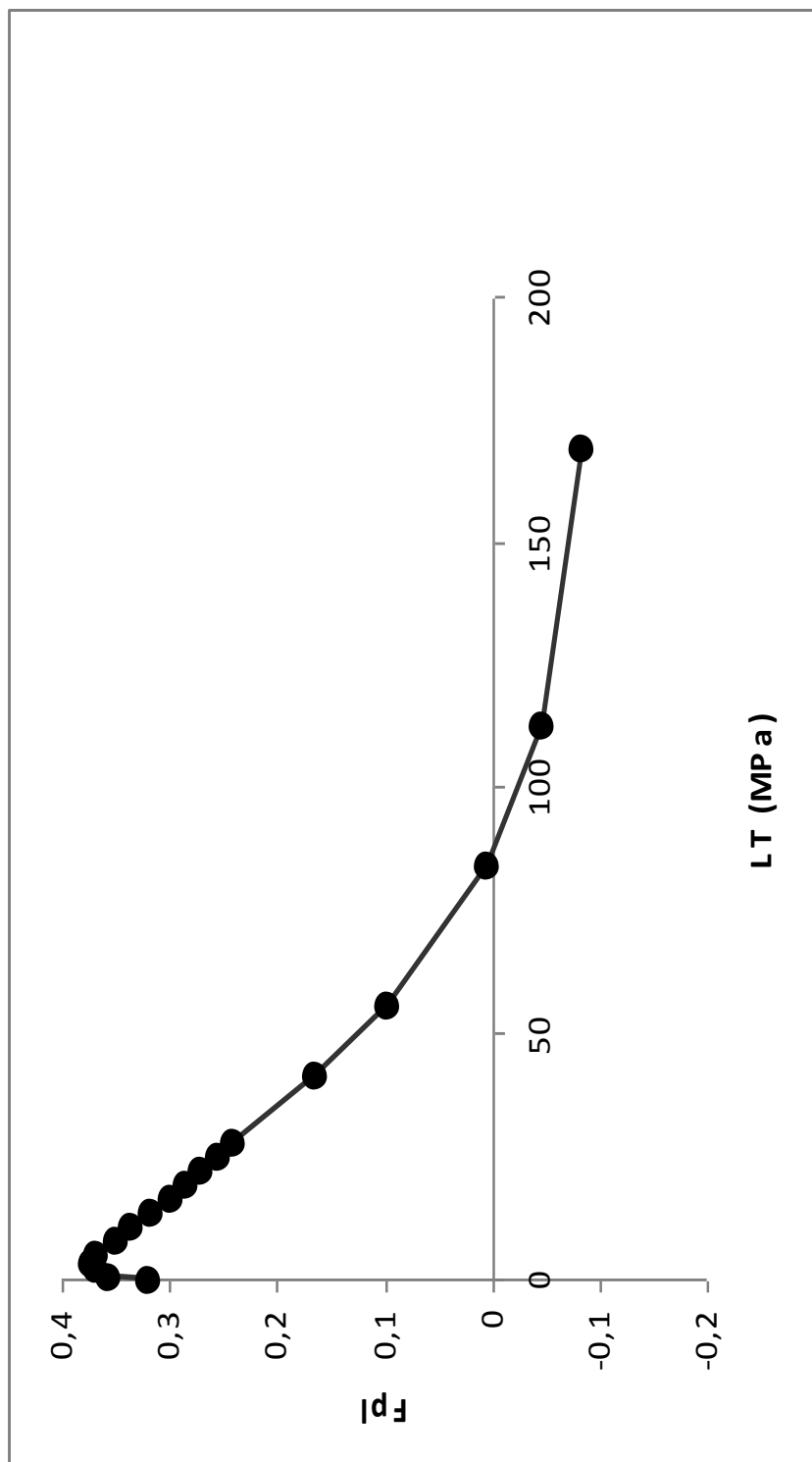
Graf č. 1 Souvislost mezi lisovacím tlakem a elastickým odskokem



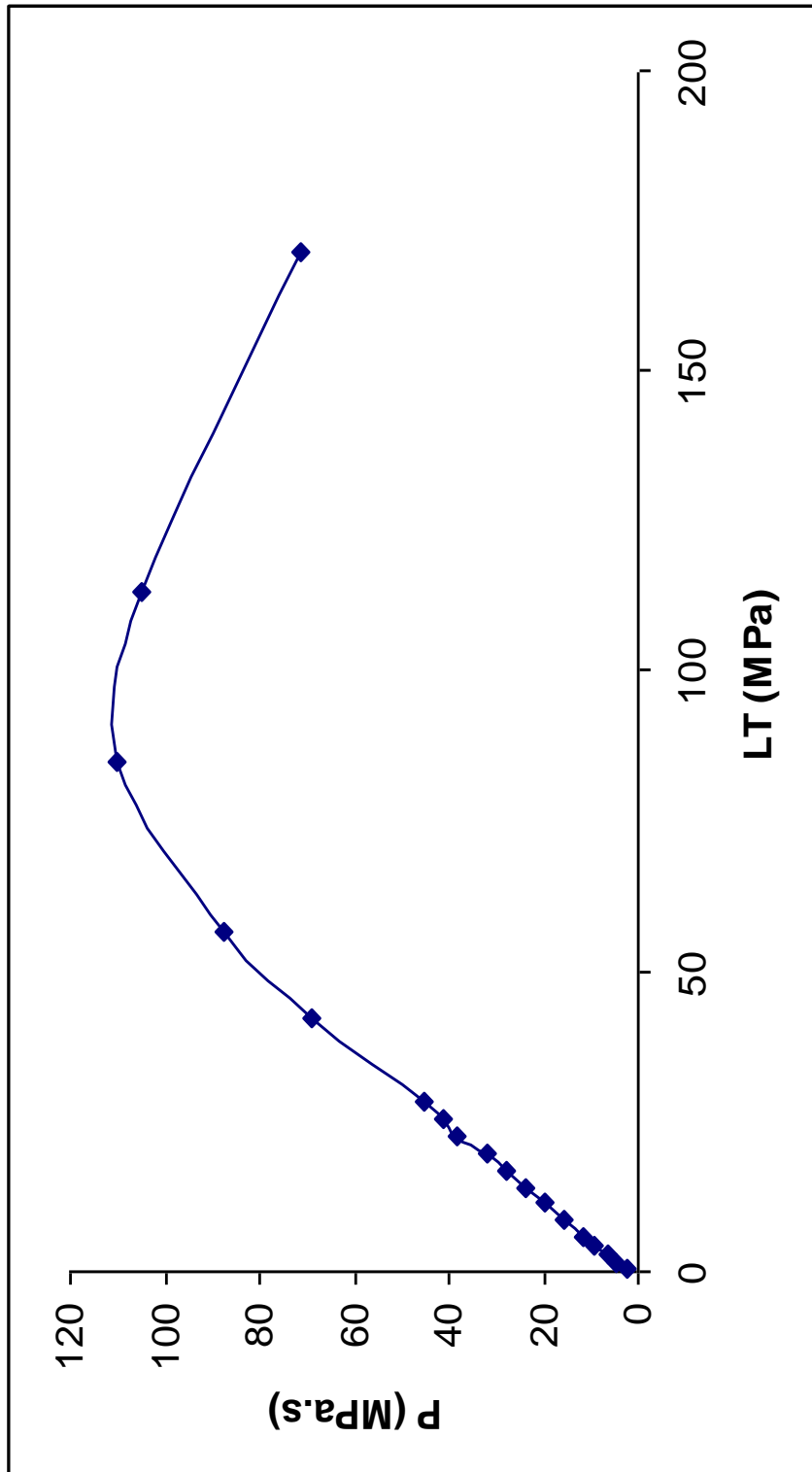
Graf č. 2 Vliv lisovacího tlaku na hodnotu FminA.



Graf č. 3 Vliv lisovacího tlaku na hodnotu  $F_{minB}$ .

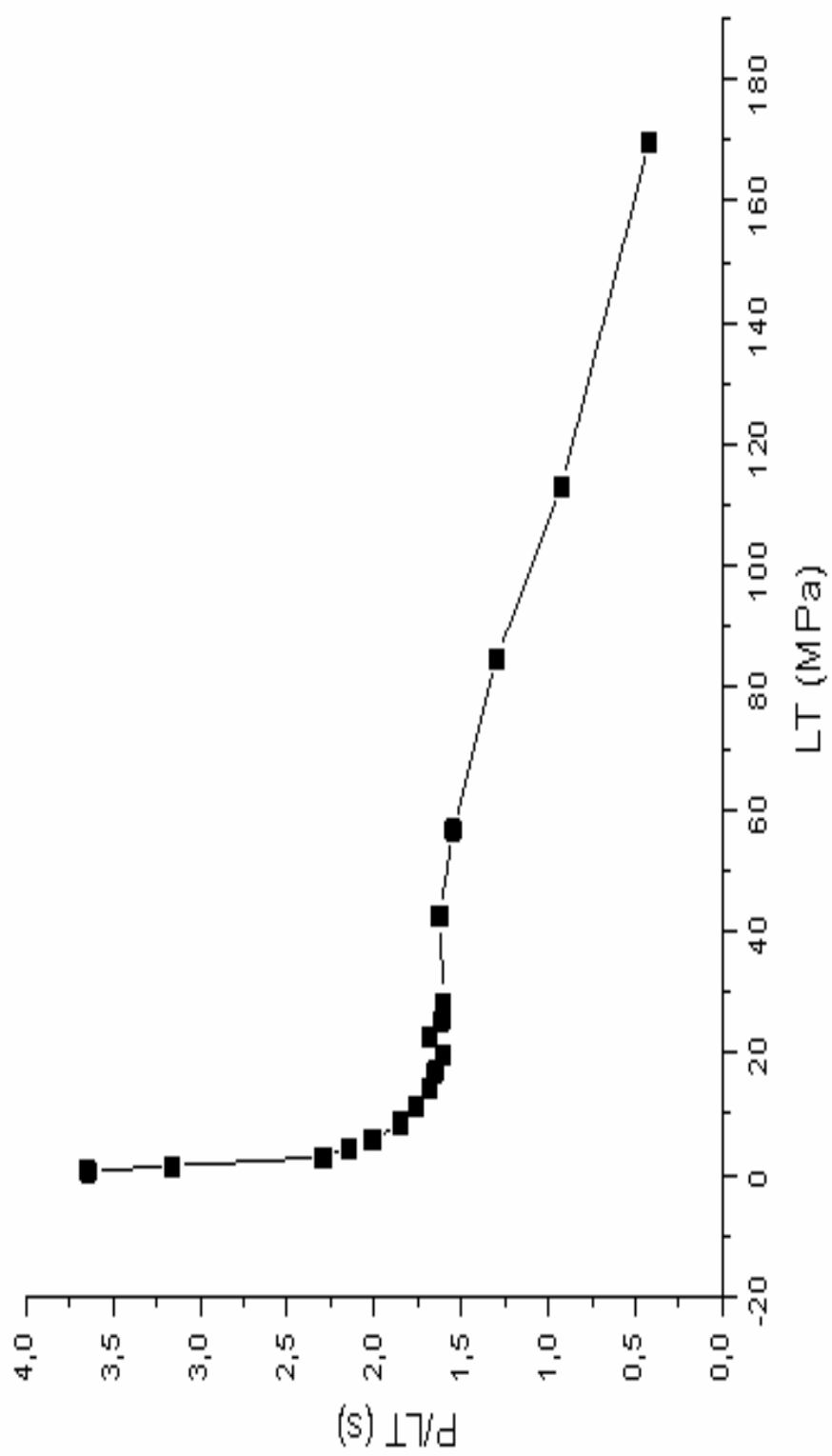


Graf č. 4 Vliv lisovacího tlaku na hodnotu  $\bar{F}_p$ .



Graf č. 5 Závislost plasticity na lisovacím tlaku





Graf č. 6 Závislost P/LT na LT

## **5. DISKUSE**

### **5.1. Hodnocení elasticity u mikrokrystalické celulosy metodou využívající elastických odskoků.**

Při této metodě stanovení elasticity se na tabletovinu působí určeným lisovacím tlakem, při němž zůstává jedna část částic v původním volném stavu, druhá část částic se nachází v oblasti elastické deformace a třetí část je v oblasti plastické deformace. Ty částice, které jsou v oblasti elastické deformace mají určité napětí a tendenci dostat se do původního stavu, tj. zvětšit svůj objem. Právě tyto částice způsobí po vynulování tlaku vlastní odskok tablety. Částice, které jsou v oblasti plastické deformace, jsou drženy nově vzniklými vazbami, nedilatují se a podílí se na pevnosti tablety.

Elasticitu materiálu, na níž se podílejí částice ve stavu elastické deformace, vyjadřuje parametr elastického odskoku  $E$  což je Youngův modul pružnosti. Platí, že se snižujícími se hodnotami  $E$  se zvyšuje elasticita. Doposud publikované výsledky využívající elastického odskoku se realizují pouze při jednom lisovacím tlaku a porovnávají se u různých látek. Vlastní elastický odskok v oblasti mechaniky tuhých látek se svou podstatou rovná poměrnému prodloužení. Je proto možné využít elastický odskok pro výpočet Youngova modulu pružnosti a to pomocí Hookova zákona, který je možno vyjádřit touto rovnicí:

$$LT = E \times EO$$

LT.....lisovací tlak (MPa)

E .....Youngův modul v tlaku (MPa)

EO.....elastický odskok

Získané výsledky pro výpočet Youngova modulu pružnosti (elasticity) jsou uvedeny v tabulce 1 a v grafu číslo 1. Pro mikrokrystalickou celulózu platí rovnice:

$$LT = 253,794 \times EO - 9,9420 \text{ při korelačním koeficientu } 0,9939.$$

U mikrokrystalické celulózy je hodnota **E 253,794 MPa**.

## **5.2. Hodnocení plasticity pomocí testu relaxace napětí.**

Při zkoušce relaxace napětí se materiál vylisuje do určitého lisovacího tlaku a sleduje se pokles síly po určitou dobu při konstantním objemu lisovacího prostoru. Při této zkoušce nedochází k odskoku a k úplnému uvolnění tablety. Na počátku lisovacího procesu jsou všechny částice z hlediska vazby a deformace volné. Po vylisování do určitého tlaku se část částic nachází ve volném stavu, část ve fázi elastické deformace a část ve fázi plastické deformace. V době prodlevy ve fázi plastické deformace se počet volných částic nemění, mění se pouze počet částic ve fázi elastické deformace, z nichž část může přecházet do fáze plastické deformace a menší část z nich může přecházet i do stavu volného. Při této metodě se získává křivka, kterou je možno hodnotit různými způsoby. Při teoretické úvaze křivka rovnoběžná s osou  $x$  vyjadřuje 100% elasticitu materiálu, křivka rovnoběžná s osou  $y$  100% plasticitu materiálu. Z toho tedy vyplývá, že čím je křivka strmější, tím charakterizuje plastičtější materiál.

### **5.2.1. Hodnocení plasticity pomocí parametru $F_{minA}$**

Získané výsledky pro výpočet této metody jsou uvedeny v tabulce č. 2 a v grafu č.2. Z grafu vyplývá, že závislost  $F_{minA}$  na lisovacím tlaku má charakter jednoparametrické exponenciály.

Rovnice má tvar:  $F_{minA} = 0,76225 \times \exp.(-LT / 51,5139) + 1,01382$  při korelačním koeficientu 0,9978.

### **5.2.2. Hodnocení plasticity pomocí parametru $F_{minB}$**

Získané výsledky pro výpočet této metody jsou uvedeny v tabulce č. 3 a v grafu č.3. Z grafu opět vyplývá, že daná závislost  $F_{minB}$  na lisovacím tlaku má charakter jednoparametrické exponenciály.

Rovnice má tvar:  $F_{minB} = 0,46828 \times \exp.(-LT / 84,1448) - 0,02614$  při korelačním koeficientu 0,9979.

### 5.2.3. Hodnocení plasticity pomocí parametru $F_{pl}$

Pro tuto metodu jsou získané výsledky uvedeny v tabulce č. 4 a v grafu č.4. Z grafu vyplývají stejné závěry, tedy že daná závislost  $F_{pl}$  na lisovacím tlaku má charakter jednoparametrické exponenciály.

Rovnice má tvar:  $F_{pl} = 0,58342 \times \exp.(-LT/90,0801) - 0,19619$  při korelačním koeficientu 0,9776.

### 5.2.4. Hodnocení plasticity pomocí jednoparametrické rovnice

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 5 a v grafu č.5. Z výsledků vyplývá, že vzrůstem lisovacího tlaku od 0-85 Mpa zbytková plasticita stoupá, při dalším vzrůstu tlaku pak klesá. Pro výpočet celkové plasticity se použila závislost  $P/LT$  na  $LT$  a integrací získané křivky se získala hodnota celkové plasticity. Celková plasticita mikrokystalické celulosy získaná touto metodou je 995,5847 MPa.s.

## **6. ZÁVĚR**

Z výsledků této práce vyplývají tyto závěry. U mikrokrystalické celulosy byly zjištěny tyto viscoelastické parametry.

1. Youngův modul pružnosti pro rozsah lisovacího tlaku od 1,415-84,883 MPa je 253,794 MPa.
2. Z výsledků hodnocení plasticity pomocí testu relaxace napětí byly zjištěny tyto vztahy:

$$F \min A = 0,76225 \times \exp.(-LT / 51,5139) + 1,01382$$

$$F \min B = 0,46828 \times \exp.(-LT / 84,1448) - 0,02614$$

$$Fpl = 0,58342 \times \exp.(-LT / 90,0801) - 0,19619$$

3. Při hodnocení zbytkové plasticity jednoparametrickou rovnicí platí, že od tlaku 0- 85 MPa zbytková plasticita stoupá, od 85-180 Mpa pak klesá.
4. Celková plasticita mikrokrystalické celulózy se rovná 995,585 MPa.s. Platí, že čím větší je celková plasticita, tím se materiál lépe lisuje a je tedy více plastický.
5. S rostoucí hodnotou Youngova modulu pružnosti E a celkové plasticity Pc stoupá lisovatelnost materiálu.

## **7. SOUHRN**



Důležitou vlastností lisovaných materiálů je jejich energie a plasticita. Na jejich výpočet se používá několik metod. Při jedné z nich se elastická nebo plastická energie získává ze záznamu síla-dráha, při další metodě se používá elastický odskok. Ze závislosti elastických odskoků na lisovacím tlaku se vypočítá Youngův modul pružnosti. Pro výpočet plasticity se dá využít testu relaxace napětí. Při tomto testu je možno vypočítat hodnoty  $F_{minA}$ ,  $F_{minB}$ ,  $F_{pl}$  a dále také charakteristiky jednoparametrického vztahu závislosti lisovacího tlaku na čase. V této práci byla hodnocena plasticita u mikrokrytalická celulosy a to všemi výše uvedenými metodami. Základní charakteristiky byly Youngův modul pružnosti, který se rovnal 253,794 MPa. a celková plasticita, která se rovnala 995,5847 MPa.s. Platí, že čím větší je celková plasticita, tím se materiál lépe lisuje a je tedy více plastický.

**ABSTRACT:**

Important properties of pressed (compacting) materials are their energy and plasticity. For their calculation several methods are used. One of the values is elasticity or plasticity energy from the recorded power-line, in another method is used elastic recovery, which is used for calculation of Young's elastic modulus and the third one is the value of stress relaxation of tenseness. In this analysis we can get parameters as  $F_{minA}$ ,  $F_{minB}$ ,  $F_{pl}$  and also characterization of the relation dependence of compression in time. In this dissertation is evaluated one of the most common excipients, microcrystalline cellulose, by all these methods. The basic characteristic is Young's elastic modulus, which is 253,794 MPa and total plasticity is 995,48. We can say that the values of total plasticity mean a good compressible material and that plasticity increases with increasing of total plasticity.

## **8. POUŽITÁ LITERATURA**

- [1] **CHALABALA, M. et al.:** Technologie léků. 2. vyd. Praha, Galén 2001. s. 238-250
- [2] **ŘEHULA, M.:** osobní sdělení
- [3] **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.
- [4] **MAARSCHALK, K.V. et al.:** Porosity expansion of tablet as a result of bonding and deformation of particulate solids. *Int. J. Pharm.*, 140, 1996, s. 185-193.
- [5] **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.
- [6] **PESONES, T., PARONEN, P.:** Compressional behaviour of an agglomerated cellulose powder. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 16 (4), 1990, s. 591-612.
- [7] **HORISAWA, E. et al.:** Influence of Granulating Method on Physical and Mechanical Properties, Compression Behaviour, and Compactibility of Laktose and Microcrystalline Celulose Granules. *Drug. Devel. and Ind. Pharm.*, 26, 2000, s. 583-593.
- [8] **RUEGGER, C.E., CELIK, M.:** The influence of Varying Precompaction and Main Compaction Profile Parameters on the Mechanical Strength of Compact. *Pharm. Dev.*, 5 (4), 2000, s. 495-505.
- [9] **MEDINA, M., KUMAR, V.:** Evaluation of cellulose II powder as a potential multifunction excipient in tablet formulation. *Int. J. Pharm.*, 322, 2006, s. 31-35.
- [10] **MELIA, C.D., HARDY, I.J., COOK, W.G.:** Compression And compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose as a hydrophilic matrix carrier. *Int. J. Pharm.*, 311, 2006, s. 26-32.
- [11] **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.
- [12] **KACHRIMANIS, K., MALAMATARIS, S.:** Apparent Young's modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipient. *Europ. J. Pharm. Sci.*, 21, 2004, s. 197-207.

- [13] **KACHRIMANIS, K., MALAMATARIS, S.:** Compact size and mechanical strength of pharmaceutical diluents. *Europ. J. Pharm. Sci.*, 24, 2005, s. 169-177.
- [14] **PERALES, M.C. et al.:** Constant compression-decompression stress rate profiles to obtain rate dependence of maltodextrins for direct compression. *Int. J. Pharm.*, 132, 1990, s. 131-188.
- [15] **RUEGGER, C.E., CELIK, M.:** The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharm. Dev.*, 5(4), 2000, s. 485-494.
- [16] Instruction manual for materials testing machines T1-FR050TH.A1K, Zwick GmbH and Co. Ulm 2002.
- [17] Manuál-Výškoměr Digimatic Height Gage HDS. MITUTOYA.
- [18] Manas, Ch., Salil, K., R.: *Plastics Technology Handbook*. CRC Press, New York, 2007, s. 260.