

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



**RIGORÓZNÍ PRÁCE**  
**VISKOELASTICKÉ CHARAKTERISTIKY**  
**LAKTOSY FLOW LACU 100**

**HRADEC KRÁLOVÉ, 2008**

**PATOČKOVÁ SIMONA**

Ráda bych poděkovala Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za všestrannou pomoc, cenné připomínky a ochotu při vedení mé rigorózní práce. Dále bych chtěla poděkovat celé Katedře farmaceutické technologie za uskutečnění a realizaci mé práce.

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

# OBSAH :

<b>1</b>	<b>ÚVOD .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>7</b>
2.1.	CHARAKTERIZACE LAKTOSY.....	8
2.2.	VISKOELASTICKÉ PARAMETRY ZÍSKANÉ ZE ZÁZNAMU SÍLA-DRÁHA .....	11
2.2.1.	METODY PRO MĚŘENÍ VISKOELASTICKÝCH PARAMETRŮ ZE ZÁZNAMU SÍLA - DRÁHA .....	11
2.2.2.	VLIV TYPU LÉČIVÉ A POMOCNÉ LÁTKY NA PARAMETRY $E_2$ A $E_3$ .....	14
2.2.2.1.	VISKOELASTICKÉ PARAMETRY U LÉČIVÝCH LÁTEK.....	14
2.2.2.2.	VISKOELASTICKÉ PARAMETRY U POMOCNÝCH LÁTEK.....	20
2.3.	ÚKOL PRÁCE .....	30
<b>3</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>31</b>
3.1.	POUŽITÉ SUROVINY .....	32
3.2.	POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ .....	32
3.3.	PŘÍPRAVA TABLET PRO HODNOCENÍ TABLET CREEP TESTEM .....	33
3.4.	PŘÍPRAVA TABLET PRO HODNOCENÍ TABLET TESTEM STRESS RELAXATION .....	37
<b>4</b>	<b>TABULKY A GRAFY .....</b>	<b>39</b>
4.1.	VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM .....	40
4.2.	TABULKY .....	42
4.3.	GRAFY .....	54
<b>5</b>	<b>DISKUSE .....</b>	<b>71</b>
5.1.	HODNOCENÍ VISKOELASTICITY U LAKTOSY CREEP TESTEM.....	72
5.2.	HODNOCENÍ VISKOELASTICITY POMOCÍ TESTU STRESS RELAXATION .....	74
5.3.	POROVNÁNÍ VISKOELASTICKÝCH PARAMETRŮ ZÍSKANÝCH CREEP TESTEM A TESTEM STRESS RELAXATION U TŘECH POMOCNÝCH LÁTEK .....	76
<b>6</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>SOUHRN .....</b>	<b>79</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURA.....</b>	<b>82</b>

# **1. ÚVOD**

Tablety, jakožto pevná léková forma, jsou stále nejužívanější formou při podávání léčiva. Proto je nezbytný neustálý vývoj pomocných látek, které vedou ke zlepšení vstřebatelnosti léčiva v organismu či usnadňují výrobu tablet. Neméně důležité jsou studie technologických postupů či studie plastické a elastické deformace při výrobě tablet. Pomocné látky pro výrobu tablet mají určitý podíl plasticity a elasticity. Na základě mnoha studií a zjištěných výsledků lze předurčit chování různých směsí tabletoviny. Pro výrobu klasických tablet je potřebné, aby tabletovina obsahovala asi 70 % plastických a 30 % elastických vlastností. Plastické vlastnosti zajišťují kompaktnost vylisku, naopak vlastnosti elastické po skončení lisovacího procesu formují póry, důležité pro rozpad v organismu.

Tato práce hodnotí viskoelastické parametry u pomocné látky laktosy pomocí dvou metod – Creep testem a testem Stress relaxation.

## **2. TEORETICKÁ ČÁST**





## Laktosa monohydrát

Vzhledově se jeví jako bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, který je snadno, ale pomalu rozpustný ve vodě, prakticky nerozpustný v lihu 96 %. Jako zkoušku na totožnost lze provést tenkovrstvou chromatografií za použití vrstvy silikagelu, dále se využívá infračervené absorpční spektrum či zkouška vody, semimikrostanovení. Mezi zkoušky na čistotu patří vzhled roztoku, absorbance, zkouška na těžké kovy, zkouška vody nebo mikrobiální znečištění.<sup>2)</sup>

V pevném stavu se laktosa monohydrát vyskytuje v různých isomerických formách, závislých na podmínkách krystalizace a sušení.  $\alpha$  – laktosa je přibližně z 20 % sladká jako sacharosa. Při skladování se může její bílé zbarvení vyvinout v hnědé. Vyhodnocení barvy může být důležitým ukazatelem čistoty. Barva, jež určuje stabilitu laktosy, je u různých laktos různá. Laktosa by měla být uchovávána v dobře uzavřené nádobě na suchém a chladném místě.

Při mísení laktosy s primární aminovou skupinou se vyskytují kondenzační reakce, což je známkou jejich inkompatibility. Dochází tak ke změně barvy na hnědou nebo žlutohnědou. Laktosa je také inkompatibilní s aminokyselinami, aminophylinem, amfetaminem a lisinoprilem.

Laktosa monohydrát se připravuje krystalizací přesyceného roztoku při teplotě kolem 93,5 °C. Tvoří se různé krystalické tvary – hranol, pyramidy – to závisí na metodách precipitace a krystalizace.

Laktosa monohydrát se také používá jako plnivo pro práškové inhalátory, jako plnivo a pojivo do perorálních tablet a může být užita pro intravenózní injekce.

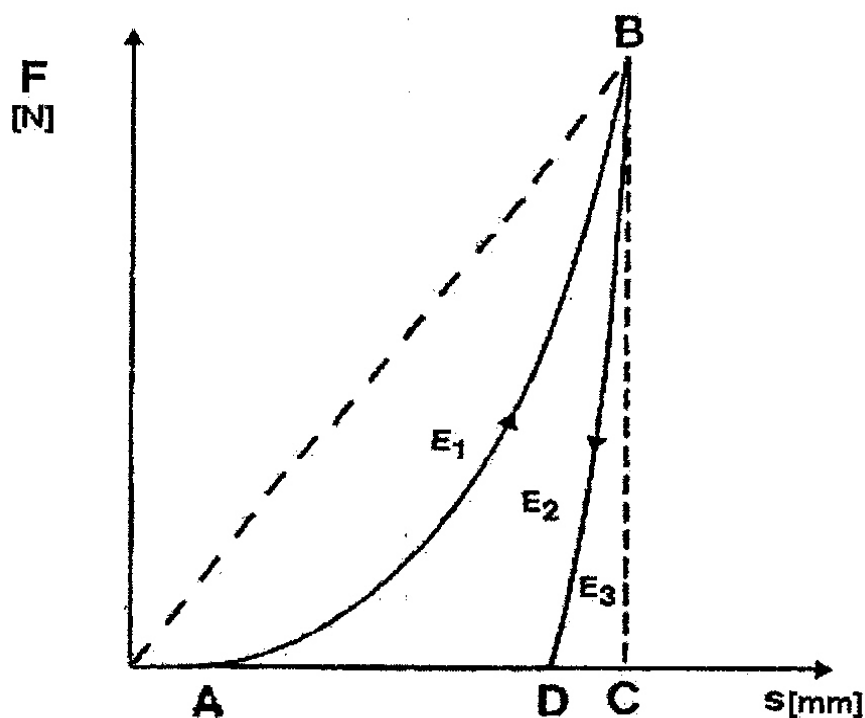
Nepříznivé reakce na laktosu jsou připsány intoleranci na laktosu, která se vyskytuje individuálně u lidí s defektem střevního enzymu laktázy. Výsledkem nestrávené laktosy mohou být křeče, průjem nebo flatulence. U lidí, tolerujících laktosu, se tento disacharid hydrolyzuje na glukosu a galaktosu, které jsou pak absorbovány. Hladina laktázy je normálně vyšší po narození a prudce klesá v ranném dětství. Malabsorbce laktosy se může vyskytnout ve věku 4 – 8 let. Laktosa se vylučuje nezměněná po intravenózním podání. Symptomy provázející intoleranci laktosy způsobuje

osmotický efekt neabsorbované laktosy. Dochází ke zvýšení hladiny sodíku a vody v lumen, neabsorbovaná laktosa se dostane do tlustého střeva, fermentuje se střevní mikroflórou, produkující plyny, a je příčinou abdominálních potíží. Test tolerance laktosy se rozvinul na základě měření hladiny glukosy v krvi a hladiny vodíku v dechu. Většina dospělých stráví kolem 25 g laktosy za den bez symptomů, což odpovídá 500 ml mléka. Pokud se symptomy objeví, jsou většinou mírné a odpovídají dávce. Dávka laktosy v léčivech zřídka překračuje 2 g na den. Je tedy nepravděpodobné, že kruté gastrointestinální symptomy mohou být připsány laktose obsažené v tabletách, to zejména u dospělých bez předchozích obtíží. <sup>1)</sup>

## 2.2. Viskoelastické parametry získané ze záznamu síla – dráha

### 2.2.1. Metody pro měření viskoelastických parametrů ze záznamu síla – dráha

Práci lisování vyjadřuje závislost mezi dráhou trnu a lisovací silou. Záznam síla – dráha se využívá ke studiu průběhu lisovacího procesu, porovnává vloženou energii s lisovatelností tabletoviny. Schématické znázornění celého procesu je na obr. č. 2.<sup>3,4)</sup>



Obr. č.2: Záznam síla - dráha

Matematická formulace závislosti lisovací síly F [N] na dráze s [mm], lze matematicky formulovat:

$$A = \int f_{(F)} \cdot ds$$

Průběh této křivky lze rozdělit na teoretický, který je na obrázku značen plnou čarou a skutečný, který je vyznačen čárkovaně, značí pomocné linie. Teoretický průběh závislosti je daný křivkou spojující body **A B C**. Rozdíl velikosti ploch odpovídá energii vynaloženou na tření v matrici, část energie se vrátí trnu a část energie se z výlisku uvolní.

Plocha, kterou vymezuje vzestupná větev tohoto záznamu a přímkou, která spojuje bod A s bodem B. Bod A odpovídá okamžiku, kdy se trn dotkne tabletoviny v matrici a bod B odpovídá maximální dosažené síle. Vymezená plocha je konvečně označována  $E_1$ . Energie  $E_1$  je spojena s předlisováním, odpovídá energii, která byla při lisování vynaložena na tření.

Plocha **A B D** mezi vzestupnou a sestupnou větví záznamu se značí  $E_2$ . Vyjadřuje energii spotřebovanou na vlastní tvorbu tablety a odpovídá plastické energii, jež je v tabletě akumulována.

Plocha **D B C**, která je ohraničena kolmicí a sestupnou větví značí energii  $E_3$ . Tato energie představuje energii akumulovanou v tabletě po dobu lisování. Při poklesu tlaku se tato energie předá lisovacímu trnu.  $E_3$  odpovídá energii vynaložené na elastickou deformaci, z tablety se uvolní.

Elasticitu  $El$  můžeme vyjádřit jako poměr energie uvolněné z tablety  $E_3$  k veškeré vložené energii.

$$El = \frac{E_3}{E_2 + E_3} \cdot 100(\%)$$

Plasticitu  $Pl$  můžeme vyjádřit jako poměr energie spotřebované na výrobu tablety k celkové vložené energii. Vysoká hodnota  $Pl$  značí, že velké množství energie bylo použito k nevratné deformaci materiálu.

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \cdot 100(\%)$$

Vztah mezi elasticitou a plasticitou lze vyjádřit:

$$PI [\%] = 100 - EI [\%]$$

Veškerá vynaložená energie  $E_{\max}$  je součtem těchto energií:

$$E_{\max} = E_1 + E_2 + E_3$$

Význam zjišťování energií lisování je v určování složení tabletoviny a porovnání energií lisovacího procesu, zjištění její lisovatelnosti či vztahu mezi plasticitou a elasticitou a určení optimálního tlaku. Čím větší je odchylka od skutečného průběhu křivky, tím horší je lisovatelnost dané tabletoviny. <sup>5)</sup>

## 2.2.2. Vliv typu léčivé a pomocné látky na parametry $E_2$ a $E_3$

### 2.2.2.1. Viskoelastické parametry u léčivých látek

*H. A. Garekani et al.* <sup>6)</sup> studovali lisovací charakteristiky mnohostěnného hranolu a tenkých krystalických plátů paracetamolu. Hranolové krystaly paracetamolu byly připraveny chlazením nasyceného vodného roztoku paracetamolu z 65 na 25 °C. Krystalky tenkých plátů se připravily přidáním koncentrovaného roztoku paracetamolu v horkém etanolu do vody o 3 °C. Tyto dva typy krystalů jsou strukturně podobné, proto polymorfni přeměny byly vyloučeny. Krystalická konstituce má vliv na vlastnosti lisování. Je zřejmé, že obě krystalické struktury mají množství rozdílných povrchů. To může působit na mezičásticové vazby mezi těmito krystaly plynoucí v rozdílné elastické vlastnosti obou struktur paracetamolu. Výsledky experimentu ukázaly, že krystaly tenkých plátů jsou příčinou větší fragmentace ve srovnání s krystaly hranolků. Výlisky vyrobené z tenkých plátů mají větší elastický odskok a elastickou energii, což signalizuje, že tyto krystalky podstupují menší plastickou deformaci během lisování než krystalky mnohostěnného hranolu. Znamená to tedy, že krystalická struktura má velký vliv na lisovatelnost paracetamolu. Může se říci, že špatná lisovatelnost specifické krystalické struktury částic léčiv může být připsána přítomnosti krystalického povrchu, který je špatně přilnavý a nepřítomnosti povrchu, potřebného k optimální adhezi.

*M. Mohammed et al.* <sup>7)</sup> zkoumali pevnost tablet použitím dvousložkové tabletoviny – paracetamolu a mikrokrytalické celulosy (Avicel PH 102). Sledovali souvislost elasticity s velikostí částic a množstvím prášku. Částice prášku se vyznačují válcovou strukturou, různě se formují do mezního tlaku 99 MPa a dále dochází k fragmentaci těchto částic. Oba materiály i jejich směsi vykazovaly elastické vlastnosti. Práce, která se dodá každé tabletě během lisování závisí na dráze horního trnu lisovacího přístroje.

Výsledné křivky všech směsí zaznamenaly téměř konstantní nebo podobný elastický návrat.

Celková energie a plastická energie se zvyšovaly lineárně a to se zvyšujícím se podílem mikrokrystalické celulosy ve směsi. Přílnavost tablet a pevnost jejich spojení souvisí s působením mikrokrystalické celulosy. Různé složení směsi nevykazuje rozdíly v elastické práci.

Z těchto výsledků je patrné, že soudržnost dvousložkových tablet je závislá především na množství mikrokrystalické celulosy. Dále studie ukázala, že paracetamol ovlivňuje chování dvousložkových tablet do poměru 46 : 54 objemu paracetamolu : mikrokrystalické celulosy a není tu velká změna v pevnosti tablet. Ale chování dvousložkových tablet závisí na množství mikrokrystalické celulosy, jakmile poměr překročí 61 % objemu. Data ukazují značné zvýšení plastické práce se zvýšením mikrokrystalické celulosy, avšak elastická práce zůstává nezměněna. Ze záznamu síla – dráha (obr.č. 3) je patrné, že s obsahem paracetamolu se zmenšuje dráha vykonaná horním trnem.

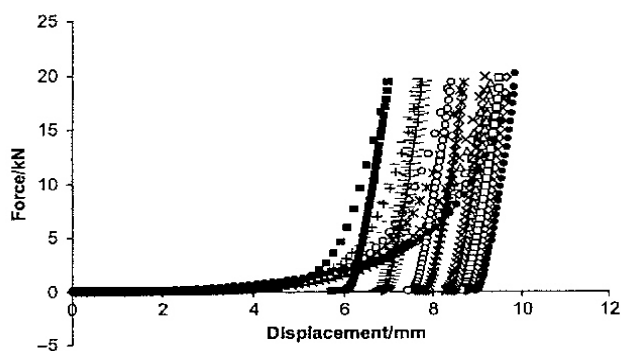


Fig. 1. The compaction profile of mixed tablets at various ratios compacted to ultimate force of 20 kN,  $\diamond$ , 10% paracetamol/90% MCC;  $\square$ , 20% paracetamol/80% MCC;  $\triangle$ , 30% paracetamol/70% MCC;  $\times$ , 40% paracetamol/60% MCC;  $*$ , 50% paracetamol/50% MCC,  $\circ$  40% MCC/60% paracetamol,  $+$ , 30% MCC/70% paracetamol,  $-$ , 20% MCC/80% paracetamol,  $\blacksquare$ , 10% MCC/90% paracetamol  $\bullet$ , 100% MCC,  $\blacksquare$ , 100% paracetamol.

**Obr. č. 3:** Závislost síla – dráha u paracetamolu a mikrokrystalické celulosy

Efekt rychlosti stlačení na lisovací vlastnosti směsi paracetamolu a mikrokrytalické celulosy v poměru 1 : 1 byl předmětem studie *O. F. Akande et al.*<sup>8)</sup> Směs paracetamolu a mikrokrytalické celulosy byla lisována různými rychlostmi. Lisování probíhalo v jednom nebo ve dvou krocích, za použití předlisování a hlavního lisování. Energie lisování a také poměr elastické a plastické energie se zvyšuje s rostoucí rychlostí lisování. Je to důsledek toho, že materiál se stává více elastický a více energie se spotřebuje na rozpínání tablety. Toto vede k redukci energie využitelné na plastickou deformaci a tvorbu vazeb. Ve výsledku to vede ke snížení pevnosti tablet. Pevnost tablet, které se lisovaly ve dvou fázích tzn.: předlisování při tlaku 160 MPa a hlavní lisování při tlaku 80 MPa se podobala pevnosti tablet lisovaných v jednom kroku při tlaku 320 MPa a stejné rychlosti lisování 390 mm/s. Z toho vyplývá, že kombinací nižších tlaků se dosáhne stejné pevnosti tablet jako při jednofázovém lisování za vyššího tlaku. Předlisovací fáze hraje hlavní roli zejména u vyšších rychlostí lisování. Mikrokrytalická celuloza tvoří extrémně pevné tablety a deformuje se plasticky, paracetamol se špatně lisuje a deformuje se elasticky. Pevnost tablet z mikrokrytalické celulosy se snižuje s lisovací rychlostí, což je přisuzováno formování částic. Optimální poměr těchto dvou prášků s ohledem na pevnost, lomivost a víčkování vytvořených tablet byl 50 : 50 mikrokrytalické celulosy a paracetamolu. Tablety byly tvořeny rychlostmi 78, 120, 210 a 390 mm/s. Ze záznamů síla – dráha zachycených během lisovacího procesu se vyjádřila elastická a plastická energie u každé lisovací rychlosti. Elastická energie klesá, zatímco plastická energie tablet lisovaných v jedné fázi se zvyšuje s rychlostí lisování od 78 do 390 mm/s.

Pevnost tablet se zvyšuje se zvyšujícím se tlakem. Naopak s rostoucí rychlostí lisování se pevnost tablet snižuje. Rychlost lisování při nejnižším tlaku 80 MPa má podstatně menší efekt na pevnost tablet než rychlost při vyšších tlacích, kdy se pevnost tablet výrazněji sníží. Větší pevnosti tablet je dosaženo lisováním probíhajícím ve dvou fázích.



Efekt vlhkosti na vložené energii při lisování tablet s ibuprofenem studoval A. Nokhodchi *et al.* <sup>9)</sup> Bylo zjištěno, že vlhkost může významně snížit třecí sílu. Při studii se u všech rychlostí lisování se stoupající vlhkostí významně snížila třecí síla. Plastická energie se zvyšovala s obsahem vlhkosti do 2,5 % w/w v důsledku zvyšující se vzájemné interakci částic. Následné snížení plastické energie se zvětšujícím se obsahem vlhkosti bylo pravděpodobně způsobeno nižší interakcí částic, neboť vlhkost částice separuje. Elastická energie klesá se zvětšujícím se obsahem vlhkosti do 2,5 % w/w. To je důsledek silných vazeb mezi částicemi. Přítomnost vlhkosti usnadňuje tvorbu vazeb mezi částicemi, a tak redukuje jejich separaci. Následné zvýšení elastické energie se zvětšujícím obsahem vlhkosti přímo způsobí formování mnoha vrstev na povrchu částic. Vlhkost zvyšuje elastickou energii v důsledku nižších vzájemných interakcí. Se stoupající rychlostí lisování se více energie spotřebuje na elastickou deformaci, fragmentaci částic a formování nových vazeb.

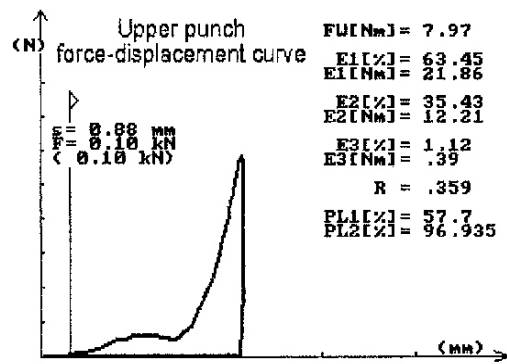
M. Siaan, K. Pintye – Hódi, P. Kása *et al.* <sup>10)</sup> zkoumali chování  $\alpha$  – methyldopy a phenobarbitalu během lisování. Použili excentrický tabletovací lis a zhodnotili křivky síla – dráha a síla – čas. Výsledky lisovacího procesu odhalily rozdílné chování obou léčiv. V případě  $\alpha$  – methyldopy byla křivka abnormální s velkým třením ve fázi před a po lisování. Zbytková síla se spotřebovala na trny tabletovacího lisu. Dále bylo pozorováno víčkování a lepení tabletoviny. Víčkování je přisuzováno neschopnosti snížit vnitřní napětí a jeho rozsah závisí na plastických a elastických vlastnostech.

U phenobarbitalu se zjistily špatné lisovací vlastnosti a větší tření ve fázi po lisování. Lisovatelnost léčiv se zlepšila přidáním Avicelu PH 301 a přidáním stearanu hořečnatého. Při měření bylo zjištěno, že krystalky phenobarbitalu se těžko přímo lisují, zatímco u  $\alpha$  – methyldopy je přímé lisování výhodné kvůli jejímu rozpadu v přítomnosti vlhka.

Avicel PH 301 má lepší parametry lisovatelnosti a pozitivní vliv na lisování u obou léčiv. Schopnost materiálu vytvořit tabletu závisí na jeho plastických deformacích a na elastickém návratu po lisování. Křivka síla – dráha umožňuje vypočítat práci  $W$  vykonanou během lisování.<sup>11)</sup>

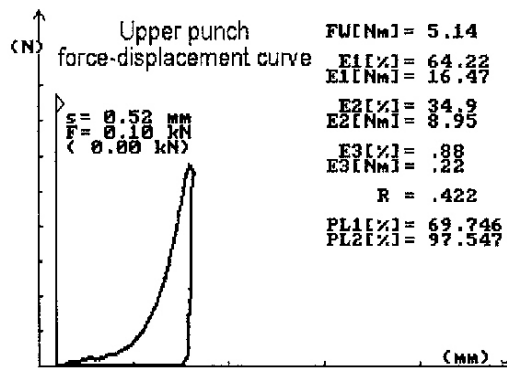
$$W = \int_{s_1}^{s_2} F \cdot ds$$

Jedná se o práci, která se spotřebuje na přeskupení částic, jejich deformaci, tření a tvorbu vazeb mezi částicemi.



**Obr. č. 4:** Závislost síla – dráha u  $\alpha$  – methyldopy

V případě  $\alpha$  – methyldopy byly deformace blokovány třením v matici ve fázi předlisování i ve fázi vysouvání tablety.



**Obr. č. 5:** Závislost síla – dráha u phenobarbitalu

Tření bylo zaznamenáno ve fázi po lisování, zejména ve fázi vysunutí tablety.

Výsledky ukázaly, že oba prášky mají velký třecí odpor a také tendenci k víčkování, což je způsobeno vysokou elasticitou materiálu. Oba jsou tudíž obtížně lisovatelné. Použitím vhodných pomocných látek, např.: Avicelu PH 301 jako pojiva a stearanu hořečnatého jako mazadla, lze redukovat tření a nevhodné vlastnosti materiálu.

*U. Wenzel et. al.* <sup>12)</sup> z Univerzity Martina Luthera v Halle se zaměřili na přímé lisování užitím dvou metod. Na základě matematických rovnic vyhodnotili chování léčiv : aminophylin, theophylin, ephedrin – HCl, phenobarbital, paracetamol, chinidin sulfát, pholedrinsulfát, kalium chloridum během lisovacího procesu. Heckelova rovnice se osvědčila jako vhodná metoda pro posuzování tohoto procesu.

První metodou byla měřena výška sloupce lisovaného materiálu pod tlakem, nebo-li vzdálenost mezi horním a dolním trnem při lisování. Druhou metodou se měřila výška výlisku, nebo-li výška vyrobené tablety.

Z výsledků se zjistilo, že paracetamol se fragmentuje a křivka závislosti síla – dráha je nelineární, naproti tomu aminophylin má převážně plastické vlastnosti a křivka síla – dráha má lineární průběh. Největší množství energie se spotřebovalo na výrobu tablet s chinidinem sulfátem, vykazoval nejvyšší procento plasticity a po ukončení lisování se z tablety uvolnilo nejméně energie na rozpínavost tablety.

### 2.2.2.2. Vishoelastické parametry u pomocných látek

*O. Antikainen et al.*<sup>13)</sup> zkoumali záznam síla – dráha novou cestou. Tendence materiálu se plasticky deformovat, fragmentovat a elasticky deformovat byla vyjádřena číselnou hodnotou, která se srovnala s rozdílnými materiály. Závislost těchto číselných hodnot byla vyjádřena na lisovacím tlaku. Přesnost dráhy se zlepšila odstraněním šumu novou metodou. Plastická deformace materiálu u maximální síly lisovacího cyklu byly sledovány a z těchto přesných dat byla definována elastická deformace. Tablety se připravily na excentrickém tabletovacím lisu s pevně nastaveným horním trnem. To zajišťuje, že rychlost trnu a výška tablety byla při každém lisování stejná. Tak pouze vlastnosti materiálu vyjadřovaly rozdíly v tvaru křivky během lisovacího procesu. Testu se podrobily  $\alpha$  - laktosa monohydrát, dva druhy mikrokrytalické celulosy - Avicel PH 101, Avicel PH 200, kukuřičný škrob a fosforečnan vápenatý dihydrát. Výsledky ukázaly, že užití přesných měření posunu je hlavní pro zjištění malých rozdílů ve tvaru křivky síla – dráha a umožňuje porovnání elastických deformací během lisovacího procesu. Touto metodou lze popsat plastické, elastické vlastnosti a křehkost testovaného materiálu. Měření na tabletovacím lisu je velmi přesné a citlivé. Dráha horního trnu jako funkce času vykazuje asymetrickou parabolu. Z měření se zjistilo, že fosforečnan vápenatý je nejméně plastický materiál při nízkých tlacích a následkem toho se především fragmentuje. Nejlepší plastické vlastnosti byly zjištěny u mikrokrytalické celulosy (Avicel PH 101). Laktosa je křehká a fragmentuje se.

*M. G. Vachon et al.*<sup>14)</sup> užíli energetických ukazatelů při odhadování lisovatelnosti směsí do tablet. Byla připravena a zkoumána řada dvousložkových směsí zahrnující mikrokrytalickou celulosu – Avicel PH 101,  $\alpha$  - laktosu monohydrát nebo bezvodý theofylin. Předpokládá se, že užitím energetických parametrů, stejně tak jako jiných ukazatelů, vypočítaných z vynaložené práce během výroby, lze použít k předvídání lisovacích vlastností farmaceutických prášků, jejich směsí. Vzájemnými vztahy mezi energií

spotřebované během procesu lisování a vlastnostmi výlisků různých směsí lze definovat farmaceutické preparáty, ve kterých budou odhadovány kompaktní mechanické vlastnosti. Tento postup je úspěšně aplikován k určování mechanických vlastností tříslložkových směsí. Spolehlivé informace o mechanických vlastnostech pomáhají k identifikaci vhodných metod jako je granulování či přímé lisování, stejně tak jako výběr excipientů. Zaznamenali, že prášky s rozdílnými schopnostmi zhutnění a rozdílnými deformačními vlastnostmi spotřebovaly různé množství energie. Měření energie je tedy důležité měřítko.

Z výsledků vyplývá, se vzrůstajícím množstvím čisté milrokrystalické celulosy se zvyšuje odpor při lisování, kdežto u laktosy naopak, ta se fragmentuje.

Vlivem těchto faktorů na lisovací tlak bylo zajímavým úkolem pro *P. R. Katikaneni et al.* <sup>15)</sup> Studie byla provedena na ethylcelulose. Při vyhodnocování získaných dat se vycházelo z různých analýz:

závislost pevnosti tablet na lisovací síle, závislost síla – dráha,  
závislost síla – čas, Heckelova analýza pro fázi vysunutí tablety

Na výrobu tablet bylo použito 200 mg tabletoviny, lisovací tlak se zvyšoval ze 2 kN na 12 kN v intervalu 2 kN. Rychlost výroby tablet byla zvyšována z 10 na 50 tablet / min. Maximální lisovací tlak a porozita byly

analyzovány z Heckelova vztahu <sup>16)</sup>:  $\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A$

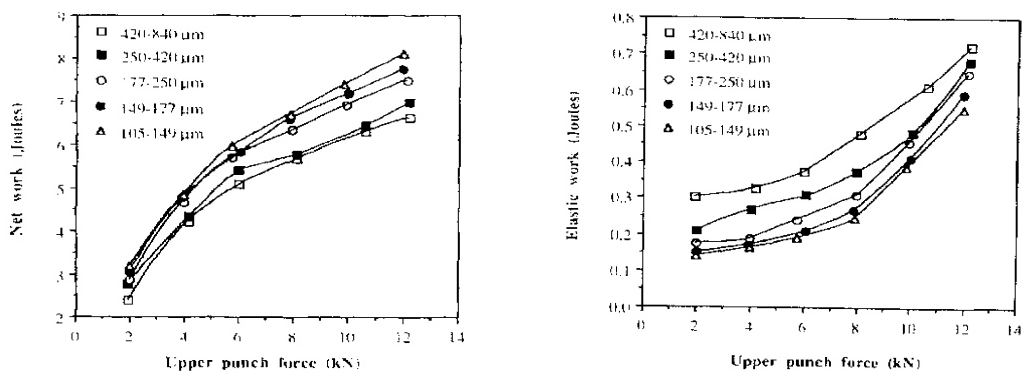
D.....relativní hustota

P.....tlak

K,A.....konstanty

Z Heckelovy analýzy byl odvozen tlak, při kterém dochází k plastické deformaci.  $E_2$  a  $E_3$  byly odvozeny ze závislosti síla – dráha.

Na obr.č. 6 je patrný vliv velikosti částic ethylcelulosy na energetickou bilanci při výrobě tablet. Se snižující se velikostí částic se zvyšuje energie akumulovaná v tabletě  $E_2$  a elastická práce  $E_3$  se snižuje.



**Obr. č. 6:** Závislost  $E_2$  a  $E_3$  na lisovacím tlaku

I v tomto případě mazadla zvýšila elastické vlastnosti směsi, což odpovídá předpokladu narušení interpartikulárních vazeb. Použit byl stearan hořečnatý a glycerolbehenát. Stearan hořečnatý způsobil výraznější elasticitu materiálu.

*H. Larhrib a J. I. Wells*<sup>17)</sup> sledovali porozitu tablet vytvořených z polyethylenglykolu (PEG). Parametry tablet jako je šířka, průměr a hmotnost se měřily 24h po fázi vysunutí tablety z tabletovačky. Procento porozity  $\varepsilon$  bylo vypočítáno ze vztahu:<sup>18)</sup>

$$\varepsilon = (1 - V_0 / V) \cdot 100 \quad (\%)$$

$V$ .....objem tablety

$V_0$ ...objem tablety s nulovou pórovitostí

Z daných měření vyplývá, že se zvyšujícím se tlakem se snižuje procento porozity. Ve srovnání s čistým fosforečnanem vápenatým (DCP) a jejich směsí má čistý PEG nejnižší hodnoty porozity a to u všech zkoušených tlaků (41, 82, 123 a 164 MPa). PEG je plastický materiál a jeho přidání do směsi zvyšuje lisovatelnost a snižuje porozitu. V rozmezí hodnot 41 MPa až 82 MPa byla zaznamenána nejnižší porozita čistého PEG. Další zvýšení tlaku

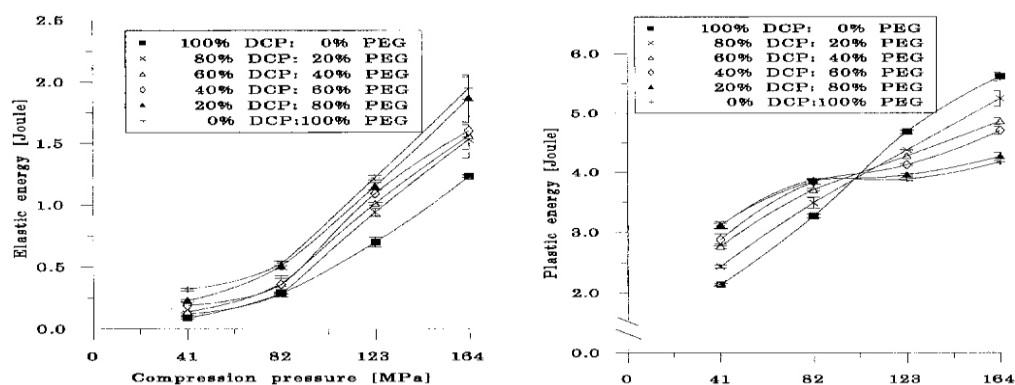
nemělo významný efekt. Směsi obsahující malé množství PEG se hůře lisovaly, měly vyšší porozitu a na jejich stlačení byl zapotřebí větší tlak.

U PEG rapidně vzrůstá deformační síla s lisovacím tlakem v rozsahu 41 – 82 MPa, ale další zvýšení tlaku tak významný účinek nemá.

Při maximálním lisovacím tlaku 164 MPa se zvyšovala deformační síla a její maximum bylo dosaženo mezi 40 a 80 % w/w PEG.

DCP vydal méně energie na rozpínavost tablety než PEG a jejich směsi, zatímco u vyšších lisovacích tlaků byla jeho plastická energie maximální. Ale u vyšších tlaků došlo u DCP k fragmentaci a tím se vytvořilo množství kontaktních bodů. Přesto množství uvolněné energie potřebné k tvorbě vazeb bylo menší a následkem toho byly vazby slabší. PEG vykazuje vyšší elasticitu a při vyšších tlacích také nízkou plasticitu.

Na závěr lze konstatovat, že tablety, které obsahují 80 % PEG a 20 % DCP měly nejlepší vlastnosti. Během lisování se spotřebovalo nejméně energie a tablety byly mechanicky pevné. Tato studie ukazuje, že směsi křehkého – DCP - a plastického – PEG - materiálu produkovaly tablety s větší pevností než tablety vyrobené z čistých materiálů (viz obr. č. 7).



**Obr. č. 7:** Závislost elastické a plastické energie na lisovacím tlaku

Studie *V. Busignies et al.*<sup>19)</sup> se zabývala lisovatelností tří farmaceutických látek: mikrokrystalické celulosy (Vivapur 12), laktosy (Fast Flo) a bezvodého fosforečnanu vápenatého (A TAB). Mikrokrystalická celulosa se vyznačuje plastickými vlastnostmi, fosforečnan vápenatý podléhá fragmentaci a laktosa se svými vlastnostmi řadí mezi obě látky. Aby se minimalizoval vliv různých částic na lisovatelnost, byly použity stejně velké

částice stejných materiálů. Dvousložkové směsi byly připraveny v hmotnostních poměrech: 20 : 80 %, 35 : 65 %, 50 : 50 %, 65 : 35 % a 80 : 20 %. Lisování probíhalo v několika krocích. První krok odpovídá přeskupování vazeb, druhý krok fragmentaci či plastické deformaci částic a třetí krok elastické rozpínivosti částic.

První krok byl nejnižší u čisté laktosy a nejvýraznější u mikrokrytalické celulosy. V důsledku přeskupování vazeb a plastické deformace je dráha horního trnu lisu výraznější u Vivapuru 12 přesto, že objem prášku použitého k lisování tablety je stejný. Dráhy horního trnu všech směsí se nacházely mezi čistými látkami. Nejbližší hodnoty drah mají směsi A TAB / Fast Flo a nejvzdálenější Vivapur 12 / A TAB. Ze získaných výsledků je patrné, že nejnižší energii na výrobu tablet má A TAB, dále Fast Flo. Vzorek mikrokrytalické celulosy spotřebuje nejvíce energie na tvorbu tablety, křivka má nelineární charakter a u tlaku nad 150 MPa je téměř konstantní. V rozmezí hodnot tlaku 0 – 70 MPa je  $E_3$  všech tří materiálů nulová, dále se pak zvyšuje. Nejvýraznější zvýšení se objevilo u Vivapuru 12.

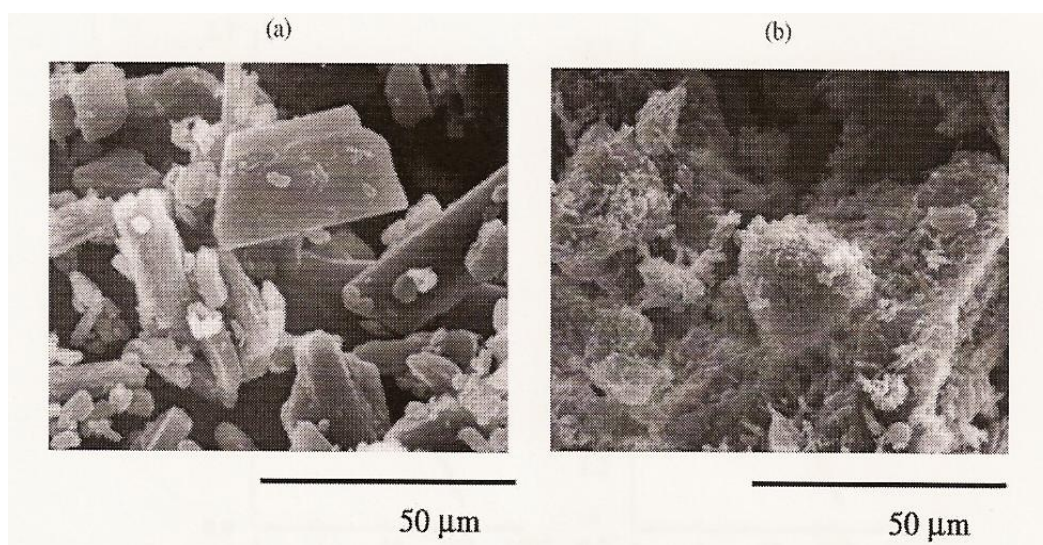
Vlivem krystalické struktury mikrokrytalické celulosy na lisovatelnost a rozpad tablet se zabýval *T. Suzkji et al.*<sup>20)</sup> Mikrokrytalická celuloza (Avicel PH 101) se rozměnila na stupeň krystalinity od 65,5 k 12,1 % a byla lisována tlakem 155,6 MPa. S nízkým stupněm krystalinity byla zjištěna nižší pevnost. Výsledky naznačují, že krystalický podíl a amorfní část částic se hlavně frakturovaly. Test disoluce se provedl s tabletami obsahujícími 90 % mikrokrytalické celulosy a 10 % acetaminofenu. Test vykazuje zajímavé zjištění. Disoluce tablet obsahujících acetaminofen se snížila, když stupeň krystalinity mikrokrytalické celulosy byl v rozmezí 5,5 – 37,6 %. Jakmile se podíl mikrokrytalické celulosy snížil na rozmezí 25,8 – 12,1 %, disoluce se výrazně zvýšila. Množství vlhkosti absorbované tabletou se měnilo v souladu s uvolňováním acetaminofenu z tablety. Výsledky disoluce ukazují, že uvolňované léčivo acetaminofen může být ovlivněno změnou krystalinity mikrokrytalické celulosy.



Vliv fyzikálních parametrů a mazadel na vlastnosti lisování granulované a ngranulované zesítené amylosy sledovali *M. Rahmouni et al.*<sup>21)</sup> Zesítená amylosa je farmaceutický prášek, který se použil k přímému lisování a ke kontrole rozvolňování tablet. V této práci byly poprvé ohodnoceny lisovací vlastnosti zesítené amylosy v granulované objemové formě. Tablety se připravily na jednotunové tabletovače. Systematicky byly zkoušeny charakteristiky jako je lisovatelnost, zhuštění, energie a také mechanická pevnost výlisku. Vlhká granulace se použila pro zlepšení tokových vlastností a lisovatelnost amylosy, ale současně redukovala její pevnost. Bylo demonstrováno, že zesítená amylosa je materiál plasticky se deformující a její pevnost je srovnatelná s pregelatinizovaným škrobem. Pevnost granulované amylosy závisela na velikosti částic v rozmezí od 75 – 500  $\mu\text{m}$ . Lehce se snížila s rostoucím objemem jemných částic - do 75  $\mu\text{m}$ . Vlhkost a koloidní oxid křemičitý usnadňovaly pevnost amylosy, zatímco stearan hořečnatý měl opačný efekt. Z výsledků vyplývá, že ngranulovaný materiál se nejvíce deformoval plasticky.

Po přidání stearanu hořečnatého se celkově vložená energie snížila a výrazně se snížilo tření, ale zvýšila se elastická deformace. Po přidání koloidního oxidu křemičitého se získaly pevnější výlisky, celková energie se naopak zvýšila a zvětšilo se i tření materiálu, ale elastická energie se téměř nezměnila. Plasticita a porozita tablet se mírně snížily přidáním vlhkosti. Práce vložená na výrobu výlisku s 5 % vlhkostí byla přibližně o 60 % vyšší než když výlisek obsahoval 14 % vlhkosti. Drtivá síla finálního výlisku byla významně ovlivněna množstvím vody – od 34 N (5 %) k 128 N u 14 % vlhkosti. Z výsledků vyplývá, že ngranulovaný prášek vykazoval mnohem větší odpor k tvorbě vazeb než prášek granulovaný. Vložená energie byla vysoká u ngranulovaného materiálu, spotřebovala se na tvorbu vazeb, tření. V porovnání byly ale třecí parametry po vylisování a ve fázi vysunutí tablety relativně nižší než u granulované amylosy. Zkoušky odhalily, že vliv vlhkosti jako mazadla dosahuje maxima s obsahem přibližně 11 %.

V další studii se *Peter York et al.* <sup>22)</sup> zamýšlí nad změnou, která se děje během vlhké granulace, zda je možné *in-situ* změnit velikost mannitolu, a tím zlepšit jeho lisovatelnost. Pod elektronovým mikroskopem bylo zjištěno, že při vlhké granulaci dochází k polymorfnímu přechodu z konfigurace  $\delta$  na jemné jehličky konfigurace  $\beta$ . K této změně dochází v závislosti na množství použité vody. Během sušení dochází k opačnému jevu. Delší kontakt s vlhkem, před začátkem sušení, snižuje povrchovou plochu a zvětšuje velikost částic.



**Obr. č. 8:**  $\delta$  konfigurace před (a) a po (b) granulaci

Vystavením jedné formy mannitolu vysoké relativní vlhkosti dojde k polymorfnímu přechodu mannitolu a nastane morfologická změna částic. Ta má za následek shluk skládající se z vláken primárních krystalků. Cílem bylo zhodnotit lisovací vlastnosti  $\delta$  aglomerátu. Bylo zjištěno, že na tento aglomerát byla vynaložena 1,5 x větší síla než na ostatní vzorky mannitolu.

Dále na základě Heckelovy analýzy vyplývá, že mannitol se při lisování deformuje bez fragmentace, a tudíž je lisování závislé na velikosti částic. Velikost částic byla proto určena jako hlavní faktor přispívající ke zlepšení lisovacích vlastností spíše než polymorfní přechod. Shluky  $\delta$  aglomerátů se skládají z jemných elementárních částic a mají zvýšenou plastickou deformovatelnost. Jednotná struktura částic vede ke snížení

elastických deformací a většímu spojování částic. Při užití  $\delta$  aglomerátu jako materiálu pro tabletování, byly připraveny tablety bez víčkování.

Zhodnotit lisovací vlastnosti maltodextrinů se stalo předmětem studie V. Velasco *et al.* <sup>23)</sup> Zkoumali vliv přítomnosti mazadla např.: stearan hořečnatý, PRUV a PRECIROL na lisování dvou typů maltodextrinů Maltrin M510 a M150 při různých podmínkách. Připravilo se šest vzorků: A (0,5 % mazadla; 2 min mísení směsi), B (0,5 %; 10 min), C (1 %; 2 min), D (1 %; 10 min), E (2%; 2 min) a F (2 %; 10 min), které byly zkoušeny při třech lisovacích tlacích: 50, 100 a 200 MPa. Bylo zjištěno, že M150 má větší schopnost se formovat než M510, M150 má dále větší tření během lisování. Přidáním mazadla se sníží tření a zvýší se elastická práce. Elastická energie a energie akumulovaná v tabletě nebyly odlišné u obou vzorků. Charakteristické spojování částic značí, že PRECIROL je mazadlem, který nezvětšil rozměr částic v důsledku morfologických vlastností, představuje malé rozměry ve srovnání s dalšími dvěma mazadly a tím snáze pronikne mezi částice. Touto studií se ukázalo, že tlak nad 100 MPa může být označen mezním bodem plastické deformovatelnosti pro tyto maltodextriny.

Při hodnocení obou vzorků maltodextrinů ze záznamu síla – dráha pomocí energií nebyl pozorován žádný výrazný rozdíl. M510 měl vyšší plasticitu než M150 při zkoušení bez přítomnosti mazadla, rozdíl po přidání mazadla zmizel. Přidání mazadla k M510 vedlo ke snížení  $E_2$ , které je ale také důsledkem snížení tření, nejen snížením energie potřebné na výrobu tablet.

Všechna mazadla zvyšují  $E_3$ , což odpovídá představě, že mazadla zvyšují elastické vlastnosti materiálu, které jsou příčinou problematiky víčkování tablet. Tablety vyrobené z tabletoviny M510 mají nejnižší  $E_3$  a nižší tření v přítomnosti PRUV a stearanu hořečnatého, tudíž tyto dvě mazadla mají větší  $E_2$  než PRECIROL. Na druhou stranu M150 má odpovídající výsledky s obsahem stearanu hořečnatého.

Vyhodnocení tablet M150 s obsahem stearanu hořečnatého: nejnižší  $E_3$  byla zaznamenána u vzorku F při tlaku 50 MPa, nejvyšší u vzorku D při tlaku 200 MPa.  $E_2$  byla nejnižší u C při 50 MPa a nejvyšší u D při 200 MPa.

Různé pomocné látky mění chování tabletoviny během lisovacího procesu, přidáním vhodných pomocných látek lze dosáhnout lepších výsledků a usnadnit tak výrobu tablet jak z hlediska energetického, tak z hlediska kvality a kvantity. Na základě těchto zjištění *K. Kolter a D. Flink* <sup>24)</sup> otestovali chování kopolyvidonu (Kollidon VA 64), povidonu (Kollidon 30), mikrokrytalické celulosy (Avicel PH 101), hydroxypropylmethylcelulosy (HPMC) 2910 (Pharmacoat 606) a maltodextrinu (Maldex 18) v průběhu lisování při třech tlakových silách. Testoval se ve vodě nerozpustný fosforečnan vápenatý a ve vodě rozpustný vitamín C užitím různých metod. Obsah suchého pojiva se pohyboval v rozmezí 5 – 15 % v obou vzorcích a určovaly se vlastnosti tablet. Všechny vzorky vykazovaly zlepšení mechanických vlastností tj. pevnost a oděr, se zvyšující se koncentrací suchého pojiva. Vlastnosti suchého pojiva byly analyzovány a porovnávány s různými materiály. Na chování pojiva měly vliv hlavně velikost částic, povrchová struktura a plasticita. Ideální pojiva by měla mít malé částice, vysokou plasticitu a velký povrch.

Přidáním fosforečnanu vápenatého do tabletoviny se ukázalo jako nepříliš vhodné, tablety měly evidentně špatné lisovací vlastnosti, proto není překvapením, že bez pojiva byla jejich pevnost malá. Tablety s obsahem vitamínu C vykazovaly téměř stejné chování. Vitamín C je velmi těžce lisovatelná látka, přidáním pojiva se rovněž redukuje jeho nevhodné vlastnosti.

Jako nejlepší produkt schopný spojovat částice se ukázal Kollidon VA 64. Při tlakové síle 25 kN se plasticita testovaných suchých pojiv snižovala: Kollidon VA 64 96 %, Avicel PH 101 92 %, Kollidon 30 78 % a MPMC 2910 60 %. Bez ohledu na vzorek měl Kollidon VA 64 jedinečné mechanické vlastnosti překonávající ostatní plniva.

*S. A. Altaf et al.* <sup>25)</sup> otestovali mikrokrytalickou celulosu a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát na tabletovacím lisu Stokem B2 Rotary s katetometrem. Během testu bylo zjištěno, že ačkoli se lisovací tlak a energie dodávaná tabletě zvyšují, záznam síla – dráha se během fáze plnění matrice tabletovanou relativně snižuje, lze uvažovat, že je to způsobeno deformačním tlakem. Toto snížení energie v průběhu lisovacího cyklu mění

profil dráhy trnu. Množství akumulované energie a uvolněné energie závisí na viskoelastických vlastnostech tablety. Spojitost mezi elastickou energií a viskoelastickými vlastnostmi tablety mohou být vypočítány při analýze lisování tablet.

A. Muñoz – Ruiz *et al.* <sup>26)</sup> použili metodu rentgenové difrakce u lisování Comprilu. Compril je lipopolysacharidový komplex v mikronizovaném stavu. Tento postup byl použit ke sledování tvorby vazeb během lisování. Při stlačování dochází u Comprilu k modifikaci mechanických vlastností a je těžké ho proto charakterizovat typickým lisovacím procesem. Nízké hodnoty energie spotřebované na fázi vysouvání a tření souhlasí s vysokým mazacím koeficientem. Se zvyšujícím se tlakem byl pozorován vyšší stupeň krystalinity Comprilu, a proto rentgenová difrakce ukazuje nižší píky než v případě samotného materiálu.

Tyto parametry demonstrují schopnost této látky lisovat se bez mazadla. Nízké hodnoty tření se vztahují k plasticitě materiálu, zatímco vysoké hodnoty odpovídají křehkým materiálům. Plasticita a poměr mezi tlakem potřebným na rozdrčení tablety a tlakem potřebným na výrobu tablety, se snižuje se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Výsledky demonstrují neobvyklé chování Comprilu v porovnání s látkami jako např. mikrokrytalická celulóza, laktosa a dalšími materiály používanými při lisování <sup>28)</sup>. Byla použita závislost síla – dráha, která vykazuje, že se zvyšující se energií lisování se zvyšuje i tlak. Vysoké hodnoty  $E_2$  potřebné k výrobě tablet značí neschopnost částic vytvořit shluky. Výsledkem je nelineární závislost. Lineární závislost mezi těmito dvěma veličinami je omezená.

## 2.3. Úkol práce

V rámci studia elasticity a plasticity tabletoviny na Katedře farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty v Hradci Králové byl hlavní úkol práce rozčleněn na dílčí problémy:

- 1) Hodnocení viskoelasticity u laktosy Creep testem
- 2) Hodnocení viskoelasticity u laktosy pomocí testu Stress relaxation
- 3) Porovnání viskoelastických parametrů získaných Creep testem a testem Stress relaxation u třech pomocných látek

### **3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### 3.1. Použité suroviny

#### *Laktosa monohdrát: Flow Lac 100*

*Výrobce:* MEGGLE AC, D – 83512 Wasserburg, Německo

*Číslo šarže:* 0301A 4921

### 3.2. Použité přístroje a zařízení

#### *Lisovací přípravek*

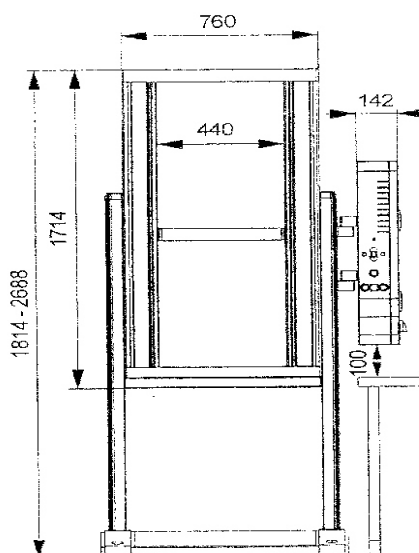
*Výrobce:* Adamus HT Zaklad Machina Faktory Group, Szczecin, Polsko

Skládá se z dvoudílného pláště, matrice, horního a dolního trnu.

#### *Přístroj pro zkoušení materiálu Zwick / Roell Z050*

*Výrobce:* ZWICK GmbH & Co., Ulm, Německo <sup>28)</sup>

Přístroj se použil pro lisování tablet. Zařízení testuje materiály v tlaku a tahu v rozsahu síly 0 – 50 kN, s možností kontinuálně měnit rychlosti zatěžování destrukční silou i vzájemnou vzdálenost čelistí.



**Obr. č. 9:** Zwick / Roell Z050



### 3.3. Příprava tablet pro hodnocení tablet Creep testem

Ze zkoušené pomocné látky laktosy Flow Lac 100 bylo postupně navažováno 6 navážek po 500 mg s přesností na 1 mg pro každou lisovací sílu. Jednotlivá navážka byla do matrice kvantitativně přenesena. 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 a byla nastavena konkrétní lisovací síla. Následně byl zapnut posun čelistí k sobě. Při dosažení požadované maximální lisovací síly se tato síla udržovala konstantní po dobu 180 s. Během této doby docházelo ke snižování výšky tablety. Změna výšky tablety po 180 s byla zaznamenávána a záznam se použil k výpočtu Creep testu.

Z dané tabletoviny se připravilo 60 tablet. Bylo použito deset lisovacích sil, při každé síle se testovalo 6 vzorků.

**Nastavené síly:** 0,25; 0,5; 1; 2; 3; 4; 5; 7,5; 10 a 15 kN, což odpovídá hodnotám lisovacích tlaků: 2.1725; 4.3063; 8.6927; 17.4267; 26.4339; 34.9057; 43.6772; 64.5196; 85.6950 a 126.0945 MPa.

#### ***Parametry při lisování:***

předzatížení: 2 N

rychlost předzatížení: 1 mm / s

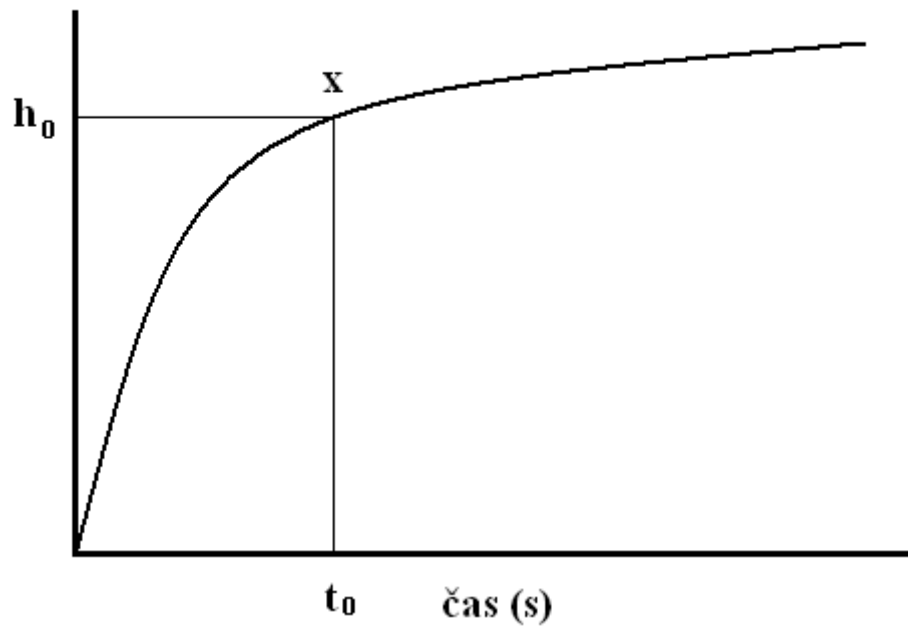
vzdálenost čelistí: 117 mm

rychlost cyklu: 1 mm / s

Pomocí softwaru připojenému k lisovacímu přístroji byl u každé tablety vytvořen protokol o průběhu lisování. Výsledky byly dále zpracovány v programu Microsoft Excel a graficky znázorněny v programu Origin Professional 7.5.

*Metoda Creep test a její výpočty:*

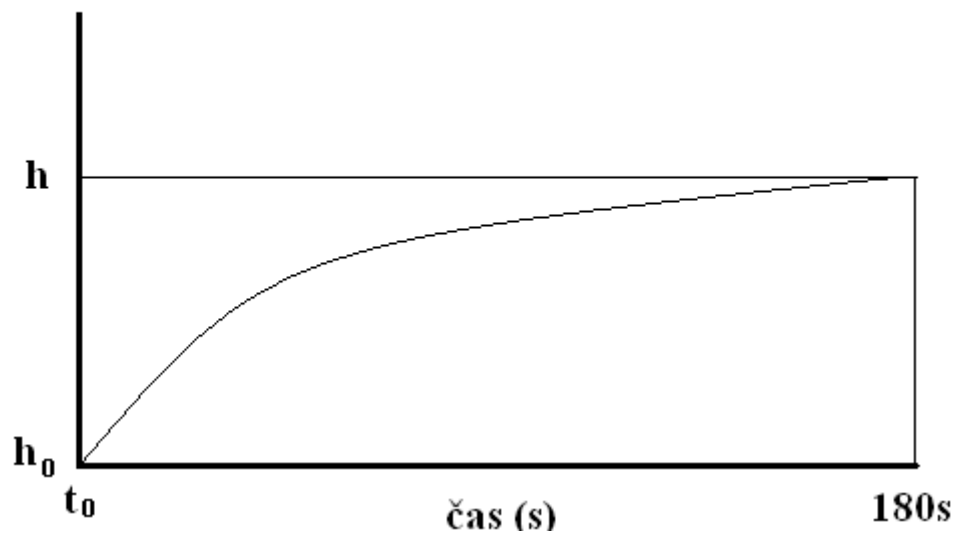
**dráha  
trnu**



**Obr. č.10:** Křivka závislosti dráhy trnu na čase

Na obr.č.10 je znázorněn vztah dráhy trnu na čase. Lisuje se do konstantního lisovacího tlaku a určí se čas  $t_0$ . Od tohoto času  $t_0$  se působí konstantní lisovací silou,  $h_0$  znázorňuje dráhu trnu v čase  $t_0$ . Lisovací síla [kN] je zde přepočtena na tlak [MPa]. Pracuje se pouze s částí tohoto záznamu, po který působil konstantní tlak. Vychází se z bodu x, tj. od  $t_0$  a  $h_0$ , viz. Obr č. 11.

**dráha  
trnu**



**Obr. č.11:** Závislost Creep testu

### Výpočet Creep testu J(t):

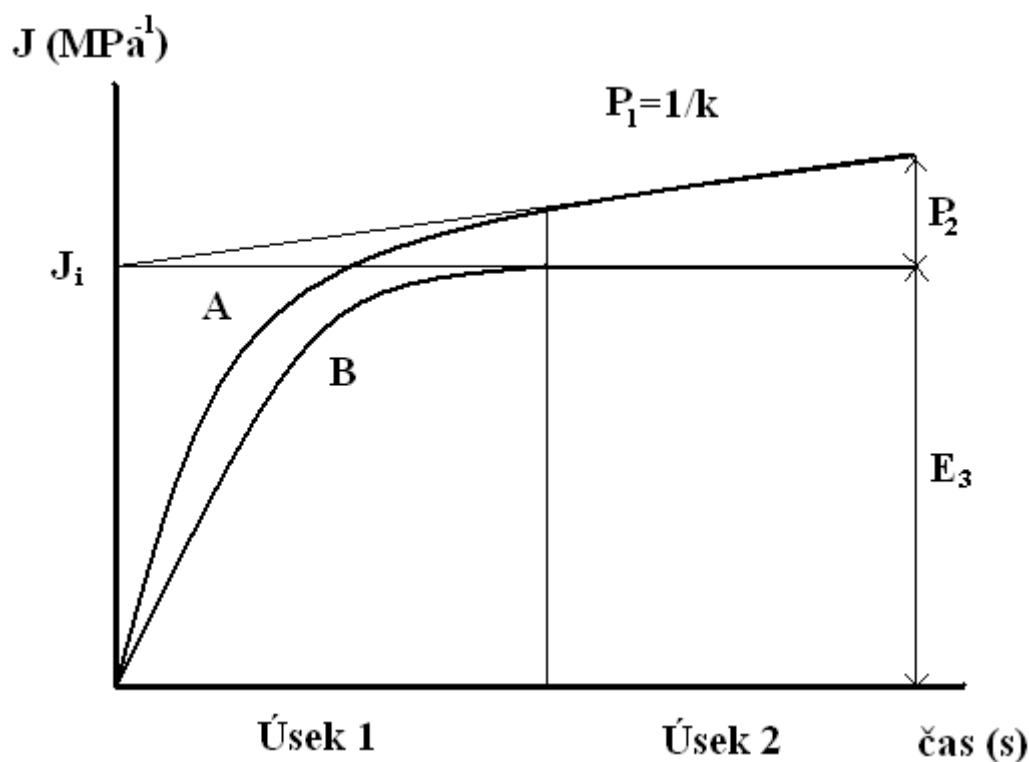
$$J(t) = \frac{\frac{h_0 - h}{l_0}}{LT} = \frac{\Delta h}{LT} \quad [\text{MPa}^{-1}]$$

$h_0$  ..... dráha trnu při dosažení maximálního tlaku [mm]

$h$  ..... dráha trnu na konci 180 s prodlevy [mm]

$l_0$  ..... výška tablety v čase  $t_0$  [mm]

$LT$  ..... konstantní lisovací tlak, udržován po 180 s [MPa]



**Obr.č.12:** Průběh křivky A a B u Creep testu

Obr. č. 12 demonstruje závislost Creep testu  $J(t)$  na čase a je znázorněn křivkou A. Průběh křivek se dělí na dva úseky. První z nich má charakter exponenciály, druhý je lineární. Dále se hodnotí úseky na ose  $y$  v posledním hodnoceném čase. Křivka A má přímkovou část v úseku 2. K tomuto úseku se po umazání nepřímkového úseku 1 vypočítá směrnice přímky  $k$ . Převrácená hodnota parametru  $k$  udává plasticitu  $P_1$ :

$$P_1 = 1/k \quad [\text{MPa.s}]$$

Extrapoluje-li se přímková část křivky A do nepřímkového úseku 1, dojde k protnutí osy  $y$  v bodě označeném  $J_i$ . Tato hodnota je rovna elastické konstantě  $E_3$  [MPa<sup>-1</sup>].

Z prvního úseku se hodnotí pouze křivka B, která se získá z rovnice:

$$\text{Křivka B} = J(t) - (k \cdot t)$$

Křivka B dosáhne své maximální hodnoty  $J_i$  a dále je rovnoběžná s osou  $x$ . Přímková část, úsek 2, se odmaže a zůstává nám exponenciála, která se proloží v programu Origin Professional 7.5 dvojexponenciální rovnicí:

$$J_i = A_1 \exp^{-\frac{1}{k_1} t} + A_2 \exp^{-\frac{1}{k_2} t} + y_0$$

$k_1, k_2$ .....elastické konstanty  $E_1, E_2$

$E_1$  .....okamžitá elasticita [s]

$E_2$ .....retardovaná, opožděná elasticita [s]

Odečtením konstanty  $J_i$  od  $J(t)$  ve 180 s se získá hodnota plasticity  $P_2$  [MPa<sup>-1</sup>], kterou použijeme k výpočtu faktoru plasticity  $F_P$ :

$$F_P = P_2 / E_3$$

### **3.4 Příprava tablet pro hodnocení tablet testem Stress relaxation**

Testovaná pomocná látka laktosa se lisovala opět po 6 vzorcích, při 16 různě nastavených lisovacích silách. Bylo připraveno 96 tablet s navázkou 500 mg. Nastavení lisovacího stroje bylo ale odlišné.

*Nastavené síly:* 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 7,5; 10; 15; 20 a 30 kN, což odpovídá hodnotám lisovacích tlaků: 3,2944; 5,01679; 6,74748; 10,20038; 13,77953; 17,36826; 20,85040; 24,14992; 27,79850; 31,04186; 34,78676; 51,59743; 68,64010; 99,53663; 128,75994; 188,40499

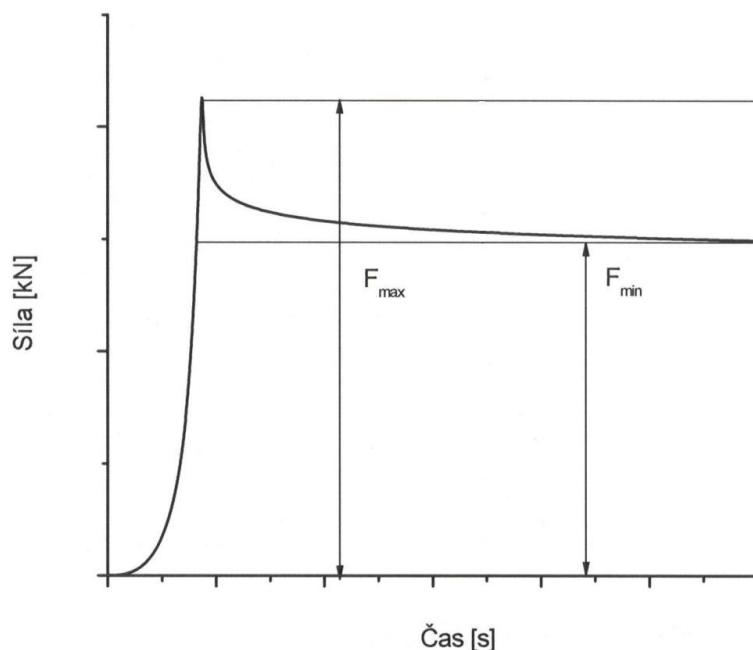
***Parametry při lisování:***

Rychlost cyklu: 2mm/s

Rychlost předzatěžování: 2mm/s

Předzatížení: 2N

Každá tableta byla lisována do určitého nastaveného tlaku, při jehož dosažení se zastavil horní trn, výška tablety zůstává konstantní. Při tomto testu se zaznamenává pokles síly v tabletě. Délka prodlevy, při které se sledoval pokles síly, byla 180 s. Znázornění poklesu síly v tabletě na čase je na obr. 13.



**Obr.č.13:** Znáznornění poklesu síly v tabletě na čase

Pro výpočet parametrů poklesu sil v tabletě při 180 s prodlevě byla použita trojexponenciální rovnice:

$$F = A_1 * \exp \frac{-x}{t_1} + A_2 * \exp \frac{-x}{t_2} + A_3 * \exp \frac{-x}{t_3} + y_0$$

- F .....síla [N] v tabletě v daném okamžiku v čase x [s]
- $A_{1-3}$  .....množství síly, která poklesla při daném ději [MPa]
- $t_{1-3}$  .....relaxační konstanta, udává rychlost a strmost děje[s]
- $y_0$  .....síla, která v tabletě zůstává po skončení 180 s [MPa]

Parametry výše uvedené rovnice byly vypočítány v programu Origin Professional 7.5 pomocí funkce ExpDec3. Parametr  $A_i$  číselně roven elastickému modulu E. Zbytková plasticita  $P_{SR}$  [MPa.s] se vypočítala ze součinu  $E_i * t_i$ , a to pro každý lisovací tlak. Do grafu se vynesla závislost P/ LT na LT a získaná křivka se pomocí programu Origin Professional 7.5 zintegrovala a získala se tak plocha pod křivkou, která vyjadřuje celkovou plasticitu  $P_{SRC}$  [MPa.s]. Pokles síly během prodlevy je rozčleněn mezi tři děje, získáváme tak tři celkové plasticity  $P_{SRC1-3}$ .

## **4. TABULKY A GRAFY**

## 4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

CT.....	Creep test
$E_{CT1}$ .....	okamžitá elasticita [s]
$E_{CT2}$ .....	opožděná elasticita [s]
$E_{CT3}$ .....	elasticita Creep testu vypočtená z poklesu výšky tablety [ $\text{MPa}^{-1}$ ]
$E_{CT1C}$ .....	celková okamžitá elasticita [s]
$E_{CT2C}$ .....	celková opožděná elasticita [s]
$E_{CT1} / LT$ .....	upravená okamžitá elasticita [ $\text{MPa}^{-1} \cdot \text{s}$ ]
$E_{CT2} / LT$ .....	upravená opožděná elasticita [ $\text{MPa}^{-1} \cdot \text{s}$ ]
$E_{SR1}$ .....	pokles tlaku v tabletě při prvním ději [MPa]
$E_{SR2}$ .....	pokles tlaku v tabletě při druhém ději [MPa]
$E_{SR3}$ .....	pokles tlaku v tabletě při třetím ději [MPa]
$E_{SR1C}$ .....	celkový pokles tlaku v tabletě při prvním ději [MPa]
$E_{SR2C}$ .....	celkový pokles tlaku v tabletě při druhém ději [MPa]
$E_{SR3C}$ .....	celkový pokles tlaku v tabletě při třetím ději [MPa]
$E_{SR1} / LT$ .....	upravený pokles tlaku v tabletě při prvním ději
$E_{SR2} / LT$ .....	upravený pokles tlaku v tabletě při druhém ději
$E_{SR3} / LT$ .....	upravený pokles tlaku v tabletě při třetím ději
$F_P$ .....	faktor plasticity
$F_{PCTC}$ .....	celkový faktor plasticity
$k$ .....	směrnice přímkové části funkce $J(t)$ [ $\text{s}^{-1}$ ]
LT.....	lisovací síla [kN]
$LT_t$ .....	teoretický lisovací tlak [MPa]
$LT_{sk}$ .....	skutečný lisovací tlak [MPa]
$P_{CT1}$ .....	plasticita Creep testu vypočtena ze směrnice $k$ [ $\text{MPa} \cdot \text{s}$ ]
$P_{CT2}$ .....	plasticita Creep testu vypočtena z poklesu výšky tablety [ $\text{MPa}^{-1}$ ]
$P_{CT1C}$ .....	celková plasticita Creep testu vypočtena ze směrnice $k$ [ $\text{MPa} \cdot \text{s}$ ]
$P_{CT2C}$ .....	celková plasticita Creep testu vypočtena z poklesu výšky tablety [ $\text{MPa}^{-1}$ ]
$P_{CT1} / LT$ .....	upravená plasticita Creep testu vypočtena ze směrnice $k$
$P_{CT2} / LT$ .....	upravená plasticita Creep testu vypočtena z poklesu výšky tablety



$P_{SR1}$ .....plasticita prvního děje u Stress relaxation [MPa.s]  
 $P_{SR2}$ .....plasticita druhého děje u Stress relaxation [MPa.s]  
 $P_{SR3}$ .....plasticita třetího děje u Stress relaxation [MPa.s]  
 $P_{SR1C}$ .....celková plasticita prvního děje u Stress relaxation [MPa.s]  
 $P_{SR2C}$ .....celková plasticita druhého děje u Stress relaxation [MPa.s]  
 $P_{SR3C}$ .....celková plasticita třetího děje u Stress relaxation [MPa.s]  
 $P_{SR1}/LT$ .....upravená plasticita prvního děje u Stress relaxation [MPa.s]  
 $P_{SR2}/LT$ .....upravená plasticita druhého děje u Stress relaxation [MPa.s]  
 $P_{SR3}/LT$ .....upravená plasticita třetího děje u Stress relaxation [MPa.s]  
 $s$  .....směrodatná odchylka  
 $SR$ .....test Stress relaxation  
 $x$  .....průměr

## **4.2. TABULKY**

**TAB. č. 1 : Teoretické a skutečné lisovací tlaky**

LT [kN]	LT <sub>t</sub> [MPa]	LT <sub>sk.</sub> [MPa]	
		x	s
0,25	1,8835	2,1725	0,0049
0,5	3,7670	4,3063	0,0227
1	7,5340	8,6927	0,0238
2	15,0680	17,4267	0,0628
3	22,6019	26,4339	0,2135
4	30,1359	34,9057	0,1226
5	37,6699	43,6772	0,4865
7,5	56,5048	64,5196	0,1694
10	75,3398	85,6950	0,1554
15	113,6097	126,0945	0,2232

**TAB. Č. 2 : Hodnoty parametru  $E_{CT3}$ ,  $P_{CT2}$  a  $k$  u Creep testu**

$LT_{sk}$ [MPa]		$E_{CT3}$ [MPa <sup>-1</sup> ]		$P_{CT2}$ [MPa <sup>-1</sup> ]		$k$ [MPa <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> ]	
x	s	x	s	x	s	x	s
2,1725	0,0049	0,5625	0,0896	0,000242	0,000026	0,000001339	0,00000015
4,3063	0,0227	0,6248	0,2946	0,000159	0,000008	0,000000898	0,00000005
8,6927	0,0238	0,5614	0,1094	0,000987	0,000458	0,000001706	0,00000257
17,4267	0,0628	0,8927	0,3319	0,000163	0,000196	0,000000912	0,00000110
26,4339	0,2135	0,9493	0,5056	0,000106	0,000066	0,000000593	0,00000037
34,9057	0,1226	1,0458	0,1821	0,000033	0,000011	0,000000225	0,00000003
43,6772	0,4865	0,8570	0,3457	0,000049	0,000038	0,000000276	0,00000021
64,5196	0,1694	0,9131	0,2360	0,000024	0,000001	0,000000144	0,00000001
85,6950	0,1554	1,3662	0,3589	0,000025	0,000002	0,000000139	0,00000001
126,0945	0,2232	1,2712	0,1645	0,000023	0,000002	0,000000130	0,00000001

**TAB. Č. 3 : Hodnoty parametru  $E_{CT1}$ ,  $E_{CT2}$ ,  $P_{CT1}$  a  $FP_{CT}$  u Creep testu**

$LT_{sk}$ [MPa]		$E_{CT1}$ [s]		$E_{CT2}$ [s]		$P_{CT1}$ [MPa.s]		$FP_{CT}$	
x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
2,1725	0,0049	0,5625	0,0015	13,2465	2,5841	746645,69	0,00000015	0,0416	0,0159
4,3063	0,0227	0,4916	0,0709	13,1711	3,6927	1113222,73	0,00000005	0,0485	0,0216
8,6927	0,0238	0,5614	0,0100	10,5828	1,9055	586082,82	0,00000257	0,1467	0,0083
17,4267	0,0628	0,8927	0,0018	16,7250	2,1225	1096277,06	0,00000110	0,1078	0,0351
26,4339	0,2135	0,9493	0,0004	18,7012	6,8880	1685308,99	0,00000037	0,1642	0,1547
34,9057	0,1226	1,0458	0,0000	20,9787	2,2104	2222358,18	0,00000003	0,1058	0,0360
43,6772	0,4865	0,8570	0,0000	23,3521	4,5468	3625007,48	0,00000021	0,1780	0,1109
64,5196	0,1694	0,9131	0,0000	23,0504	3,1725	6949592,29	0,00000001	0,1207	0,0120
85,6950	0,1554	1,3662	0,0000	23,8309	1,6978	7199337,66	0,00000001	0,1581	0,0280
126,0945	0,2232	1,2712	0,0000	23,7114	3,1528	7673429,09	0,00000001	0,1439	0,0219

**TAB. Č. 4 : Upravené hodnoty parametrů  $E_{CT1}$ ,  $E_{CT2}$ ,  $P_{CT1}$   
a  $FP_{CT}$  pro výpočet celkových hodnot  
parametrů u Creep testu**

$LT_{sk}$ [MPa]		$E_{CT1} / LT$ [MPa <sup>-1</sup> .s]	$E_{CT2} / LT$ [MPa <sup>-1</sup> .s]	$P_{CT1} / LT$ [s]	$FP_{CT} / LT$ [MPa <sup>-1</sup> ]
x	s	x	x	x	x
2,1725	0,0049	6,0973	0,0026804	343675,35	0,0191
4,3063	0,0227	3,0585	0,0007597	258508,08	0,0113
8,6927	0,0238	1,2174	0,0007742	67422,08	0,0169
17,4267	0,0628	0,9597	0,0000865	62907,95	0,0062
26,4339	0,2135	0,7075	0,0000245	63755,69	0,0062
34,9057	0,1226	0,6010	0,0000090	63667,50	0,0030
43,6772	0,4865	0,5347	0,0000063	82995,44	0,0041
64,5196	0,1694	0,3573	0,0000030	107712,95	0,0019
85,6950	0,1554	0,2781	0,0000018	84011,17	0,0018
126,0945	0,2232	0,1880	0,0000012	60854,60	0,0011

**TAB. č. 5 : Celkové parametry  $E_{CT1C}$ ,  $E_{CT2C}$ ,  $P_{CT1C}$  a  $FP_{CTC}$  u Creep testu**

$E_{CT1C}$ [s]	$E_{CT2C}$ [s]	$P_{CT1C}$ [MPa.s]	$FP_{CTC}$
72,1235	0,0117	$1,0623 \cdot 10^7$	0,4828

**TAB. č. 6 : Hodnoty parametru  $t_1$ ,  $t_2$  a  $t_3$  u testu Stress relaxation**

LT [MPa]		$t_1$ [s]		$t_2$ [s]		$t_3$ [s]	
x	s	x	s	x	s	x	s
3,2934	0,0023	0,1252	0,0025	2,9449	0,2261	65,8600	6,3500
5,0168	0,0044	0,1478	0,0231	2,9942	0,3681	60,9620	5,5630
6,7475	0,0094	0,1806	0,0152	3,4192	0,3744	61,6146	4,6556
10,2004	0,0121	0,1847	0,0107	3,2174	0,0856	58,5546	4,0072
13,7795	0,0127	0,2007	0,0139	3,2525	0,1180	59,2382	1,1034
17,3683	0,0190	0,1992	0,0202	3,1914	0,2148	57,4414	4,0921
20,8504	0,0386	0,2173	0,0171	3,2785	0,1641	57,4945	2,6350
24,1499	0,0619	0,2178	0,0143	3,3353	0,1789	57,2106	2,3244
27,7985	0,0666	0,2167	0,0203	3,2389	0,2009	55,8745	2,7217
31,0419	0,0939	0,2476	0,0107	3,5052	0,1131	58,4555	1,8143
34,7868	0,1401	0,2532	0,0212	3,5970	0,9220	67,4550	19,5981
51,5974	0,1738	0,2828	0,0288	3,9585	0,6884	72,8583	22,9389
68,6401	0,1907	0,3312	0,0765	5,7340	2,0117	95,9777	30,9310
99,5366	0,2130	0,3335	0,0188	5,1795	1,3601	80,6056	17,2230
128,7599	0,1164	0,3359	0,0087	4,1732	0,1638	60,2831	1,2033
188,4050	0,1118	0,3574	0,0114	4,5130	0,0867	61,9517	0,9580



**TAB. č. 7 : Hodnoty parametrů  $E_{SR1}$ ,  $E_{SR2}$  a  $E_{SR3}$   
u testu Stress relaxation**

LT [MPa]		$E_{SR1}$ [MPa]		$E_{SR2}$ [MPa]		$E_{SR3}$ [MPa]	
x	s	x	s	x	s	x	s
3,2934	0,0023	0,1071	0,0020	0,0341	0,0018	0,0260	0,0030
5,0168	0,0044	0,1349	0,0197	0,0519	0,0026	0,0372	0,0009
6,7475	0,0094	0,1785	0,0200	0,0670	0,0033	0,0485	0,0013
10,2004	0,0121	0,2212	0,0433	0,0963	0,0060	0,0753	0,0044
13,7795	0,0127	0,2576	0,0358	0,1244	0,0099	0,0970	0,0013
17,3683	0,0190	0,2810	0,0413	0,1588	0,0131	0,1119	0,0043
20,8504	0,0386	0,3238	0,0361	0,1772	0,0127	0,1273	0,0057
24,1499	0,0619	0,3375	0,0360	0,1964	0,0143	0,1469	0,0088
27,7985	0,0666	0,3642	0,0464	0,2212	0,0108	0,1645	0,0040
31,0419	0,0939	0,4317	0,0609	0,2283	0,0155	0,1739	0,0062
34,7868	0,1401	0,4446	0,0683	0,2719	0,0699	0,1962	0,0226
51,5974	0,1738	0,5804	0,2057	0,3608	0,1183	0,2577	0,0277
68,6401	0,1907	0,9477	0,4556	0,4549	0,1593	0,3586	0,0963
99,5366	0,2130	0,7166	0,1930	0,4866	0,0841	0,4009	0,0427
128,7599	0,1164	0,6982	0,0372	0,4396	0,0091	0,4159	0,0159
188,4050	0,1118	0,7345	0,0788	0,4510	0,0060	0,4447	0,0039

**TAB. č. 8 : Hodnoty parametrů  $P_{SR1}$ ,  $P_{SR2}$  a  $P_{SR3}$   
u testu Stress relaxation**

LT [MPa]		$P_{SR1}$ [MPa.s]		$P_{SR2}$ [MPa.s]		$P_{SR3}$ [MPa.s]	
x	s	x	s	x	s	x	s
3,2934	0,0023	0,0134	0,0004	0,1004	0,0087	1,7029	0,1584
5,0168	0,0044	0,0201	0,0052	0,1548	0,0130	2,2652	0,1882
6,7475	0,0094	0,0325	0,0060	0,2280	0,0165	2,9837	0,2120
10,2004	0,0121	0,0413	0,0105	0,3096	0,0148	4,3970	0,1731
13,7795	0,0127	0,0521	0,0102	0,4042	0,0315	5,7475	0,1313
17,3683	0,0190	0,0567	0,0144	0,5059	0,0442	6,4160	0,3857
20,8504	0,0386	0,0703	0,0117	0,5803	0,0427	7,3083	0,1977
24,1499	0,0619	0,0739	0,0123	0,6539	0,0436	8,4051	0,6130
27,7985	0,0666	0,0797	0,0168	0,7154	0,0388	9,1948	0,5417
31,0419	0,0939	0,1075	0,0188	0,8008	0,0673	10,1701	0,5529
34,7868	0,1401	0,1133	0,0242	1,0400	0,5861	13,6661	6,0990
51,5974	0,1738	0,1697	0,0835	1,4915	0,7870	19,3444	8,7679
68,6401	0,1907	0,3185	0,1610	2,9177	1,8376	36,7714	19,4102
99,5366	0,2130	0,2375	0,0588	2,6221	1,1568	32,6604	9,9320
128,7599	0,1164	0,2521	0,0276	1,8337	0,0533	25,0746	1,2069
188,4050	0,1118	0,2630	0,0335	2,0353	0,0509	27,5487	0,5026

**TAB. č.9 : Upravené hodnoty parametrů  $E_{SR1}$ ,  $P_{SR1}$ ,  $E_{SR2}$ ,  $P_{SR2}$ ,  $E_{SR3}$  a  $P_{SR3}$  u testu Stress relaxation**

LT [MPa]		$E_{SR1}/LT$	$P_{SR1}/LT$ [s]	$E_{SR2}/LT$	$P_{SR2}/LT$ [s]	$E_{SR3}/LT$	$P_{SR3}/LT$ [s]
x	s	x	x	x	x	x	x
3,2934	0,0023	0,0325	0,0041	0,0104	0,0305	0,0079	0,5171
5,0168	0,0044	0,0269	0,0040	0,0104	0,0309	0,0074	0,4515
6,7475	0,0094	0,0265	0,0048	0,0099	0,0338	0,0072	0,4422
10,2004	0,0121	0,0217	0,0040	0,0094	0,0303	0,0074	0,4311
13,7795	0,0127	0,0187	0,0038	0,0090	0,0293	0,0070	0,4171
17,3683	0,0190	0,0162	0,0033	0,0091	0,0291	0,0064	0,3694
20,8504	0,0386	0,0155	0,0034	0,0085	0,0278	0,0061	0,3505
24,1499	0,0619	0,0140	0,0031	0,0081	0,0271	0,0061	0,3480
27,7985	0,0666	0,0131	0,0029	0,0080	0,0257	0,0059	0,3308
31,0419	0,0939	0,0139	0,0035	0,0074	0,0258	0,0056	0,3276
34,7868	0,1401	0,0128	0,0033	0,0078	0,0299	0,0056	0,3929
51,5974	0,1738	0,0112	0,0033	0,0070	0,0289	0,0050	0,3749
68,6401	0,1907	0,0138	0,0046	0,0066	0,0425	0,0052	0,5357
99,5366	0,2130	0,0072	0,0024	0,0049	0,0263	0,0040	0,3281
128,7599	0,1164	0,0054	0,0020	0,0034	0,0142	0,0032	0,1947
188,4050	0,1118	0,0039	0,0014	0,0024	0,0108	0,0024	0,1462

**TAB. č. 10 : Celkové parametry  $E_{SR1C}$ ,  $P_{SR1C}$ ,  $E_{SR2C}$ ,  $P_{SR2C}$ ,  $E_{SR3C}$  a  $P_{SR3C}$  u testu Stress relaxation**

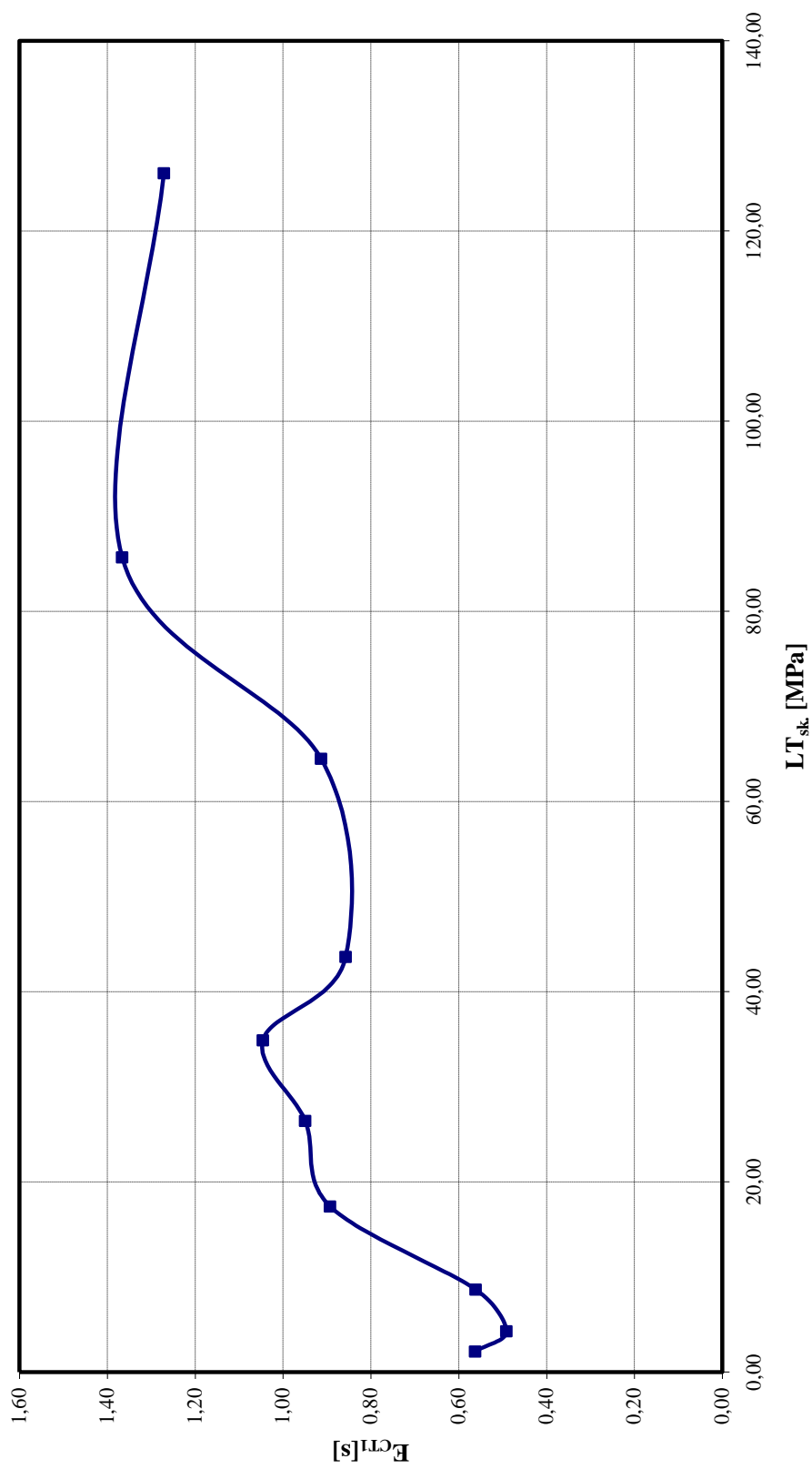
$E_{SR1C}$ [MPa]	$P_{SR1C}$ [MPa.s]	$E_{SR2C}$ [MPa]	$P_{SR2C}$ [MPa.s]	$E_{SR3C}$ [MPa]	$P_{SR3C}$ [MPa.s]
1,7648	0,5074	0,9880	4,4114	0,7968	57,4715

**TAB. č. 11 : Porovnání viskoelastických parametrů získaných Creep testem a testem Stress relaxation**

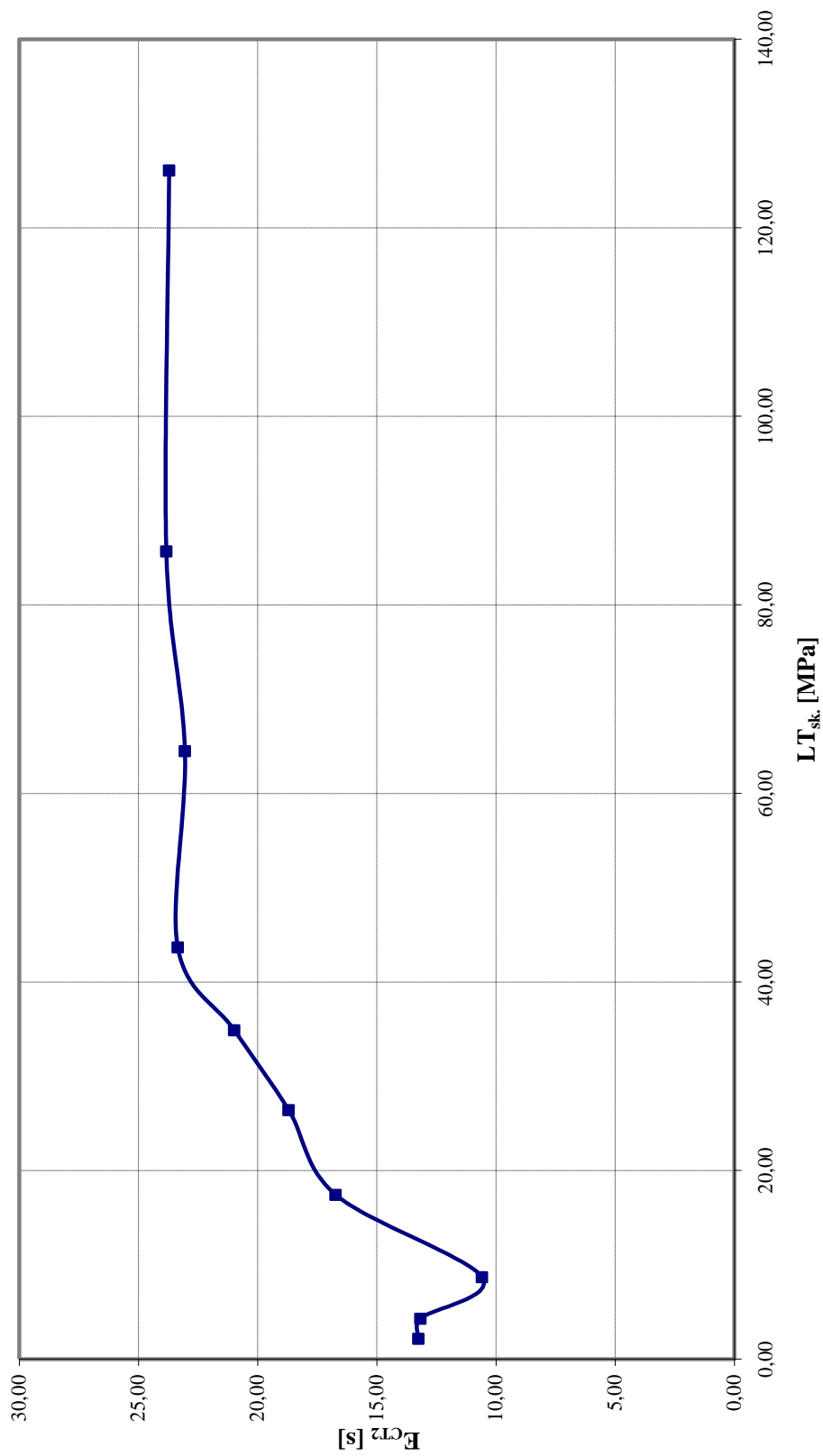
			<b>C T</b>	<b>S R</b>
	<b>ELASTICITA</b>	E <sub>CT1C</sub> [s]	AVICEL	115,2820
<b>FLOW LAC</b>			<b>72,1230</b>	
EMCOMPRESS			113,6920	
E <sub>CT2C</sub> [s]		AVICEL	4,9770	
		<b>FLOW LAC</b>	<b>0,0110</b>	
		EMCOMPRESS	5,3930	
E <sub>SR1C</sub> [MPa]		AVICEL		2,7150
		<b>FLOW LAC</b>		<b>1,7650</b>
		EMCOMPRESS		4,6780
E <sub>SR2C</sub> [MPa]		AVICEL		1,4990
		<b>FLOW LAC</b>		<b>0,9880</b>
		EMCOMPRESS		3,4580
E <sub>SR3C</sub> [MPa]		AVICEL		1,4560
		<b>FLOW LAC</b>		<b>0,7970</b>
		EMCOMPRESS		4,1830
<b>PLASTICITA</b>	P <sub>CT1C</sub> [MPa]	AVICEL	2,8200.10 <sup>6</sup>	
		<b>FLOW LAC</b>	<b>1,0623.10<sup>7</sup></b>	
		EMCOMPRESS	4,4100.10 <sup>6</sup>	
	FP <sub>CTC</sub>	AVICEL	0,5730	
		<b>FLOW LAC</b>	<b>0,4830</b>	
		EMCOMPRESS	0,8940	
	P <sub>SR1C</sub> [MPa.s]	AVICEL		0,7260
		<b>FLOW LAC</b>		<b>0,5070</b>
		EMCOMPRESS		1,7260
	P <sub>SR2C</sub> [MPa.s]	AVICEL		5,5520
		<b>FLOW LAC</b>		<b>4,4110</b>
		EMCOMPRESS		22,4990
	P <sub>SR3C</sub> [MPa.s]	AVICEL		92,6240
		<b>FLOW LAC</b>		<b>57,4710</b>
		EMCOMPRESS		328,8690

## **4.3. GRAFY**

Graf č. 1 : Závislost parametru  $E_{CTI}$  na lisovacím tlaku u Creep testu

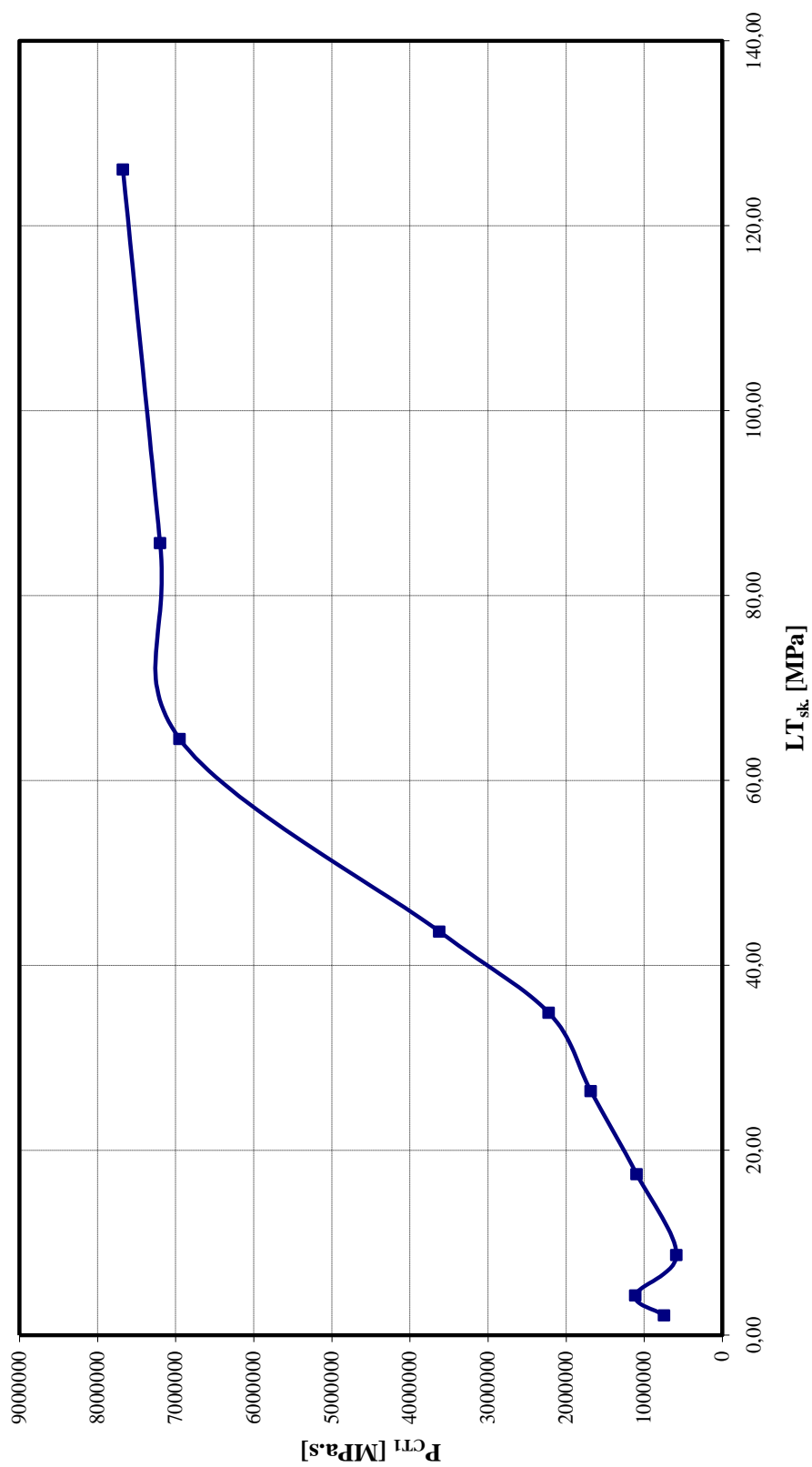


Graf č. 2 : Závislost parametru  $E_{CT2}$  na lisovacím tlaku u Creep testu

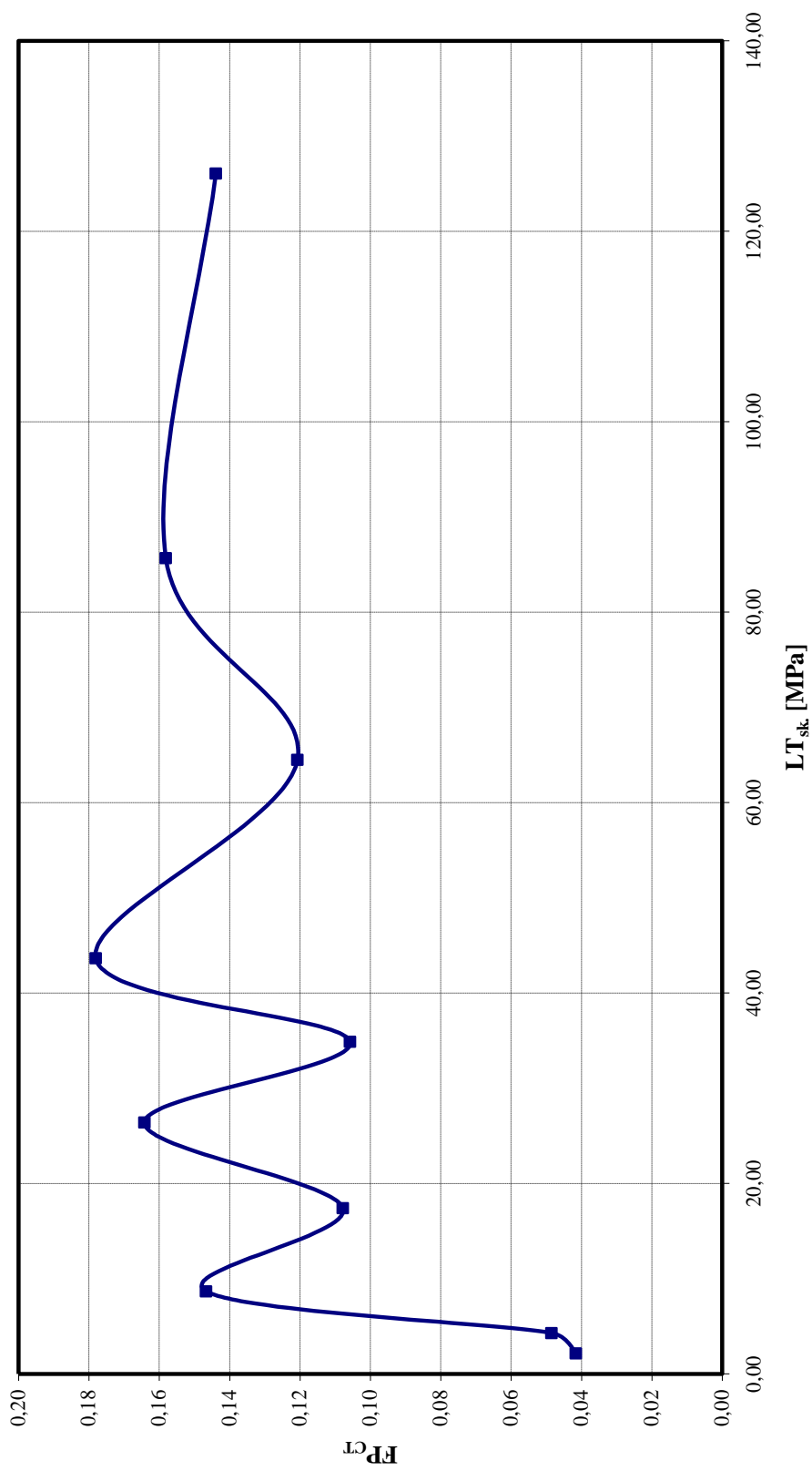




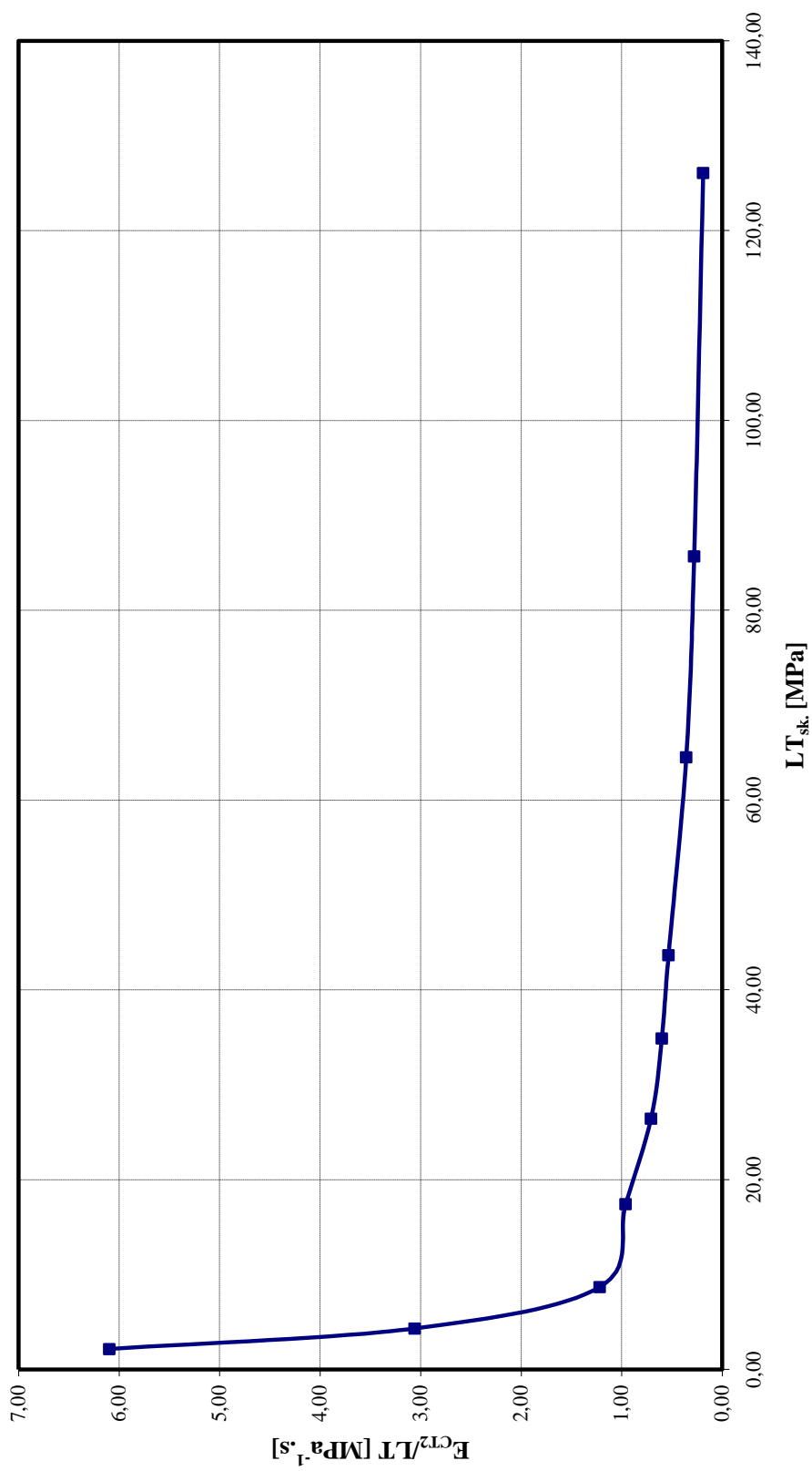
Graf č. 3 : Závislost parametru  $P_{CTI}$  na lisovacím tlaku u Creep testu



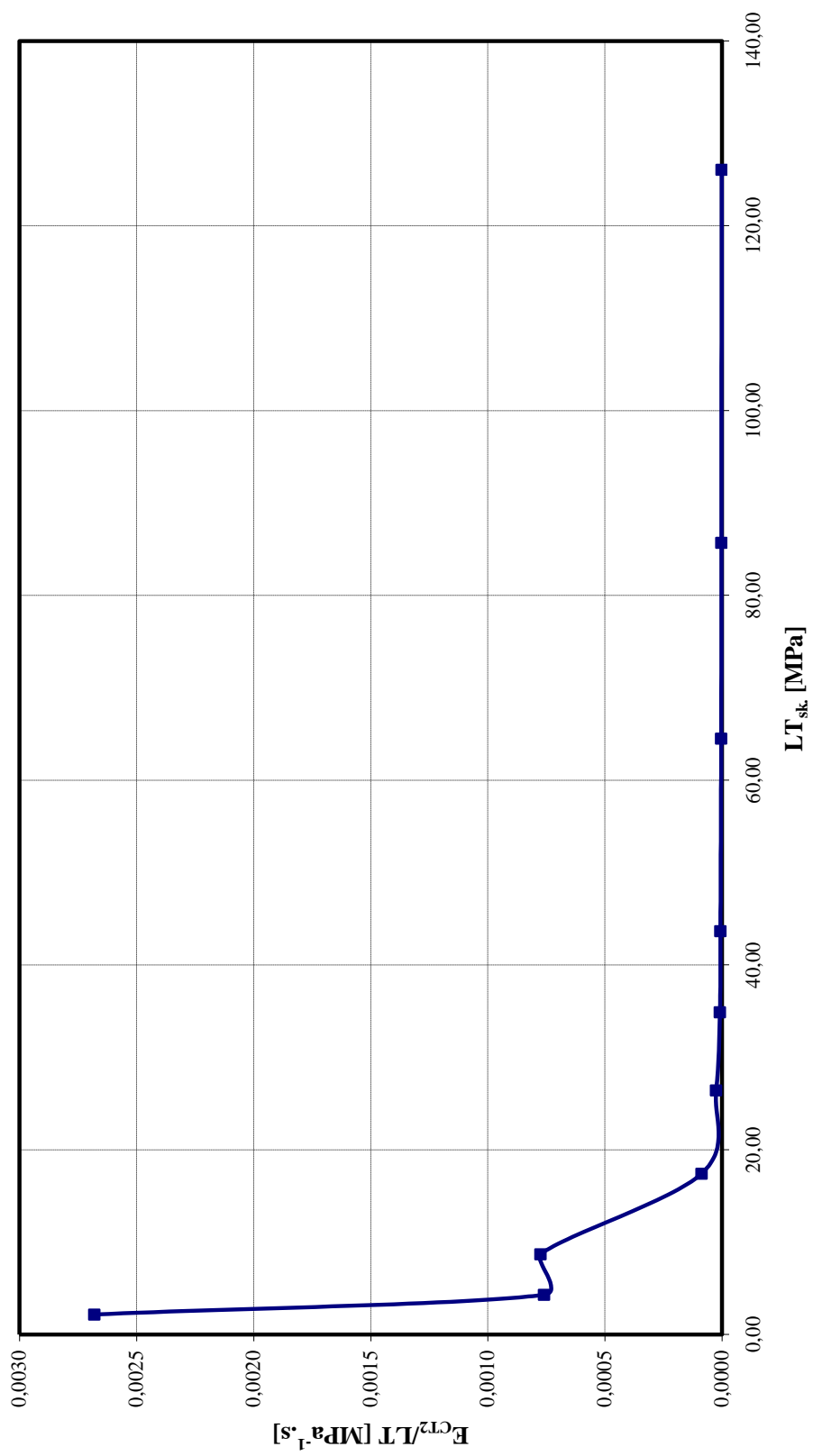
**Graf č. 4 : Závislost parametru  $FP_{CT}$  na lisovacím tlaku u Creep testu**



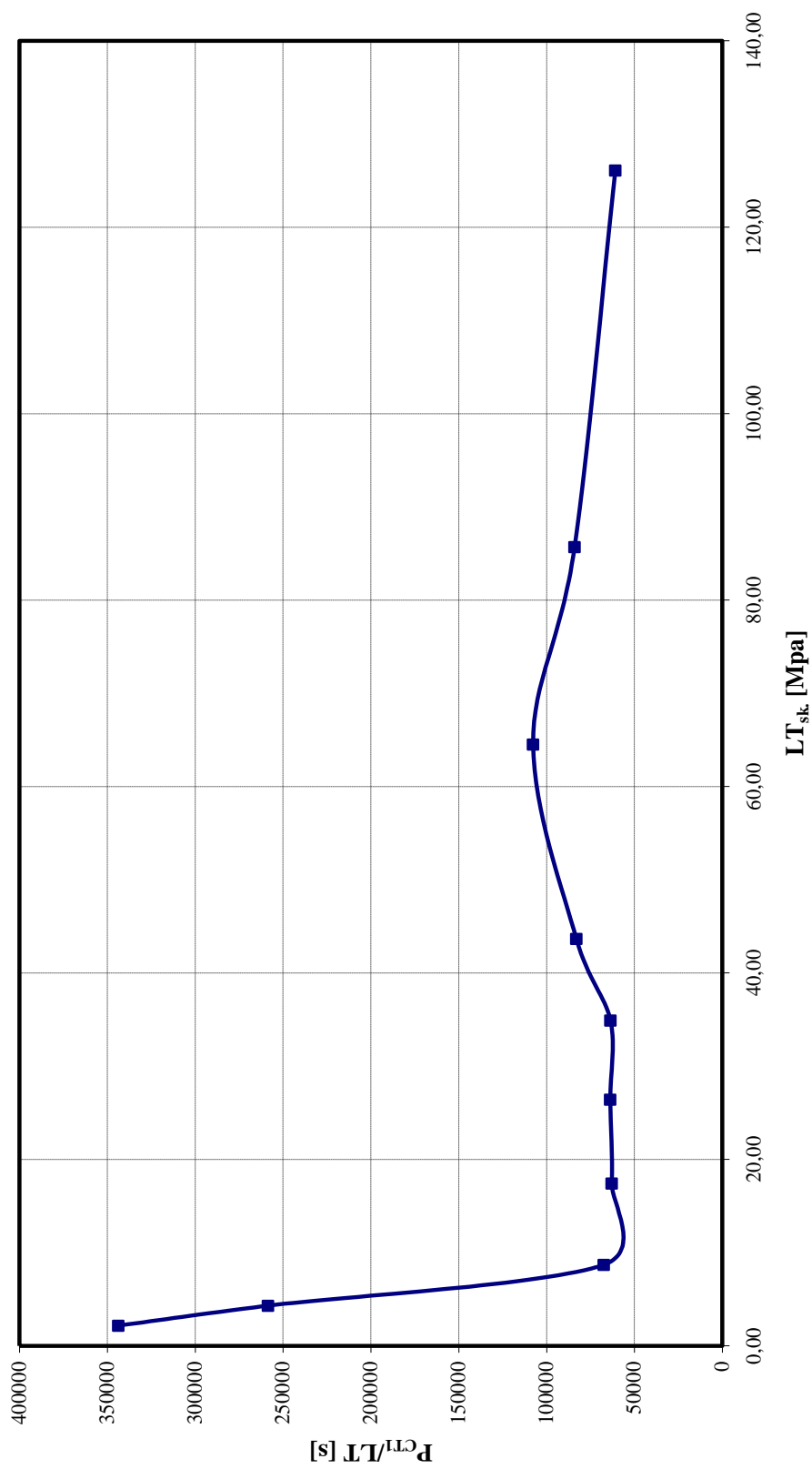
**Graf č. 5 : Závislost parametru  $E_{CTI}/LT$  na lisovacím tlaku u Creep testu**



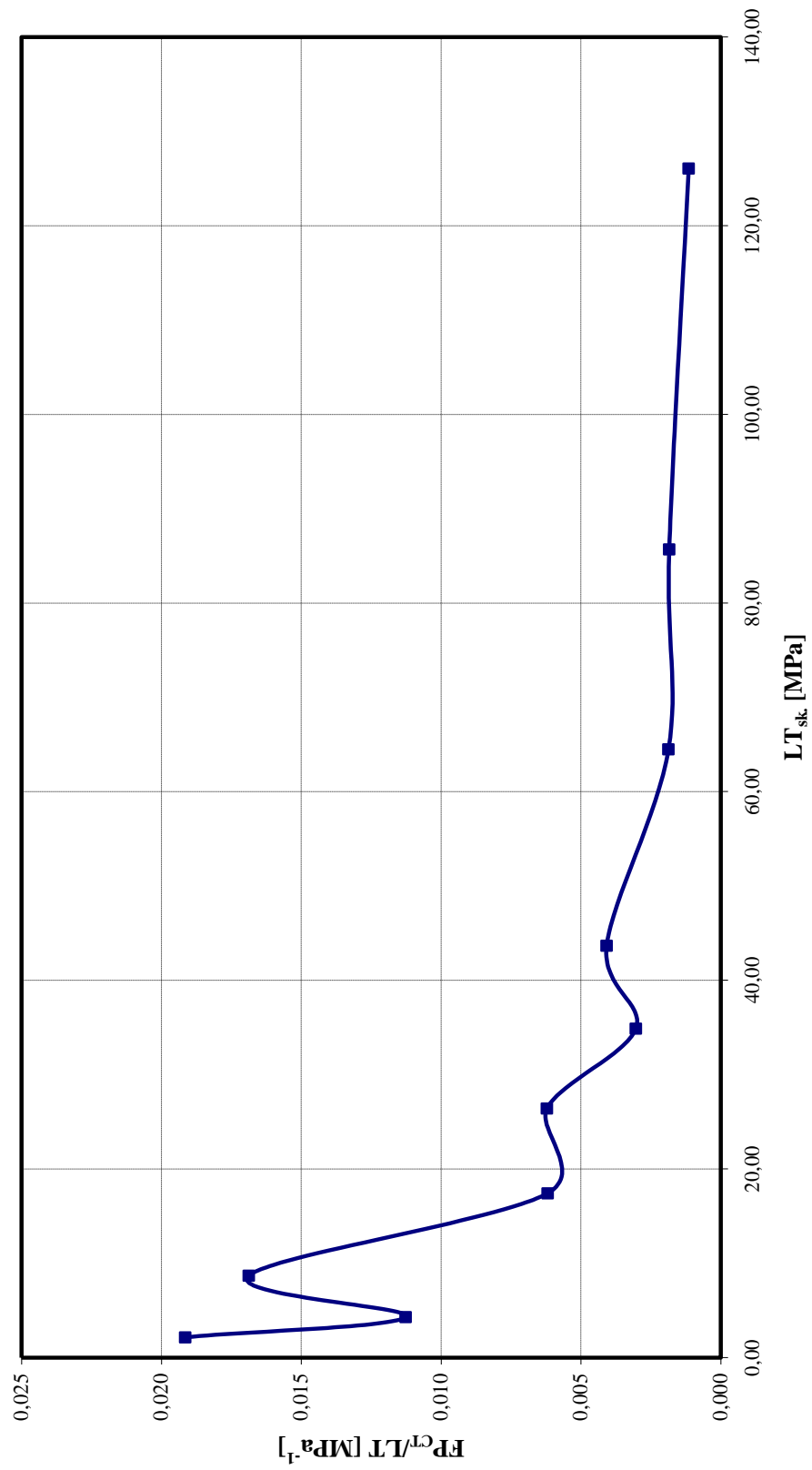
**Graf č. 6 : Závislost parametru  $E_{CT2}/LT$  na lisovacím tlaku u Creep testu**



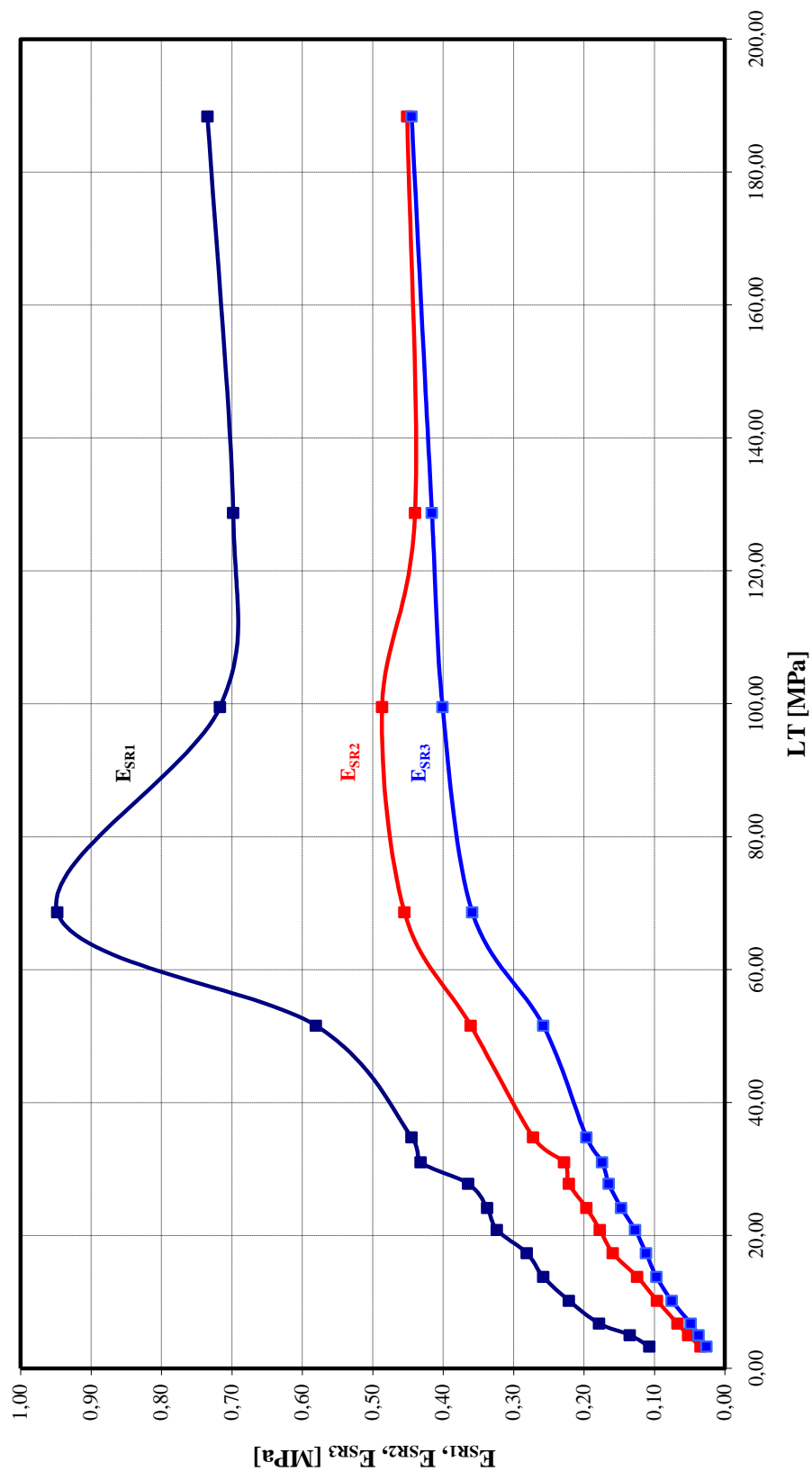
Graf č. 7 : Závislost parametru  $P_{CTI}/LT$  na lisovacím tlaku u Creep testu



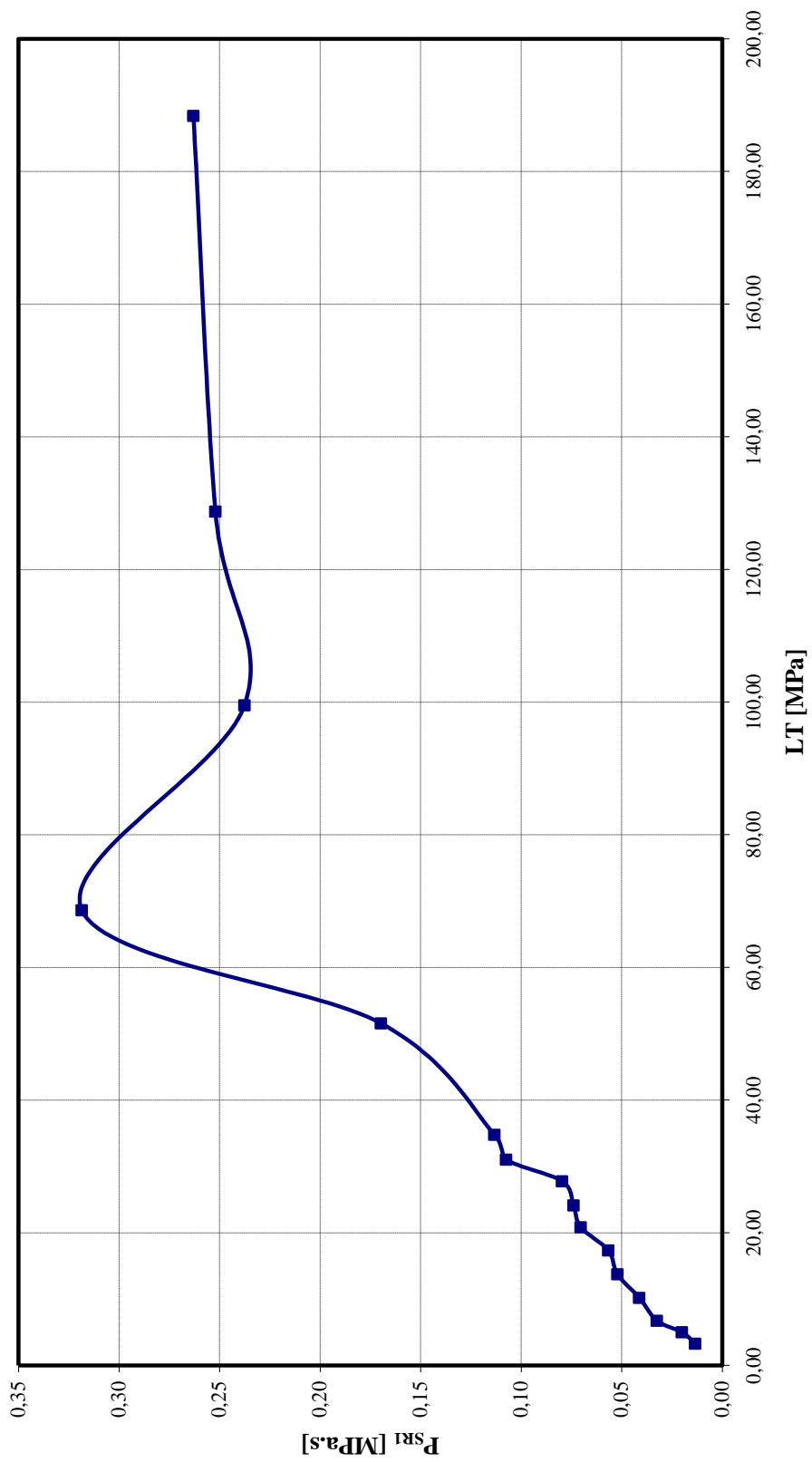
Graf č. 8 : Závislost parametru  $FP_{CT}/LT$  na lisovacím tlaku u Creep testu



Graf č. 9 : Závislost parametrů  $E_{SR1}$ ,  $E_{SR2}$  a  $E_{SR3}$  na lisovacím tlaku u testu Stress relaxation

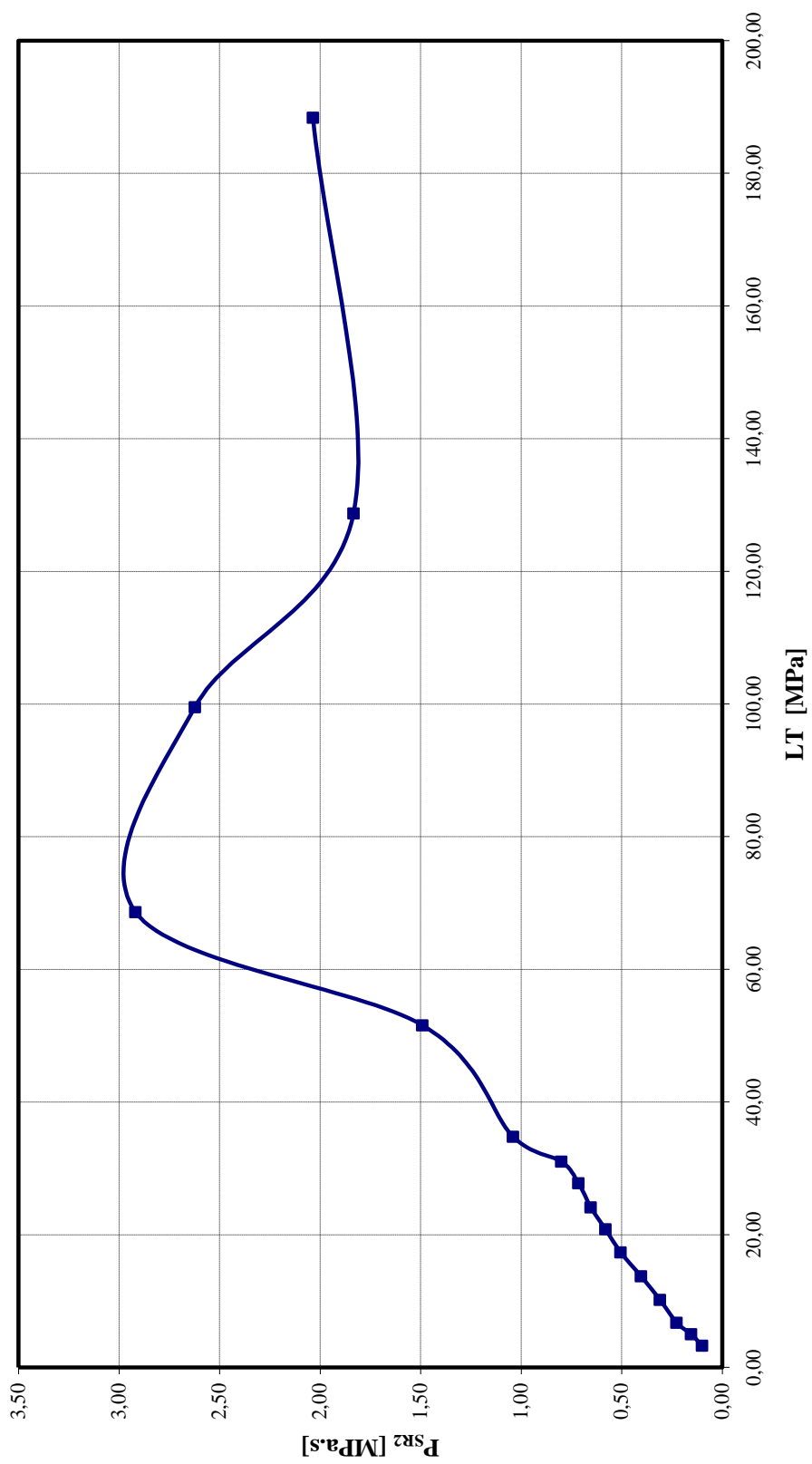


Graf č. 10 : Závislost parametru  $P_{SR1}$  na lisovacím tlaku u testu Stress relaxation

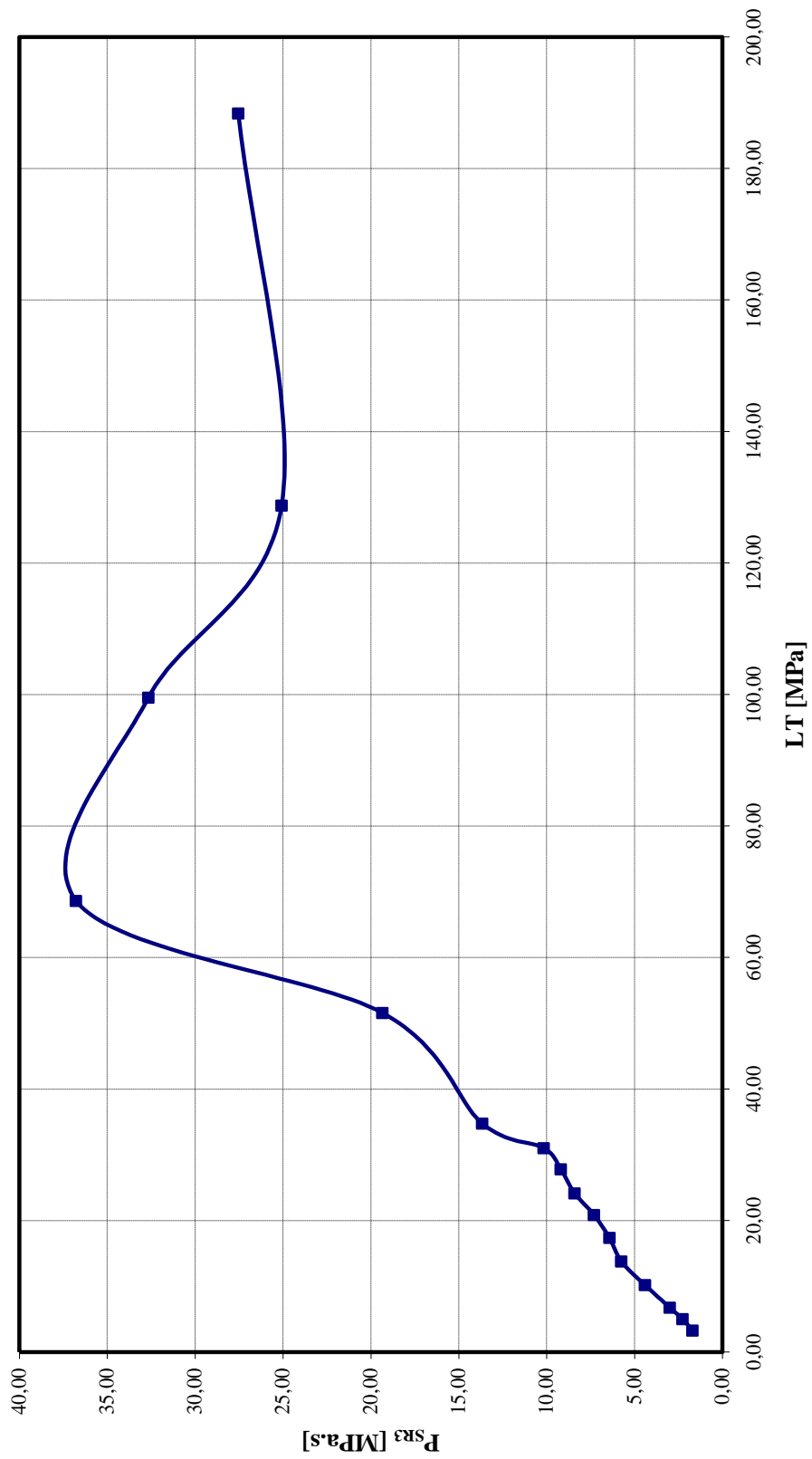




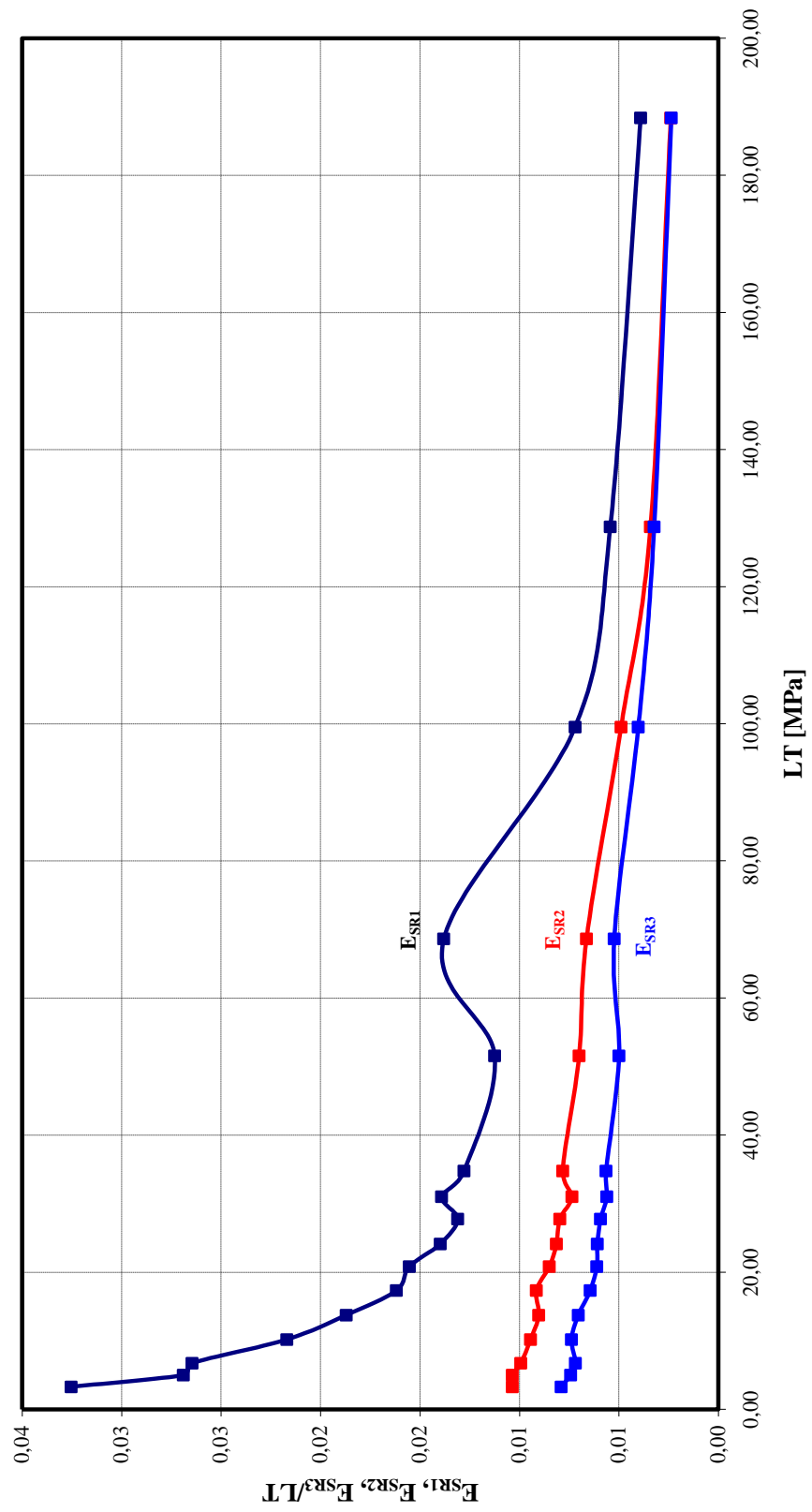
Graf č. 11 : Závislost parametru  $P_{SR2}$  na lisovacím tlaku u testu Stress relaxation



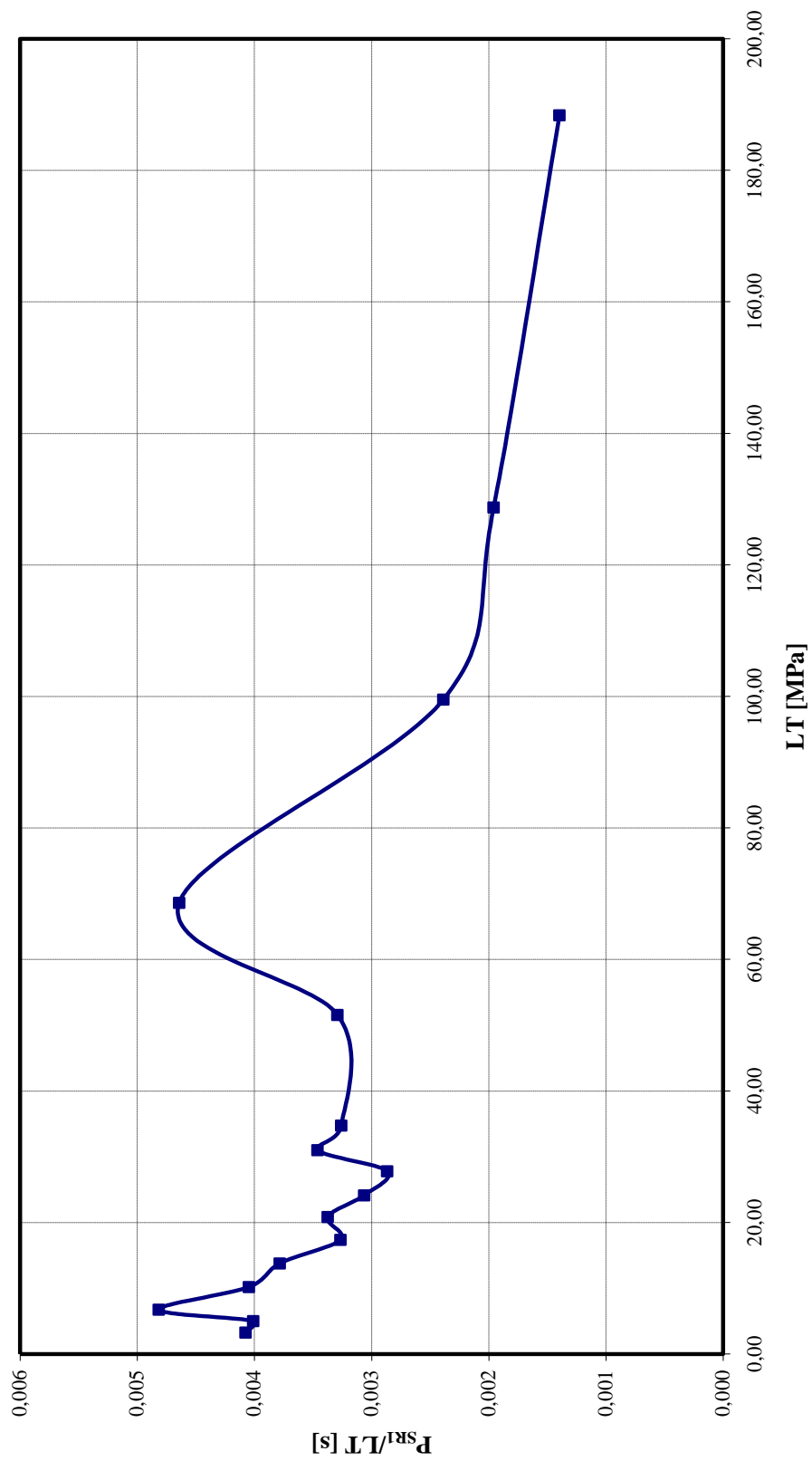
Graf č. 12 : Závislost parametru  $P_{SR3}$  na lisovacím tlaku u testu Stress relaxation



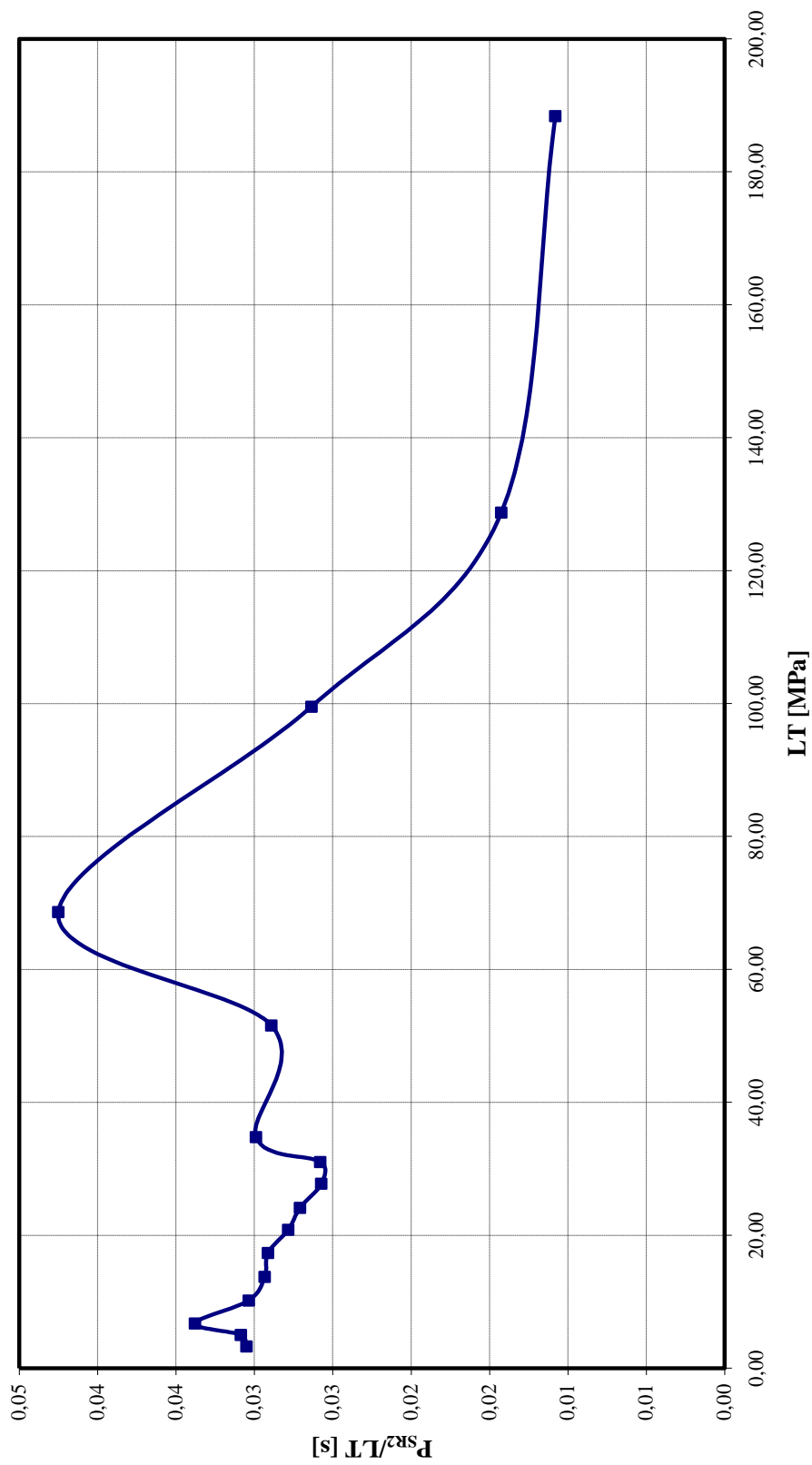
Graf č. 13 : Závislost parametru  $E_{SR1}/LT$ ,  $E_{SR2}/LT$  a  $E_{SR3}/LT$  na lisovacím tlaku u testu Stress relaxation



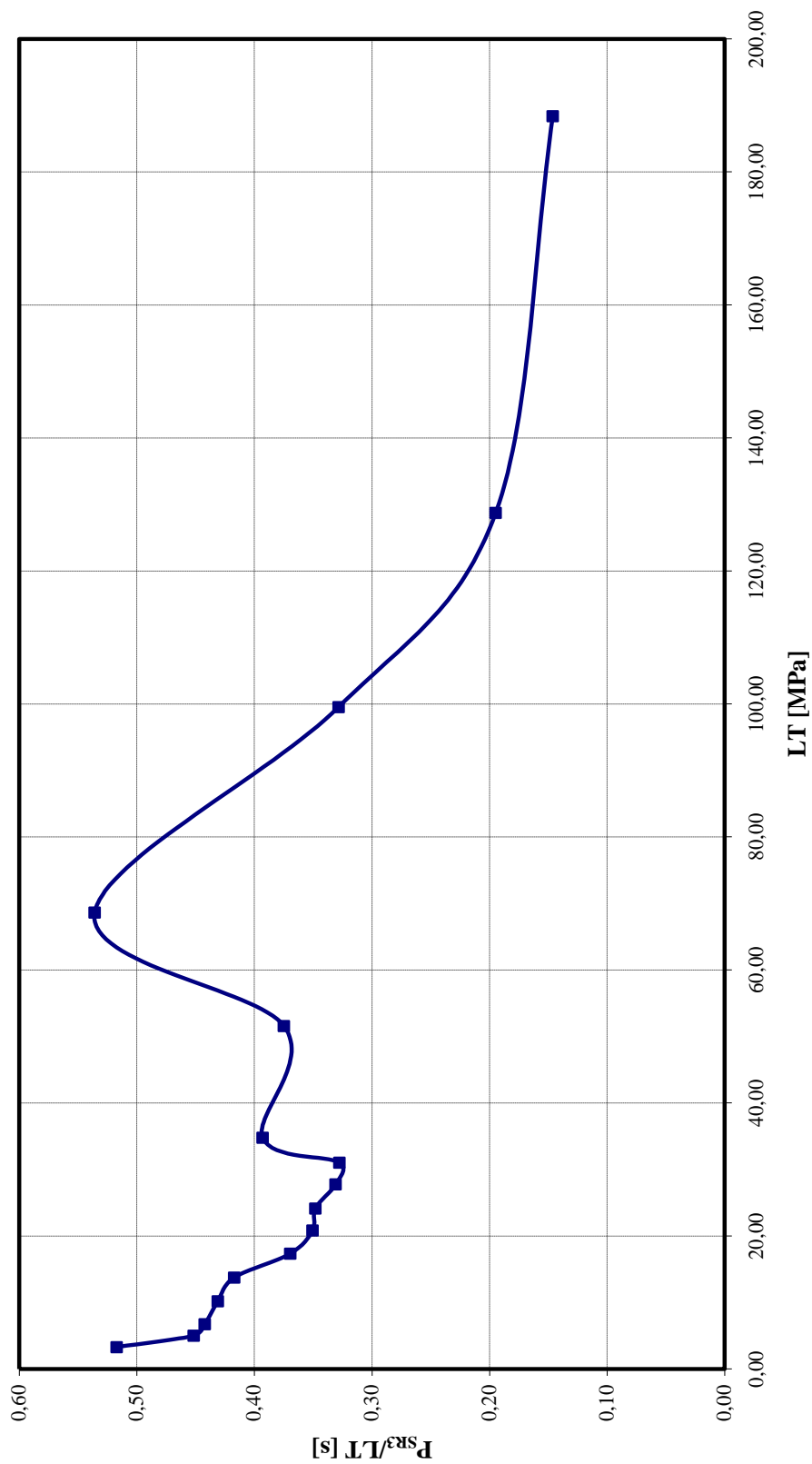
Graf č. 14 : Závislost parametru  $P_{SR1}/LT$  na lisovacím tlaku u testu Stress relaxation



Graf č. 15 : Závislost parametru  $P_{SR2}/LT$  na lisovacím tlaku u testu Stress relaxation



Graf č. 16 : Závislost parametru  $P_{SR3}/LT$  na lisovacím tlaku u testu Stress relaxation



## **5. DISKUSE**

## 5.1. Hodnocení viskoelasticity u laktosy Creep testem

Metodou Creep test označeného jako test tečení, se tableta lisuje do konstantního lisovacího tlaku. Po dosažení daného lisovacího tlaku se tableta drží konstantním tlakem po danou dobu, během které se zaznamenává změna - pokles výšky tablety. Z daných křivek se dále vypočítají následující parametry elasticity a plasticity.

Jednotná metoda pro hodnocení viskoelastických vlastností farmaceuticky pomocných látek není doposud vypracována. V této práci se vycházelo ze tří publikací.<sup>29, 30, 31)</sup>

Hodnoceními parametry elasticity jsou  $E_{CT1}$  a  $E_{CT2}$ , jež charakterizují počáteční stav, a hodnocené parametry plasticity  $P_{CT1}$  a  $FP_{CT}$ . Tyto parametry lze přímo použít v případě jednoho lisovacího tlaku. V uvedené práci se tyto parametry zjišťovaly za použití deseti lisovacích tlaků.

Parametry elasticity  $E_{CT1}$  a  $E_{CT2}$  se vypočítají z dané křivky úbytku výšky v časovém úseku od 0 do 100 s.  $E_{CT1}$  značí okamžitou elastickou odpověď a  $E_{CT2}$  odpověď opožděnou. V prvním časovém úseku v procesu lisování se tableta stlačuje. Pomyslné pružiny v tabletě jsou vyjádřeny elastickou silou. Čím se stlačují ochotněji, tím má materiál nižší elasticitu. Z toho vyplývá, že se vzrůstající hodnotou parametru  $E_{CT1C}$  se elasticita materiálu snižuje.

Získané hodnoty parametrů  $E_{CT1}$  a  $E_{CT2}$  u daných lisovacích tlaků jsou uvedeny v tabulce č. 3 a znázorněny v grafu č. 1 a 2.

Celkové hodnoty parametrů elasticity jsou:  $E_{CT1C} = 72,1235$  [s]

$E_{CT2C} = 0,0117$  [s]



Hodnocenými parametry plasticity jsou  $P_{CT1}$  a  $FP_{CT}$ . Parametr  $P_{CT1}$  se zjišťuje z druhého časového úseku od 100 do 180 s. Průběh dané křivky je již lineární, plasticita v této fázi stoupá, elasticita se již nemění. Zde platí, že čím je hodnota parametru plasticity, směrnice přímky, vyšší, dochází k většímu stlačování tablety a stoupá tak i plasticita. Proto, že se pro vlastní hodnocení používá reciproká hodnota tohoto parametru, je vlastní plasticita materiálu tím vyšší, čím je hodnota parametru nižší.

Získané hodnoty parametru  $P_{CT1}$  u daných lisovacích tlaků jsou uvedeny v tabulce č. 3 a znázorněny v grafu č. 3.

Celková hodnota parametru plasticity je:  $P_{CT1C} = 1,0623 \cdot 10^7$  [MPa.s]

$FP_{CT}$  je druhým parametrem plasticity. Jedná se o faktor plasticity, který se vypočítá z hodnot na ose  $y$  v grafu závislosti  $J_i$  na  $t$  v čase 180 s. Vychází se z podílu  $P_2 / E_3$  a znamená podíl plasticity na jednotkovou elasticitu.

Získané hodnoty parametru  $FP_{CT}$  u daných lisovacích tlaků jsou uvedeny v tabulce č. 3 a znázorněny v grafu č. 4.

Celková hodnota parametru plasticity je:  $FP_{CTC} = 0,48278$

Celkové hodnoty parametrů zjištěných Creep testem jsou uvedeny v tabulce č. 5 a 11.

## 5.2. Hodnocení viskoelasticity u laktosy pomocí testu Stress relaxation

Test Stress relaxation lze označit jako test relaxace napětí. Podstatou tohoto testu je, že tablety se lisují do konstantního lisovacího tlaku. Poté se drží konstantní výška tablety po danou dobu, během které se zaznamenává pokles síly v tabletě.

Celý proces úbytku lisovacího tlaku je rozdělen na tři děje, které značí tři parametry elasticity  $E_{SR1}$ ,  $E_{SR2}$  a  $E_{SR3}$ . Při prvním ději parametr elasticity  $E_{SR1}$  představuje roztažení pružiny za účelem co největšího přiblížení povrchů částic. Dochází k mohutnému uvolnění elastické energie. Toto přiblížení povrchů ale zatím nevede ke vzniku nových vazeb. Ve druhém ději dochází k dalšímu přiblížení povrchů částic a vytváří se také podmínky pro vznik nových vazeb, což je důsledek uvolnění menší elastické energie. Tento děj je označen parametrem elasticity  $E_{SR2}$ . Ve třetím ději stačí pouze malé množství elastické energie k dalšímu přiblížení povrchů částic a ke vzniku nových vazeb. Parametr elasticity  $E_{SR3}$  má nejnižší hodnotu.

Získané hodnoty parametrů  $E_{SR1}$ ,  $E_{SR2}$  a  $E_{SR3}$  u daných lisovacích tlaků jsou uvedeny v tabulce č. 7 a znázorněny v grafu č. 9.

Celkové hodnoty parametrů elasticity zjištěné u laktosy jsou:

$$E_{SR1C} = 1,76481 \text{ [MPa]}$$

$$E_{SR2C} = 0,98795 \text{ [MPa]}$$

$$E_{SR3C} = 0,79677 \text{ [MPa]}$$

Čím je modul elasticity –  $E_{SR1}$ ,  $E_{SR2}$ ,  $E_{SR3}$  – vyšší, tím je elasticita menší. To je důsledek poklesu elastických sil, jež se mění na plastické.

Plasticita je hodnocena pomocí parametrů  $P_{SR1}$ ,  $P_{SR2}$  a  $P_{SR3}$  také ve třech dějích. Během prvního děje dochází ke vzrůstu plastické energie minimálně, hodnota parametru plasticity je tedy nízká. Ve druhém ději se hodnota parametru plasticity zvyšuje, zlepšují se podmínky pro tvorbu vazeb. Ve třetím ději dochází k podstatnému přiblížení povrchů a tvorbě nových vazeb. Tento děj lze označit jako děj plastický. Hodnota parametru  $P_{SR3}$  je nejvyšší.

Při teoretické úvaze, že by pokles síly v tabletě nebyl zaznamenán jednalo by se o materiál 100 % elastický, naopak u 100 % plastického materiálu by se zaznamenal velmi rychlý pokles sil.

Získané hodnoty parametrů  $P_{SR1}$ ,  $P_{SR2}$  a  $P_{SR3}$  u daných lisovacích tlaků jsou uvedeny v tabulce č. 8 a znázorněny v grafu č. 10, 11 a 12.

Celkové hodnoty parametrů plasticity zjištěné u laktosy jsou:

$$P_{SR1C} = 0,50738 \text{ [MPa.s]}$$

$$P_{SR2C} = 4,41143 \text{ [MPa.s]}$$

$$P_{SR3C} = 57,47149 \text{ [MPa.s]}$$

Celkové hodnoty parametrů zjištěných Creep testem jsou uvedeny v tabulce č. 10 a 11.

### **5.3. Porovnání viskoelastických parametrů získaných Creep testem a testem Stress relaxation u třech pomocných látek**

Kromě uvedené hodnocené látky laktosy Flow Lac 100 byly v této práci zhodnoceny výsledky u Emcompressu<sup>32)</sup> a Avicelu 200.<sup>33)</sup>

Při porovnání elasticity všech třech pomocných látek u obou metod bylo zjištěno, že nejvyšší elasticitu má laktosa, nižší mikrokrytalická celuloza a nejnižší hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Při porovnání plasticit se došlo k opačnému pořadí. Nejvyšší plasticitu má hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, nižší mikrokrytalická celuloza a nejnižší laktosa.

Z dalšího porovnání vyplývá, že laktosa má vyšší elasticitu a nižší plasticitu než mikrokrytalická celuloza, což je způsobeno tím, že během lisování dochází u laktosy především k fragmentaci částic a jednotlivé mezipovrchy jsou vázány hlavně slabými Van der Waalsovými vazbami. Tento typ vazeb je příčinou nižší plasticity. Příčinou vyšší elasticity laktosy je krytalická povaha látky. U mikrokrytalické celulosy jsou částice spojovány hlavně silnými vodíkovými vazbami, během lisování dochází k lepšímu uspořádání řetězců, což vede k nižší elasticitě a vyšší plasticitě v porovnání s laktosou. Další porovnávanou látkou byl hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Tato pomocná látka se při lisování lehce fragmentuje za vzniku velmi malých částic. Tímto je dána nízká elasticita. Vysoká plasticita je naopak dána typem vazeb. Velké mezipovrchy jemně fragmentovaných částic jsou vázány Van der Waalsovými vazbami.

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 11.

## **6. ZÁVĚR**

V této práci byly u laktosy získány tyto viskoelastické parametry:

1. Hodnocení viskoelastivity materiálu u laktosy Creep testem

U pomocné látky laktosy byly zjištěny tyto parametry:

$$E_{CT1C} = 72,1235 \text{ [s]}$$

$$E_{CT2C} = 0,0117 \text{ [s]}$$

$$P_{CT1C} = 1,0623 \cdot 10^7 \text{ [MPa.s]}$$

$$FP_{CTC} = 0,4828$$

2. Hodnocení viskoelastivity u laktosy pomocí testu Stress relaxation

U pomocné látky laktosy byly zjištěny tyto parametry:

$$E_{SR1C} = 1,7648 \text{ [MPa]}$$

$$E_{SR2C} = 0,9880 \text{ [MPa]}$$

$$E_{SR3C} = 0,7968 \text{ [MPa]}$$

$$P_{SR1C} = 0,5074 \text{ [MPa.s]}$$

$$P_{SR2C} = 4,4114 \text{ [MPa.s]}$$

$$P_{SR3C} = 57,4715 \text{ [MPa.s]}$$

3. Porovnání viskoelastických parametrů získaných Creep testem a testem Stress relaxation u třech pomocných látek

Při porovnávání výsledků získaných u obou testů se došlo k závěru, že největší elasticitu z uvedených pomocných látek má laktosa, naopak nejvíce plastickou látkou je hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát.

Elasticita stoupala a zároveň plasticita klesala v pořadí hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (Emcompress) – mikrokrystalická celulóza (Avicel 200) – laktosa (Flow Lac 100).

## **7. SOUHRN**

Cílem této práce bylo zjistit viskoelastické parametry jedné z nejpoužívanějších pomocných látek. Testovanou látkou byla laktosa Flow Lac 100. Její viskoelastické vlastnosti se hodnotily pomocí dvou testů. Creep testem a testem Stress relaxation. Plasticita a elasticita jsou důležité vlastnosti lisovaných materiálů. Plastické vlastnosti zajišťují lepší lisovatelnost materiálu, elastické naopak lisovatelnost materiálu zhoršují.

V teoretické části jsem se zabývala energiemi lisování. Elastická a plastická energie se získává ze záznamu síla – dráha, jež znázorňuje průběh lisovacího procesu. Proces lisování můžeme rozdělit na tři části.  $E_1$  značí energii potřebnou na fázi předlisování,  $E_2$  je energie akumulovaná v tabletě,  $E_3$  je energie, jež se z tablety po lisování uvolní.

Creep testem se tablety z laktosy lisovaly do určitého lisovacího tlaku a dále se tlak udržoval konstantní po dobu 180 s. Během této doby se zaznamenávala změna výšky tablety. Touto metodou se získaly tyto parametry elasticity a plasticity:  $E_{CT1C} = 72,1235$  [s],  $E_{CT2C} = 0,0117$  [s],  $P_{CT1C} = 1,0623 \cdot 10^7$  [MPa.s],  $FP_{CTC} = 0,4828$ .

Testem Stress relaxation se tablety lisovaly do určitého lisovacího tlaku a dále se držela konstantní výška tablety po dobu 180 s. Během této doby se zaznamenával pokles síly v tabletě. Touto metodou se získaly tyto parametry elasticity a plasticity:  $E_{SR1C} = 1,7648$  [MPa],  $E_{SR2C} = 0,9880$  [MPa],  $E_{SR3C} = 0,7968$  [MPa],  $P_{SR1C} = 0,5074$  [MPa.s],  $P_{SR2C} = 4,4114$  [MPa.s],  $P_{SR3C} = 57,4715$  [MPa.s].

Součástí práce je také porovnání viskoelastických charakteristik u třech pomocných látek, u laktosy (Flow Lac 100), mikrokrystalické celulosy (Avicel 200) a hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (Emcompress). Při porovnávání výsledků se zjistilo, že největší elasticitu z uvedených pomocných látek má laktosa, naopak nejvíce plastickou látkou je hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Elasticita stoupala a zároveň plasticita klesala v pořadí hydrogenfosforečnan vápenatý (Emcompress) – mikrokrystalická celuloza (Avicel 200) – laktosa (Flow Lac 100).



## ABSTRACT

The aim of this work was to obtain viscoelastic characteristics of one of the most used auxiliary pharmaceutical material. The testing material was lactose Flow Lac 100. Its viscoelastic properties were valued by two tests: Creep test and test Stress relaxation. Plastic properties are necessary to ensure good compressibility of material, whereas elastic properties can make difficulties during a compaction.

In the theoretic part I dealt with energy of a tablet compaction. Elastic and plastic energy is acquired from measurement force – displacement, which represents continuance of a compaction process. The process of compaction can be classify into three parts according to the energy consumption:  $E_1$  is energy needed to prepressing,  $E_2$  is energy used for tablet forming and  $E_3$  means energy released from the tablet after compacting.

Creep test: tablets were compressed to the defined compacting pressure and this pressure was held constant for a period of 180 s. In process of this period changes in height of a tablet was recorded. The decreasing height of the tablet was used for a determination of parameters of plasticity and elasticity:  $E_{CT1C} = 72,1235$  [s],  $E_{CT2C} = 0,0117$  [s],  $P_{CT1C} = 1,0623 \cdot 10^7$  [MPa.s],  $FP_{CTC} = 0,4828$ .

Stress relaxation test: tablets were compressed to the defined compaction pressure and next the height of tablet was kept constant for a period of 180 s. During this period the decrease of a pressure left in a tablet was measured and recorded. Then the parameters of plasticity and elasticity were determined:  $E_{SR1C} = 1,7648$  [MPa],  $E_{SR2C} = 0,9880$  [MPa],  $E_{SR3C} = 0,7968$  [MPa],  $P_{SR1C} = 0,5074$  [MPa.s],  $P_{SR2C} = 4,4114$  [MPa.s],  $P_{SR3C} = 57,4715$  [MPa.s].

One of the outcomes in this work is a comparison of viscoelastic characteristics of three auxiliary materials: lactose (Flow Lac 100), microcrystalline cellulose (Avicel 200) and calcium phosphate dihydrate (Emcompress). Results of the tests say that the most elastic material is lactose and the most plastic material is calcium phosphate dihydrate. Elasticity increases and plasticity decreases in sequence calcium phosphate dihydrate (Emcompress) – microcrystalline cellulose (Avicel 200) – lactose (Flow Lac 100).

## **8. LITERATURA**

- [1] **KIBBE, A. H.:** Handbook of Pharmaceutical Excipients , 3rd Edition. Washington, American Pharmaceutical Association 2000, s. 389 – 395.
- [2] Český lékopis 2002, Praha, Grada Publishing s.r.o. 2002, s. 3124-3126.
- [3] **ŘEHULA, M.:** Tuhé lékové formy. In: Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků. Farmaceutická technologie. Praha, IPVZ 2002, s. 6.
- [4] **ŘEHULA, M.:** Přednášky z farmaceutické technologie pro studenty 4. ročníku. [Přednášky.] Hradec Králové 2004 – Univerzita Karlova. Fakulta farmaceutická.
- [5] **CHALABALA, M. ET AL:** Technologie léků. 2. vyd. Praha, Galén 2001. s. 238-250.
- [6] **GAREKANI, H. A.,FORD, J. L., RUBINSTEIN, M. H.:** Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thin plate – like crystals of paracetamol. Int. J. Pharm., 187, 1999, s.77 – 89.
- [7] **MOHAMMED, H., BRISCOE, B. J., PITT, K. G.:** A study on the conherence of compacted binary composites of microcrystalline celuloze and paracetamol. Eur. J. Pharm. Biopharm., 63, 2006, s. 19 – 25.
- [8] **AKANDE, O. F., RUBINSTEIN, M. H., FORD, J. L., ROWE, P. H.:** Effect of compression speeds on the compaction properties of a 1 :1 paracetamol – microcrystalline celuloze mixture prepared by single compression and by combinations of pre - compression and main – compression. Int. J. Pharm.,157, 1997, s. 127 - 136
- [9] **NOKHODCHI, A., RUBINSTEIN, M. H.,LAHRIB, H., GUYOT, J. C.:** The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen. Int. J. Pharm., 120, 1995, s. 13-20.
- [10] **SIAAN, M., PINTYE- HÓDI, K., ET AL.:** Influence of Avicel PH- 301 on the Compressibility of  $\alpha$ - Methyl dopa and Phenobarbitone in Direct Compression. Drug Dev. Ind. Pharm.,26,2000, s. 1013 – 1018.

- [11] **RAGNASON, G., SJÖGREN, J.:** Force – displacement measurements in tableting. *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 1985, s. 145 - 150
- [12] **NEWTON, J. M., COOK, D. T., HOLLEBON, C. E.:** The strength of tablets of mixed components. *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 1977, s. 247 – 248.
- [13] **ANTIKAINEN, O., YLIRUUSI, J.:** Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force – distance compression profile. *Int. J. Pharm.*, 252, 2003, s. 253 – 261.
- [14] **VACHON, M. G., CHULIA, D.:** The use of energy indices in estimating power compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *Int. J. Pharm.*, 177, 1999, s. 183 – 200.
- [15] **KATIKANENI, P. R., UPADRASHTA, S. M., ET AL.:** Consolidation of ethylcellulose : effect of particle size, press speed, and lubricants. *Int. J. Pharm.*, 117, 1995, s. 13 – 21.
- [16] **HECKEL, R. W.:** Density - pressure relationship in powder compaction, *Trans. Metall. Soc. AIME* 221, 1961, s. 671 – 675.
- [17] **LARHRIB, H., WELLS, J. I.,** Polyethylene glykol and dicalcium phosphate mixtures : effect of tableting pressure. *Int. J. Pharm.*, 159, 1997, s. 75 – 83.
- [18] **LARHRIB, H., WELLS, J. I., RUBINSTEIN, M. H.:** Compressing Polyethylene glycols : The effect of compression pressure and speed. *Int. J. Pharm.*, 147, 1997, s. 199 – 205.
- [19] **BUSIGNIES, V., LECLERC, B., PORION, P., ET AL.:** Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 64, 2006, s. 66 – 74.
- [20] **SUZUKI, T., NAKAGAMI, H.:** Effect of crystallinity of microcrystalline cellulose on the compactability and dissolution of tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 47, 1999, s. 225 – 230.
- [21] **RAHMOUNI, M., LENAERTS, V., MASSUELLE, D., ET AL.:** Influence of Physical Parameters and Lubricants on the Compaction Properties of Granulated and Non – granulated Cross – linked High Amylose Starch. *Chem. Pharm. Bull.*, 50, 2002, s. 1155 – 1162.

- [22] **YORK, P., YOSHINARI, T., FORBES, R., KAWASHIMA, Y.:** The improved compaction properties of mannitol after a moisture – induced polymorphic transition. *Int. J. Pharm.*, 258, 2003, s. 121 – 131.
- [23] **VELASCO, V., MUÑOZ-RUIZ, A., MONEDERO, C., JIMÉNEZ – CASTELLANOS, R.:** Force – displacement parameters of maltodextrins after the addition of lubricants. *Int. J. Pharm.*, 152, 1997, s. 111 – 120.
- [24] **KOLTER, K., FLICK, D.:** Structure and Dry Binding Activity of Different Polymers, Including Kollidon Va 64. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 26, 2000, s. 1159 – 1165.
- [25] **ALTAF, A., HOAG, S. W.:** Deformation of the Stokes B2 Rotary Tablet Press: Quantitation and Influence on Tablet Compaction. *J. Pharm Sci.*, 84, 1995, s. 563 – 573.
- [26] **MUÑOZ-RUIZ, A., VILLAR, T. P., JUSTO, A., VELASCO, V., JIMÉNEZ – CASTELLANOS, R.:** X – ray tablet and raw diffraction as a Method to study compression parameters in a direct compression excipient, *Compril. Int. J. Pharm.*, 144, 1996, s. 147 – 152.
- [27] **MUÑOZ-RUIZ, A., MONEDERO, M. C., VELASCO, M. V., MUÑOZ- MUÑOZ, N., PAYÁN, T., JIMENÉZ-CASTELLANOS, M. R.:** Rheology and compression characteristics of lactose based excipients for direct compression. *Int. J. Pharm.*, 95, 1993, s. 201 – 207.
- [28] Instruction manual for materials testing machines T1-FR050TH.A1K, Zwick GmbH & Co. Ulm 2002.
- [29] **TSARDAKA, K. D., REES, J. E.:** Apparent viscosity of particulate solids determined using Creep analysis. *Powder Technology*, 76, 1993, s. 221 – 224.
- [30] **TSARDAKA, K. D., REES, J. E.:** Plastic deformation and retarded elastic deformation of particulate solids using Creep experiments. *J. Pharm. Pharmacol*, 41, 1989, s. 28P.

- [31] **BONACUCINA, G., CESPI, M., MISICI – FALZI, M., PALMIERI, G. F.:** Mechanical characterization of pharmaceutical solids: A comparison between rheological tests performed under static and dynamic porosity conditions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 67, 2007, s. 277 – 283.
- [32] **HOŘÍNKOVÁ, P.:** Viskoelastické charakteristiky hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu Emcompressu. Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta Hradec Králové, 2008.
- [33] **SKÁLOVÁ, M.:** Viskoelastické charakteristiky mikrokystalické celulosy Avicelu 200. Diplomová práce, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta Hradec Králové, 2008.