

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

katedra farmaceutické technologie

Vliv paracetamolu na parametry rovnice lisování

**Effect of paracetamol on the parameters of
compression equation**

(diplomová práce)

Vypracovala: Lucie Mařanová

Vedoucí práce: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Hradec Králové, 2013

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

V Hradci Králové, 24. 4. 2013

podpis

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za jeho cenné rady a trpělivost při vedení mé diplomové práce. Rovněž bych chtěla poděkovat za vstřícnost a pomoc Mgr. Pavlu Ondřejkovi při získání potřebných informací a podkladů.

ABSTRAKT:

Hodnocení tabletovin s obsahem paracetamolu prostřednictvím parametrů rovnice lisování

Práce se zabývá vlivem paracetamolu na parametry rovnice lisování. Tyto parametry charakterizují lisovací proces v jednotlivých fázích lisování: fázi předlisování, fázi elastické deformace a fázi plastické deformace. Paracetamol byl studován v pěti směsích, kde se vyskytoval v různém poměru s mikrokrystalickou celulózą. U každé směsi se hodnotila sypanost, Carrův index a Hausnerův poměr. Pomocí trojexponenciální rovnice lisování byly pro jednotlivé fáze vypočteny velikosti redukce objemu a_i , velikosti energií E_i a R_i , „poločasy“ lisovacího děje p_{Hi} a rychlostní konstanty $1/t_i$. Výsledky ukázaly špatné tokové vlastnosti tabletoviny a tudíž její nevhodnost pro přímé lisování. Z výsledků práce dále vyplynulo, že se zvyšujícím se množstvím paracetamolu ve směsi roste v závislosti na množství vytlačovaného vzduchu objemová redukce a_1 i rychlost objemové změny $1/t_1$ a v důsledku hladkého povrchu a menšího tření klesá potřebná energie během fáze předlisování. Redukce objemu ve fázi elastické deformace naopak s růstem obsahu paracetamolu klesá v důsledku eliminace intrapartikulárních pórů mikrokrystalické celulózy. Klesají rovněž parametry p_{H2} , E_2 a R_2 . V poslední fázi pak parametry a_3 , E_3 a R_3 stoupají, stejně tak „poločasy“ lisování p_{H3} . Příčinou těchto vyšších hodnot jsou Van den Waalsovy síly, které jsou na rozdíl od silnějších vodíkových vazeb u mikrokrystalické celulózy velmi slabé.

Klíčová slova:

tablety, trojexponenciální rovnice lisování, parametry rovnice lisování, mikrokrystalická celulóza, paracetamol

ABSTRACT:

Evaluation of the tableting mixtures containing the paracetamol by the parameters of the equation of compression

The diploma thesis deals with effect of paracetamol on the parameters of compression equation. These parameters characterize compression process in the individual phases of compression: precompression phase, phase of elastic deformation and phase of plastic deformation. Paracetamol was studied in the five mixtures, where it occurred in different ratio with microcrystalline cellulose. Looseness, Carr's index and Hausner ratio were evaluated for each mixture. The sizes of reductions a_i , sizes of energies E_i and R_i , "half-pressures" p_{Hi} and the velocity constants l/t_i were calculated using three-exponential equation of compression for the individual phases of pressing. The results showed poor flow properties of tableting mixtures and thus its unsuitability for direct compression. The results of the study have revealed that increasing amounts of paracetamol in the mixture increase reduction of volume a_1 and velocity of volume change l/t_1 in dependence on the amount of the extruded air and decrease the required energy due to the smooth surface and less friction during the precompression phase. Reduction of volume a_2 decrease with the increase of content of paracetamol due to elimination of intraparticulate pores of microcrystalline cellulose in the phase of elastic deformation. Parameters p_{H2} , E_2 and R_2 decrease too. In last phase parameters a_3 , E_3 and R_3 are then rising, as well as "half-pressure" p_{H3} . Cause of these higher values are van der Waals forces which are very weak in comparison to stronger hydrogen bonds of the microcrystalline cellulose.

Keywords:

tablets, three-exponential equation of compression, parameters of compression equation, microcrystalline cellulose, paracetamol

OBSAH

1. ÚVOD	8
2. TEORETICKÁ ČÁST	9
2.1. Charakterizace surovin.....	9
2.1.1. Charakterizace mikrokystalické celulózy.....	9
2.1.2. Charakterizace paracetamolu	10
2.2. Hodnocení energií lisovacího procesu pomocí záznamu „síla-dráha“	11
2.2.1. Hodnocení soustavy mikrokystalická celulóza a laktóza	11
2.2.2. Soustava mikrokystalická celulóza, ethylakrylátový kopolymer kyseliny metakrylové	17
2.2.3. Hodnocení soustav z laktózy.....	18
2.2.4. Sorbitol.....	20
2.2.5. Isomalt galen IQ	21
2.2.6. Různé	22
2.2.6.1. Vliv jiných faktorů lisování.....	22
2.3. Hodnocení tabletovin pomocí parametrů rovnic lisování	23
2.3.1. Rovnice lisování	23
2.3.2. Hodnocení parametrů lisovací rovnice u třech typů celulózy.....	24
2.3.3. Hodnocení parametrů lisovací rovnice u mikrokystalické celulózy	25
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	27
3.1. Použité suroviny	27
3.2. Použité přístroje a zařízení	27
3.3. Postup práce.....	28
3.3.1. Příprava tabletovin.....	28
3.3.2. Hodnocení tabletovin.....	29
3.3.3. Příprava tablet	30
3.3.4. Výpočet parametrů rovnic lisování.....	30

3.3.5. Použitá statistická metoda.....	32
4. TABULKY A GRAFY	33
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	33
4.2. Tabulky.....	34
4.3. Grafy	45
4.3.1. Závislost koncentrace plniva na parametrech lisovací rovnice.....	45
4.3.2. Korelace a regrese u parametrů lisovací rovnice.....	62
5. DISKUSE.....	72
5.1. Hodnocení tabletoviny	72
5.2. Vliv složení tabletoviny na parametry rovnice lisování.....	72
5.2.1. Vliv složení tabletoviny na fázi předlisování tabletoviny.....	72
5.2.2. Vliv složení tabletoviny na fázi elastické deformace	73
5.2.3. Vliv složení tabletoviny na fázi plastické deformace	73
6. SHRUTÍ ZÁVĚRU PRÁCE.....	75
7. LITERATURA	76

1. ÚVOD

V praxi jsou nejčastěji využívanou lékovou formou tablety. Jejich výroba lisováním není ale jednoduchý proces. Často dochází k dlouhotrvajícímu zkoušení forem nejrůznějšího složení, než se získá tableta vhodné jakosti. Proto je důležité hledat nové metody, které by objektivně hodnotily lisovací proces. Jednou z těchto metod je právě hodnocení tabletovin na základě parametrů rovnice lisování.

Rovnice lisování popisuje závislost výšky, objemu nebo hustoty tablety na lisovacím tlaku. Celý proces lisování lze rozdělit na tři fáze. První je fáze předlisování, kdy dochází k vytlačování vzduchu a částice se dostávají do přímého kontaktu. Ve fázi plastické deformace se částice stlačují dovnitř, ale tableta se ještě netvoří. Až ve fázi elastické deformace dochází k tvorbě vazeb mezi částicemi a tedy i ke vzniku tablety. Klasická teorie lisování předpokládá, že jednotlivé procesy probíhají postupně za sebou. Nově navržené metody ovšem ukazují, že všechny procesy probíhají souběžně stejnou mírou.

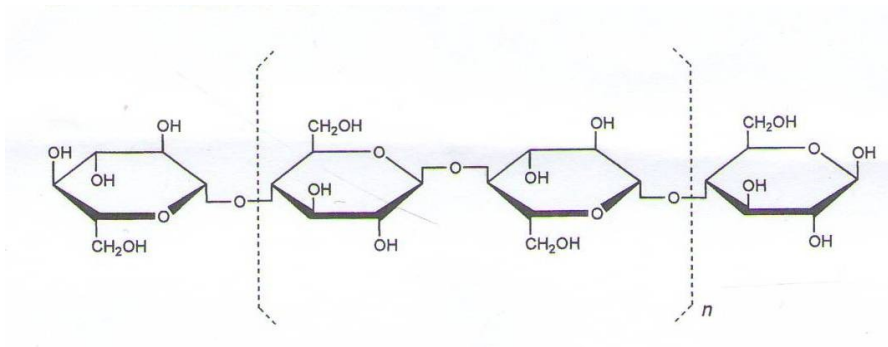
Na toto téma byla již publikována řada studií popisujících vliv parametrů rovnice lisování u nejrůznějších látek. Cílem této práce bylo přispět informacemi o chování paracetamolu během lisování. Parametry získané pomocí nově navržené trojexponenciální rovnice umožňují charakterizovat daný materiál i mechanismus lisovacího procesu použité tabletoviny.

Teoretická část diplomové práce zahrnuje kromě popisu již existujících studií na téma rovnic lisování také výklad odborných článků, které se zabývají energií lisovacího procesu. Jde o profily „síla-dráha“, které sledují závislost lisovací síly na dráze trnu. V praktické části je pak popsána příprava tablet a výpočet jednotlivých parametrů. Poslední část práce je věnována tabulkám s výslednými hodnotami a grafům, které zobrazují závislost koncentrace plniva na jednotlivých parametrech a regresní křivky ve formě lineární i kvadratické závislosti.

2. TEORETICKÁ ČÁST

2.1. Charakterizace surovin

2.1.1. Charakterizace mikrokrystalické celulózy^(1, 2)



Obr.č. 1: Mikrokrystalická celulóza

Mikrokrystalická celulóza je pro své vlastnosti široce používanou látkou ve farmaceutické technologii. Využití nalézá u vlhké granulace, ale význam má hlavně při přímém lisování tablet vzhledem ke své schopnosti zhušťování a tvorby pevných výlisků.

Při výrobě tablet plní zejména funkci pojiva. Mechanismus jejího působení vyplývá z rovnováhy mezi vysokou plasticitou a viskoelasticitou a malou křehkostí. Užitečnost při tabletování spočívá rovněž v jejím použití jako mazadla a rozvolňovadla. Použitá koncentrace mikrokrystalické celulózy se liší v závislosti na funkci, kterou vykonává. Jako pojivo se často používá ve vysoké koncentraci (až 90 %) na rozdíl od využití pro své vlastnosti rozvolňovadla. Tam je to pouhých 5 – 15 %. S úspěchem je rovněž využívána v kosmetice a potravinářství.

Jedná se o čištěnou, částečně depolymerizovanou celulózu, která se vyskytuje ve formě bílého krystalického prášku bez chuti a zápachu složeného z pórovitých částic. Látka je mírně rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného a prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a ve většině organických rozpouštědel.

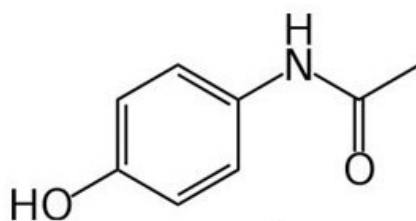
Komerčně dostupná je v různých velikostech částic a různých stupních vlhkosti, od čehož se odvíjí její vlastnosti a použití. Mezi nejznámější typy patří AVICEL PH 101, AVICEL PH 102, AVICEL PH 103 a AVICEL PH 105. Typická střední velikost částic činí 20 – 200 μm . Nejjemnější částice nalezneme u AVICEL PH 105, proto je

tato forma mikrokrystalické celulózy vhodná pro lisování hrubších krystalických látek. Naproti tomu pro AVICEL PH 102 jsou typické větší částice a využití proto nalézá při lisování velmi jemných prachů. Obsah vlhkosti je u většiny typů průměrný (5 %). Zvýšený nebo naopak snížený obsah by vedl k nižší pevnosti výlisků.

Příprava této látky probíhá řízenou hydrolýzou α -celulózy získané z dužiny vláknitých rostlinných materiálů zředěnými roztoky minerálních kyselin. Produkt je následně podroben čištění filtrací a za pomoci vodné suspenze sprejově sušen až do požadovaného stavu široce distribuovaných porézních částic.

Mikrokrystalickou celulózu lze považovat za hygroskopický materiál. V suchém stavu je velmi stálá, proto by měla být skladována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Z hlediska bezpečnosti je netoxická a nedráždivá. Pouze při vysoké spotřebě může navodit laxativní účinek, to je ale při jejím použití jako pomocné látky nepravděpodobné.

2.1.2. Charakterizace paracetamolu ^(3, 4, 5, 6)



Obr.č. 2: Paracetamol ⁽⁷⁾

Paracetamol je léčivou látkou široce využívanou pro své analgetické a antipyretické účinky. Na rozdíl od většiny dalších látek proti bolesti nevykazuje významný protizánětlivý účinek. Mechanismus účinku spočívá v inhibici cyklooxygenázy v hypotalamu v mozku. Je lékem první volby pro snížení horečky a bolestí zejména u dětí do 12 let, ale mohou ho samozřejmě užívat i dospělí, zejména když hrozí nebezpečí projevu nežádoucích účinků při užívání nesteroidních antiflogistik (např. kyselina acetylsalicylová). Používá se ve velké míře při příznacích akutního virového nebo bakteriálního onemocnění a léčbě menších bolestí (např. bolest hlavy, svalů, bolestivá menstruace).

Léčivo má srovnatelný účinek s kyselinou acetylsalicylovou a jinými nesteroidními antiflogistiky, ale výrazně se odlišuje svou daleko větší bezpečností,

i když určitá rizika přesto existují. Při užívání vysokých dávek hrozí poškození jater a ledvin. Může vzniknout jaterní selhání, encefalopatie, kóma až smrt. Ovšem v běžných terapeutických dávkách (500 mg 3 - 4x denně) je výskyt nežádoucích účinků jako např. vyrážka, nauzea nebo bronchospasmus sporadický. Nebezpečí hrozí hlavně při kombinaci s jinými hepatotoxickými léčivy nebo alkoholem.

Paracetamol se na trhu vyskytuje v různých lékových formách. Nejběžnější jsou tablety, které užívají zejména dospělí. Existují ale i čípky nebo suspenze, které jsou typickou lékovou formou používanou u malých dětí, které ještě nejsou schopné spolknout tabletu.

Po perorálním podání se látka dobře absorbuje a za 30 – 60 minut dosahuje maximální plasmatické koncentrace. Účinek by měl trvat až 6 hodin, proto se léčivo podává podle potřeby každých 4 – 6 hodin v dávce 500 mg pro dospělé. U dětí je samozřejmě dávka nižší v závislosti na věku dítěte.

Mezi nejznámější přípravky obsahující dané léčivo patří zejména Paralen[®] a Panadol[®]. Z kombinovaných přípravků obsahujících kromě paracetamolu i jiné složky lze jmenovat např. Acifein[®] nebo Ataralgin[®].

2.2. Hodnocení energií lisovacího procesu pomocí záznamu „síla-dráha“

2.2.1. Hodnocení soustavy mikrokrystalická celulóza a laktóza

Mikrokrystalická celulóza a laktóza jsou látky často používané ve farmaceutické technologii. Jejich lisovatelnost prostřednictvím křivek „síla-dráha“ byla studována v řadě publikovaných prací.

V případě experimentu provedeném autory **Peter Kasaa, Janos Bajdik, Zsolt Zsigmond a Klara Pintye-Hodia** ⁽⁸⁾ bylo cílem zhodnotit a vzájemně porovnat křivky „síla-dráha“ a vypočítané energetické parametry u jednotlivých materiálů a jejich dvousložkových směsí.

Pro experiment byla použita mikrokrystalická celulóza Avicel PH 102 jako suché plnivo, Ludipress skládající se z pevného pojiva (PVP, 3,5%), plniva (alfa-Pharmatose monohydrát, 93%) a rozvolňovadla (PVPP, 3,5%), dále Tablettose (aglomerovaný alfa-monohydrát laktózy) a Pharmatose DCL-11 (sprejově sušený

alfa-monohydrát laktózy). Binární směsi (Avicel PH 102/Ludipress; Avicel PH 102/Tabletose a Avicel PH 102/Pharmatose DCL-11) byly připraveny v poměru 30/70, 40/60, 50/50 a 60/40. Veškeré materiály byly lisovány do tablet pomocí výstředníkového tabletovacího lisu Korsch EK0.

Při porovnání záznamů „síla-dráha“ je patrné, že profil křivky u Avicel PH 102 a Tabletose je normální, tření je poměrně malé, ale hodnota E3 není příliš vysoká stejně jako plasticita. Naopak u látek Ludipress a Pharmatose DCL-11 nemá křivka obvyklý tvar. To je důsledkem tření v matrici v předlisovací fázi. Navzdory vysoké plasticitě lze proto konstatovat, že lisovatelnost těchto materiálu není vhodná.

Záznamy „síla-dráha“ u některých směsí prokázaly, že profily křivek byly normální a podobné. Při porovnávání pak bylo zjištěno, že 30% a 40% Avicel PH 102 nezlepšila lisování Ludipress. Tyto směsi nebyly trvale lisovatelné. Dále údaje ukazují, že E1 je vyšší pro Avicel 102 ve směsi s Ludipress než v případě jiných směsí. To znamená, že vnitročástečkové tření během předlisovací fáze bylo nejvyšší v této směsi. Lisovatelnost směsi Tabletose s 30% 40% nebo 50% Avicel PH 102 byla dobrá, ale další zvýšení množství Avicel PH102 nebylo výhodné (E1 vzrostla a E2 poklesla). V případě Pharmatose DCL-11 byla získána nejlepší data pro směs 1:1. Při zvýšení obsahu Avicel PH 102 hodnota E1 také vzrostla. Pro všechny směsi jsou vidět pouze malé rozdíly v hodnotách E3. Pokud jde o plasticitu, není ve směsích prakticky žádný rozdíl. Ovšem při porovnání faktoru lisovatelnosti je vidět jeho růst s rostoucím množstvím Avicel PH 102.

Dále bylo zjištěno, že v každém poměru zkoumaná Avicel PH 102 zlepšila lisování Tabletose a Pharmatose DCL-11, ale poměr 1:1 byl nejlepší pro dosažení vhodné jakosti tablety. U Ludipress zlepšilo lisovatelnost pouze vysoké množství Avicel PH 102. Tyto výsledky ukazují, že znalost profilu a tvaru křivky, energetických parametrů materiálů a faktoru lisovatelnosti je pro výrobu tablet nezbytná.

Stejně pomocné látky použily ve svém experimentu také **M. G. Vachon a D. Chulia** ⁽⁹⁾. Ti se snažili zjistit, zda znalost energetických koeficientů získaných ze záznamu „síla-dráha“ může umožnit získat kvantitativní předpověď lisovacích vlastností práškových směsí obsahujících stejné složky.

Ke studiu byla použita tentokrát mikrokrytalická celulóza Avicel® PH 101, monohydrát alfa laktózy a z dalších látek pak bezvodý theofylin a cellaktóza 80. Materiály byly v různých poměrech namíchány do dlousložkových směsí a jedné tříložkové směsi. Následně byla změřena pravá a zdánlivá hustota a stanovena plocha

povrchu jak u jednotlivých čistých složek tak i ve směsích. K výrobě výlisků byl použit Lloydův uniaxiální lis s využitím konsolidační buňky. Vzniklý výlisek byl pak vystaven axiální kompresi, dokud nedošlo k jeho prasknutí. Byly vytvořeny křivky „síla-dráha“ a odvozeny energetické parametry.

Z profilů „síla-dráha“ pro čisté složky lze vyvodit, že laktóza vyžaduje relativně krátký čas předtím, než dostatečné seskupení částic umožní působícímu tlaku nahromadit se do práškové vrstvy. Avicel® a bezvodý teofylin vykazují značné snížení objemu během lisování, nicméně Avicel® začíná vybočovat z nulového tlaku dříve než teofylin. Vypadá to, že dlouhé jehlicovité částice blokují omezené rozměry buňky a následné plastické deformace částic. Vzorek celaktózy vykazuje výrazný odklon od profilu laktózy směrem k profilu Avicel®, což znamená, že 25% mikrokystalické celulózy silně ovlivňuje vlastnosti materiálu.

Při analýze energetických dat ve vztahu k procentuálnímu složení hmotnosti a objemu složky bylo zjištěno, že tvar částic jednotlivých složek v binární směsi výrazně ovlivňuje snížení objemu u práškových směsí. Pokud k binárním směsím obsahujících Avicel® přidáme hranaté částice teofylinu nebo laktózy, může dojít k oddálení částic, neboť jehlicovité částice Avicelu® mají přemostovací vlastnosti. Zdánlivý objem Avicelu®, který se nemění ani během tlaku, je odrazem lineárního vztahu, který se vyvíjí v závislosti na využívání lisovací energie a procentuálním objemu složek.

Při studiu pevnosti bylo zjištěno, že nejvíce pevné výlisky jsou získávány pro samotný Avicel®, neboť vazby mezi částicemi se vyskytují i při působení poměrně nízkého lisovacího tlaku. Pevnost výlisků obsahujících monohydrát alfa-laktózy je ovlivněna především obsahem laktózy, která sama o sobě produkuje relativně slabé výlisky. U každé dvousložkové směsi spočívá výsledná pevnost tablety pro určitou směs trvale mezi pevnostmi tablety čistých složek pro všechny použité lisovací tlaky. To ostře kontrastuje se vztahy, které byly pozorovány mezi elastickou energií a složením směsi. Lineární vztah je odhalen, když je odolnost výlisku vztažena k hmotnostním procentům složky v binární směsi. V tomto případě je zřejmé, že celková pevnost výlisku je výsledkem přiměřeně normalizovaného podílu charakteristické mechanické pevnosti každé složky ve směsi. Tvorba vazeb se vyskytuje pouze tehdy, když jsou povrchy částic v kontaktu, proto se větší hmotnost materiálu vztahuje na jednotku objemu při působení lisovacího tlaku a je tak větší pravděpodobnost využití jeho mechanických vlastností v této složené směsi. Pokud odolnost výlisku souvisí

s procentuálním zastoupením objemu složky, pak není lineární vztah vidět. Korelace mezi vynaloženou energií při výrobě tablet a kvalitou pevnosti výsledného výlisku může být usnadněna při využití kohezního parametru pro výlisky. Užitečné informace poskytly také parametry specifická kompresní práce (plocha pod křivkou „síla-dráha“ vztažená na jednotku hmotnosti prášku) a objemová kompresní práce (plocha pod křivkou „síla-dráha“ vztažená na jednotku objemu buňky).

Z experimentu vyplývá, že vztah mezi relativní prací lisování a procentuálním objemovým podílem smíšených složek má prediktivní schopnosti v hodnocení technologického potenciálu při výrobě tablet. Přípravek může být vyhodnocen na vhodnou pevnost a výkon na základě předpokládaných hodnot z podobného děje čistých složek. Tato technika může být tedy použita k diagnostice potenciálního lisování materiálu během hodnocení předlisovací fáze, což umožní urychlení optimalizace tabletovacího procesu.

Podobnou problematikou se zabývaly rovněž **Biljana Govedarica, Ilija Ilić, Rok Šibanc, Rok Dreu a Stane Srčić** ⁽¹⁰⁾, kteří zkoumali možnosti využití mechanických vlastností jednotlivých částic k odhadu lisovatelnosti materiálu během lisování za použití nanoindentace.

Pro experiment byly vybrány materiály s různými mechanickými vlastnostmi: Avicel ® PH 200 a Avicel ® PH 101 (mikrokrystalická celulóza), Pharmatose ® DCL-11 (monohydrát laktózy), laktóza NF 312 (monohydrát laktózy), Galen IQ ® 721 (isomalt), kukuřičný škrob, Bekapress ® (fosforečnan vápenatý bezvodý) a chlorid sodný.

Zobrazení částic bylo provedeno pomocí přístroje SEM. K nanoindentacním experimentům byl použit TTX-NHT nanoindentor a Berkovichovo tělísko. Ze získané křivky „síla-dráha“ se poté vypočítaly hlavní parametry: Youngův modul (E), tvrdost částic (H) a energie elastické a plastické deformace.

Podle výsledků měření má nejmenší tuhost (vyjádřenou hodnotami E) kukuřičný škrob, dále Avicel ® PH 200 a Avicel ® PH 101, Galen IQ ® 721, Pharmatose ® DCL-11, laktóza NF 312, následuje Bekapress ® a nejvyšší tuhost byla naměřena u chloridu sodného. Výsledky ukazují srovnatelné hodnoty E u stejných materiálů (Avicel ® a oba typy laktózy).

Pomocí H hodnot byla hodnocena odolnost vůči plastické deformaci. Jako nejméně odolná látka se ukázal kukuřičný škrob. Následoval chlorid sodný, který měl hodnoty srovnatelné s Avicel ® PH 200 a Avicel ® PH 101. Další v pořadí byl

Galen IQ ® 721, poté Pharmatose ® DCL-11 spolu s Bekapress ® a nevyšší odolnost byla naměřena u Laktózy NF 312. V těchto hodnotách se už stejné materiály liší více než u předchozího parametru.

Energie plastické deformace je větší u plastických materiálů (Avicel ® PH 101, Galen IQ ® 721, Avicel ® PH 200, kukuřičný škrob) v porovnání s převážně křehkými látkami (laktóza NF 312, Bekapress ®, Pharmatose ® DCL-11).

Lisovatelnost pomocných látek byla stanovena pomocí Heckelova a Walkerova modelu. Bylo zjištěno, že tvrdost jednotlivé částice poskytuje přímé informace o plasticitě látky. Výsledky na základě Heckelova modelu ukazují, že nejvíce lisovatelné materiály jsou oba typy Avicel ®. Ty také ukazují nejvyšší Heckelovi koeficienty. Laktóza NF 312 prokázala horší lisovatelnost než Pharmatose ® DCL-11. Kukuřičný škrob a Galen IQ ® 721 prokázaly mírně lepší lisovatelnost než oba typy laktózy, zatímco Bekapress ® byl materiál s nejhorší lisovatelností. Podobné výsledky byly získány rovněž z Wolkerova modelu.

Relativní nárůst tloušťky tablety byl vyjádřen indexem elastické relaxace (ER). Výsledky naznačují, že elastická relaxace závisí z velké části na vnitřních elastických vlastnostech materiálů. Tento index byl nejmenší u chloridu sodného a největší u kukuřičného škrobu.

Ve studii bylo prokázáno, že parametry nanoindentace mohou být využity k určení elasticity a plasticity materiálů a umožní tak odhadnout převládající deformační mechanismus. Energie plastické deformace u jednotlivých částic účinně rozlišuje materiály, kde převládá plastická deformace od materiálů, v nichž má přednost křehký lom. Výsledky potvrzují myšlenku, že jednotlivé mechanické vlastnosti materiálů z velké části předvídají jejich chování během tabletování, což představuje velmi cenný a účinný nástroj k zajištění optimálních lisovacích parametrů.

Mikrokrystalickou celulózu a laktózu si vybraly pro svůj experiment i **Osmo Antikainen a Jouko Yliruusi** ⁽¹¹⁾, kteří se ve své práci zabývali zkoumáním záznamu „síla-dráha“ novou cestou. V experimentu je vyjádřena tendence materiálu k plastické deformaci, fragmentaci a elasticitě jako číselná hodnota, jejíž závislost na lisovacím tlaku poté byla pozorována.

Testovanými materiály byly α -laktóza monohydrát, dva typy mikrokrystalické celulózy (Avicel® PH-101 and PH-200), dále kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý dihydrát (Calipharm®) a stearan hořečnatý jako mazadlo.

Tablety byly vyrobeny pomocí excentrického tabletovače Korsch EK0, jehož konstatntní nastavení během všech fází lisování zajišťuje, že tvar křivky „síla-dráha“ bude určen pouze vlastnostmi materiálů. Odfiltrováním šumu z naměřených dat dráhy byla zvýšena přesnost měření. V experimentu byla nejdříve měřena dráha trnu, což umožnilo určit deformaci tabletovacího lisu, která je závislá na lisovací síle. Poté byla sledována deformace prášků na základě stanovení rozsahu fragmentace a plastického toku, který je určen plastickým faktorem vypočítaným z křivky „síla-dráha“ v blízkosti maximální síly. Materiál je plastický tím více, čím delší je vzdálenost mezi maximálním lisovacím tlakem a maximální dráhou. Pomocí dráhy horního trnu byla ještě stanovena elasticita prášků. Zkoumala se rovněž závislost tlaku na plastickém (PF) a elastickém faktoru (EF).

Bylo zjištěno, že při zvýšení lisovacího tlaku se hodnoty PF exponenciálně snižují a hodnoty EF u dihydrátu fosforečnanu vápenatého a laktózy zvyšují. U mikrokrystalické celulózy a kukuřičného škrobu se hodnoty EF nejprve exponenciálně snižují, až po dosažení minima se začínou s tlakem lineárně zvyšovat. Výsledky dále ukazují, že fosforečnan vápenatý dihydrát je nejméně plastická látka při nízkém lisovacím tlaku. Zbytek testovaných látek vykazuje při nízkých tlacích vysoký PF, ale laktóza se se stoupajícím tlakem rychle mění na křehký materiál. Avicel® PH-101 udržuje svoji plasticitu i u velice vysokých tlaků. Při hodnocení elasticity u mikrokrystalické celulózy a kukuřičného škrobu lze pozorovat nejdříve její pokles a poté zvýšení. Příčinou je pravděpodobně vzduch zachycený uvnitř tablety. Kukuřičný škrob má mnohonásobně vyšší elasticitu než zbytek testovaných materiálů. Hodnoty EF byly nejnižší u tablet z mikrokrystalické celulózy.

Výsledky ukázaly, že bychom byli schopni vidět i malé změny ve tvaru křivky „síla-dráha“ poblíž maxima síly v lisovacím cyklu, a aby bylo možné dynamicky kalibrovat elastickou deformaci excentrického tabletovače při lisování, je nutné změřit dráhu. Číselné hodnoty získané pomocí nové metody popsaly plastické, křehké a elastické vlastnosti testovaných materiálů uspokojivě v širokém měřítku lisovacího tlaku.

2.2.2. Soustava mikrokryalická celulóza, ethylakrylátový kopolymer kyseliny methakrylové

Záznam „síla-dráha“ byl také využit ke sledování mechanických vlastností potažených pelet. **Soravoot Rujivipat a Roland Bodmeier** ⁽¹²⁾ jej použili v experimentu, jehož cílem bylo určit vliv změny vlhkosti při skladování na plastifikaci materiálů (zejména Eudragitu), ve snaze zajistit úspěšné lisování potahovaných pelet.

Pro experiment byly vybrány tyto látky: paracetamol, kyselina acetylsalicylová, mikrokryalická celulóza, ethylakrylátový kopolymer kyseliny methakrylové (1:1) (Eudragit L100-55) a vodná disperze (Eudragit L30D-55), methylmethakrylátový kopolymer kyseliny methakrylové (1:2) (Eudragit S100), dále hydroxypropylmethylcelulóza acetát sukcinát (AQOAT AS-MF), celulóza acetát ftalát, hydroxypropylmethylcelulóza, polyethylenglykol 4000, propylenglykol, triethylcitrát a stearan hořčnatý.

Byly připraveny tenké filmy a vyrobeny potažené pelety, které byly poté skladovány jeden měsíc při relativní vlhkosti 0 % a 84 %. Jejich mechanické vlastnosti byly zjištěny na základě křivek „síla-dráha“, které byly zaznamenávány až do prasknutí filmu.

Při srovnání jednotlivých látek lze pozorovat, že nejvíce se zlepšily vlastnosti Eudragitu L100-55, zatímco vlastnosti dalších polymerů ukázaly jen malé změny po skladování při vyšší vlhkosti.

Z grafů popisujících vliv vlhkosti a triethylacetátu na tvar křivky vyplývá, že zvýšený obsah vlhkosti vede k plastifikaci, tedy ke změně materiálu z křehkého na pružnější, zatímco obsah triethylcitrátu k výrazným změnám nepřispívá. V práci byl sledován ještě vliv doby skladování a relativní vlhkosti na profily „síla-dráha“ u pelet potažených Eudragitem. Drtící síla a vzdálenost potřebná k rozdrčení se zvýšily pouze nepatrně po skladování při relativní vlhkosti 52 až 75 % v porovnání s uložením pelet při relativní vlhkosti 84 %, kde je síla a vzdálenost před drcením zvýšená významně.

Z výsledků vyplývá, že takto potažené pelety mají lepší lisovatelnost při jejich skladování při vyšší teplotě (84 %). Vlhkostní plastifikace je tedy vysoce efektivním nástrojem k tomu, aby bylo lisování pelet s povrchovou úpravou z křehkého Eudragitu úspěšné.

2.2.3. Hodnocení soustav z laktózy

Následující dva experimenty srovnávají energetický profil lisování, pevnost vylisovaných tablet a dobu rozpadu u nejrůznějších druhů laktózy.

Autorem první studie, která porovnává energetický profil lisování u dvou přímo lisovatelných laktóz v kombinaci s různou koncentrací stearanu hořečnatého a mikrokrystalické celulózy, jsou **Jitka Mužíková, Marie Neprašová a Hynek Faschingbauer**⁽¹³⁾.

Materiály použité v experimentu zahrnují: granulovaný monohydrát α -laktózy SuperTab® 30GR, anhydrát β -laktózy SuperTab® 22AN, mikrokrystalické celulózy Avicel® PH-112 a Microcel® MC-200 a jako mazadlo stearan hořečnatý. Smísením jednotlivých látek v různých poměrech bylo připraveno 10 směsí, které byly lisovány na testovacím zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. S využitím počítačového programu testXpert V 9.01 byly zaznamenány křivky „síla-dráha“ a vyhodnoceny energetické parametry E1, E2, E3, celková energie a plasticita.

Studie kromě energetického profilu sleduje zároveň dobu rozpadu a pevnost vylisovaných tablet. Při hodnocení pevnosti tablet bylo zjištěno, že přidavkem mazadla se neprojeví žádný statisticky významný rozdíl u obou typů laktóz. Ve směsích s mikrokrystalickou celulózou dochází k navýšení pevnosti, ale při současné kombinaci se stearem hořečnatým pevnost klesá z důvodu plastické deformace mikrokrystalické celulózy během lisování.

Doba rozpadu byla zjištěna výrazně delší u tablet ze SuperTabu 22AN. Přídavek mikrokrystalické celulózy způsobil její zkrácení, stearan hořečnatý naopak prodloužení, hlavně v případě SuperTabu 22AN.

Z výsledků energetického průběhu lisování vyplynula skutečnost, že celková energie byla vždy vyšší u tablet obsahujících SuperTab 30GR, což bylo způsobeno zejména vyššími hodnotami E1. Po přidavku mazadla dosáhly oba parametry nižších hodnot. Hodnoty E2 byly rovněž vyšší v případě SuperTab 30GR, zatímco v hodnotách E3 už nebyl pozorován významnější rozdíl u obou laktóz. Plasticita nabyla vyšších hodnot ve směsích s mikrokrystalickou celulózou a v případě SuperTabu 30GR v kombinaci se stearem.

Další práce tentokrát autorů **Jitky Mužíkové a Kateřiny Holubové**⁽¹⁴⁾ se zabývá studiem nejnovějších suchých pojiv na bázi laktózy. Opět sleduje energetický profil lisování, pevnost a dobu rozpadu v závislosti na lisovací síle. Cílem bylo rovněž

porovnat tyto parametry s fyzikálními směsmi příslušných laktóz s využitím čtyř různých mazadel v jedné koncentraci.

Mezi použité suroviny patří pojiva na bázi laktózy LubriTose™ SD a LubriTose™ AN, dále sprejově sušená laktóza SuperTab® 11SD a anhydrát β -laktózy SuperTab® 21AN. Funkci mazadel zde plnil glycerol monostearát, stearan hořečnatý, Poloxamer 407 (Lutrol® micro 127) a stearyl fumarát sodný (Lubripharm™ SSF). Bylo připraveno celkem 10 tabletovin, které se lisovaly do tablet na tabletovacím zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Pomocí počítačového programu testXpert V 9.01 byly zaznamenány profily „síla-dráha“ a vyhodnocena energetická bilance lisování.

Výsledky pevnosti tablet ukazují, že pevnější tablety poskytla LubriTose™ AN. Zároveň je vidět, že pevnost roste s lisovací silou. Při porovnání jednotlivých suchých pojiv s příslušnými fyzikálními směsmi je vidět, že SuperTab® 11SD dosahuje nižší pevnosti než LubriTose™ SD. Příčinou je povrchový film mazadla vytvořený na částicích během mísení, který snižuje pevnost zejména u plasticky deformovatelných látek. To potvrzuje i vyšší hodnota plasticity u směsi se sprejově sušenou laktózou. Hodnoty pevnosti u směsi anhydrátu β -laktózy jsou nejvyšší při kombinaci s Poloxamerem 407. Hodnocena byla také doba rozpadu, která roste s lisovací silou. Vyšší byla pozorována u látky LubriTose™ AN.

Z energetického profilu je patrné, že celková energie i plasticita je vyšší u LubriTose™ SD a u fyzikálních směsí sprejově sušené laktózy s mazadly hlavně v důsledku vysokých hodnot E1 a E2. Z výsledků dále vyplývá, že všechny složky energie kromě E3 jsou u obou suchých pojiv vyšší než hodnoty energie u příslušných směsí s mazadly.

Laktózu jako materiál pro svůj experiment si vybrali rovněž **C.-Y. Wu, B. C. Hancock, A. Mills, A. C. Bentham, S. M. Best a J. A. Elliott** ⁽¹⁵⁾. Cílem jejich studie bylo zjistit vliv různých parametrů na často se vyskytující problém v procesu tabletování – víčkování. V práci je rozlišena experimentální část a číselná analýza.

V první části byly provedeny dva druhy pokusu. Nejdříve se jednalo o kalibrační zkoušky v instrumentované válcovité matici se snímačem napětí a následovala vizualizace modelů pomocí X-Mikrotomografie (X-ray Microtomography).

Při numerické analýze byly využity různé přístupy. Ty zahrnovali používání mazadel pro snížení tření v matici, uplatnění rozdílných prostředků kinematiky (rychlost lisování a profily lisování), zvýšení minimální tloušťky (nebo snížení

maximálního tlaku lisování) a použití trnů se zakřiveným povrchem pro tvorbu konvexních tablet. Byly vyneseny a následně zhodnoceny křivky „síla-dráha“ pro všechny tyto přístupy.

Při využití dvou různých koeficientů tření v matrici se dalo z křivek „síla-dráha“ vyčíst, že síly vyvinuté během lisování jsou mírně vyšší při vyšším tření v matrici. Během fáze elastické deformace pro různé tření nebyl v těchto křivkách nalezen žádný významný rozdíl. Křivky „síla-dráha“ zaznamenané během lisování při dvou různých rychlostech jsou téměř k nerozeznání. Stejný typ křivky, tentokrát při třech různých minimálních tloušťkách ukazuje stejnou celkovou trajektorii pro všechny tloušťky, ale maximální kompresní síla se zvyšuje se snižující se minimální tloušťkou tablety. Porovnávaly se rovněž křivky „síla-dráha“ při lisování tablet pouze nárazem horního trnu a při lisování z obou stran. Bylo zjištěno, že při oboustranném lisování byly křivky získané z horního i dolního trnu identické. Kromě toho je zajímavé, že maximální lisovací síly jsou stejné jak pro lisování z obou stran, tak i z jedné strany. Nakonec byla sledována i příprava konvexních tablet za použití trnu se zakřiveným povrchem.

Z výsledků vyplynulo, že žádná ze zkoumaných metod nebyla dostatečně efektivní, aby zabránila víčkování. Kombinace experimentálních a číselných studií ukázala, že víčkování proběhne během fáze elastické deformace a že příčinou vzniku zkoumaného problému jsou intenzivní smykové pásy vzniklé v této fázi.

2.2.4. Sorbitol

Další látkou, jejíž lisovací proces byl studován, je sorbitol. V práci **J. Mužíkové a E. Zemanové** ⁽¹⁶⁾ jsou porovnávány energetické parametry a vlastnosti tablet u dvou typů přímo lisovatelného sorbitolu Sorbitab™ SD 250 a Sorbitab™ SD 500. Mezi použitá mazadla patřily Pruv® (stearyl fumarát sodný) a stearan hořečnatý a z léčivých látek byly zkoumány kyselina acetylsalicylová a kyselina askorbová.

Kombinací těchto látek bylo sestaveno 18 směsí zahrnující suchá pojiva bez mazadel, s mazadly (ve 2 různých koncentracích) a směsi s účinnými látkami. Směsi byly slisovány do tablet a pro 10 tablet z každé směsi byla zaznamenána křivka „síla-dráha“ za použití počítačového programu testXpert V 9.01. Lisovací proces byl zhodnocen prostřednictvím porovnávání energie spotřebované na tření (E1), energie akumulované tabletou v průběhu lisování (E2) a energie uvolněné během dekomprese (E3). Experiment se rovněž zabýval měřením pevnosti v tahu tablet při třech různých

lisovacích silách, které bylo prováděno na Schleunigerově přístroji a také dobou rozpadu tablet.

Z grafů, které znázorňují závislost pevnosti v tahu na lisovací síle vyplývá pro oba typy sorbitolu, že pevnost výlisků se zvyšuje s lisovací silou a přidavek mazadla v nižší koncentraci zvyšuje výslednou pevnost více než jeho vyšší koncentrace. Z hodnot doby rozpadu tablet je vidět velký zásah mazadel, jejichž hydrofobní charakter způsobuje prodloužení doby rozpadu. Výsledky pro účinné látky ukazují vyšší pevnost a delší dobu rozpadu u tablet obsahující kyselinu acetylsalicylovou. Dále lze vyčíst, že tablety obsahující Sorbitab SD 500 jsou méně pevné a mají delší dobu rozpadu než u výlisky s obsahem Sorbitabu SD 250.

Při hodnocení energetických parametrů můžeme vidět, že hodnoty celkové energie se přidavkem mazadel snížily a vyšších čísel dosahují u látky Sorbitab SD 500. Stejně tak u parametru E1 a E2. Pouze u E3 není výrazný rozdíl mezi oběma typy sorbitolu. Navíc hodnoty směsí s mazadly se na rozdíl od předchozích složek energií nepatrně zvýšily. V rámci srovnání účinných látek se vyšší celková energie lisování nachází v tabletách s kyselinou acetylsalicylovou.

Srovnání obou typů přímo lisovatelného sorbitolu vyústilo v závěr, že použití Sorbitabu SD 500 negativně ovlivňuje velký vliv mazadel na pevnost výlisků na rozdíl od Sorbitabu SD 250. Navíc je zde i významnější prodloužení doby rozpadu tablet také způsobené mazadly. Energetická analýza ukazuje, že celková energie potřebná pro lisování je vyšší v případě Sorbitabu SD 500 v důsledku vyšší energie spotřebované na tření a energie akumulované tabletou.

2.2.5. Isomalt galen IQ

Autorem další studie, která porovnává lisovatelnost dvou přímo lisovatelných isomaltů na základě energetického hodnocení lisovacího procesu pomocí záznamu „sila-draha“, je **Jitka Mužíková a Veronika Pavlasová** ⁽¹⁷⁾.

Pro experiment byly použity aglomerované isomalty galen IQTM 720 (1-O- α -D-glukopyranosyl-D-mannitol dihydrát a 6-O- α -D-glukopyranosyl-D-sorbitol v poměru 1: 1) a galen IQTM 721 (1-O- α -D-glukopyranosyl-D-mannitol dihydrát a 6-O- α -D-glukopyranosyl-D-sorbitol v poměru 1: 3). Dále pak Pruv® (stearyl fumarát sodný), stearan hořečnatý, kyselina askorbová a kyselina acetylsalicylová.

Z těchto materiálů bylo kombinací připraveno celkem 18 směsí, od suchých pojiv bez mazadel po směsi s mazadly a směsi s účinnými látkami. Lisování do tablet bylo provedeno při lisovací síle 10 kN. Pomocí počítačového programu testXpert V 9.01 byla vynesena křivka „síla-dráha“ a vyhodnocena energie na tření (E1), energie akumulovaná tabletou (E2), energie dekomprese (E3), energie lisování a plasticita.

Z výsledků lze vyčíst, že E1 i E2 je nižší v případě látky galen IQ 720. Hodnoty těchto složek energie jsou nepatrně sníženy přidavkem mazadla. V případě E2 zejména u látky galenIQ 721. U látky galen IQ 720 dojde ke snížení pouze přidavkem 1 % Pruvu. V případě E3 nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly v hodnotách čistých suchých pojiv a směsí s 0,5 % a 1 % stearanu hořečnatého. V případě směsí s 0,5 % a 1 % Pruvu byly vyšší hodnoty u látky galen IQ 721. Hodnoty této energie jsou nejnižší, u energie tření naopak nejvyšší. Energie lisování i plasticita je vyšší v případě látky galen IQ 721. Mazadla obě hodnoty opět většinou snižují.

U obou účinných látek byla nalezena vyšší hodnota E1 pro galen IQ 721, kde navíc není žádný rozdíl v použitém mazadlu. Z hlediska účinné látky zde vyhrály tablety obsahující kyselinu acetylsalicylovou. Výrazně nižší hodnoty E2 byly u tabletovacího materiálu obsahující isomalt galen IQ 720 a v případě směsí obsahujících kyselinu acetylsalicylovou, které jsou lépe lisovatelné. Rozdíl v typu mazadla je více zřetelný u kyseliny askorbové. Hodnoty E2 jsou vždy vyšší s 1 % stearanu hořečnatého a hodnoty E3 zase v případě tablet s kyselinou acetylsalicylovou. Hodnota celkové energie lisování (E2 + E3) je vyšší v případě obou účinných látek pro galen IQ 721, zatímco plasticita je opět vyšší u látky galen IQ 721 při použití obou účinných látek.

Z výsledků práce vyplývá, že v důsledku nižších hodnot energie na tření a na lisování u látky galen IQ 720, bude tento isomalt lépe lisovatelný než galen IQ 721.

2.2.6. Různé

2.2.6.1. Vliv jiných faktorů lisování

A. Mehrotra, B. Chaudhuri, A. Faqih, M. S. Tomassone a F. J. Muzzio ⁽¹⁸⁾ ve své práci za pomoci křivek „síla-dráha“ sledovali, jaký vliv má koheze (soudržnost) a rychlost lisování na výsledek lisovacího procesu u monodisperzních a polydisperzních systémů.

K simulaci plnění matrice, lisování a polisovací soudržnosti zrnitého systému v uzavřené válcové matici byl použit trojrozměrný model DEM. Měřítkem soudržnosti je tzv. vazebné číslo (K). Jeho hodnoty byly prozkoumány od 0 (volně tekoucí materiál) až k 75 (soudržné materiály). Čas potřebný k vyplnění 2000 částicemi byl vypočten pro různé úrovně soudržnosti. Pro každé vazebné číslo (K) byly provedeny čtyři simulace při různých počátečních podmínkách. Bylo zjištěno, že doba potřebná k vyplnění matrice je u kohezních materiálů delší, což může být potenciální příčinou variability hmotnosti tablet.

Proces lisování byl studován na základě vynesných křivek „síla-dráha“, které byly získány měřením síly horního trnu a odpovídající dráhy v matici. Bylo prokázáno, že rozdíl v oblastech křivky lisovací a polisovací fáze představuje čistou práci provedenou v průběhu tabletování. Tato oblast koreluje s plasticitou materiálu. Čím vyšší oblast, tím větší plastická deformace.

Při sledování vlastností monodisperzního systému bylo pomocí křivky znázorňující účinek mezičásticové soudržnosti na lisovací proces při dvou různých rychlostech zjištěno, že mnohem více energie je potřeba na lisování kohezních materiálů ve srovnání s volně tekoucími materiály. Při sledování vlivu rychlosti lisování na různé úrovně soudržnosti se prokázalo, že síla potřebná k dosažení stejné požadované hustoty je v případě vyšší rychlosti lisování.

Ze studia polydisperzního systému vyplynulo, že práce vykonaná při lisování stejně jako deformace částic je větší pro systém monodisperzní ve srovnání s polydisperzním. Vynesné křivky „síla-dráha“ ukazují, že vliv soudržnosti a rychlosti lisování souhlasí se systémem monodisperzním.

2.3. Hodnocení tabletovin pomocí parametrů rovnic lisování

2.3.1. Rovnice lisování ⁽¹⁹⁾

Rovnice lisování patří spolu s hodnocením viskoelastických vlastností mezi metody, které se snaží pomocí vhodných parametrů charakterizovat lisovací proces a přispět tak k ekonomičtějšímu vývoji nových léčivých přípravků ve formě tablet. Tyto rovnice sledují závislost výšky, objemu nebo hustoty sloupce materiálu na lisovacím tlaku. Kromě studia mechanismu procesu lisování tablet umožňují také charakterizaci lisovaného materiálu. Mezi nejstarší empirické lisovací rovnice patří rovnice podle

Walkera. Nejvíce používaná je ovšem podobná Heckelova rovnice. Ještě více informací přináší pak dvouexponenciální rovnice podle Coopera a Eatona, která byla ale vytvořena pro keramické materiály. Pro farmaceutické látky byla proto vyvinuta rovnice další – trojexponenciální:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{p_1}p} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{p_2}p} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{p_3}p} + \frac{V_\infty}{V_0}$$

Hodnota V v této rovnici představuje objem tabletoviny při určitém lisovacím tlaku. Parametr V_0 je pak objem volně nasypané tabletoviny bez působení tlaku a V_∞ představuje objem výlisku při nekonečně vysokém tlaku. Redukce interpartikulárních pórů je vyjádřena hodnotou A_1 , redukce intrapartikulárních pórů hodnotou A_2 a redukce tuhé látky bez pórů parametrem A_3 . Hodnoty $1/p_1$, $1/p_2$ a $1/p_3$ se označují jako rychlostní konstanty příslušných redukcí objemů. Z nich je poté možné vypočítat pro jednotlivé fáze lisovacího procesu tzv. „poločasy lisování“ p_{Hi} , které umožňují lepší charakteristiku materiálů. Největší význam má tento parametr ve fázi redukce tuhé fáze, kde přímo charakterizuje lisovatelnost látky. Lisovatelnost je tím lepší, čím je hodnota p_{H3} nižší. Ze získaných parametrů lze rovněž vypočítat hodnoty energie potřebné ke stlačení daného objemu E_i a energetické podíly jednotlivých procesů lisování R_i .

2.3.2. Hodnocení parametrů lisovací rovnice u třech typů celulózy ⁽¹⁹⁾

Využití této nové rovnice je zkoumáno v práci autorů **Tomáš Rysl, Milan Řehula, Roman Adámek a Petr Klemra**, kteří zde sledovali proces lisování u třech plniv.

Jednalo se o mikrokrytalickou celulózu Avicel PH 102, práškovou celulózu Vitacel A 300 a hydroxypropylmethylcelulózu Hydromellose E3. Nejdříve byla síťovou analýzou zjištěna velikost částic a na přístroji SVM 102 získány hodnoty sypaných hustot, Carrova indexu a Hausnerova poměru. Následně byly vylisovány tablety v přístroji pro zkoušení pevnosti materiálů v tahu a tlaku TI-FRO 50 a pomocí dané exponenciální rovnice pak v programu Origin v 7.5 vypočteny parametry rovnice lisování.

Z výsledků je patrné, že největší velikost částic i nejvyšší setřesnou hustotu nalezneme u práškové celulózy. Tokové vlastnosti použitých plniv se na základě získaných hodnot Carrova indexu a Hausnerova poměru ukázaly jako přiměřené až průměrné.

Hodnocení lisovacího procesu bylo provedeno u všech tří fází: fáze redukce interpartikulárních pórů, redukce intrapartikulárních pórů a redukce tuhé látky bez pórů.

Podíl mezičásticových pórů charakterizuje parametr A_{r1} , který se zvyšuje s rostoucí velikostí částic. Proto má nejvyšší hodnotu u práškové celulózy. Naopak parametr E_1 , který vyjadřuje energii potřebnou ke stlačení objemu v této fázi, je u tohoto materiálu nejmenší. Hodnoty „poločasu lisování“ dané parametrem P_{H1} i relativní energetické podíly tohoto procesu vyjádřené hodnotou R_1 jsou velmi nízké.

Při hodnocení redukce pórů uvnitř částic vyplynulo, že nejvyšší obsah těchto pórů najdeme u mikrokrytalické celulózy a naopak nejméně u práškové celulózy. Spotřebovaná energie byla opět nejmenší u práškové celulózy stejně jako parametry R_2 a P_{H2} . Parametr R_2 se zvyšuje s rostoucím množstvím intrapartikulárních pórů.

V poslední fázi lisování, kde je hodnocena redukce tuhé fáze, už lze pozorovat i vliv hydroxypropylmethylcelulózy, která má ze všech materiálů nejvyšší hodnoty u parametrů A_{r3} , E_3 i P_{H3} . Nejnižší hodnoty u všech sledovaných parametrů byly nalezeny u mikrokrytalické celulózy.

Ze srovnání výsledných hodnot vyplynula jako nejvhodnější materiál pro přímé lisování mikrokrytalická celulóza v důsledku nejvyššího obsahu intrapartikulárních pórů, nejnižších hodnot E_3 i R_3 a nejnižšího „poločasu lisování“ P_{H3} . Příčinou je tvorba vodíkových vazeb mezi molekulami, která je zejména u hydroxypropylmethylcelulózy omezená. V práci se zjistilo, že chemická struktura plniva má velký vliv na lisovací proces, především ve fázi plastické deformace.

2.3.3. Hodnocení parametrů lisovací rovnice u mikrokrytalické celulózy ⁽²⁰⁾

Problematika trojexponenciální rovnice lisování je rozebírána rovněž ve studii zabývající se vlivem některých parametrů této rovnice na jednotlivé druhy mikrokrytalické celulózy.

Autoři práce **Milan Řehula a Tomáš Rysl** zkoumali čtyři mikrokrytalické celulózy Avicel PH 102, PH 103, PH 105 a PH 301. Tablety z těchto pomocných látek

byly lisovány na stejném přístroji jako v přecházejícím experimentu. Z každého materiálu se vyhodnotilo 20 tablet. Pomocí programu OriginPro7,5 byly vypočteny parametry A_{1-3} a y_0 , jejichž součet představuje celkový objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku. Pro lepší srovnání jednotlivých pomocných látek byl součet A_1 , A_2 a A_3 převeden na hodnotu 1,0. Tím se získaly parametry A_{R1} , A_{R2} a A_{R3} . Na základě hodnot t_1 , t_2 , a t_3 popisujících rychlost objemové změny jednotlivých fází bylo možné vypočítat „poločasy lisování“ P_{H1} , P_{H2} , P_{H3} . Mezi poslední parametry vypočtené podle příslušných rovnic patří energie spotřebované příslušnými fázemi lisovacího procesu E_{A1} , E_{A2} a E_{A3} .

Při hodnocení výsledných parametrů můžeme vidět, že Avicel PH 103, PH 105 mají při srovnání s Avicel PH 102 přibližně stejnou hustotu, ale liší se v průměrné velikosti částic, která má velký vliv na jednotlivé parametry. Redukce interpartikulárních pórů daná parametrem A_{R1} je u těchto tří látek přibližně stejná. Redukce intrapartikulárních pórů A_{R2} a také energie E_A ve všech fázích lisování se s rostoucí velikostí částic zvyšuje, redukce tuhé látky bez pórů A_{R3} zase naopak ve stejný čas snižuje. Při porovnávání „poločasu lisování“ P_H můžeme vidět, že v první fázi lisování jsou hodnoty pro všechny mikrokrystalické celulózy srovnatelné, ale v obou následujících fázích se zvyšují s klesající velikostí částic. Mikrokrystalická celulóza Avicel PH 301 se liší od Avicel PH 102 podstatně vyšší hustotou. Má nižší hodnoty redukce interpartikulárních i intrapartikulárních pórů zřejmě díky velikosti částic. Na druhé straně, redukce tuhé látky bez pórů je vyšší, způsobená pravděpodobně vyšší hustotou. Hodnoty energií jsou zde nižší, poločasy naopak vyšší než u Avicel PH 102.

Z výsledků vyplývá, že hodnoty parametrů jsou výrazným odrazem velikosti částic jednotlivých mikrokrystalických celulóz. Jako nejlépe lisovatelný materiál byla v této studii vyhodnocena Avicel PH 102 z důvodu nejnižší hodnoty P_H v poslední fázi lisování.

3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

3.1. Použité suroviny

Mikrokrytalická celulóza – Avicel® PH 102

Výrobce: J. Rettenmaier & Söhne GmbH + CO, Německo

Šarže: 370212

Paracetamol

Výrobce: Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Česká Republika

Šarže: 061119555

3.2. Použité přístroje a zařízení

Navážovací váhy – Kern 440-45N

Výrobce: Kern & Sohn GmbH, Německo

Pohonná jednotka – Erweka AR 401

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Mísící krychle – Erweka KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Zařízení na zjišťování setřesných objemů – Erweka ZT 301

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Analytické váhy – HR-120

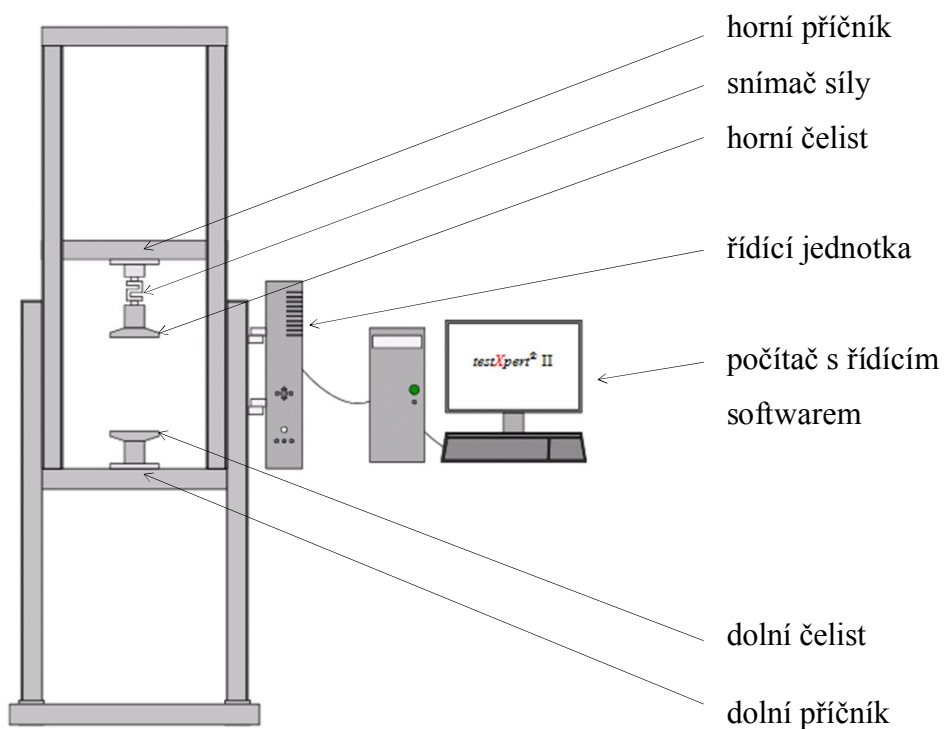
Výrobce: A&D Company, Japonsko

Lisovací přípravek – Adamus HT

Výrobce: Machine factory group, Polsko

Trhací lis – Zwick/Roell T1-FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH, Německo



Obr. č. 3: Přístroj pro lisování a drcení tablet

TestXpert v 9.01; Zwick/Roell – ovládací program trhacího lisu poskytující základní data, která popisují průběh lisovacího procesu

Origin v 7.5; Originlab Corporation – program pro výpočet parametrů lisovací rovnice

QC Expert v 3.3; TriloByte Statistical Software – matematický a statistický program

3.3. Postup práce

3.3.1. Příprava tabletovin

Bylo připraveno 5 tabletovacích směsí o celkové hmotnosti 100 g, které obsahovaly mikrokrytalickou celulózu (MCC) a paracetamol (PAR) v následujících poměrech:

MCC 100 g + PAR 0 g

MCC 75 g + PAR 25 g

MCC 50 g + PAR 50 g

MCC 25 g + PAR 75 g

MCC 0 g + PAR 100 g

Pro zajištění co nejvyšší homogenity byly všechny směsi podrobeny míchání v mísící krychli Erweka po dobu 5 minut při 110 otáčkách/min.

3.3.2. Hodnocení tabletoviny

U každé ze směsí byla měřena sypnost, sypný a setřesný objem a vypočítány hodnoty indexu stlačitelnosti, Hausnerova poměru a míry setřesení.

Sypnost byla měřena na přístroji pro stanovení sypnosti, který umožňuje určit hmotnost prášku, která vyteče otvorem za určitý čas. U každé směsi se provedlo 10 měření při nastavení doby sypání na 3 s. Ze získaných hodnot se spočítala průměrná hmotnost odsypané dávky pro každou z pěti tabletovin.

Poté byl stanovován sypný a setřesný objem, který představuje zdánlivý objem před a po setřesení. Hodnota sypného objemu se získala odečtením z odměrného válce, kam byl předtím volně nasypán vzorek testované směsi. Pomocí zařízení na zjišťování setřesných objemů Erweka ZT 301 se zjistily rovněž setřesné objemy. Pro každou směs byly provedeny tři měření a vypočítán průměr.

Ze získaných hodnot byl následně vypočten Carrův index ⁽²¹⁾ podle vzorce (1) a Hausnerův poměr ⁽²¹⁾ podle vzorce (2).

$$CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_f} \quad (1)$$

$$HP = \frac{V_0}{V_f} \quad (2)$$

Kde CI je Carrův index, HP Hausnerův poměr, V_0 představuje hodnotu sypného objemu a V_f hodnotu setřesného objemu.

Rovněž se vypočítala míra setřesení ⁽²¹⁾ podle vzorce (3).

$$\text{Míra setřesení} = V_{10} - V_{500} \quad (3)$$

Setřesné objemy V_{10} a V_{500} označují objem tabletoviny po 10 a 500 sklepnutí.

3.3.3. Příprava tablet

Tablety byly lisovány na tabletovacím zařízení Zwick/Roell T1-FRO 50 s využitím lisovacího přípravku Adamus HT. Dolní lisovací trn tohoto přípravku se nejdříve zasunul do kovové matrice a pevně zafixoval zajišťovacím zařízením. Následně se do něj kvantitativně převedl předem navážený vzorek o hmotnosti 0,5000 g a lehce se sklepnul. Po zasunutí horního lisovacího trnu se lisovací přípravek vložil mezi čelisti tabletovacího lisu.

Nastavení stroje při lisování bylo následující: vzdálenost čelistí 13 mm, rychlost cyklů 0,5 mm/s, standardní síla při zatížení 42 000 N, standardní síla při odlehčení 2 N.

Lisování probíhalo při padesáti lisovacích silách: 2, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1 000, 1 500, 2 000, 2 500, 3 000, 3 500, 4 000, 4 500, 5 000, 5 500, 6 000, 6 500, 7 000, 7 500, 8 000, 8 500, 9 000, 9 500, 10 000, 11 000, 12 000, 13 000, 14 000, 15 000, 16 000, 17 000, 18 000, 19 000, 20 000, 22 000, 24 000, 26 000, 28 000, 30 000, 32 000, 34 000, 36 000, 38 000 a 40 000 N.

Zařízení Zwick/Roell T1-FRO 50 bylo uvedeno do chodu stlačením tlačítka START v programu TestXpert v 9.01. Horní čelist se začala pohybovat směrem dolů a tlačila na horní lisovací trn. Po vylisování tablety se automaticky vrátila do výchozí pozice. Z lisovacího přípravku byla následně vyjmuta tableta o hmotnosti 500 mg a průměru 13 mm. Tímto způsobem bylo připraveno 20 tablet z každé směsi.

3.3.4. Výpočet parametrů rovnice lisování

Lisovací proces se hodnotil pomocí parametrů rovnice lisování. Pro jejich výpočet byla použita trojparametrická exponenciální rovnice (4), která popisuje závislost objemové redukce na lisovacím tlaku.

$$\frac{V}{V_0} = a_1 \cdot e^{-\frac{1}{t_1}p} + a_2 \cdot e^{-\frac{1}{t_2}p} + a_3 \cdot e^{-\frac{1}{t_3}p} + y_0 \quad (4)$$

Objemová redukce V/V_0 vyjadřuje poměr objemu při tlaku p k počátečnímu objemu. Parametry a_1 , a_2 , a_3 představují teoretickou maximální objemovou redukci způsobenou změnami v jednotlivých fázích lisování, tedy přeskupováním částic, elastickými deformacemi částic a plastickými deformacemi. Rychlost objemové změny příslušné fáze je pak popsána rychlostními konstantami $1/t_1$, $1/t_2$ a $1/t_3$. Parametr

y_0 vyjadřuje teoretickou maximální objemovou redukci při nekonečně vysokém tlaku. Popisuje tedy část objemu lisovaného materiálu, která se během lisování nemění.

Energetickou náročnost jednotlivých fází lisování vyjadřuje hodnota E . Jde o energii, která je potřeba pro úplné stlačení jednotkového objemu. Pro výpočet celkové energie platí rovnice (5).

$$E_{\infty} = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i) \quad (5)$$

Kde E_{∞} označuje celkovou energii lisování, V_0 počáteční objem a hodnoty a_i a t_i redukci objemu a její rychlost v dané fázi.

Pokud chceme vypočítat energii pro jednotlivé fáze lisovacího procesu, která je určena parametrem E_i , můžeme využít vzorec (6).

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

Parametr V_0 je počáteční objem tabletoviny při nulovém lisovacím tlaku. Parametr a_i popisuje redukci objemu v dané fázi a t_i rychlost této redukce.

Poměr energií jednotlivých procesů při lisování pak ukazuje parametr R_i . Vyjadřuje se v procentech a pro jeho výpočet platí vzorec (7).

$$R_i = \frac{a_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 a_i \cdot t_i} \cdot 100 \quad (7)$$

Hodnota R_i označuje energetický podíl daných fází. Parametr a_i je objemová redukce a parametr t_i ukazuje rychlost objemové redukce.

Posledním parametrem, který popisuje lisovací děj je parametr p_H . Označuje se jako tzv. „poločas“ nebo také „půltlak“ lisovacího procesu. Jedná se o tlaky, při kterých dojde k poloviční objemové redukci. Vypočítat lze podle vzorce (8).

$$p_{Hi} = t_i \cdot \ln 2 \quad (8)$$

3.3.5. Použitá statistická metoda

Základní data popisující proces lisování byly získány prostřednictvím řídicího softwaru trhacího lisu TestXpert v9.01. Ke statistické analýze a výpočtu parametrů rovnice lisování byl následně použit program Origin v7.5. Získaná data byla poté statisticky zpracována a vyhodnocena v programu QC Expert v3.3.

Pro hodnocení vlivu poměru paracetamolu a mikrokrystalické celulózy byl ještě použit vícefaktorový test ANOVA a získané výsledky byly pro větší přehlednost zpracovány do krabicových grafů.

4. TABULKY A GRAFY

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

MCC	mikrokrytalická celulóza
PAR	paracetamol
CI	Carrův index
HP	Hausnerův poměr
$\bar{\varnothing}$	průměrná hodnota daných parametrů
m	hmotnost
c	koncentrace
s	směrodatná odchylka
a_1	redukce objemu ve fázi předlisování
a_2	redukce objemu ve fázi elastické deformace
a_3	redukce objemu ve fázi plastické deformace
$1/t_1$	rychlost objemové změny ve fázi předlisování
$1/t_2$	rychlost objemové změny ve fázi elastické deformace
$1/t_3$	rychlost objemové změny ve fázi plastické deformace
p_{H1}	„poločas“ lisovacího procesu ve fázi předlisování
p_{H1}	„poločas“ lisovacího procesu ve fázi elastické deformace
p_{H1}	„poločas“ lisovacího procesu ve fázi plastické deformace
E	celková energie
E_1	energie spotřebovaná ve fázi předlisování
E_2	energie spotřebovaná ve fázi elastické deformace
E_3	energie spotřebovaná ve fázi plastické deformace
R_1	energetický podíl fáze předlisování
R_2	energetický podíl fáze elastické deformace
R_3	energetický podíl fáze plastické deformace
r	korelační koeficient
DS	drtící síla

4.2. Tabulky

Tab. č. 1: Sypnosti – množství odsypané tabletoviny v gramech u jednotlivých směsí

c MCC	m	
	ø	s
[%]	[g]	
100	3,618	3,936211
75	0,199	0,100045
50	0,064	0,055353
20	0,058	0,054369
0	0,046	0,052574

Tab. č. 2: Hodnoty Carrova indexu, Hausnerova poměru a míry setřesení u jednotlivých směsí

c MCC	CI		HP		Míra setřesení	
	ø	s	ø	s	ø	s
[%]	[%]		[bezrozm.]		[ml]	
100	34,00	0,82	1,52	0,02	11,17	0,24
75	35,67	0,47	1,55	0,01	11,67	0,24
50	35,67	0,47	1,55	0,01	11,33	0,24
25	33,00	0,82	1,49	0,02	9,17	0,24
0	33,67	0,47	1,51	0,01	10,33	0,24

Tab. č. 3: Hodnoty parametrů a_1 , a_2 , a_3 , parametrů $1/t_1$, $1/t_2$, $1/t_3$ a parametrů p_{H1} , p_{H2} , p_{H3} pro směs 0 % MCC a 100 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	a1	a2	a3	1/t1	1/t2	1/t3	pH1	pH2	pH3
[%]		[bezrozm.]	[bezrozm.]	[bezrozm.]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa]	[MPa]	[MPa]
0	1	0,33491	0,20336	0,46174	4,34556	0,17924	0,00425	0,15951	3,86719	163,11100
0	2	0,36329	0,18873	0,44798	4,17240	0,15904	0,00416	0,16613	4,35836	166,73400
0	3	0,35205	0,19280	0,45515	4,22529	0,17047	0,00416	0,16405	4,06603	166,78515
0	4	0,35549	0,19448	0,45003	4,41462	0,17178	0,00419	0,15701	4,03516	165,28664
0	5	0,35893	0,19617	0,44490	4,62171	0,17310	0,00423	0,14998	4,00430	163,78813
0	6	0,35135	0,19804	0,45061	4,47728	0,16579	0,00431	0,15481	4,18081	160,88469
0	7	0,38709	0,19079	0,42212	5,11091	0,17337	0,00432	0,13562	3,99817	160,43985
0	8	0,33980	0,19774	0,46246	4,06620	0,15664	0,00423	0,17047	4,42509	163,69875
0	9	0,36959	0,19201	0,43840	4,64684	0,16604	0,00425	0,14917	4,17448	163,01947
0	10	0,32669	0,20416	0,46915	4,11743	0,16765	0,00421	0,16834	4,13460	164,73600
0	11	0,37213	0,18752	0,44035	4,87424	0,17533	0,00421	0,14221	3,95342	164,67836
0	12	0,38985	0,18539	0,42476	4,84074	0,18594	0,00428	0,14319	3,72773	162,05044
0	13	0,33452	0,19995	0,46553	4,20486	0,16792	0,00422	0,16484	4,12790	164,35164
0	14	0,33852	0,19890	0,46258	4,13616	0,15821	0,00418	0,16758	4,38111	165,81785
0	15	0,37089	0,19059	0,43852	4,86452	0,17824	0,00418	0,14249	3,88884	165,94370
0	16	0,34394	0,19778	0,45829	4,24448	0,16413	0,00425	0,16331	4,22309	163,11609
0	17	0,35152	0,19625	0,45224	4,39387	0,17066	0,00421	0,15775	4,06158	164,68076
0	18	0,33934	0,19963	0,46104	4,26058	0,17135	0,00419	0,16269	4,04532	165,53496
0	19	0,35994	0,19137	0,44869	4,73082	0,17298	0,00418	0,14652	4,00714	165,68045
0	20	0,33654	0,20021	0,46325	4,09015	0,16995	0,00413	0,16947	4,07842	167,65092

Tab. č. 4: Hodnoty parametrů a_1 , a_2 , a_3 , parametrů $1/t_1$, $1/t_2$, $1/t_3$ a parametrů p_{H1} , p_{H2} , p_{H3} pro směs 25 % MCC a 75 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	a1	a2	a3	1/t1	1/t2	1/t3	pH1	pH2	pH3
[%]		[bezrozm.]	[bezrozm.]	[bezrozm.]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa]	[MPa]	[MPa]
25	1	0,29145	0,24479	0,46376	2,90436	0,14377	0,00513	0,23866	4,82125	135,12255
25	2	0,31316	0,23787	0,44897	3,08005	0,13936	0,00523	0,22504	4,97366	132,52765
25	3	0,36932	0,22912	0,40156	4,49822	0,15671	0,00553	0,15409	4,42300	125,23516
25	4	0,32692	0,23854	0,43455	3,52684	0,14367	0,00535	0,19653	4,82470	129,48933
25	5	0,40375	0,21710	0,37915	4,82369	0,16226	0,00545	0,14370	4,27182	127,12513
25	6	0,30520	0,24924	0,44557	3,35942	0,15004	0,00529	0,20633	4,61971	131,11584
25	7	0,39894	0,22293	0,37814	4,88329	0,16422	0,00565	0,14194	4,22086	122,75040
25	8	0,36192	0,23426	0,40383	4,16632	0,15326	0,00563	0,16637	4,52272	123,20018
25	9	0,32307	0,24192	0,43501	3,57820	0,14748	0,00536	0,19371	4,69995	129,39186
25	10	0,32375	0,23995	0,43630	3,73755	0,15020	0,00528	0,18545	4,61468	131,27644
25	11	0,32443	0,23798	0,43759	3,91175	0,15303	0,00521	0,17720	4,52941	133,16102
25	12	0,34804	0,23719	0,41477	3,99202	0,15346	0,00547	0,17363	4,51689	126,66756
25	13	0,31117	0,23994	0,44889	3,39859	0,13583	0,00530	0,20395	5,10289	130,70022
25	14	0,32490	0,24145	0,43364	3,64325	0,14428	0,00530	0,19026	4,80409	130,65931
25	15	0,33730	0,24298	0,41972	4,10324	0,15624	0,00545	0,16893	4,43645	127,26951
25	16	0,31128	0,24615	0,44256	3,35267	0,14395	0,00540	0,20675	4,81525	128,27871
25	17	0,34213	0,23821	0,41966	4,09651	0,15721	0,00545	0,16920	4,40919	127,28136
25	18	0,34801	0,23593	0,41606	4,05433	0,14972	0,00532	0,17096	4,62959	130,33069
25	19	0,25763	0,25318	0,48919	2,31102	0,12875	0,00486	0,29993	5,38378	142,58710
25	20	0,31694	0,24569	0,43737	3,46957	0,14632	0,00530	0,19978	4,73732	130,76168

Tab. č. 5: Hodnoty parametrů a_1 , a_2 , a_3 , parametrů $1/t_1$, $1/t_2$, $1/t_3$ a parametrů p_{H1} , p_{H2} , p_{H3} pro směs 50 % MCC a 50 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	a1	a2	a3	1/t1	1/t2	1/t3	pH1	pH2	pH3
[%]		[bezrozm.]	[bezrozm.]	[bezrozm.]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa]	[MPa]	[MPa]
50	1	0,31330	0,28000	0,40669	3,27933	0,13332	0,00642	0,21137	5,19914	107,98612
50	2	0,24026	0,29642	0,46332	1,69159	0,10390	0,00563	0,40976	6,67128	123,05685
50	3	0,30166	0,28502	0,41332	3,08433	0,12918	0,00635	0,22473	5,36572	109,10036
50	4	0,36568	0,26718	0,36714	4,03730	0,13803	0,00667	0,17169	5,02155	103,97364
50	5	0,31119	0,27944	0,40937	3,05773	0,12675	0,00631	0,22669	5,46860	109,93117
50	6	0,32093	0,27909	0,39998	3,31686	0,13639	0,00649	0,20898	5,08209	106,74957
50	7	0,30925	0,28366	0,40710	3,11857	0,13113	0,00642	0,22226	5,28579	108,02869
50	8	0,29794	0,28825	0,41381	3,00138	0,12850	0,00634	0,23094	5,39406	109,26630
50	9	0,31092	0,28379	0,40528	2,96877	0,13202	0,00650	0,23348	5,25025	106,70030
50	10	0,30666	0,28538	0,40796	3,08452	0,13186	0,00643	0,22472	5,25686	107,79590
50	11	0,27261	0,29663	0,43076	2,41698	0,12108	0,00616	0,28678	5,72492	112,45977
50	12	0,32190	0,28135	0,39675	3,46705	0,13444	0,00660	0,19992	5,15571	104,97142
50	13	0,30887	0,28258	0,40855	3,27600	0,12976	0,00631	0,21158	5,34170	109,90247
50	14	0,28999	0,29022	0,41979	2,85535	0,13077	0,00645	0,24275	5,30032	107,49227
50	15	0,31932	0,27933	0,40135	3,36270	0,13192	0,00649	0,20613	5,25441	106,87587
50	16	0,29343	0,28478	0,42180	2,82271	0,12241	0,00632	0,24556	5,66251	109,66948
50	17	0,30633	0,28570	0,40798	2,90689	0,12780	0,00641	0,23845	5,42369	108,13407
50	18	0,31311	0,28253	0,40436	3,38249	0,14084	0,00664	0,20492	4,92168	104,42415
50	19	0,29329	0,28683	0,41988	2,84552	0,12649	0,00634	0,24359	5,47978	109,30688
50	20	0,28089	0,29455	0,42456	2,66418	0,12248	0,00630	0,26017	5,65916	110,06465

Tab. č. 6: Hodnoty parametrů a_1 , a_2 , a_3 , parametrů $1/t_1$, $1/t_2$, $1/t_3$ a parametrů p_{H1} , p_{H2} , p_{H3} pro směs 75 % MCC a 25 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	a1	a2	a3	1/t1	1/t2	1/t3	pH1	pH2	pH3
[%]		[bezrozm.]	[bezrozm.]	[bezrozm.]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa]	[MPa]	[MPa]
75	1	0,28975	0,30888	0,40137	2,42418	0,11640	0,00703	0,28593	5,95495	98,66179
75	2	0,22422	0,33812	0,43765	1,26473	0,08545	0,00623	0,54806	8,11216	111,24891
75	3	0,25470	0,32884	0,41646	1,51511	0,09500	0,00652	0,45749	7,29596	106,26328
75	4	0,27551	0,32465	0,39984	2,50445	0,11363	0,00718	0,27677	6,10022	96,57470
75	5	0,22961	0,33842	0,43197	1,43779	0,09167	0,00634	0,48209	7,56134	109,30483
75	6	0,28540	0,31870	0,39590	2,59491	0,11353	0,00724	0,26712	6,10550	95,80386
75	7	0,26736	0,32811	0,40453	2,18041	0,10815	0,00704	0,31790	6,40932	98,44787
75	8	0,29370	0,31640	0,38990	2,75421	0,11782	0,00733	0,25167	5,88305	94,53308
75	9	0,31527	0,30680	0,37793	2,85910	0,12062	0,00741	0,24244	5,74674	93,58263
75	10	0,27115	0,32434	0,40451	2,03269	0,10304	0,00688	0,34100	6,72665	100,74952
75	11	0,27195	0,32666	0,40139	2,31922	0,11118	0,00706	0,29887	6,23433	98,15860
75	12	0,27094	0,32236	0,40670	2,27578	0,11117	0,00696	0,30458	6,23496	99,64732
75	13	0,27199	0,32113	0,40687	2,30425	0,10872	0,00694	0,30081	6,37534	99,82916
75	14	0,27305	0,31991	0,40704	2,33345	0,10638	0,00693	0,29705	6,51572	100,01100
75	15	0,24971	0,32639	0,42390	1,82602	0,09674	0,00657	0,37960	7,16525	105,42756
75	16	0,26016	0,32257	0,41726	1,97006	0,10344	0,00678	0,35184	6,70099	102,19967
75	17	0,28399	0,31826	0,39775	2,44469	0,10666	0,00713	0,28353	6,49893	97,17878
75	18	0,26857	0,32214	0,40929	1,92071	0,10396	0,00690	0,36088	6,66729	100,38896
75	19	0,27192	0,32573	0,40235	2,23519	0,10846	0,00714	0,31011	6,39101	97,12475
75	20	0,24272	0,33263	0,42465	1,70599	0,10046	0,00668	0,40630	6,89961	103,72458

Tab. č. 7: Hodnoty parametrů a_1 , a_2 , a_3 , parametrů $1/t_1$, $1/t_2$, $1/t_3$ a parametrů p_{H1} , p_{H2} , p_{H3} pro směs 100 % MCC a 0 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	a1	a2	a3	1/t1	1/t2	1/t3	pH1	pH2	pH3
[%]		[bezrozm.]	[bezrozm.]	[bezrozm.]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa-1]	[MPa]	[MPa]	[MPa]
100	1	0,27724	0,34713	0,37563	2,17666	0,10474	0,00807	0,31845	6,61749	85,90435
100	2	0,26757	0,35159	0,38084	1,85062	0,09866	0,00770	0,37455	7,02560	89,97549
100	3	0,24925	0,35434	0,39642	1,57159	0,09060	0,00723	0,44105	7,65075	95,90450
100	4	0,27307	0,34915	0,37778	1,83436	0,09844	0,00744	0,37787	7,04150	93,12022
100	5	0,24848	0,35621	0,39530	1,35549	0,08855	0,00693	0,51136	7,82762	100,02087
100	6	0,24053	0,35325	0,40622	1,08877	0,08017	0,00660	0,63663	8,64634	105,04978
100	7	0,26005	0,35032	0,38963	1,63441	0,09367	0,00722	0,42410	7,39988	95,94789
100	8	0,23728	0,35552	0,40720	1,50065	0,08998	0,00701	0,46190	7,70318	98,92023
100	9	0,26283	0,34612	0,39105	1,77541	0,09768	0,00741	0,39042	7,09616	93,59505
100	10	0,23941	0,35436	0,40623	1,44978	0,09056	0,00699	0,47811	7,65382	99,09230
100	11	0,23920	0,35474	0,40606	1,34423	0,08819	0,00698	0,51565	7,85991	99,26376
100	12	0,24857	0,35437	0,39706	1,63602	0,09374	0,00719	0,42368	7,39401	96,36943
100	13	0,27395	0,34433	0,38172	2,02147	0,10355	0,00751	0,34289	6,69363	92,25964
100	14	0,25738	0,34902	0,39360	1,69955	0,09677	0,00743	0,40784	7,16277	93,34806
100	15	0,26615	0,34714	0,38671	1,91135	0,10003	0,00744	0,36265	6,92959	93,21771
100	16	0,26677	0,34609	0,38714	1,87684	0,09870	0,00742	0,36932	7,02280	93,37702
100	17	0,28586	0,33760	0,37654	2,40165	0,11185	0,00803	0,28861	6,19705	86,30030
100	18	0,27234	0,34533	0,38233	2,00819	0,10278	0,00759	0,34516	6,74413	91,34999
100	19	0,26387	0,34966	0,38647	1,76410	0,09851	0,00744	0,39292	7,03609	93,22421
100	20	0,26165	0,34858	0,38977	1,82110	0,09984	0,00741	0,38062	6,94286	93,51034

Tab. č. 8: Hodnoty parametrů E , E_1 , E_2 , E_3 , a parametrů R_1 , R_2 , R_3 pro směs 0 % MCC a 100 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	E	E1	E2	E3	R1	R2	R3
[%]		[MJ/m3]	[MJ/m3]	[MJ/m3]	[MJ/m3]	[%]	[%]	[%]
0	1	99718,36857	69,94996	1029,75358	98618,66503	0,07015	1,03266	98,89719
0	2	101708,39475	81,22039	1106,94904	100520,22532	0,07986	1,08836	98,83179
0	3	101357,39839	76,26535	1035,18953	100245,94351	0,07524	1,02133	98,90343
0	4	100115,46621	74,23723	1044,44913	98996,77986	0,07414	1,04352	98,88234
0	5	98873,53404	72,20911	1053,70873	97747,61621	0,07303	1,06571	98,86125
0	6	97937,54452	72,59741	1105,06911	96759,87800	0,07413	1,12834	98,79753
0	7	96892,77472	74,21521	1078,36102	95740,19848	0,07660	1,11294	98,81046
0	8	100023,29220	75,60016	1142,00011	98805,69193	0,07558	1,14173	98,78268
0	9	98683,03875	75,22230	1093,64174	97514,17471	0,07623	1,10824	98,81554
0	10	99465,49077	69,96547	1073,90163	98321,62367	0,07034	1,07967	98,84999
0	11	99647,49256	71,93162	1007,65621	98567,90472	0,07219	1,01122	98,91659
0	12	97493,47650	78,21668	968,33067	96446,92915	0,08023	0,99323	98,92655
0	13	100196,54484	71,39294	1068,60223	99056,54967	0,07125	1,06651	98,86224
0	14	101706,05942	74,32145	1141,59720	100490,14078	0,07307	1,12245	98,80448
0	15	98319,87147	70,63318	990,57764	97258,66066	0,07184	1,00751	98,92065
0	16	99833,13145	74,12703	1102,29247	98656,71194	0,07425	1,10413	98,82161
0	17	99470,31738	73,22633	1052,53164	98344,55941	0,07362	1,05814	98,86825
0	18	100595,26894	71,95413	1052,54174	99470,77307	0,07153	1,04631	98,88216
0	19	98507,02708	69,12120	1005,10218	97432,80371	0,07017	1,02034	98,90950
0	20	101440,50210	73,66432	1054,64354	100312,19424	0,07262	1,03967	98,88771

Tab. č. 9: Hodnoty parametrů E , E_1 , E_2 , E_3 , a parametrů R_1 , R_2 , R_3 pro směs 25 % MCC a 75 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	E	E1	E2	E3	R1	R2	R3
[%]		[MJ/m3]	[MJ/m3]	[MJ/m3]	[MJ/m3]	[%]	[%]	[%]
25	1	85447,69731	92,99004	1577,84599	83776,86128	0,10883	1,84656	98,04461
25	2	83114,75766	96,41415	1618,49700	81399,84651	0,11600	1,94730	97,93669
25	3	77133,99550	85,46900	1521,93817	75526,58833	0,11081	1,97311	97,91608
25	4	80600,47141	90,08738	1613,65291	78896,73112	0,11177	2,00204	97,88619
25	5	77603,68726	91,53797	1463,22769	76048,92160	0,11796	1,88551	97,99653
25	6	81804,43703	86,37995	1579,43956	80138,61751	0,10559	1,93075	97,96366
25	7	75533,99547	90,20909	1498,97916	73944,80723	0,11943	1,98451	97,89606
25	8	76227,70457	90,22374	1587,55829	74549,92254	0,11836	2,08265	97,79899
25	9	80298,99177	87,41752	1588,21227	78623,36198	0,10887	1,97787	97,91326
25	10	81779,15979	83,99468	1549,48183	80145,68329	0,10282	1,89619	98,00099
25	11	83259,32782	80,57184	1510,75138	81668,00460	0,09677	1,81451	98,08871
25	12	78760,61914	88,68366	1572,23785	77099,69763	0,11260	1,99622	97,89118
25	13	82792,47850	87,63220	1690,69554	81014,15076	0,10585	2,04209	97,85207
25	14	81535,95503	87,07667	1633,98688	79814,89148	0,10680	2,00401	97,88920
25	15	79025,05423	82,53982	1561,51668	77380,99773	0,10445	1,97598	97,91958
25	16	80862,19388	89,69200	1651,91791	79120,58397	0,11092	2,04288	97,84620
25	17	78562,73181	83,41231	1513,37515	76965,94435	0,10617	1,92633	97,96750
25	18	80368,68776	86,34767	1585,19843	78697,14166	0,10744	1,97241	97,92015
25	19	89673,79034	97,32944	1716,92517	87859,53574	0,10854	1,91463	97,97683
25	20	81966,25641	88,84107	1633,09930	80244,31605	0,10839	1,99240	97,89921

Tab. č. 10: Hodnoty parametrů E , E_1 , E_2 , E_3 , a parametrů R_1 , R_2 , R_3 pro směs 50 % MCC a 50 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	E	E1	E2	E3	R1	R2	R3
[%]		[MJ/m ³]	[MJ/m ³]	[MJ/m ³]	[MJ/m ³]	[%]	[%]	[%]
50	1	70448,19182	102,66963	2256,99424	68088,52795	0,14574	3,20376	96,65050
50	2	80922,95942	134,82096	2708,13691	78080,00155	0,16660	3,34656	96,48683
50	3	71061,06911	103,17814	2327,64492	68630,24604	0,14520	3,27556	96,57925
50	4	67009,19681	106,29605	2271,62005	64631,28071	0,15863	3,39001	96,45136
50	5	71280,06393	107,89996	2337,41588	68834,74809	0,15137	3,27920	96,56943
50	6	69407,56531	105,35512	2228,05755	67074,15263	0,15179	3,21011	96,63810
50	7	70420,43242	106,27342	2318,19834	67995,96066	0,15091	3,29194	96,55715
50	8	71133,68304	104,49479	2361,34027	68667,84797	0,14690	3,31958	96,53352
50	9	69452,24717	112,52412	2309,54422	67030,17884	0,16202	3,32537	96,51261
50	10	70091,05505	106,05251	2308,72308	67676,27946	0,15131	3,29389	96,55480
50	11	73669,66817	114,68616	2491,11684	71063,86517	0,15568	3,38147	96,46285
50	12	68446,42868	102,05402	2300,25018	66044,12448	0,14910	3,36066	96,49024
50	13	71521,67325	100,56991	2322,91533	69098,18801	0,14061	3,24785	96,61154
50	14	70314,93496	105,91706	2314,46046	67894,55744	0,15063	3,29156	96,55780
50	15	69370,63013	102,77277	2291,73951	66976,11784	0,14815	3,30362	96,54823
50	16	71956,67443	108,14406	2420,24042	69428,28996	0,15029	3,36347	96,48624
50	17	70546,21291	112,66008	2389,94547	68043,60737	0,15970	3,38777	96,45253
50	18	67811,43340	99,61030	2158,68767	65553,13543	0,14689	3,18337	96,66974
50	19	71207,07937	107,01516	2354,29735	68745,76686	0,15029	3,30627	96,54344
50	20	72099,98710	108,71006	2479,60209	69511,67495	0,15078	3,43912	96,41011

Tab. č. 11: Hodnoty parametrů E , E_1 , E_2 , E_3 , a parametrů R_1 , R_2 , R_3 pro směs 75 % MCC a 25 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	E	E1	E2	E3	R1	R2	R3
[%]		[MJ/m3]	[MJ/m3]	[MJ/m3]	[MJ/m3]	[%]	[%]	[%]
75	1	66370,32188	132,42817	2940,08575	63297,80795	0,19953	4,42982	95,37065
75	2	75815,71689	180,71759	4033,70370	71601,29559	0,23836	5,32041	94,44123
75	3	72124,81292	179,69310	3699,80508	68245,31475	0,24914	5,12973	94,62113
75	4	65514,46948	122,82985	3190,18594	62201,45369	0,18749	4,86944	94,94308
75	5	74052,34228	164,32096	3798,56631	70089,45502	0,22190	5,12957	94,64853
75	6	65020,04242	124,07366	3166,83689	61729,13188	0,19082	4,87055	94,93862
75	7	66895,06401	135,33200	3348,39272	63411,33928	0,20230	5,00544	94,79225
75	8	63614,73998	121,20487	3052,35447	60441,18063	0,19053	4,79819	95,01128
75	9	63801,95484	131,06336	3023,33982	60647,55166	0,20542	4,73863	95,05595
75	10	68175,48218	146,50310	3456,78866	64572,19042	0,21489	5,07043	94,71468
75	11	66849,08155	130,86658	3279,08451	63439,13046	0,19576	4,90521	94,89903
75	12	67460,88895	130,62057	3181,36897	64148,89941	0,19362	4,71587	95,09050
75	13	67984,89182	130,11136	3256,05648	64598,72398	0,19140	4,78882	95,01978
75	14	68508,89469	129,60214	3330,74399	65048,54855	0,18918	4,86177	94,94906
75	15	72138,26576	145,10365	3580,08167	68413,08045	0,20115	4,96281	94,83605
75	16	69830,06221	142,36860	3361,92564	66325,76797	0,20388	4,81444	94,98168
75	17	67235,24171	132,68493	3408,30124	63694,25554	0,19734	5,06922	94,73344
75	18	68149,47340	152,43238	3377,86426	64619,17677	0,22367	4,95655	94,81977
75	19	66803,75171	136,57952	3371,87247	63295,29971	0,20445	5,04743	94,74812
75	20	70799,65503	150,34208	3498,84472	67150,46823	0,21235	4,94190	94,84576

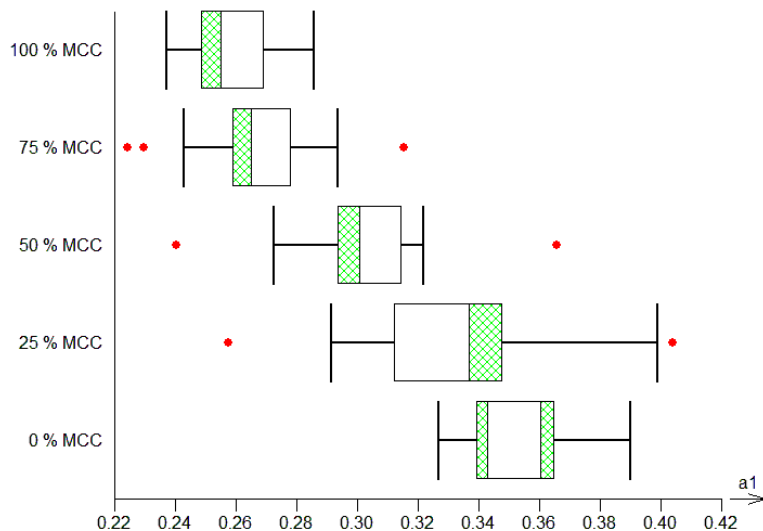
Tab. č. 12: Hodnoty parametrů E , E_1 , E_2 , E_3 , a parametrů R_1 , R_2 , R_3 pro směs 100 % MCC a 0 % PAR

Koncentrace MCC	tableta č.	E	E1	E2	E3	R1	R2	R3
[%]		[MJ/m ³]	[MJ/m ³]	[MJ/m ³]	[MJ/m ³]	[%]	[%]	[%]
100	1	60749,83317	154,76715	4027,00068	56568,06534	0,25476	6,62883	93,11641
100	2	63006,30400	171,41211	4224,97108	58609,92081	0,27206	6,70563	93,02231
100	3	67435,28182	181,52363	4476,43436	62777,32383	0,26918	6,63812	93,09270
100	4	65569,98727	179,27284	4271,37692	61119,33751	0,27341	6,51423	93,21237
100	5	70232,60885	210,20801	4612,73352	65409,66732	0,29930	6,56779	93,13290
100	6	73954,90485	246,83258	4923,32805	68784,74423	0,33376	6,65720	93,00904
100	7	67799,06228	186,52869	4384,45634	63228,07725	0,27512	6,46684	93,25804
100	8	70002,64696	177,89395	4445,11931	65379,63371	0,25412	6,34993	93,39595
100	9	66661,51881	174,68176	4181,06729	62305,76977	0,26204	6,27209	93,46587
100	10	69978,22460	185,92605	4405,59446	65386,70410	0,26569	6,29566	93,43864
100	11	70647,02046	201,62482	4557,83121	65887,56442	0,28540	6,45155	93,26305
100	12	67900,69119	174,45860	4340,45698	63385,77561	0,25693	6,39236	93,35071
100	13	66046,16315	164,93196	4046,73453	61834,49666	0,24972	6,12713	93,62315
100	14	66677,19729	177,88531	4236,47950	62262,83248	0,26679	6,35372	93,37950
100	15	66156,54398	165,63611	4128,21352	61862,69434	0,25037	6,24007	93,50956
100	16	66382,36776	169,08834	4171,39474	62041,88469	0,25472	6,28389	93,46139
100	17	62256,25342	148,15064	3756,84652	58351,25626	0,23797	6,03449	93,72754
100	18	65265,12462	164,26060	4069,64549	61031,21853	0,25168	6,23556	93,51276
100	19	65953,15986	177,18769	4204,42841	61571,54377	0,26866	6,37487	93,35647
100	20	66262,75789	169,34538	4115,37563	61978,03688	0,25557	6,21069	93,53374

4.3. Grafy

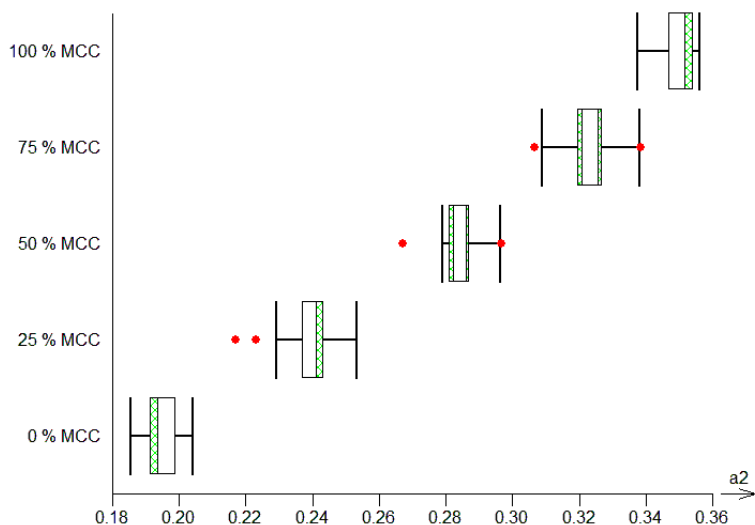
4.3.1. Závislost koncentrace plniva na parametrech lisovací rovnice

Graf č. 1: Vliv koncentrace plniva na parametr a_1



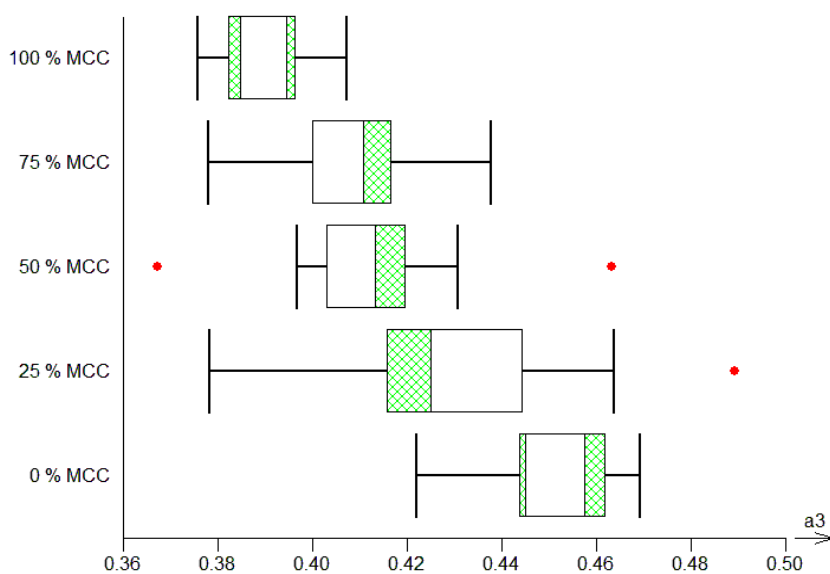
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na a_1					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	a_1					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	0,3035634					
Absolutní člen	0,2529695					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	0,181438823	0,001832715			
Vysvětlená variabilita	-2	0,129823907		3,586255028	3,38E-10	Významný
Reziduální variabilita	101	0,051614917	0,000511039			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		0,129823907	59,73695182	8,79E-26	Významný	

Graf č. 2: Vliv koncentrace plniva na parametr a_2



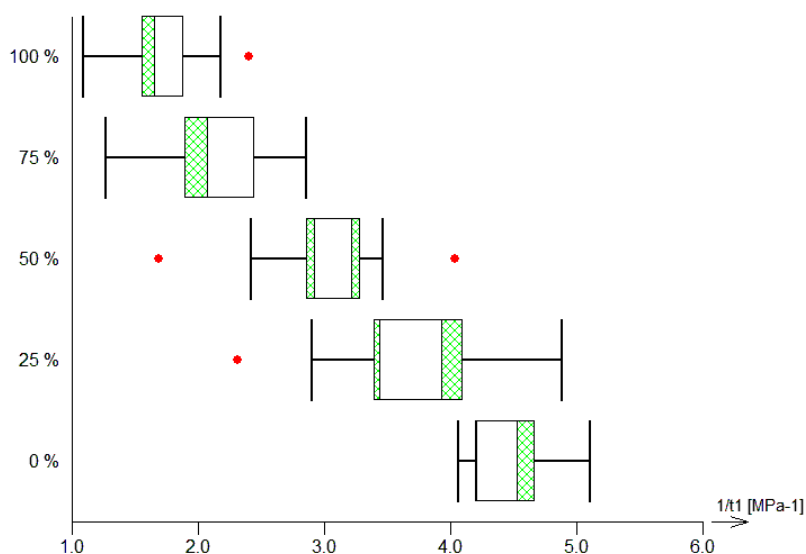
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na a_2					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	a_2					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	0,2783891					
Absolutní člen	0,231990917					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	0,317323337	0,003205286			
Vysvětlená variabilita	-2	0,312969243		74,35160247	1,13E-65	Významný
Reziduální variabilita	101	0,004354095	4,31E-05			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		0,312969243	1707,133221	0	Významný	

Graf č. 3: Vliv koncentrace plniva na parametr a_3



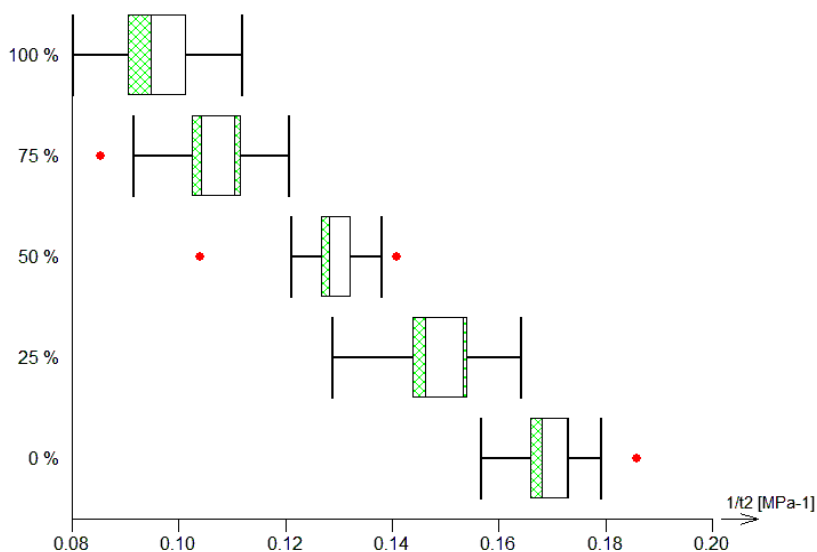
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na a_3					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	a_3					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	0,4180479					
Absolutní člen	0,34837325					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	0,070532196	0,000712446			
Vysvětlená variabilita	-2	0,042020126		2,523741324	2,71E-06	Významný
Reziduální variabilita	101	0,02851207	0,000282298			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		0,042020126	35,0019484	2,56E-18	Významný	

Graf č. 4: Vliv koncentrace plniva na parametr $1/t_1$



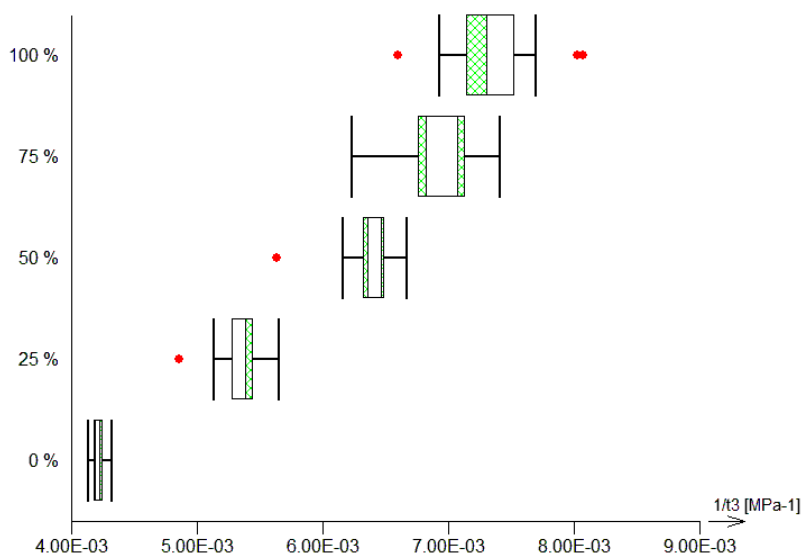
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na $1/t_1$					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	$1/t_1$					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	3,0199498					
Absolutní člen	2,516624833					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	117,924678	1,191158364			
Vysvětlená variabilita	-2	99,21477289		6,430123185	1,59E-18	Významný
Reziduální variabilita	101	18,70990513	0,185246585			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		99,21477289	125,9413578	2,41E-38	Významný	

Graf č. 5: Vliv koncentrace plniva na parametr $1/t_2$



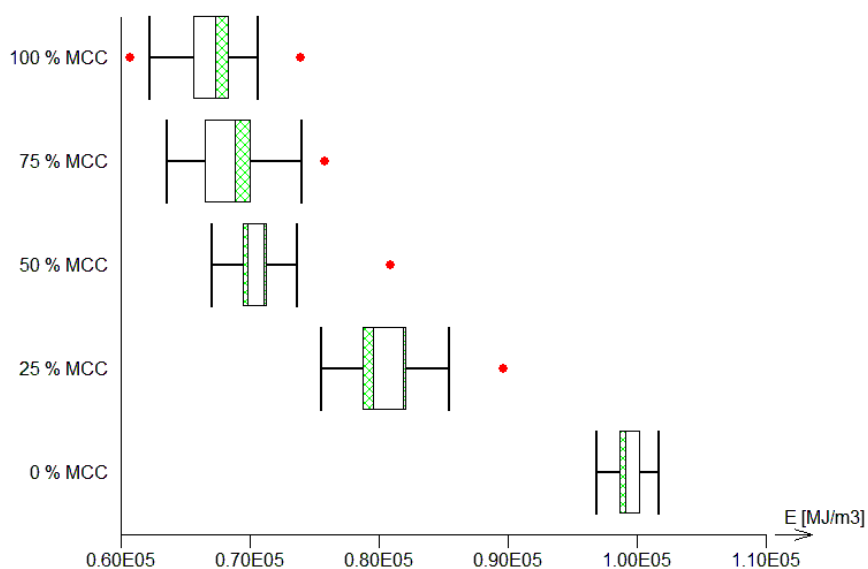
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na $1/t_2$					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	$1/t_2$					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	0,1300615					
Absolutní člen	0,108384583					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	0,079171136	0,000799708			
Vysvětlená variabilita	-2	0,073106088		13,31738021	3,63E-31	Významný
Reziduální variabilita	101	0,006065048	6,00E-05			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		0,073106088	286,2746557	3,70E-54	Významný	

Graf č. 6: Vliv koncentrace plniva na parametr $1/t_3$



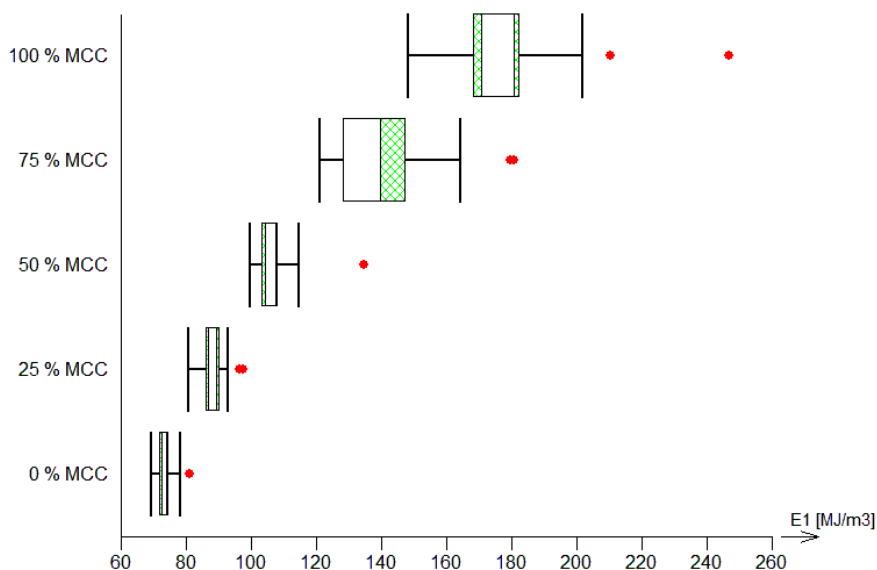
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na $1/t_3$					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	$1/t_3$					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	0,0060421					
Absolutní člen	0,005035083					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	0,000133882	1,35E-06			
Vysvětlená variabilita	-2	0,000128064		23,47522909	4,51E-42	Významný
Reziduální variabilita	101	5,82E-06	5,76E-08			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		0,000128064	522,7463604	1,58E-66	Významný	

Graf č. 7: Vliv koncentrace plniva na parametr E



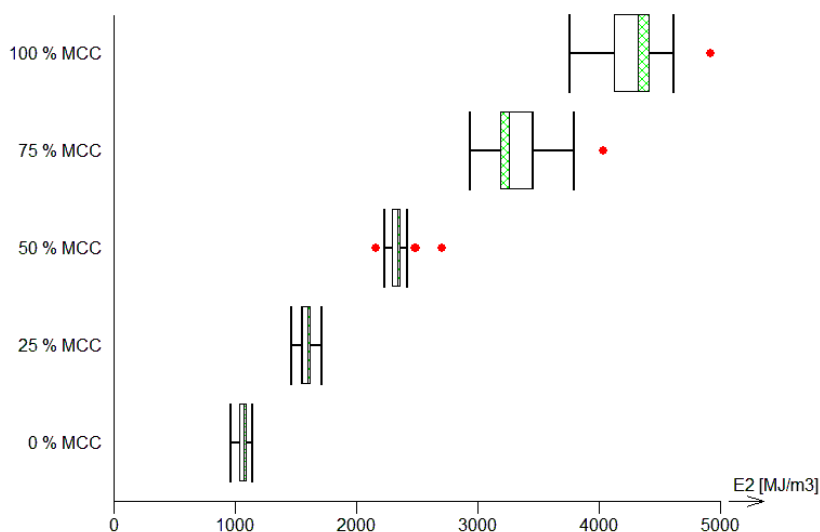
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na E					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	E					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	77325,9098					
Absolutní člen	64438,25816					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	1,55E+10	156787364,3			
Vysvětlená variabilita	-2	1,48E+10		20,58669905	1,73E-39	Významný
Reziduální variabilita	101	769211409,5	7615954,55			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		1,48E+10	455,5022391	1,16E-63	Významný	

Graf č. 8: Vliv koncentrace plniva na parametr E₁



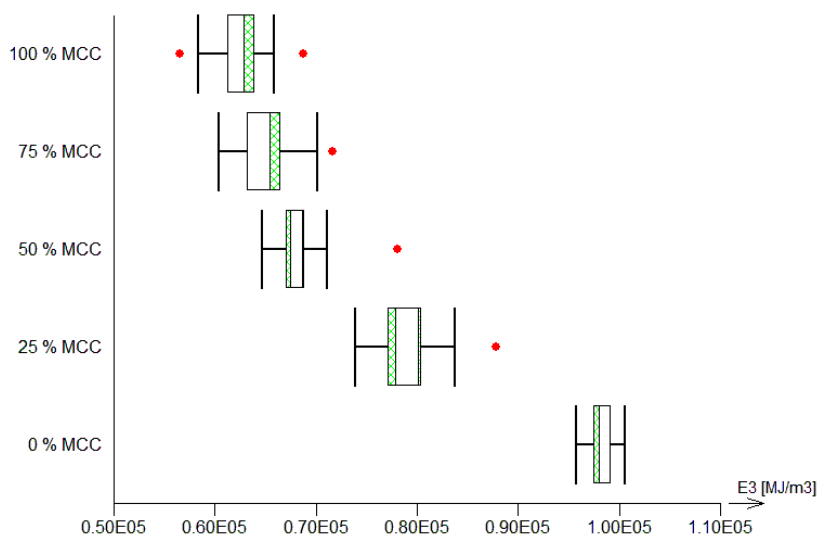
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na E1					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	E1					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	117,8912064					
Absolutní člen	98,242672					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	160361,7282	1619,815437			
Vysvětlená variabilita	-2	144503,9274		10,31677474	1,62E-26	Významný
Reziduální variabilita	101	15857,80084	157,0079291			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		144503,9274	216,4214515	1,34E-48	Významný	

Graf č. 9: Vliv koncentrace plniva na parametr E₂



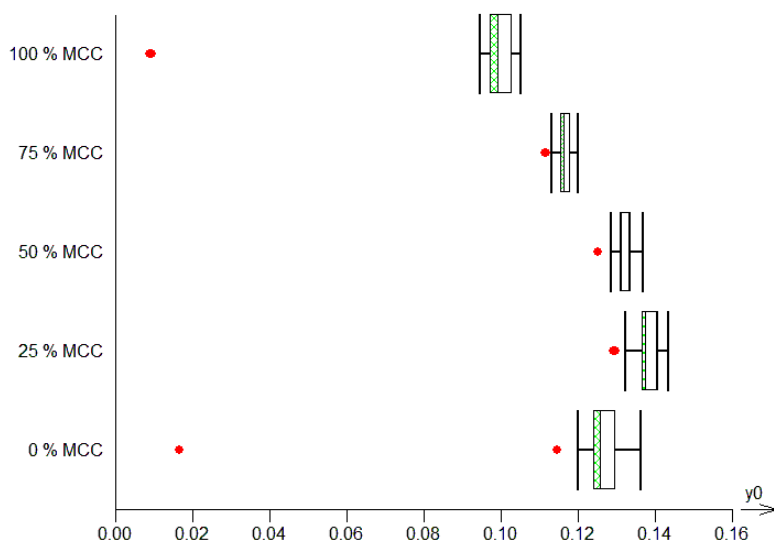
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na E2					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	E2					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	2527,620589					
Absolutní člen	2106,350491					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	139928811,4	1413422,337			
Vysvětlená variabilita	-2	136999700,7		48,73685958	6,97E-57	Významný
Reziduální variabilita	101	2929110,683	29001,09587			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		136999700,7	1110,829615	0	Významný	

Graf č. 10: Vliv koncentrace plniva na parametr E₃



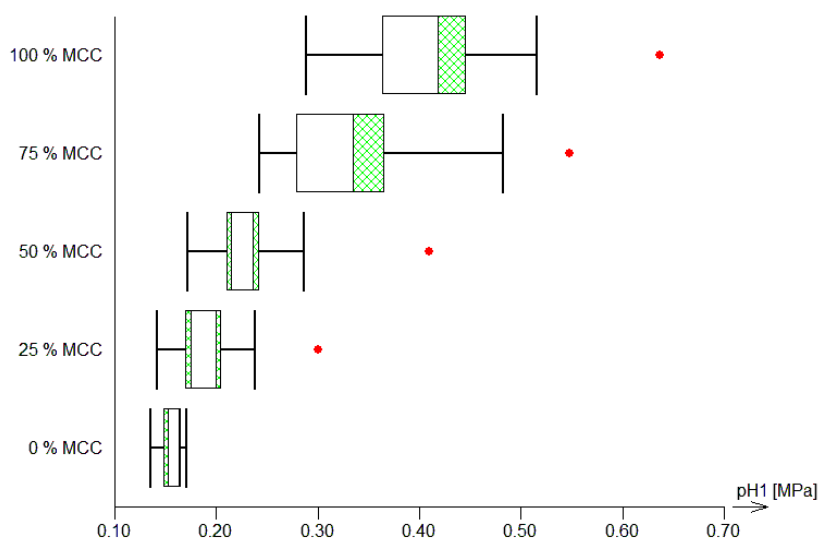
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na E ₃					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	E ₃					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	74680,398					
Absolutní člen	62233,665					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	1,81E+10	182715838,4			
Vysvětlená variabilita	-2	1,74E+10		26,59026354	1,50E-44	Významný
Reziduální variabilita	101	694024700,2	6871531,685			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		1,74E+10	595,2634372	2,98E-69	Významný	

Graf č. 11: Vliv koncentrace plniva na parametr y_0



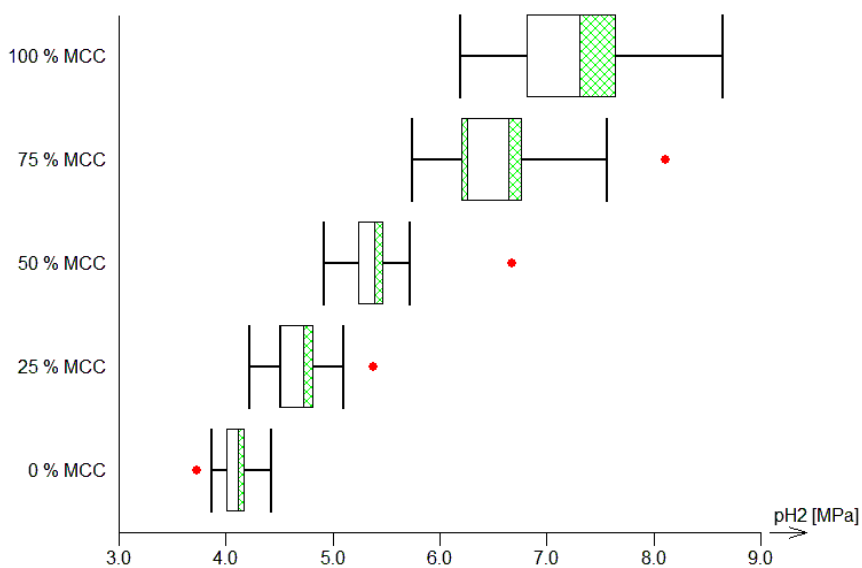
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na y_0					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	y_0					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	0,1172077					
Absolutní člen	0,097673083					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	0,087607154	0,000884921			
Vysvětlená variabilita	-2	0,037000001		1,766094128	0,002251793	Významný
Reziduální variabilita	101	0,050607153	0,000501061			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		0,037000001	17,36414673	7,17E-11	Významný	

Graf č. 12: Vliv koncentrace plniva na parametr p_{H1}



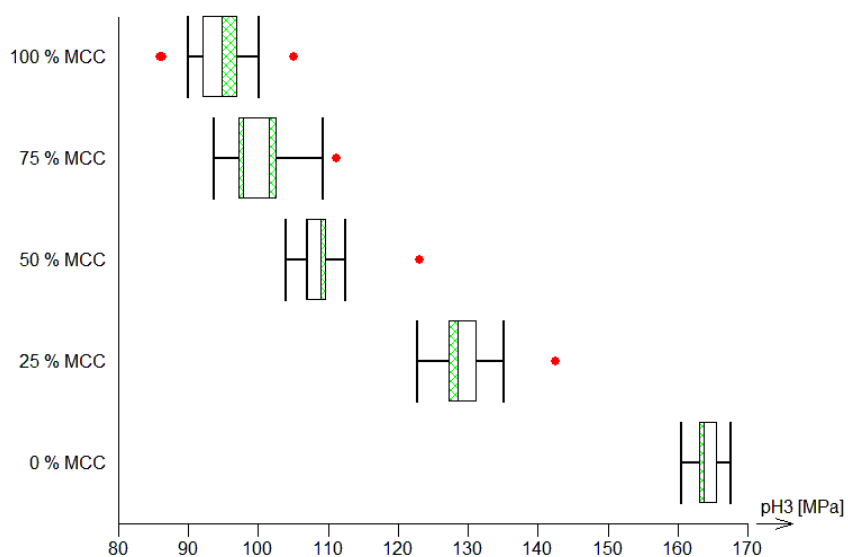
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na p_{H1}					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	p_{H1}					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	0,2665984					
Absolutní člen	0,222165333					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	1,218110104	0,012304142			
Vysvětlená variabilita	-2	0,902917143		3,942722524	2,10E-11	Významný
Reziduální variabilita	101	0,315192962	0,003120722			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		0,902917143	68,03540925	8,25E-28	Významný	

Graf č. 13: Vliv koncentrace plniva na parametr p_{H2}



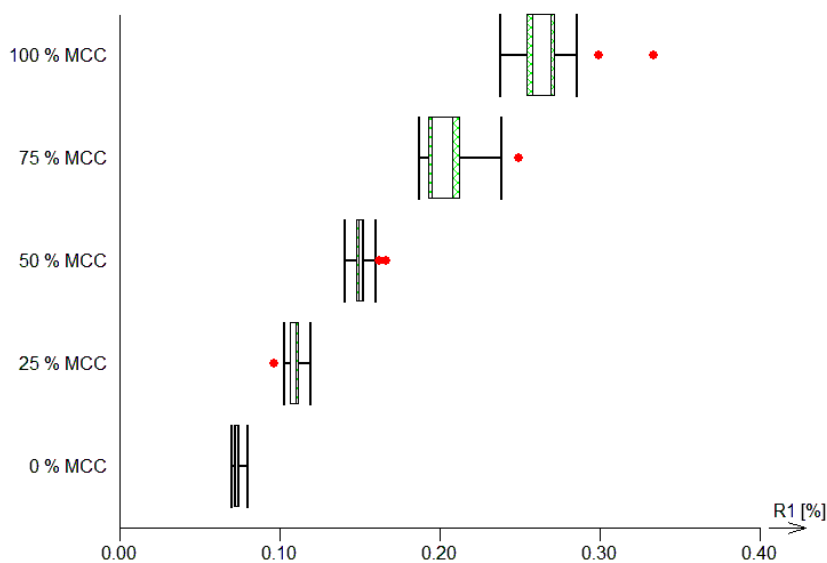
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na p _{H2}					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	p _{H2}					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	5,5923967					
Absolutní člen	4,660330583					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	153,4580226	1,550081036			
Vysvětlená variabilita	-2	136,4446085		9,202043987	1,67E-24	Významný
Reziduální variabilita	101	17,01341407	0,168449644			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		136,4446085	190,4708507	4,09E-46	Významný	

Graf č. 14: Vliv koncentrace plniva na parametr pH₃



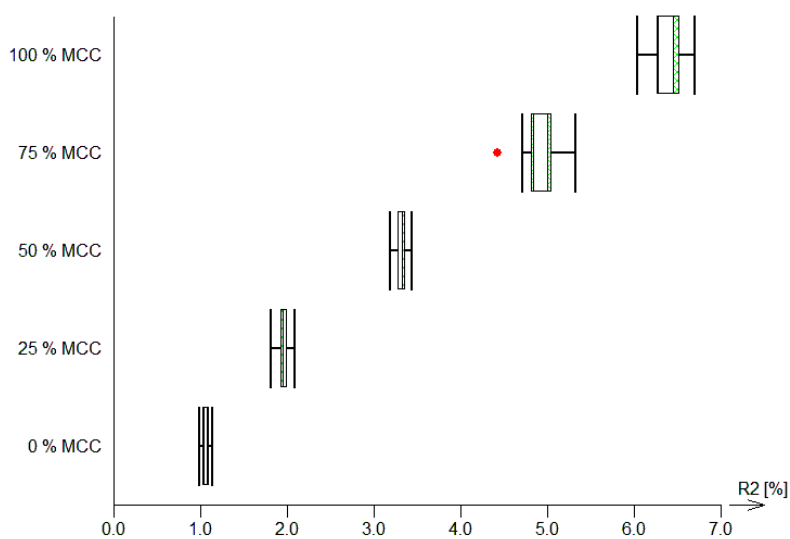
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na pH ₃					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	pH ₃					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	119,5742247					
Absolutní člen	99,64518725					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	66036,08745	667,0311863			
Vysvětlená variabilita	-2	64486,45267		43,47485677	1,58E-54	Významný
Reziduální variabilita	101	1549,634773	15,34291855			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		64486,45267	988,3317524	0	Významný	

Graf č. 15: Vliv koncentrace plniva na parametr R₁



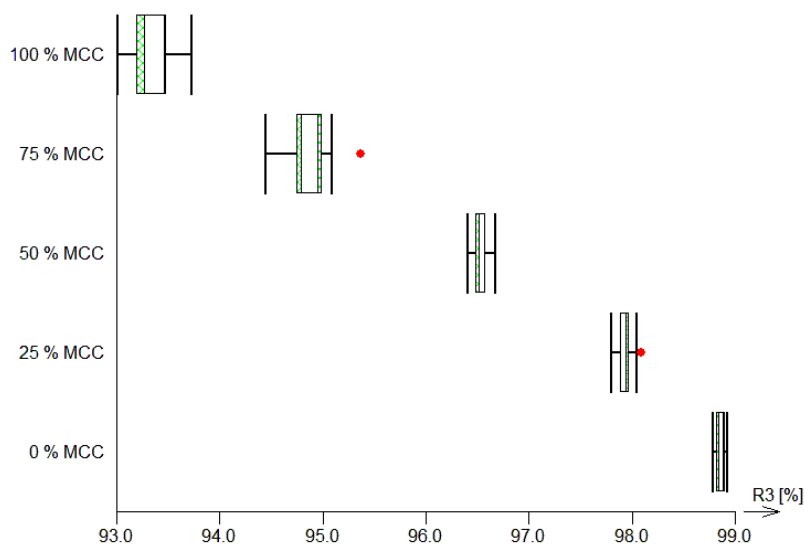
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na R1					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	R1					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	0,1614746					
Absolutní člen	0,134562167					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	0,48619304	0,004911041			
Vysvětlená variabilita	-2	0,47103712		32,7274823	9,90E-49	Významný
Reziduální variabilita	101	0,015155921	0,000150059			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		0,47103712	738,136067	8,57E-74	Významný	

Graf č. 16: Vliv koncentrace plniva na parametr R₂



Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na R2					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	R2					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	3,5292798					
Absolutní člen	2,9410665					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	375,6666538	3,794612665			
Vysvětlená variabilita	-2	374,1150525		247,0066691	0	Významný
Reziduální variabilita	101	1,551601342	0,01536239			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		374,1150525	5726,491888	0	Významný	

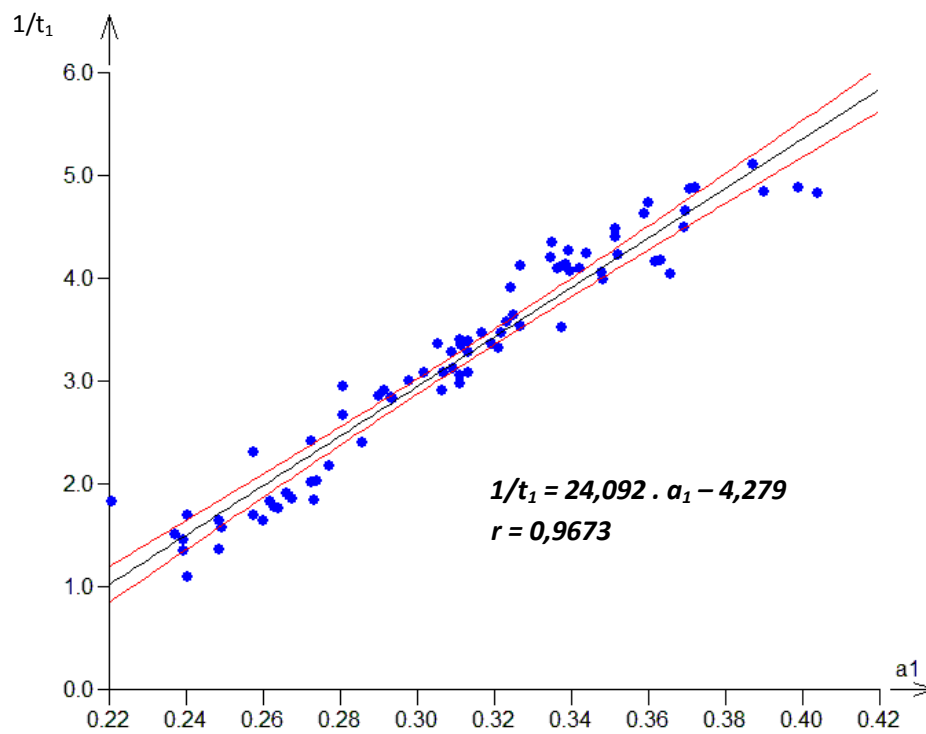
Graf č. 17: Vliv koncentrace plniva na parametr R₃



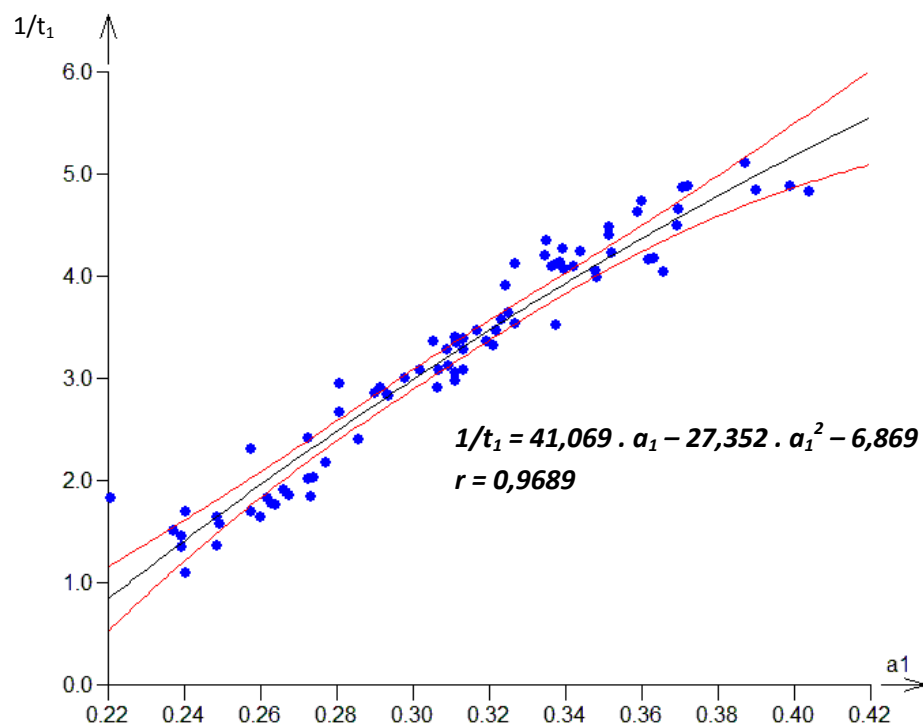
Vícefaktorová ANOVA						
Název úlohy :	Vliv koncentrace plniva na R3					
Data:	Všechna					
Sloupce Faktory X :	Koncentrace plniva					
Sloupec Odezva Y :	R3					
Počet dat	100					
Počet prediktorů celkem	1					
Počet faktorů	1					
Počet proměnných	0					
Průměr Y	96,3092459					
Absolutní člen	80,25770492					
Hladina významnosti	0,05					
Počty úrovní						
Koncentrace plniva	5					
Celková ANOVA						
Zdroj	Stupňů volnosti	Součet čtverců	Rozptyl	F-statistika	p-hodnota	Významnost
Celková variabilita	99	402,8595742	4,069288629			
Vysvětlená variabilita	-2	401,1023887		233,8957036	0	Významný
Reziduální variabilita	101	1,757185554	0,017397877			
ANOVA pro jednotlivé faktory						
Prediktor	Parametr	Součet čtverců	F-statistika	p-hodnota	Významnost	
Koncentrace plniva		401,1023887	5421,272506	0	Významný	

4.3.2. Korelace a regrese u parametrů lisovací rovnice

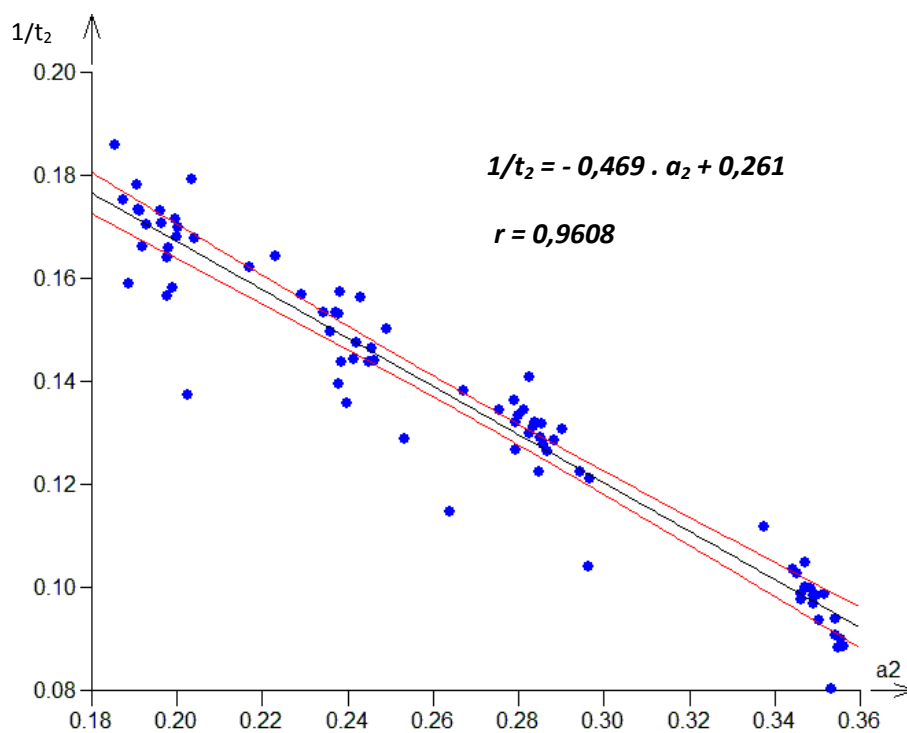
Graf č. 18: Korelace mezi $1/t_1$ a a_1 (lineární závislost)



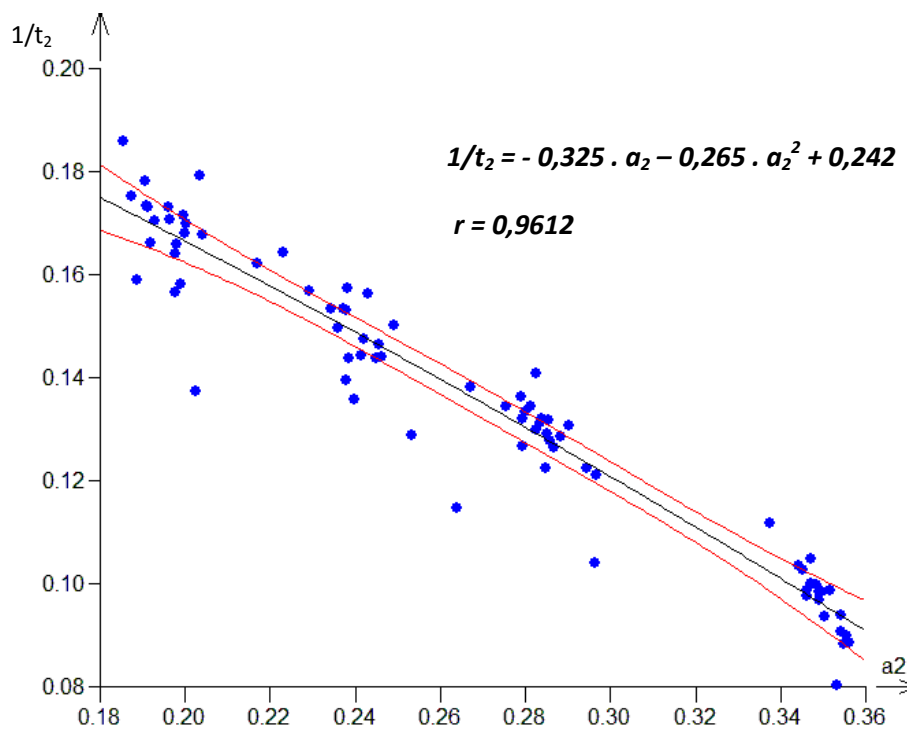
Graf č. 19: Korelace mezi $1/t_1$ a a_1 (kvadratická závislost)



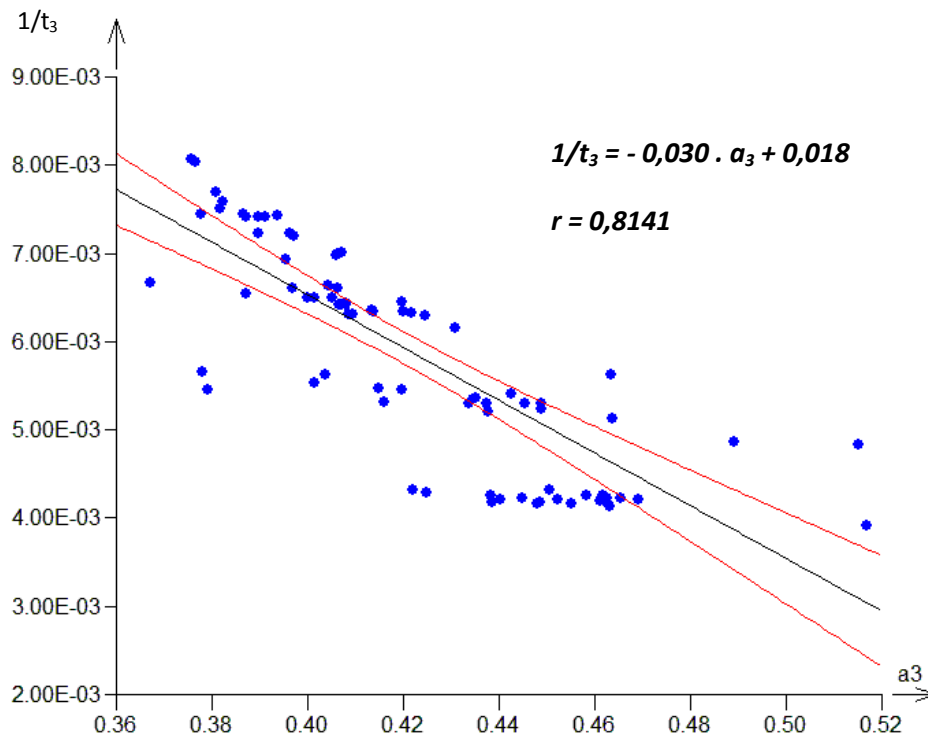
Graf č. 20: Korelace mezi $1/t_2$ a a_2 (lineární závislost)



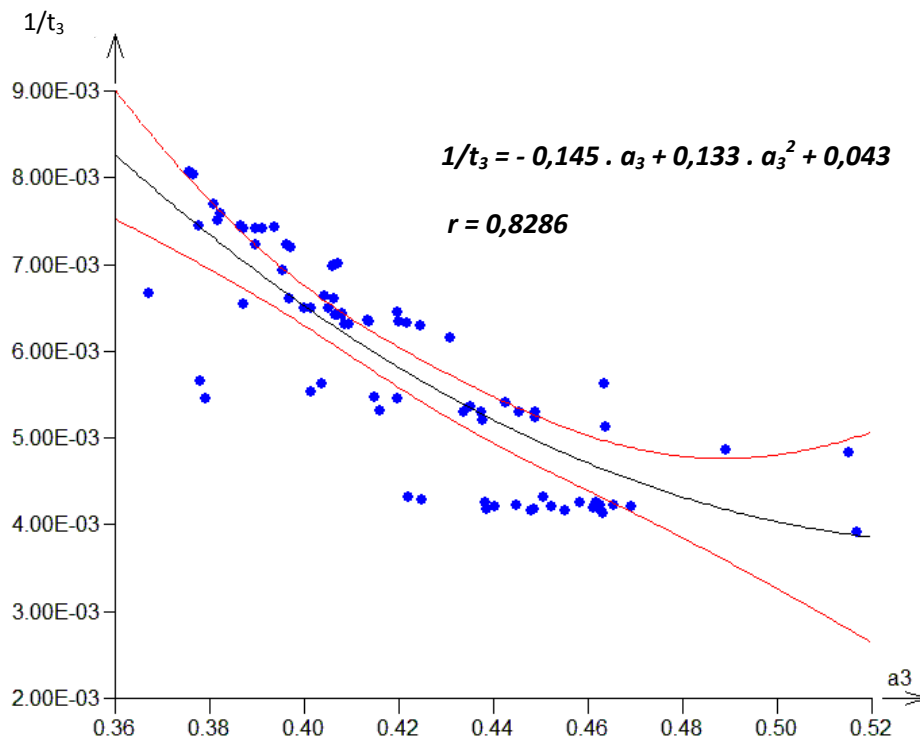
Graf č. 21: Korelace mezi $1/t_2$ a a_2 (kvadratická závislost)



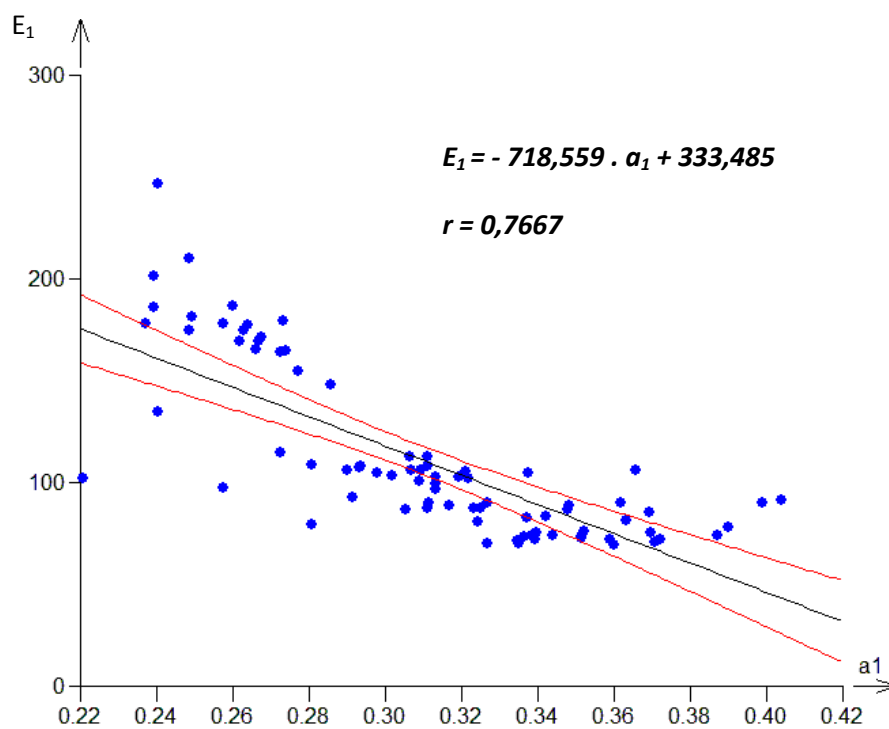
Graf č. 22: Korelace mezi $1/t_3$ a a_3 (lineární závislost)



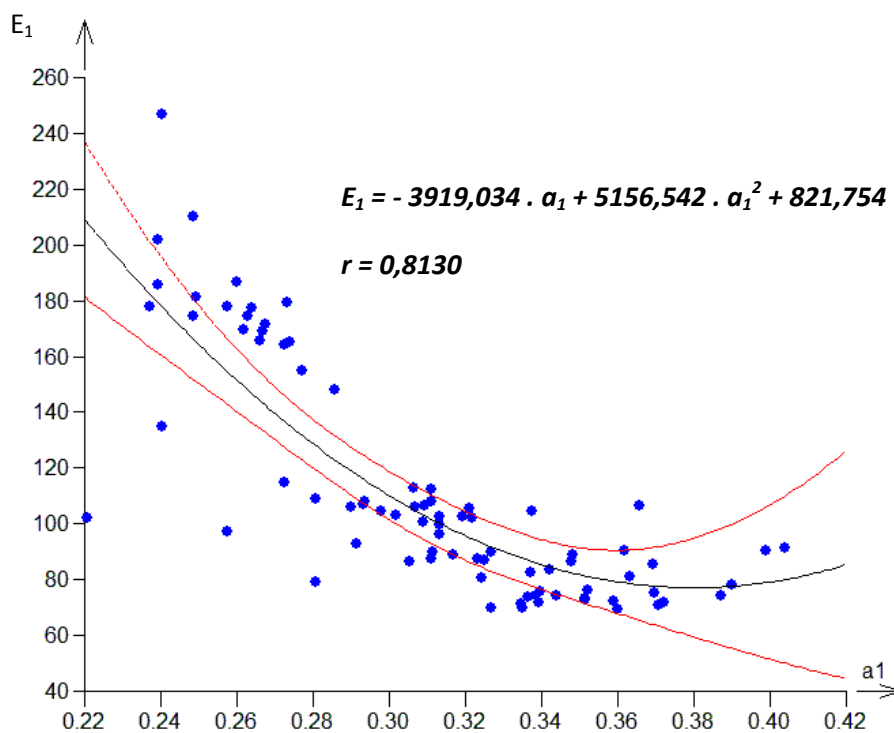
Graf č. 23: Korelace mezi $1/t_3$ a a_3 (kvadratická závislost)



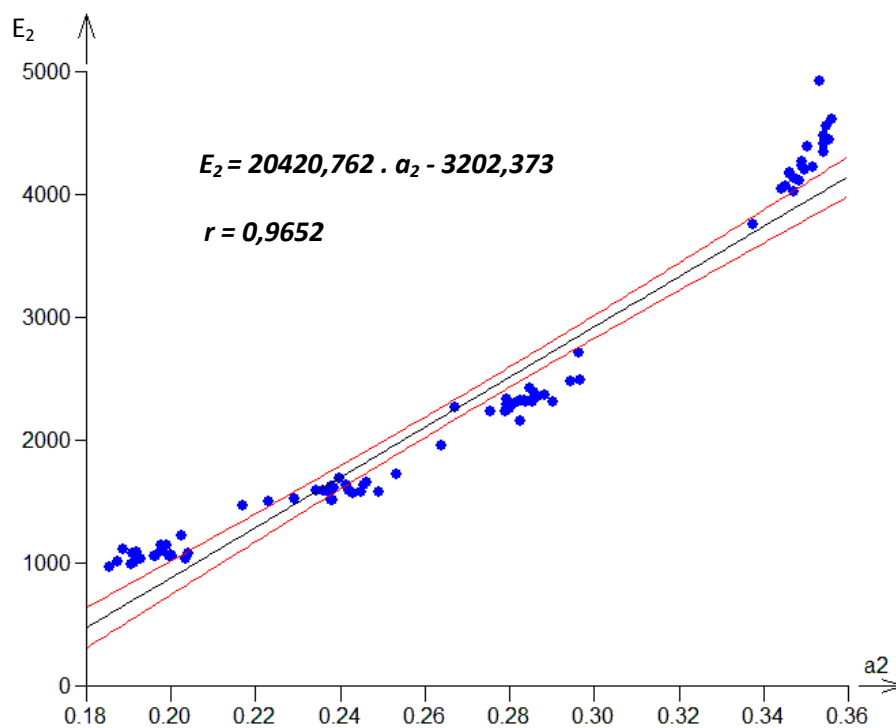
Graf č. 24: Korelace mezi E_1 a a_1 (lineární závislost)



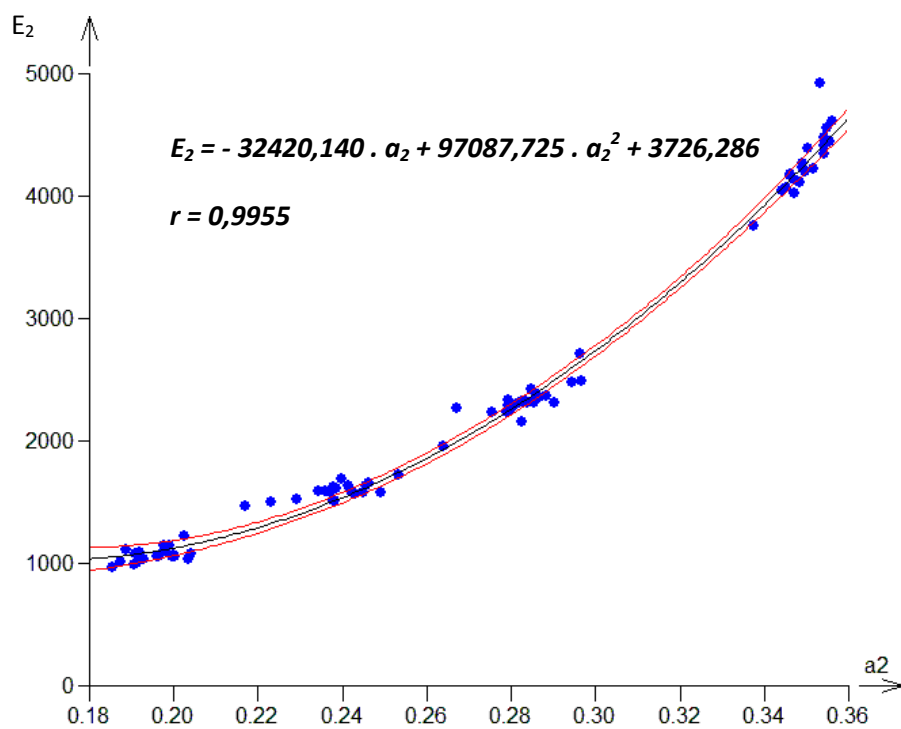
Graf č. 25: Korelace mezi E_1 a a_1 (kvadratická závislost)



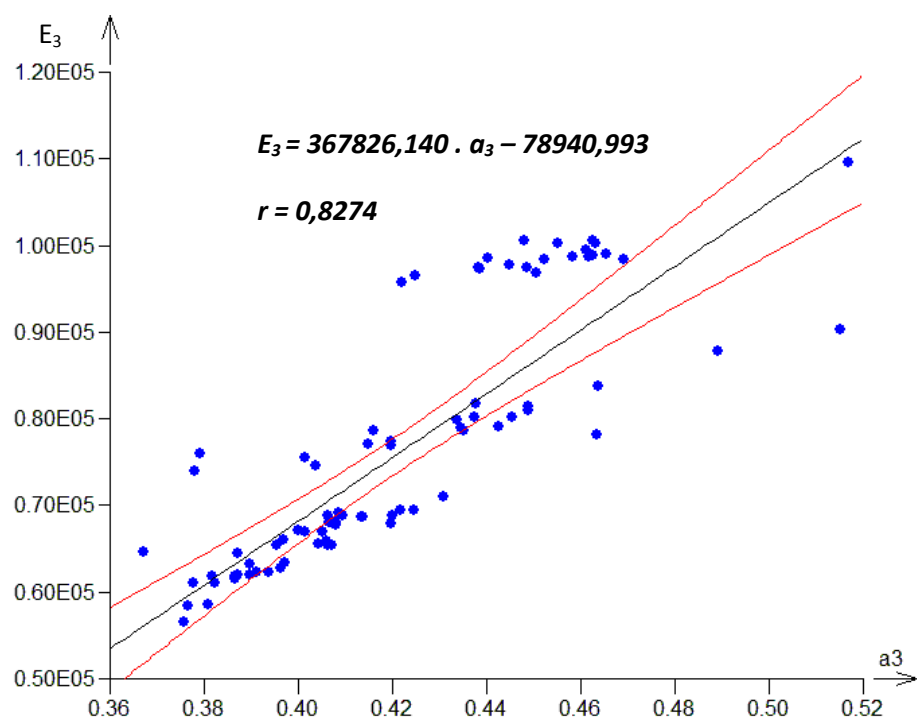
Graf č. 26: Korelace mezi E_2 a a_2 (lineární závislost)



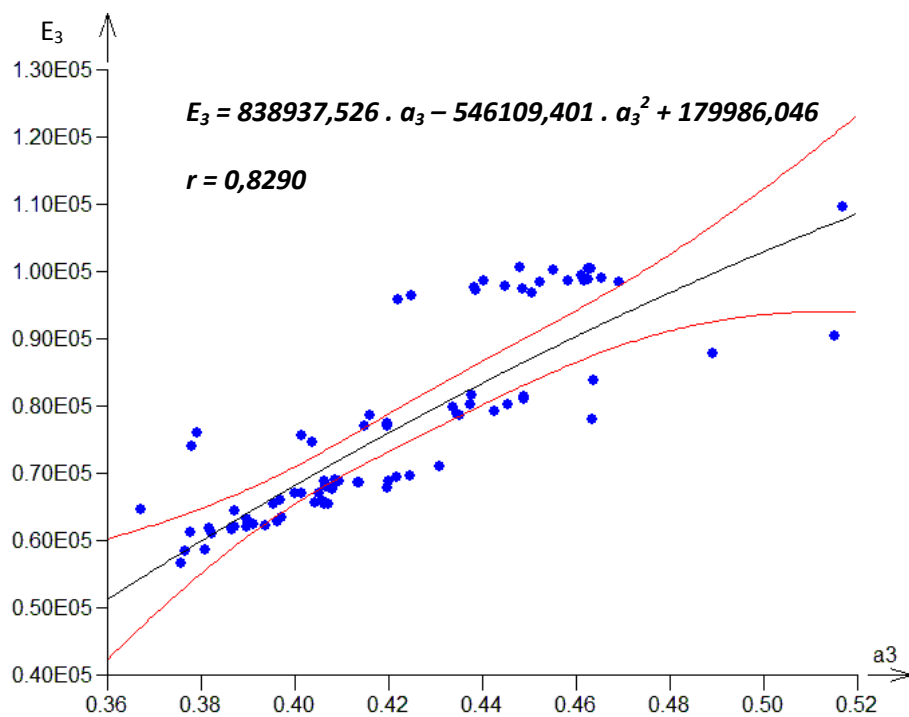
Graf č. 27: Korelace mezi E_2 a a_2 (kvadratická závislost)



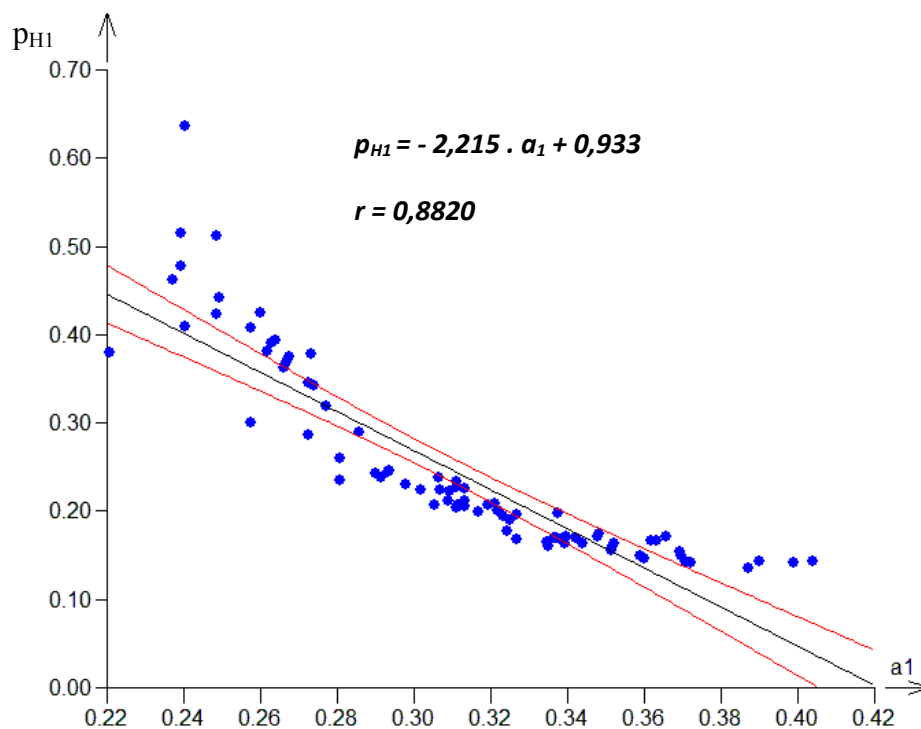
Graf č. 28: Korelace mezi E_3 a a_3 (lineární závislost)



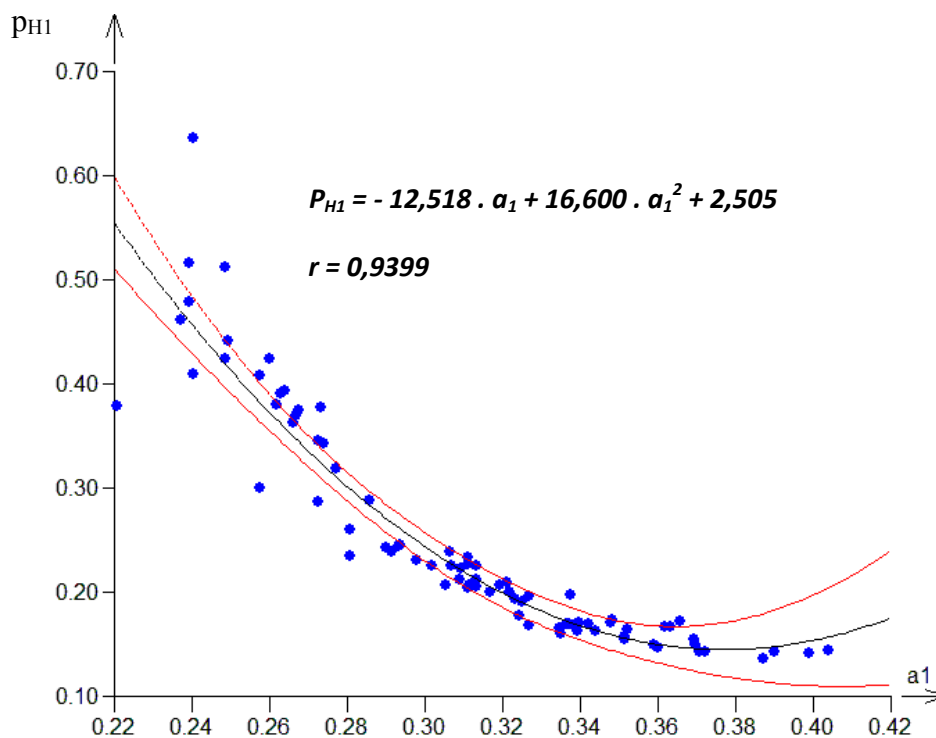
Graf č. 29: Korelace mezi E_3 a a_3 (kvadratická závislost)



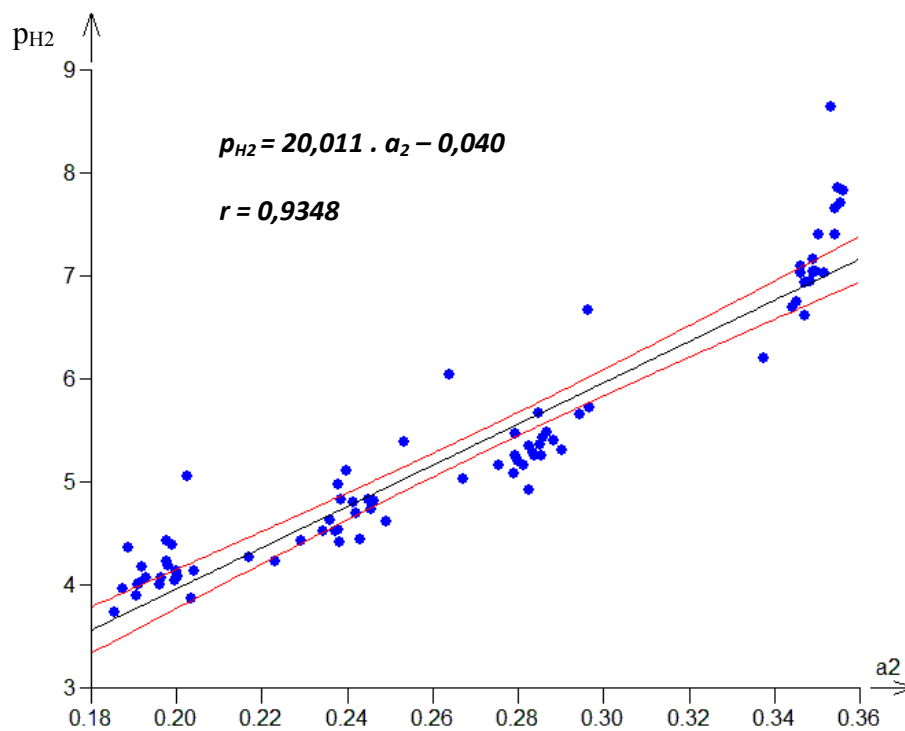
Graf č. 30: Korelace mezi p_{H1} a a_1 (lineární závislost)



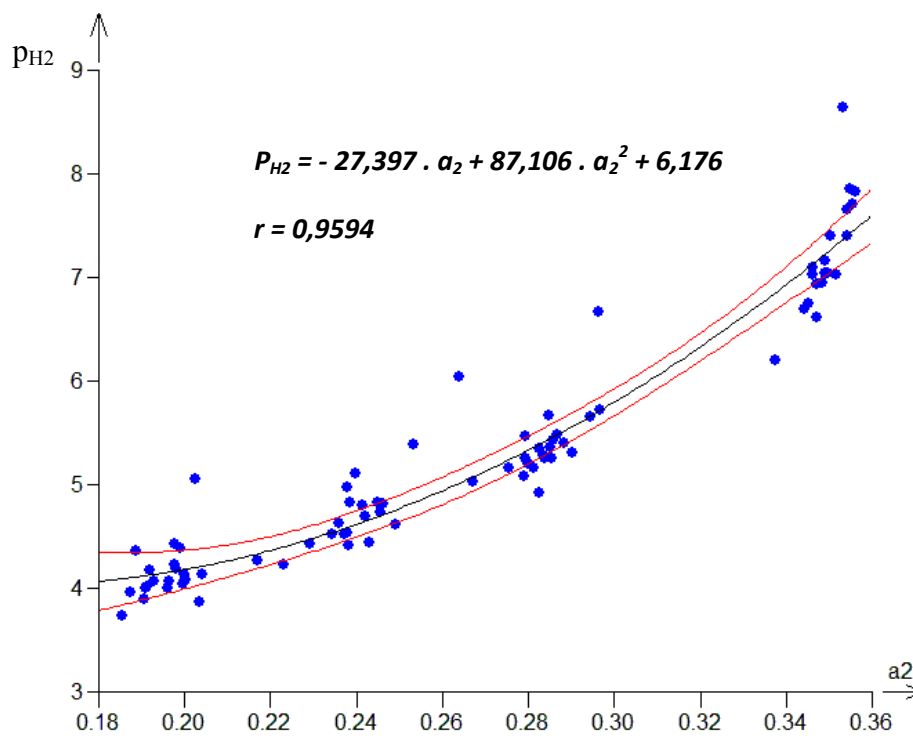
Graf č. 31: Korelace mezi p_{H1} a a_1 (kvadratická závislost)



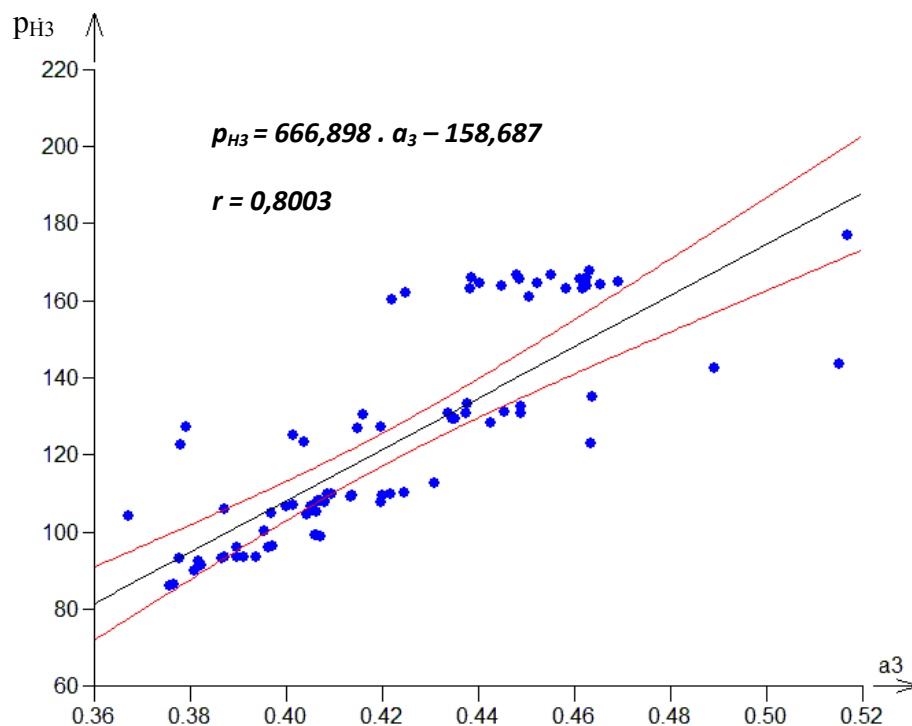
Graf č. 32: Korelace mezi p_{H_2} a a_2 (lineární závislost)



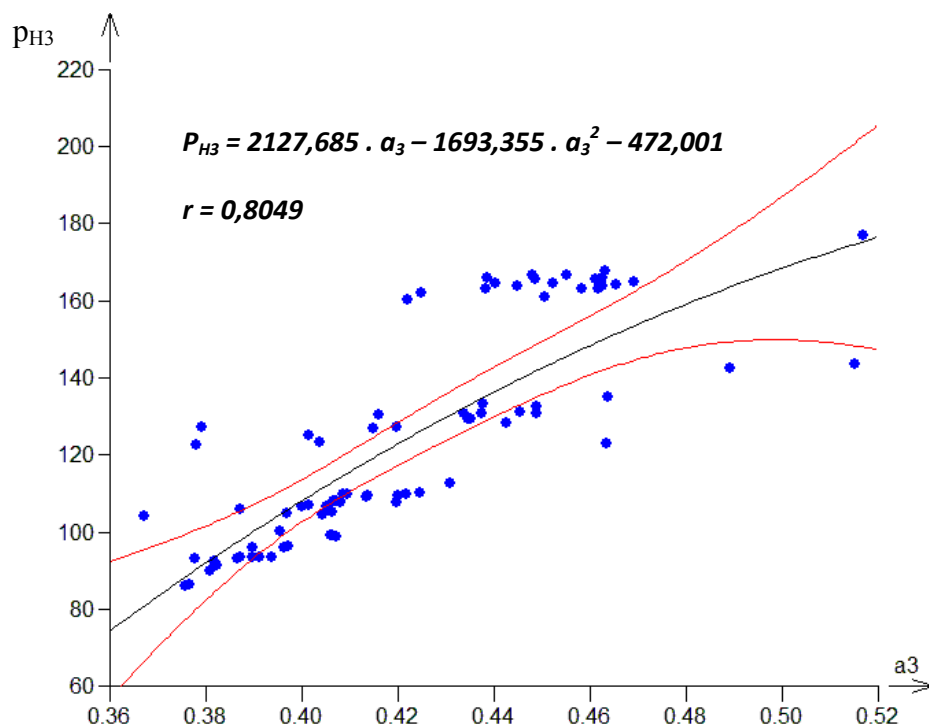
Graf č. 33: Korelace mezi p_{H_2} a a_2 (kvadratická závislost)



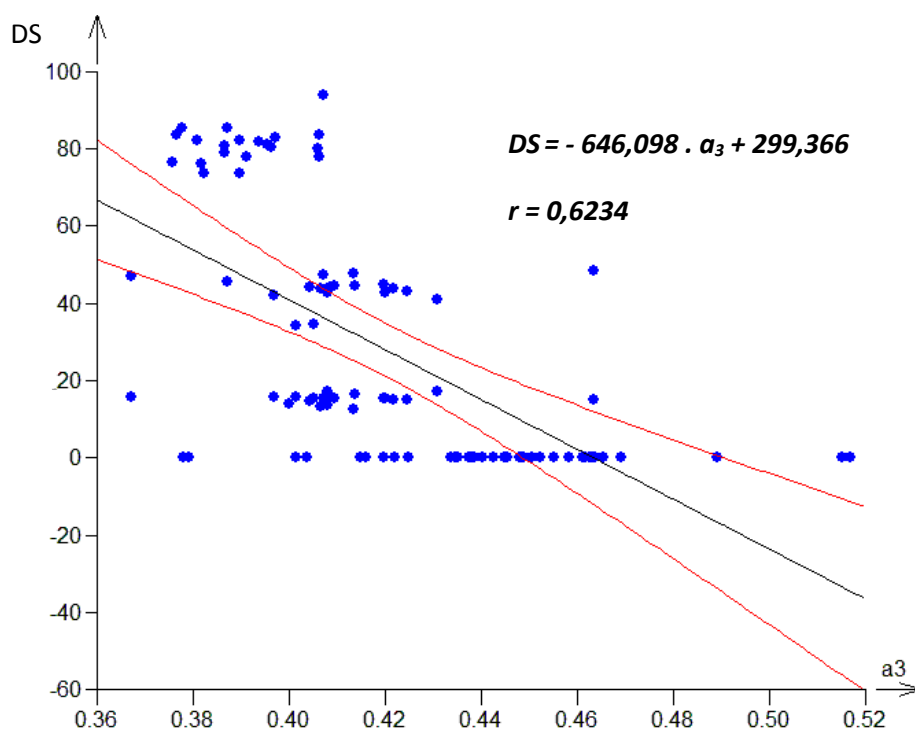
Graf č. 34: Korelace mezi p_{H3} a a_3 (lineární závislost)



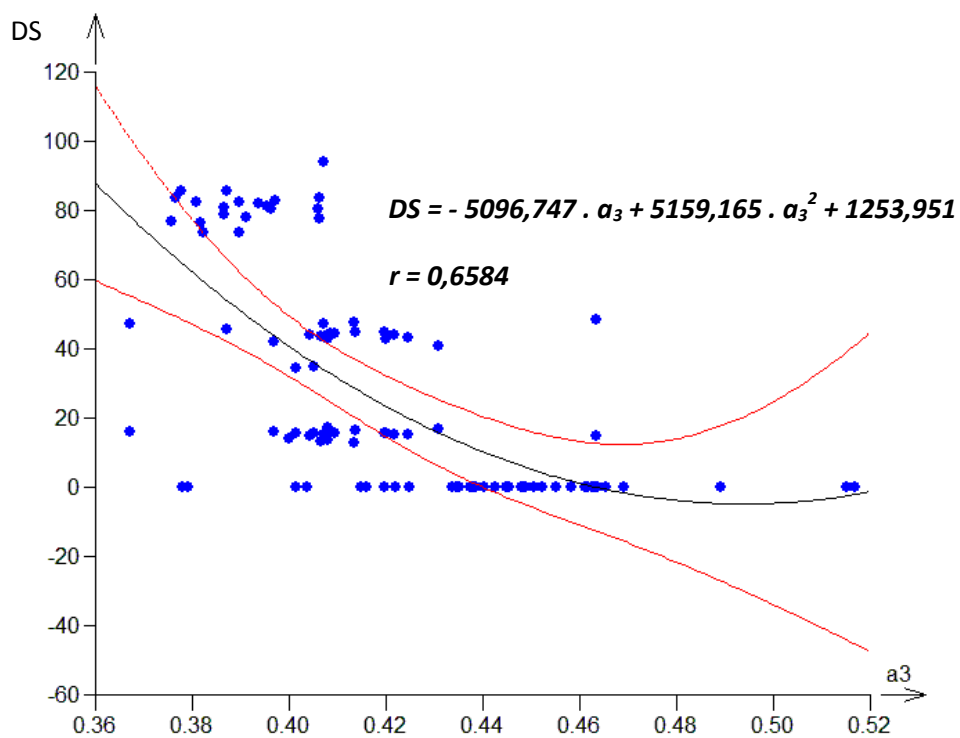
Graf č. 35: Korelace mezi p_{H3} a a_3 (kvadratická závislost)



Graf č. 36: Korelace mezi drtící silou a a_3 (lineární závislost)



Graf č. 37: Korelace mezi drtící silou (DS) a a_3 (kvadratická závislost)



5. DISKUSE

5.1. Hodnocení tabletoviny

Tabletovina byla hodnocena sypností, Carrovým indexem (CI) a Hausnerovým poměrem (HP). Sypnost tabletoviny byla velmi špatná. Určitá toková vlastnost byla potvrzena u 100% mikrokrytalické celulózy (MCC). U ostatních vzorků se odsypala pouze malá část z ústí násypky. Rovněž byly získány velmi negativní hodnoty CI a HP. V obou případech se jednalo podle kritérií Českého lékopisu 2009 o velmi špatný tok. Cesta přímého lisování by proto při přípravě tablet nebyla vhodná z hlediska špatné sypnosti a bylo by potřebné buď změnit použité plnivo pro přímé lisování nebo přejít na postup vlhké granulace. Výsledky sypnosti, CI a HP ukazuje Tab.č. 1 a Tab.č. 2.

5.2. Vliv složení tabletoviny na parametry rovnice lisování

Použitá rovnice lisování rozděluje proces lisování na tři děje. První děj charakterizuje fázi předlisování, druhý děj fázi plastické deformace a třetí děj fázi elastické deformace.

5.2.1. Vliv složení tabletoviny na fázi předlisování tabletoviny

V této fázi dochází k redukci mezičásticových prostor. Povrchy částic se přibližují k sobě a zároveň dochází ke tření mezi přibližujícími se částicemi. Z výsledků vyplývá, že hodnota parametru a_1 je u MCC velmi nízká (asi 0,25), kdežto u paracetamolu (PAR) je tato hodnota na úrovni kolem 0,35. Tyto rozdíly jsou dány tvarem obou látek. MCC má kulovitá tělíška, naopak PAR má částice nepravidelné s prohlubněmi. Po skončení této fáze je tedy vytlačený objem vzduchu u MCC podstatně menší. S růstem podílu PAR se parametr a_1 zvyšuje. Rychlost redukce ve fázi přelísování stoupá v závislosti na množství vytlačovaného vzduchu. Tomu zodpovídá i korelační koeficient mezi parametrem l/t_1 a parametrem a_1 , který má hodnotu 0,9971.

Dalším důležitým parametrem je energie potřebná k redukci objemu před lisováním. Hodnotí se parametrem E_1 , což je absolutní energie a parametrem R_1 , což je

energie předlisování vztažená na všechny energie lisovacího procesu. Oba parametry se stoupajícím obsahem PAR klesají. Získaný závěr vychází z charakteru povrchu obou látek. MCC se vyrábí z drobných jehlic o délce 10-20 μm . Tyto jehlice jsou granulovány do kulatých útvarů. Při granulaci zůstávají některé jehlice vzpříčené do prostoru nad povrchem částic. Tento zdrsňený povrch vyvolává zvětšené tření a tím i spotřebu většího množství energie. Naproti tomu částice PAR mají hladký povrch, menší tření a tím i menší spotřebu energie ve fázi předlisování tabletoviny. Mezi studovanými parametry nebyla nalezena korelace mezi faktory E_1 a a_1 a p_H a a_1 .

5.2.2. Vliv složení tabletoviny na fázi elastické deformace

První fáze předlisování končí stavem, kdy se navzájem dotýkají povrchy částic. Ve fázi elastické deformace se částice navzájem stlačují, zmenšují svůj objem. Při snížení lisovacího tlaku pak nabývají původní objem. Obě studované látky se v této fázi chovají diametrálně odlišně. MCC obsahuje intrapartikulární póry. Ty se ve fázi elastické deformace eliminují a způsobují velkou změnu objemové redukce. Naproti tomu PAR je tvořen homogenními krystaly bez vzduchu. Proto také objemová redukce v této fázi je minimální. Se zvyšujícím se množstvím PAR parametr a_2 významně klesá. Naproti tomu rychlost daného děje s rostoucím množstvím PAR stoupá, což je opět ovlivněno vytlačováním vzduchu z částic MCC. Zákonitě se rovněž snižuje „poločas lisování“. Již popsaným dějům zodpovídá spotřebovaná energie E_2 a R_2 . Oba parametry se se zvyšujícím se množstvím PAR snižují. Lineární vztah mezi uvedenými parametry byl zjištěn mezi parametry $1/t_2$ a a_2 (korelační koeficient 0,9608). Korelace byla rovněž potvrzena mezi parametry E_2 a a_2 a dá se také předpokládat mezi p_{H2} a a_2 .

5.2.3. Vliv složení tabletoviny na fázi plastické deformace

V této fázi se již částice nacházejí u sebe a na úrovni mezipovrchu dochází přidáváním energie ke tvorbě vazeb. Ze získaných výsledků vyplývá, že objemová redukce u MCC je podstatně menší než u PAR. Výsledky také ukazují, že s rostoucí hodnotou parametru a_3 se zpomaluje rychlost daného děje a prodlužuje se hodnota p_{H3} . Rovněž se zvyšuje energie E_3 a R_3 . Příčinu tohoto stavu je nutno spatřovat v mechanismu plastické deformace a v charakteru vzniklých vazeb. Řetězce MCC se nacházejí u sebe, dochází k tvorbě vodíkových vazeb, popř. zahákování řetězců. Proto

také je parametr objemové redukce nízký, rychlost děje vysoká a spotřebovaná energie nízká. V případě PAR dochází k fragmentaci částic, vzniku nových meziproduktů. Při formování tablety se uplatňují především van der Waalsovy síly, které jsou mnohem slabší než vodíkové vazby. Tomu pak zodpovídá vyšší hodnota redukce objemu, nízká rychlost daného děje, vysoký „poločas lisování“ a zároveň i vysoká energie spotřebovaná v dané fázi.

6. SHRNU TÍ ZÁVĚRU PRÁCE

1. Hodnocené vzorky tabletovin vykazovaly velmi špatné tokové vlastnosti.
2. Jednotlivé fáze lisovacího procesu.

Fáze předlisování

Důsledkem rozdílných povrchových vlastností částic s rostoucím množstvím paracetamolu v tabletovině stoupá parametr a_1 , l/t_1 a klesají parametry p_{H1} , E_1 a R_1 .

Fáze elastické deformace

S růstem množství paracetamolu ve směsi se parametry a_2 , p_{H2} , E_2 a R_2 snižují a parametr l/t_2 se zvyšuje.

Fáze plastické deformace

S rostoucím množstvím paracetamolu v tabletě stoupají parametry a_3 , p_{H3} , E_3 a R_3 a klesá rychlost lisování l/t_3 .

7. LITERATURA

1. Rowe, R.C., Sheskey, P.J., Owen S.C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5.ed., The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, Washington, 2006, s. 132-135
2. Chalabala, Milan et al.: *Technologie léků*. 2. vyd., Galén, Praha 5, 2001, s. 146
3. Lincová, Dagmar, Farghali, Hassan et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. Galén, Praha 5, 2007, s. 306
4. The British Medical Association: *Léky a jejich použití*. Gemini, spol. s.r.o., Bratislava, 1993, s. 338
5. Stone, Trevor a Darlingtonová, Gail: *Léky, drogy, jedy*. Academia, nakladatelství Akademie věd České republiky, Praha 2, 2003, s. 97-98
6. *Pharmindex kompendium 1998*. Medimedia Information spol. s.r.o., Praha, 1998, s. 1145
7. umangpharmaceuticals.com – vzorec paracetamolu [online], [cit. 2013-04-02]. Dostupný z WWW: <http://www.umangpharmaceuticals.com/pharmaceutical-granules/paracetamol-granules.php>
8. Kása, P., Bajdik, J., Zsigmondb Z., Pintye-Hódi, K.: Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 48, 2009, s. 859-863
9. Vachon, M.G., Chulia, D.: The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics*, 177, 1999, s. 183-200

10. Govedarica, B., Ilić, I., Šibanc, R., Dreu, R., Srčić, S.: The use of single particle mechanical properties for predicting the compressibility of pharmaceutical materials. *Powder Technology*, 225, 2012, s. 43-51
11. Antikainen, O., Yliruusi, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force–distance compression profile. *International Journal of Pharmaceutics*, 252, 2003, s. 253-261
12. Rujivipat, S., Bodmeier, R.: Moisture plasticization for enteric Eudragit_ L30D-55-coated pellets prior to compression into tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81, 2012, 1.vyd., s. 223-229
13. Mužíková, J., Neprašová, M., Faschingbauer, H.: Aglomerovaný monohydrát α -laktosy a bezvodá β -laktosa v přímém lisování tablet. *Chemické listy*, 106, 2012, s. 36-40
14. Mužíková, J., Holubová, K.: Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. *Chemické listy*, 107, 2013, s. 66-70
15. Wu, C.-Y., Hancock, B.C., Mills, A., Bentham, A.C., Best, S.M., Elliott, J.A.: Numerical and experimental investigation of capping mechanisms during pharmaceutical tablet compaction. *Powder Technology*, 181, 2008, s. 121-129
16. Mužíková, J., Zemanová, E.: A study of the compaction process and the properties of tablets from two types of directly compressible sorbitol. *Česká a slovenská farmacie*, 59, 2010, s. 59-66
17. Mužíková, J., Pavlasová, V.: Energy evaluation of the compaction process of directly compressible isomalt. *Česká a slovenská farmacie*, 60, 2011, s. 11-16
18. Mehrotra, A., Chaudhuri, B., Faqih, A., Tomassone, M.S., Muzzio, F.J.: A modeling approach for understanding effects of powder flow properties on tablet weight variability. *Powder Technology* 188, 2009, s. 295-300

19. Rysl, T., Řehula, M., Adámek, R., Klemra, P.: Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chemické listy* 105, 2011, s. 634-639
20. Řehula, M., Rysl, T.: Characterization of microcrystalline celluloses by means of the parameters of a three-exponential compression equation. *Česká a slovenská farmacie*, 57, 2008, s. 165-169
21. *Český lékopis 2009 + doplněk 2012*. Grada Publishing a.s., Praha, 2012, s. 451