

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



**Vliv kluzných látek na viskoelastické parametry
lisovacího procesu**

Disertační práce

Mgr. Petra Svačinová

Vedoucí práce: prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.
Hradec Králové 2015

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením svého školitele). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

Hradec Králové 2015

Mgr. Petra Svačinová

Ráda bych tímto poděkovala doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za uvedení do problematiky, vedení mého doktorského studia a cenné rady a připomínky při řešení a zpracování výzkumných úkolů. Dále bych chtěla poděkovat prof. PharmDr. Miloslavě Rabiškové, CSc. za pomoc při vyhodnocování výsledků a sepisování práce.

Díky patří také doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové Ph.D., Mgr. Pavlu Ondrejčekovi, Lence Svobodové a dalším pracovníkům katedry farmaceutické technologie, RNDr. Tomáši Chvojkovi, Ph.D., Ing. Karlu Kupkovi, Ph.D., Ph.D. a doc. PharmDr. Janu Gajdziokovi Ph.D. za pomoc při měření, zpracování výsledků a cenné rady a připomínky během zpracování této práce

V neposlední řadě bych chtěla poděkovat své rodině a přátelům za trpělivost a podporu během studia.

Tato práce byla vytvořena za podpory grantu SVV 260 183.

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutická technologie

Kandidát Mgr. Petra Svačinová

Školitel Prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

Název disertační práce Vliv kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu

Tato práce se zabývá hodnocením vlivu kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu. Pro hodnocení parametrů byl použit záznam síla-dráha a test stresové relaxace. Jako modelové látky se použila tři plniva určená pro přímé lisování a to mikrokrytalická celuloza Avicel PH-200, laktosa Lactochem Fine Crystals a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Emcompress. Kluznými látkami byly stearan hořečnatý a modifikovaný koloidní oxid křemičitý Syloid 244 FP EU v koncentracích 0,5 % a 1 %. U všech látek se hodnotila velikost a tvar částic a jejich specifický povrch. U samotných plniv a jejich směsí s kluznými látkami se dále sledovaly tokové vlastnosti. Následně byly z plniv a směsí vylisovány tablety jak s využitím záznamu síla-dráha, tak testem stresové relaxace a hodnoceny jednotlivé parametry. Pro obě metody byly použity lisovací síly 5 kN, 10 kN a 15 kN. Hodnotila se také pevnost tablet.

Z výsledků vyplývá, že obě použité kluzné látky mají vliv na parametry záznamu síla-dráha i testu stresové relaxace. Obě kluzné látky ovlivňují tokové vlastnosti směsí i vlastnosti vylisovaných tablet. Stearan hořečnatý zlepšuje především tokové vlastnosti prášků, ale má negativní efekt na plasticitu a pevnost tablet. Syloid naopak zvyšuje energii využitelnou pro tvorbu vazeb a snižuje elastickou energii uvolněnou po vylisování. Lisovací tlak ovlivňuje poměr jednotlivých energií. U testu stresové relaxace se nejvýraznější rozdíly zjistily mezi polymerní mikrokrytalickou celulosou a křehkou laktosou. Stearan hořečnatý převážně zvyšuje působení elasticky deformovaných částic i výslednou plasticitu u mikrokrytalické celulosy. Vliv Syloidu na elastické parametry je zde závislý na lisovacím tlaku a koncentraci, výslednou plasticitu ale převážně zvyšuje. U laktosy dochází

vlivem obou kluzných látek ve většině případů k poklesu elastických i plastických parametrů. Hydrogenfosforečnan vápenatý je kluznými látkami ovlivněn nejméně, i když u něj můžeme sledovat různé působení stearanu hořečnatého a Syloidu zejména na parametry plasticity. Dále se zjistilo, že Syloid má méně negativní vliv na pevnost tablet.

test is between polymeric microcrystalline cellulose on one hand and brittle lactose on the other hand. Magnesium stearate mostly increases the action of elastically deformed particles and also the final plasticity of microcrystalline cellulose. The influence of Syloid on elastic parameters is dependent on the compression pressure and the concentration, however plasticity is mostly increased. In the case of lactose, both lubricants decrease the elastic and plastic parameters. Calcium hydrogen phosphate is the least affected filler by presence of lubricants, although different effect of magnesium stearate and Syloid especially on plasticity parameters could be observed. It was also found that Syloid has less negative effect on the hardness of tablets.

Obsah

Abstrakt	5
Abstract	7
Úvod	12
1. Teoretická část.....	14
1.1. Kluzné látky.....	14
1.1.1. Obecná charakteristika.....	14
1.1.2. Vnitřní a vnější lubrikace	16
1.1.3. Míchání kluzných látek s ostatními látkami.....	18
1.1.4. Vliv kluzných látek na pevnost tablet	18
1.1.5. Vliv kluzných látek na dobu rozpadu tablet	19
1.1.6. Vliv kluzných látek na disoluci léčiva z tablety	20
1.1.7. Příklady kluzných látek:	21
1.1.7.1. Stearan hořečnatý	21
1.1.7.2. Koloidní oxid křemičitý	23
1.1.7.3. Syloid FP.....	26
1.1.7.4. Stearylfumarát sodný	28
1.1.7.5. Mastek	30
1.1.7.6. Další kluzné látky	32
1.2. Lisovací proces.....	34
1.2.1. Objemová redukce během lisovacího procesu	34
1.2.2. Působení sil během lisovacího procesu	36
1.2.3. Interakce mezi částicemi	37
1.3. Viskoelasticita prachů.....	40
1.4. Metody hodnocení elasticity a plasticity.....	44
1.4.1. Záznam síla-dráha.....	44
1.4.1.1. Faktor plasticity	46
1.4.1.2. Faktor elasticity	48
1.4.2. Stresová relaxace.....	50
1.4.2.1. Hodnocení testu stresové relaxace	52
1.4.2.2. Využití testu stresové relaxace ve farmacii	61
1.4.2.3. Využití stresové relaxace v ostatních oborech	62
1.4.2.4. Využití testu stresové relaxace technické praxi	63
1.4.2.5. Využití testu stresové relaxace při zkoumání polymerů.....	64

1.4.3.	Elastické zotavení.....	65
1.4.3.1.	Hodnocení elastického zotavení pomocí rozměrů tablety	65
1.4.3.2.	Hodnocení elastického zotavení pomocí pórovitosti tablet	67
2.	Cíle práce.....	69
3.	Experimentální část.....	70
3.1.	Použité suroviny.....	70
3.2.	Přístroje a zařízení.....	71
3.3.	Hodnocení výchozích pomocných látek.....	73
3.3.1.	Optická mikroskopie	73
3.3.2.	Rastrovací elektronová mikroskopie.....	73
3.3.3.	Distribuce velikosti částic.....	73
3.3.4.	Měření specifického povrchu.....	73
3.3.5.	Rentgenová difrakce	74
3.4.	Příprava tabletovin.....	74
3.5.	Hodnocení tabletovin.....	74
3.5.1.	Hodnocení sypanosti.....	74
3.5.2.	Hodnocení setřesného objemu a Hausnerova poměru	75
3.6.	Příprava tablet.....	76
3.7.	Hodnocení tablet	77
3.7.1.	Hodnocení parametrů ze záznamu síla – dráha.....	77
3.7.2.	Hodnocení parametrů testu stresové relaxace.....	77
3.7.3.	Hodnocení radiální pevnosti tablet.....	78
3.8.	Použitá statistická metoda.....	79
4.	Výsledky	80
4.1.	Vysvětlivky k tabulkám a grafům	80
4.2.	Tabulky.....	81
4.2.1.	Tabulky pro hodnocení záznamu síla-dráha	82
4.2.2.	Tabulky pro hodnocení testu stresové relaxace	87
4.3.	Grafy.....	92
4.3.1.	Grafy záznamu síla – dráha	92
4.3.1.1.	Hodnocení mikrokryalické celulosy.....	92
4.3.1.2.	Hodnocení laktosy.....	99
4.3.1.3.	Hodnocení hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu	106
4.3.2.	Grafy testu stresové relaxace	113

4.3.2.1.	Hodnocení mikrokrystalické celulosy	113
4.3.2.2.	Hodnocení laktosy	120
4.3.2.3.	Hodnocení hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu	127
5.	Obrázky	134
6.	Diskuze	140
6.1.	Distribuce velikosti částic	140
6.2.	Specifický povrch látek	140
6.3.	Sypnost jednotlivých látek	141
6.3.1.	Hodnocení sypnosti plniv	141
6.3.2.	Hodnocení sypnosti směsí plniva a kluzné látky	142
6.4.	Hodnocení rentgenové difrakce	143
6.5.	Hodnocení záznamu síla-dráha	144
6.5.1.	Vliv kluzných látek na parametr E1	144
6.5.2.	Vliv kluzných látek na parametr E2	146
6.5.3.	Vliv kluzných látek na parametr E3	148
6.5.4.	Vliv kluzných látek na plasticitu PI a radiální pevnost RP	150
6.5.5.	Vliv kluzných látek na celkovou energii lisovacího procesu Emax a rozložení jednotlivých energií	153
6.6.	Hodnocení testu stresové relaxace	157
6.6.1.	Vliv kluzných látek na parametr A1	157
6.6.2.	Vliv kluzných látek na parametr A2	159
6.6.3.	Vliv kluzných látek na parametr A3	160
6.6.4.	Vliv kluzných látek na parametr P1	162
6.6.5.	Vliv kluzných látek na parametr P2	164
6.6.6.	Vliv kluzných látek na parametr P3	166
6.6.7.	Vliv kluzných látek na radiální pevnost RPSR	168
7.	Závěr práce	171
8.	Použitá literatura	174
9.	Autorské publikace	192
10.	Přednášky	213
11.	Posterové prezentace	215
12.	Abstrakty	216
13.	Granty	218

Úvod

Tablety jsou stále nejpoužívanější lékovou formou. Je to dáno jejich rychlou a automatizovanou výrobou, snadným dávkováním léčivé látky nebo možností řízeného uvolňování. Jsou také dobře přijímány pacienty. Tablety se připravují lisováním částic nebo shluků částic v tabletovacím lisu. Musí splňovat určité požadavky, aby se zachovala jejich kvalita po celou dobu od přípravy až po podání pacientovi.

Kromě léčivé látky se pro přípravu tablet požívají farmaceutické pomocné látky, mezi které patří především plniva, kluzné látky, pojiva, rozvolňovadla, vlhčiva a další. Výběr těchto látek ovlivňuje konečné vlastnosti tablety. Důležitou vlastností tablet je jejich mechanická odolnost, na kterou má vliv především lisovatelnost a viskoelastické vlastnosti plniva. Lisovatelnost i viskoelastické vlastnosti jsou ovlivněny jak vlastnostmi samotného plniva

a dalších látek obsažených v tabletě, tak i procesními parametry lisování (lisovací síla, rychlost lisování). Vlastnosti plniv a vliv kluzných látek na jejich viskoelastické chování a lisovatelnost jsou důležitými faktory, které se dále projevují ve vlastnostech tablety, např. mechanické odolnosti, rozpadavosti a disoluci léčivé látky. Podrobnější popis vlastností obsažených látek a interakcí mezi jejich částicemi usnadní výběr pomocných látek pro přípravu tablet tak, abychom dostali výlisky požadovaných vlastností a kvality. Umožní také předvídat některé negativní procesy, jako jsou například víčkování tablet nebo laminace (odvrstvení). V neposlední řadě mohou přispět k nastavení vhodných podmínek lisování nebo přípravě tabletovin.

Viskoelastické vlastnosti lisovaného materiálu můžeme sledovat a hodnotit s využitím několika metod. Nejjednodušší metodou je měření radiální pevnosti nebo energií lisování pomocí záznamu síla-dráha. Pro podrobnější hodnocení lze využít test stresové relaxace, creep test nebo výpočet elastického zotavení. Tyto podrobnější metody jsou však ve farmaceutické technologii využívány jen omezeně. Své uplatnění nacházejí především v technické praxi, při zpracování kovů nebo v potravinářském průmyslu.

Předkládaná dizertační práce se zabývá vlivem kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu u tří běžně používaných plniv pro přímé lisování. Jedná se o mikrokrytalickou celulosu, laktosu monohydrát a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Jako kluzné látky byl použit stearan hořečnatý, který je nejběžněji používanou

kluznou látkou při výrobě tablet a Syloid (koloidní oxid křemičitý), který je novou kluznou látkou a o jeho využití při výrobě tablet je v literatuře jen málo údajů. Kluzné látky se použily ve dvou koncentracích. Vliv na viskoelastické parametry se studoval s využitím záznamu síla-dráha, testu stresové relaxace a radiální pevnosti tablet.

1. Teoretická část

1.1. Kluzné látky

1.1.1. Obecná charakteristika

Kluzné látky jsou farmaceutické pomocné látky, které se používají při výrobě tablet. Jsou nezbytnou součástí tabletoviny a ovlivňují lisovací proces ve fázi násypu tabletoviny, během lisování i při vysouvání již vylisované tablety.

Zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčují tak její plnění do matrice. Jak při plnění matrice tak i při následujícím procesu lisování snižují tření mezi částicemi navzájem nebo mezi částicemi a stěnou matrice. Tím usnadňují vytlačení vzduchu mezi částicemi. Ve fázi vysouvání tablety snižují tření mezi tabletou a stěnami matrice a zabraňují přilepení tablety na stěny matrice a plochy lisovacích trnů. Zabraňují tak poškození tablety.

Podle uvedených funkcí můžeme tyto pomocné látky rozdělit na antiadhezivní látky, kluzné látky a mazadla.^{1,2,3} Většina látek má několik funkcí současně a je zařazena do určité skupiny podle převažujícího použití.

Antiadhezivní látky

Antiadhezivní látky zabraňují přilepení tablety k matrici nebo lisovacím trnům. K přilepení tablety dochází tehdy, jestliže je přitažlivá síla mezi tabletou a lisovacím trnem větší než přitažlivé síly mezi částicemi materiálu.^{4,5} Přitažlivá síla mezi tabletou a lisovacím trnem má klesající tendence s rostoucím lisovacím tlakem. Přilepením tablet se poškozuje jejich povrch. Část materiálu zůstane přilepená na lisovacím trnu a na povrchu tablety vzniknou prohlubně. V extrémním případě může dojít až k rozpadu tablety. Důvodem bývá poškození povrchu lisovacích trnů nebo matrice a přítomnost vlhkosti. Antiadhezivní látky tento problém řeší.⁶ Většina kluzných látek a mazadel má zároveň také antiadhezivní účinek.

Příkladem antiadhezivních látek jsou stearany (např. stearan hořečnatý a stearan vápenatý), kyselina stearová nebo mastek. Pokud je lepení tablety na lisovací trny způsobeno vlhkostí, mohou se jako látky s antiadhezivní aktivitou použít také škrob

nebo mikrokrystalická celulóza. Tyto látky se běžně používají jako plniva, ale vzhledem ke své schopnosti absorbovat vodu, snižují přilepení tablety z důvodu vlhkosti.

Kluzné látky

Kluzné látky podporují plynulý tok tabletoviny do matrice. Jedním z požadavků na tablety je jejich hmotnostní stejnoměrnost, tedy to, aby se hmotnost jednotlivých tablet nelišila od jejich průměrné hmotnosti více, než je odchylka uvedená v Českém lékopise.⁷ Proto by pro dosažení hmotnostní stejnoměrnosti měla mít tabletovina dobrou sypanost. Ne vždy jsou ale tokové vlastnosti použitých látek dostačující. Přitažlivé síly mezi částicemi způsobují jejich shlukování. Kohezivní prášky tak vykazují špatné tokové vlastnosti.^{8, 9} Špatné tokové vlastnosti souvisí také s velikostí částic. Čím menší částice jsou, tím větší je kontakt mezi nimi a tokové vlastnosti se zhoršují.¹⁰ Kluzné látky sypanost tabletoviny zlepšují. Jejich účinek se vysvětluje tím, že vyplňují povrchové nerovnosti částic, povrch se stává hladším a sníží se tření mezi částicemi.

Kluzné látky zmenšují také tendenci granulátu k odvrstvování a rozdělování na velikostní frakce při pohybu v násypce. Mezi kluzné látky zařazujeme koloidní oxid křemičitý, mastek, škrob nebo stearan hořečnatý.

Mazadla

Během lisování dochází k přeuspořádání částic materiálu, vzniká méně pórovitý výlisek a tím se zvyšuje kontakt mezi částicemi a stěnou matrice. Zvýšení lisovací síly potom vede k přenosu síly na stěny matrice a zvyšuje se tak i třecí síla.

Funkcí mazadel je předcházet tření mezi stěnami matrice a stěnou tablety při lisování a vysouvání tablety z matrice. Toho je dosaženo vytvořením tenké vrstvy mazadla mezi dvěma povrchy.¹¹ Významným faktorem pro účinek mazadel je velikost a povrch částic. Mazadla s větším povrchem jsou citlivější ke změnám během míchání.

Většina mazadel jsou hydrofobní látky, které způsobují prodloužení doby rozpadu tablet a zpomalují jejich rozpouštění.^{12,13} Ovlivňují také vazebné síly mezi částicemi a snižují tak pevnost tablet.¹⁴ Mezi tyto látky patří například kyselina stearová, stearan hořečnatý a vápenatý nebo stearyl fumarát sodný.

Mezi hydrofilní mazadla patří například laurylsíran sodný, laurylsíran hořečnatý, polyethylenglykol 4000 nebo 6000. Tyto hydrofilní látky mají menší vliv na disoluci léčivé látky z tablety, rozpad nebo pevnost tablet.

1.1.2. Vnitřní a vnější lubrikace

Kluzné látky se mohou při lisování tablet používat dvěma způsoby. Prvním z nich je tzv. vnitřní lubrikace. V tomto případě se kluzné látky smíchají s ostatními pomocnými a léčivými látkami a jsou tak součástí tabletoviny nebo granulátu. V druhém případě se jedná o tzv. vnější lubrikaci. Tento postup je méně častý. Kluzné látky se nanášejí na povrch lisovacích trnů a matrice a nejsou tak součástí tabletoviny.

Porovnáním metod se zjistilo, že při obou metodách lubrikace se s rostoucí koncentrací kluzné látky lepení snižovalo.¹⁵ Jako kluzná látka byl pro tuto studii použit stearan hořečnatý. Při vnější lubrikaci se stearan hořečnatý sprejově nanášel na lisovací trny a stěnu matrice tak, že jeho koncentrace odpovídala 0,06 %, 0,08 %, 0,12 %, 0,25 % a 1,27 % kluzné látky v tabletě. Při vnitřní lubrikaci byla koncentrace kluzné látky v tabletě 0,12 %, 0,27 %, 0,55 % a 1,06 %. U vnitřní lubrikace byla minimální koncentrace kluzné látky, která zabránila lepení, stanovena na 1,06 %, u vnější lubrikace to bylo 0,08 %. Z toho vyplývá, že na prevenci lepení tabletoviny s využitím metody vnější lubrikace je dostačující přibližně 1/13 množství kluzné látky než při využití metody vnitřní lubrikace.

Obdobně je tomu i při vlivu metody na pevnost tablet. Při vnější lubrikaci měly tablety o 40 % vyšší pevnost než tablety s vnitřní lubrikací. Při porovnání doby rozpadu tablet při vnější lubrikaci (0,08 %) nedocházelo k jejímu prodloužení. Distribuce kluzné látky na povrchu tablet se pozorovala elektronovou mikroskopií. Externě aplikovaný stearan hořečnatý vytvořil na povrchu velmi tenkou vrstvu. Na hranách potom byla vrstva silnější než na plochých částech tablety.

Optimální koncentrací a vlivem rychlosti sprejového nanášení kluzné látky při vnější lubrikaci se zabývali Jahn a Steffens.¹⁶ Jako kluznou látku použili stearan hořečnatý. Zjistili, že rychlost nanášení kluzné látky nemá negativní vliv na pevnost tablet. Stearan hořečnatý se vyskytoval převážně na povrchu tablet, nedocházelo tak k narušení vazeb mezi částicemi a pevnost tablet byla konstantní. Optimální koncentrace kluzné látky se

pohybovala v rozmezí 0,032 % a 0,046 %. Nedostatek kluzné látky na povrchu matrice a lisovacích trnů se zjistil ihned při vysouvání tablety z matrice. Při nedostatečné lubrikaci se síla potřebná k vysunutí tablety výrazně zvýšila.

Vlivem vnější a vnitřní lubrikace na lisování tablet se zabývali také Otsuka et al.¹⁷ Stearan hořečnatý v koncentraci 0,5 % se použil jako kluzná látka pro metodu vnitřní lubrikace. Pro vnější lubrikaci se použilo 500 mg kluzné látky: matrice se jí naplnila, obsah se protřepal a klepáním se odstranilo přebytečné množství. Lisovací trny se také vložily do stearanu a přebytečné množství bylo opět odstraněno sklepáním. Sledoval se vliv na třecí energii během lisování. Hodnoty pro externě přidanou kluznou látku byly významně menší než u tablet bez kluzné látky, ale mírně vyšší než při vnitřní lubrikaci. Pevnost tablet s vnější lubrikací však byla výrazně vyšší než u tablet s vnitřní lubrikací. Tablety s vnější lubrikací byly pevnější o 34 % u lisovacího tlaku 186 MPa a o 48 % u lisovacího tlaku 388 MPa.

Zjistilo se, že vnitřní a vnější metoda lubrikace ovlivňují také distribuci pórů v tabletě. Celkový objem pórů v tabletě klesá v pořadí tablety bez kluzné látky > tablety s vnější lubrikací > tablety s vnitřní lubrikací. Síla potřebná k vysunutí tablety z matrice byla nejvyšší u tablet bez kluzné látky. Pořadí klesající síly je následovné: tablety bez kluzné látky > tablety s vnější lubrikací > tablety s vnitřní lubrikací. Nižší hodnoty této energie u tablet s vnitřní lubrikací mohou být způsobeny tím, že tablety byly méně pevné díky přidané kluzné látce, byl zde nižší zbytkový tlak na stěny matrice a tím se také snížilo tření mezi stěnou matrice a tabletou.

Také disoluce léčivé látky z tablet je ovlivněna metodou lubrikace tablet. Tablety s vnější lubrikací se okamžitě rozpadly a rychle uvolnily léčivou látku. Během 7 minut se uvolnilo téměř 100 % léčivé látky. Tablety s vnitřní lubrikací se nerozpadly, disoluce byla velmi pomalá, po 20 minutách se uvolnilo méně než 20 % léčivé látky. Protože rozpad a disoluce tablet jsou ovlivněny penetrací vody do tablety, měřila se i tato penetrace. Nejvyšší byla u tablet bez kluzné látky, následovaly tablety připravené metodou vnější lubrikace a nejnižší byla penetrace u tablet s vnitřní lubrikací. Důvodem je především hydrofobní charakter stearanu hořečnatého.

Metodu vnější lubrikace lze využít také při briketování.¹⁸ V tomto případě se kluzná látka nanese přímo na povrch válce. Nedochozí k lepení materiálu na válce a ve srovnání s vnitřní lubrikací se nesnižuje pevnost tablet a jejich disoluční profil.

1.1.3. Míchání kluzných látek s ostatními látkami

Pro vytvoření homogenní směsi tabletoviny je nutné zvolit vhodný způsob míchání. Vliv času a rychlosti míchání je silně závislý na vlastnostech částic jednotlivých látek, především plniv.¹⁹ Při porovnání dvou různých zařízení pro míchání prášků (mísič tvaru V, vysokorychlostní mixer) se zjistilo, že každá metoda má poněkud jiný vliv na vlastnosti výsledné směsi. Rozdíly byly v povrchové energii, která má vztah k tvorbě vazeb mezi částicemi a následně také k pevnosti tablet. Při míchání ve V-mísiči se energie snížila málo, zatímco u vysokorychlostního mixeru byl její pokles významný.

Při míchání ve vysokorychlostním mixeru docházelo také k fragmentaci částic některých plniv. Pokud částice plniva fragmentují a vznikají nové mezipovrchy, pevnost tablet neklesá, i když je část částic pokryta kluznou látkou. Fragmentující látky jsou proto při změnách podmínek míchání stabilnější.

Doba míchání kluzné látky s ostatními látkami v tabletovině ovlivňuje také celkovou redukci pórů v tabletě a distribuci kluzné látky na povrchu částic. Distribuce kluzné látky na povrchu částic redukuje mezičásticové tření a napomáhá jejich přeuspořádání.²⁰ Prodlužující se doba míchání způsobuje lepší distribuci částic kluzné látky, klesá tak třecí index a snižuje se síla potřebná k vysunutí tablety z matrice.

Koncentrace kluzné látky a doba míchání mohou mít také vliv na homogenitu léčivé látky ve směsi.²¹ Tento efekt se projevuje převážně u směsí, které jsou založeny na interakcích mezi částicemi, jako například směs granulátu a malého množství jemného prášku.

1.1.4. Vliv kluzných látek na pevnost tablet

Podle Českého lékopisu 2009 cit.²² se zkouškou na pevnost tablet zjišťuje odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety. Výsledky se poté vyjadřují v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly vždy v jednotkách newton (N).

Pevnost tablet závisí na přitažlivých silách mezi částicemi. S redukcí těchto přitažlivých sil a kontaktních ploch mezi částicemi je spojen i pokles pevnosti tablet.²³

Otha et al. se zabývali vlivem různých typů oxidu křemičitého na pevnost tablet.²⁴ Zjistili, že všechny jeho typy mají nepříznivý vliv. Snížení pevnosti tablet je dáno tvarem částic kluzné látky a její schopností pokrýt povrch ostatních látek. Čím menší jsou částice kluzné látky, tím lepší je jejich schopnost vytvořit na povrchu ostatních látek vrstvu, která způsobuje snížení pevnosti. Výraznější ovlivnění pevnosti se zjistilo u hydrofobních typů oxidu křemičitého (Aerosil R974). Hydrofilní typy oxidu křemičitého (Aerosil 200) mají schopnost potlačit negativní vliv stearanu hořečnatého na pevnost tablet.

Kuno et al.²⁵ se zabývali pevností tablet s obsahem 1 %, 5 % a 10 % stearanu hořečnatého, mastku nebo stearylfumarátu sodného. Zjistili, že u tablet připravených z laktosy nebo xylitolu se pevnost s rostoucí koncentrací kluzné látky mírně zvýšila. Největší zvýšení pevnosti způsobil stearylfumarát sodný a nejmenší nárůst pevnosti byl zaznamenán u mastku. U mastku došlo po mírném nárůstu pevnosti u 5% koncentrace opět k jejímu mírnému snížení, když se koncentrace talku zvýšila na 10 %. Z naměřených dat autoři vyvodili závěr, že vyšší pevnost tablet obsahujících stearan hořečnatý nebo stearylfumarát sodný je způsobena jejich vyšší lisovatelností ve srovnání s mastkem.

Porovnával se také vliv stearanu hořečnatého a kyseliny stearové na pevnost tablet. Vyšší pevnost byla zjištěna u tablet obsahujících kyselinu stearovou.²⁶

1.1.5. Vliv kluzných látek na dobu rozpadu tablet

Zkouškou na rozpadavost tablet a tobolek se zjišťuje, zda se tablety nebo tobolky rozpadnou v tekutém médiu během předepsané doby.²⁷ Úplný rozpad se definuje jako stav, kdy nezůstane žádný zbytek zkoušené jednotky s výjimkou měkkého zbytku bez patrného pevného jádra nebo kousků nerozpustného potahu tablet nebo obalu tobolky, které zůstanou na sítku nebo se přilepí na spodní stranu disku, pokud se tento použije pro zkoušku.

Doba rozpadu tablet je ovlivněna různými faktory. Jedním z nich je přítomnost kluzné látky v tabletě. Záleží však také na povaze kluzné látky. Hydrofobní látky²⁸ (např. stearan hořečnatý, glycerol dibehenát) prodlužují dobu rozpadu. Látky jako mastek nebo kyselina stearová nemají na dobu rozpadu významný vliv a hydrofilní kluzné látky (např.

L-leucin) vykazují pokles doby rozpadu. Tento vliv může být způsoben tím, že hydrofobní látky snižují rychlost pronikání vodného média vrstvou kluzné látky.

Vliv na rozpad tablet má také koncentrace kluzné látky ve směsi.²⁹ S rostoucí koncentrací hydrofobní kluzné látky se snižuje průnik kapaliny do tablety a prodlužuje se doba rozpadu tablet.

1.1.6. Vliv kluzných látek na disoluci léčiva z tablety

Přítomnost kluzné látky v tabletě ovlivňuje i disoluci léčivé látky. Hydrofobní kluzné látky mohou na povrchu částic pomocných a/nebo léčivých látek vytvořit vrstvu, která zabraňuje průniku disolučního média k látce. Snižuje se smáčivost materiálu a tím také disoluce léčivé látky.³⁰

Vliv na disoluci léčiva je dán charakterem použité kluzné látky.³¹ Při porovnání stearanu hořečnatého a stearylfulmarátu sodného v koncentraci 0,5 % bylo zjištěno, že stearan hořečnatý zpomalil disoluce theofylinu, zatímco stearylfulmarát sodný disoluce urychlil. Za 6 minut se z tablet obsahujících hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, 20 % scleroglucanu, 0,5 % kluzné látky a theofylin uvolnilo přibližně 90 % theofylinu v přítomnosti stearylfulmarátu sodného a přibližně 75 % theofylinu v přítomnosti stearanu hořečnatého. Rozdíl je dán různým charakterem látek. Stearylfulmarát sodný je hydrofilnější než stearan hořečnatý a na povrchu částic vytváří film, který může zvýšit průnik vody do tablety a tím urychlit disoluci léčivé látky.

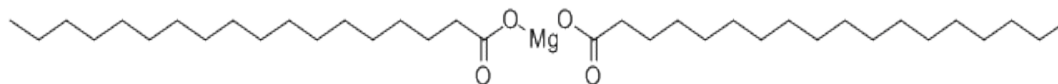
Bylo také zjištěno, že pro tablety z laktosy obsahující 0,25 % stearanu hořečnatého je vzhledem k disoluci léčivé látky optimální doba míchání přibližně 2 min.³² Pro tablety s rychlou disolucí není vliv doby míchání tak výrazný, ale autoři se domnívají, že u tablet s pomalým disolučním profilem může mít překročení optimální doby míchání výrazný vliv na uvolňování látky z tablety. Svoje domněnky však nezdůvodňují.

Disoluce léčivé látky klesá také s rostoucí koncentrací hydrofobní kluzné látky ve směsi.^{33, 34}

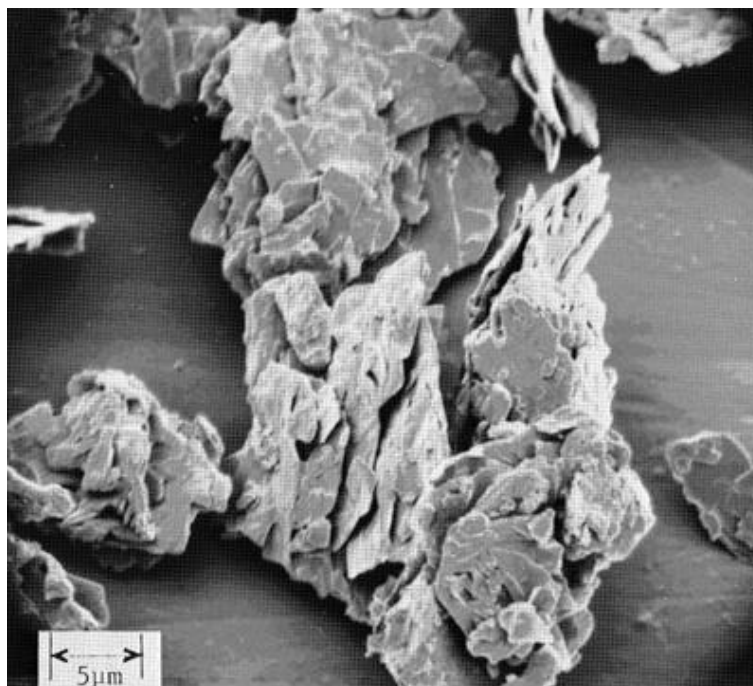
1.1.7. Příklady kluzných látek:

1.1.7.1. Stearan hořečnatý

Stearan hořečnatý (Magnesium stearate) má sumární vzorec $C_{36}H_{70}MgO_4$ a molekulovou hmotností 591,24.³⁵ Strukturální vzorec je uveden na obrázku č. 1.1.



Obr. č. 1.1. Strukturální vzorec stearanu hořečnatého³⁶



Obr. č. 1.2. Částice stearanu hořečnatého, SEM, zvětšeno 2400x cit. 35

Stearan hořečnatý je popisován jako směs hořečnatých solí různých mastných kyselin, především kyseliny stearové (minimálně 40 %) a palmitové v proměnlivých množstvích.³⁷ Obsahuje 4,0 – 5,0 % hořčíku.

Jedná se o velmi jemný, lehký, bílý, precipitovaný nebo mletý prášek s nízkou sypanou hustotou. Částice stearanu hořečnatého jsou znázorněny na obrázku č. 1.2. Na omak je mastný. Má jemný zápach po kyselině stearové a charakteristickou chuť. Je prakticky nerozpustný v ethanolu, etheru a vodě. Není toxický, ale ve větším množství může mít laxativní účinek. Nedráždí kůži.

Vyrábí se reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearem sodným nebo reakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty.

Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa. Nesmí se používat v produktech obsahujících kyselinu acetylsalicylovou nebo některé vitamíny. Podobně je tomu u captoprilu, kde může vlivem vlhkosti dojít k vytváření pevných interakcí mezi stearem hořečnatým a léčivou látkou.³⁸ Rozklad stearanu je způsoben neutralizací.

Stearan hořečnatý se vyskytuje v různých krystalických formách.^{39,40} Izoloval se trihydrát, dihydrát, monohydrát a anhydrát a také se pozorovala amorfní forma stearanu hořečnatého. Hydráty jsou za přítomnosti vlhkosti stabilní, zatímco anhydrát absorbuje vlhkost a rehydratuje se na trihydrát nebo směs trihydrátu a dihydrátu. Komerční přípravky jsou složeny ze směsi krystalických forem a tím jsou také ovlivněny jejich vlastnosti. I když je stearan hořečnatý obecně považován za hydrofobní látku, zjistilo se, že je schopen adsorbovat malé množství vlhkosti. Část této vlhkosti v látce zůstane i po vysušení.

Stearan hořečnatý se používá v kosmetice, potravinářství a farmacii. Primárně se využívá jako kluzná látka při výrobě tablet.

Vzhledem k jeho hydrofobnímu charakteru může zpomalovat disoluci léčivé látky z pevných lékových forem.⁴¹ S rostoucí koncentrací od 0,1 % do 3 % se na povrchu částic snadno vytváří hydrofobní film, který brání průniku vody do tablety a tím také uvolnění léčivé látky z tablety. Ve formulacích se proto používá jeho nejnižší možná koncentrace.

Podobným způsobem ovlivňuje stearan hořečnatý také pevnost tablet a dobu jejich rozpadu.⁴² Pevnost klesá s časem míchání kluzné látky s ostatními pomocnými a léčivými látkami a s rostoucím množstvím kluzné látky. Při porovnávání několika koncentrací se zjistilo, že nejnižší pevnost mají tablety obsahující 0,75 % stearanu

hořečnatého. Tablety s jeho nižším obsahem (0,25 % a 0,5 %) mají pevnost vyšší. Nejvýraznější rozdíl v pevnosti je potom mezi 0,5% a 0,75% koncentrací této kluzné látky. Sledoval se také vliv různé koncentrace kluzné látky v tabletách na jejich oděr. V tomto případě však nebyl zjištěn výrazný vliv kluzné látky na oděr.

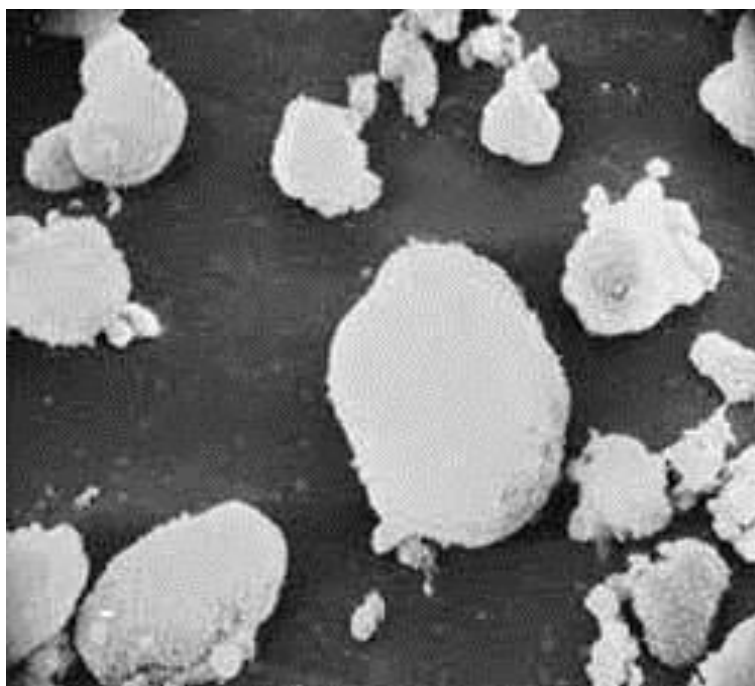
S rostoucí koncentrací stearanu hořečnatého se zvyšuje také doba rozpadu tablet.⁴³ Kluzná látka pokryje povrch částic a její hydrofobní charakter poté zabraňuje proniknutí vody do tablety a tím zpomalí její rozpad.

Vliv stearanu hořečnatého na lisovatelnost závisí také na vlastnostech použitého plniva,⁴⁴ především na velikosti a charakteru jeho částic. Vliv stearanu hořečnatého není spojen s mechanismem deformace při lisování prášku, ale ovlivňuje tvorbu vazeb. Materiály, jejichž částice během lisování fragmentují, nejsou ovlivněny stearanem hořečnatým tak výrazně jako plasticky se deformující materiály. Během fragmentace vznikají nové mezipovrchy, které umožňují tvorbu dalších vazeb a tím snižují vliv kluzné látky. Plasticky se deformující materiály s velmi malými částicemi mají dostatečně velký povrch pro tvorbu vazeb, nové mezipovrchy však nevznikají. Nevytváří se tak ani další vazby mezi částicemi, které by mohly snížit vliv kluzné látky na lisovatelnost.

1.1.7.2. Koloidní oxid křemičitý

Koloidní oxid křemičitý (*Silica colloidalis anhydrica*) je látka se sumárním vzorcem SiO_2 a molekulovou hmotností 60,08 ^{cit.45}

Mezi komerčně vyráběné přípravky patří například Aerosil 200 ⁴⁵, Aerosil 200 VV Pharma, Aerosil R972 V ⁴⁶, Cab-O-Sil, Aeroperl a další.



Obr.č. 1.3. Částice koloidního oxidu křemičitého (Aerosil A-200), zvětšeno 600x ^{cit.45}

Jde o submikroskopický sprejově sušený oxid křemičitý s velikostí částic kolem 15 nm.⁴⁵ Částice koloidního oxidu křemičitého jsou znázorněny na obrázku č. 1.3. Je to lehký, perleťově bílý prášek bez zápachu a chuti, amorfní. Jedná se o hydrofilní hygroskopický materiál, který adsorbuje velké množství vody. Je prakticky nerozpustný ve vodě

a minerálních kyselinách s výjimkou kyseliny fluorovodíkové.⁴⁷

Měl by se skladovat v dobře uzavřených nádobách. Není toxický ani dráždivý, ale neměl by se podávat parenterálně, protože by mohl způsobit vznik granulomů nebo lokální reakci tkáně.

Vyrábí se hydrolýzou chlorovaných křemičitanů při více než 1000 °C a poté rychlým ochlazením taveniny.⁴⁸ Jednotlivé částice se spojují v agregáty a ty potom v aglomeráty s požadovanými vlastnostmi. Tím se získá také amorfní struktura látky.

Koloidní oxid křemičitý je široce využíván ve farmacii, kosmetice a potravinářství jako adsorbent, stabilizátor emulzí, kluzná látka, látka zvyšující viskozitu, termální stabilizátor, rozvolňovadlo tablet. Díky malé velikosti částic má velký specifický povrch. Je schopen upravovat tokové vlastnosti suchých prášků v různých procesech jako je lisování nebo plnění tobolek.

Ovlivňuje sypaný úhel prášků.⁴⁹ Zjistilo se, že sypaný úhel klesá s rostoucí koncentrací Aerosilu 200 až do koncentrace 0,25 %, poté se opět zvětšuje. Toto zvýšení sypaného úhlu v závislosti na koncentraci kluzné látky už ale autoři nevysvětlují. Snížení sypaného úhlu je způsobeno tím, že částice Aerosilu pokryjí povrch plniva a redukují přitažlivé síly mezi částicemi. Množství částic na povrchu plniva je závislé na době a energii míchání. Při míchání po dobu 30 min byla zjištěna vyšší koncentrace částic Aerosilu 200 na povrchu plniva než při míchání po dobu 10 min. Při delší době míchání dochází k rozpadu aglomerátů primárních částic Aerosilu, tím vzniká větší množství menších částic, které lépe pokryjí povrch plniva a jsou schopny redukovat přitažlivé síly mezi částicemi a tím dochází ke snížení sypaného úhlu.

Koloidní oxid křemičitý je schopen adsorbovat vlhkost z hygroskopických materiálů a s jeho pomocí lze do práškové směsi včlenit kapalinu.⁴⁸

Hydrofobní variantou koloidního oxidu křemičitého je například Aerosil R972 V.⁴⁶ Zjistilo se, že je efektivnější kluznou látkou než Aerosil 200 nebo Aerosil 200 VV Pharma, u kterých zlepšení sypanosti významně závisí na podmínkách míchání. Obecně se u nich sypanost zlepšuje s delší dobou a vyšší energií míchání. U Aerosilu R972 V jsou pro zlepšení sypanosti dostačující mírnější podmínky. Distribuce částic hydrofobního koloidního oxidu křemičitého na povrchu plniva (mikrokrytalická celulóza) je jednotná a homogenní, a to i při mírnějších podmínkách míchání.⁵⁰ Hydrofobní koloidní oxid křemičitý tvoří aglomeráty částic. Částice jsou k sobě poutány menším počtem vodíkových vazeb v porovnání s hydrofilními typy, a proto se aglomeráty hydrofobního Aerosilu snáze rozpadají za mírnějších podmínek míchání. U hydrofilních typů je homogenita nižší a pro rozpad aglomerátů je potřeba více energie. U směsí s hydrofobním typem koloidního oxidu křemičitého se také zjistila vyšší setřesná hustota a nižší sypaný úhel v porovnání s hydrofilními typy.

Podobně jako sprejově sušený oxid křemičitý i srážený oxid křemičitý ovlivňuje negativně pevnost tablet a pozitivně sypanost.⁵¹ Hydrofilní srážený oxid křemičitý (např. SIPERNAT®) ovlivňuje sypanost stejně nebo lépe než sprejově sušený. Pokud se jedná o hydrofobní látku, je ovlivnění sypanosti ještě větší. Je schopen více redukovat přitažlivé síly mezi částicemi a tím zlepšit sypanost materiálu. Hydrofilní srážený oxid křemičitý snižuje pevnost tablet stejně jako sprejově sušený oxid křemičitý. U hydrofobní látky dochází k výraznějšímu snížení pevnosti tablet. I u srážené látky závisí míra jejího vlivu na

době a energii míchání a také na velikosti částic nebo aglomerátů. Ve srovnání se sprejově sušenou látkou má srážená větší částice.

1.1.7.3. Syloid FP

Jedná se o mikronizovaný syntetický amorfnní silikagel o vysoké čistotě (99,6% SiO₂).⁵² Bylo syntetizováno několik typů Syloidů, které se od sebe liší průměrnou velikostí částic, pH, hustotou, objemem pórů nebo adsorpční schopností. Průměrná velikost částic se pohybuje v rozmezí 2,5 – 8,1 μm.

Částice mají vysokou vnitřní pórovitost (viz obrázek č. 1.4.) a díky tomu také velký povrch, vysokou adsorpční kapacitu pro vodu i oleje a plastické chování. Při práci produkují menší množství prachu než koloidní oxid křemičitý a mají také vyšší hustotu. Díky těmto vlastnostem mají mnoho způsobů využití.



Obr.č. 1.4. Částice Syloidu, zvětšení neuvedeno ⁵³

Syloidy se využívají jako kluzné látky při výrobě tablet, nejčastěji v koncentraci 0,25 – 2,0 %. Zlepšují sypnost materiálu a zabraňují lepení tabletoviny na stěny matrice. Přispívají tak k hmotnostní stejnoměrnosti tablet, redukují oděr tablet a ovlivňují také

jejich pevnost. V porovnání s koloidním oxidem křemičitým (Aerosil 200) mají tablety s obsahem Syloidu vyšší pevnost.

Při porovnání tablet se stejnou koncentrací Syloidu a stearanu hořečnatého se pevnost u tablet se stearanem snížila výrazně, zatímco u tablet se Syloidem došlo ke snížení podstatně menšímu. Někteří autoři uvádějí, že se pevnost tablet může s obsahem Syloidu zvýšit.^{54,55} U hydrofilních látek stoupá množství interakcí mezi kluznou látkou a plnivem, zvyšuje se počet vznikajících vodíkových vazeb a tím také pevnost tablet. Také rychlost redukce objemu lisovaného materiálu byla při srovnání kluzných látek nejvyšší u Syloidu.

Syloidy se používají také jako nosiče léčivé látky. Jejich vysoká pórovitost umožňuje adsorbovat až 300 g kapaliny na 100 g Syloidu (Syloid 244 FP). Při smíchání kapaliny a Syloidu se kapalina kompletně adsorbuje a může tak být převedena na sypký prášek.⁵⁶ Těto schopnosti lze využít například při přípravě pelet pro samoemulgující se systémy.

Díky své vysoké pórovitosti a adsorpční schopnosti mohou Syloidy zabránit rozkladu léčiv citlivých na vlhkost. Tato adsorpční schopnost také zvyšuje permeabilitu tablet pro vodu nebo žaludeční tekutiny a tím urychluje rozpad tablet.

Mohou se kombinovat s různými polymery při potahování tablet, tobolek a pelet. Zabraňují adhezi nebo slepení dvou potažených jednotek během skladování. K dosažení stejného protilepivého účinku stačí ve srovnání s talkem menší množství Syloidu.

S kapalinami vytváří čiré gely, krémy nebo pasty. Nacházejí využití i při přípravě aerosolů.

Syloid 244 FP EU⁵²

Je syntetický amorfni silikagel. Bílý volně se sypající prášek je bez chuti a zápachu. Vyhovuje podmínkám Evropského lékopisu pro článek Silica, Colloidal Hydrated a Japonským farmaceutickým pomocným látkám pro článek Hydrated Silicon Dioxide. Vyhovuje také standardům pro potraviny. Není toxický, má vysokou adsorpční schopnost díky velkému vnitřnímu povrchu. Průměrná velikost částic se pohybuje v rozmezí 2,5 – 3,7 μm.

Syloid 244 FP ⁵⁷

Má stejnou velikost částic, adsorpční kapacitu i ostatní vlastnosti jako Syloid 244 FP EU, nespĺňuje ale podmínky pro Evropský lékopis. Splňuje podmínky Amerického lékopisu pro článek Silica, Colloidal Hydrated a Japonským farmaceutickým pomocným látkám pro článek Hydrated Silicon Dioxide.

Syloid AL-1 FP ⁵⁸

Je syntetický amorfni silikagel. Bílý volně se sypající prášek je bez chuti a zápachu. Splňuje podmínky Amerického lékopisu pro článek Silica, Colloidal Hydrated a Japonským farmaceutickým pomocným látkám pro článek Hydrated Silicon Dioxide. Není toxický. Má nižší objem pórů a nižší adsorpční kapacitu pro oleje (80 g kapaliny na 100 g látky) než Syloid 244 FP a Syloid 244 FP EU.

Průměrná velikost částic se pohybuje v rozmezí 6,5 – 8,1 μm.

Syloid 72 FP ⁵⁹

Je syntetický amorfni bílý volně se sypající prášek bez chuti a zápachu. Splňuje podmínky Amerického lékopisu pro článek Silica, Colloidal Hydrated a Japonským farmaceutickým pomocným látkám pro článek Hydrated Silicon Dioxide. Není toxický. Jeho adsorpční kapacita je 200 g kapaliny na 100 g látky. Průměrná velikost částic se pohybuje v rozmezí 4,6 – 5,8 μm.

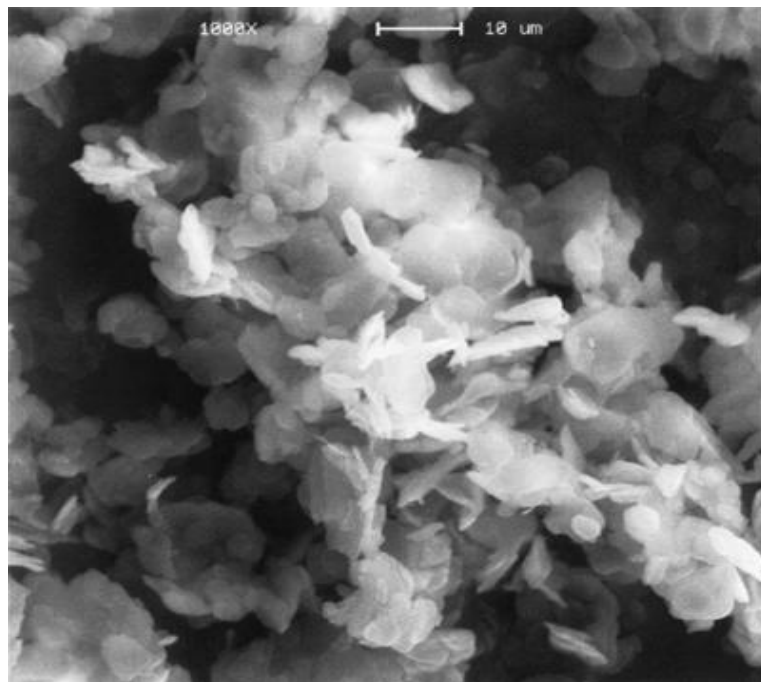
1.1.7.4. Stearylfumarát sodný

Jedná se o látku se sumárním vzorcem $C_{22}H_{39}NaO_4$ a molekulovou hmotností 390,53. ^{cit. 60, 61} Strukturní vzorec je uveden na obrázku č. 1.5., částice stearylfumarátu sodného (Sodium stearyl fumarate) jsou znázorněny na obrázku č. 1.6.

Mezi komerčně vyráběné přípravky patří například Pruv nebo Lubripharm.



Obr.č. 1.5. Strukturní vzorec stearyl fumarátu sodného⁶²



Obr.č. 1.6. Částice stearyl fumarátu sodného, zvětšeno 1000x cit. 60

Jedná se o jemný bílý prášek skládající se z aglomerátů plochých částic o velikosti 5 – 10 μm . Je prakticky nerozpustný v ethanolu, acetonu a chloroformu. Jeho rozpustnost ve vodě se zvyšuje s teplotou. Je považován za netoxický a nedráždivý materiál.

Vyrábí se ze stearyl alkoholu. Jako meziprodukt vzniká monostearyl fumarát ze kterého se připraví sodná sůl a vznikne stearyl fumarát sodný.

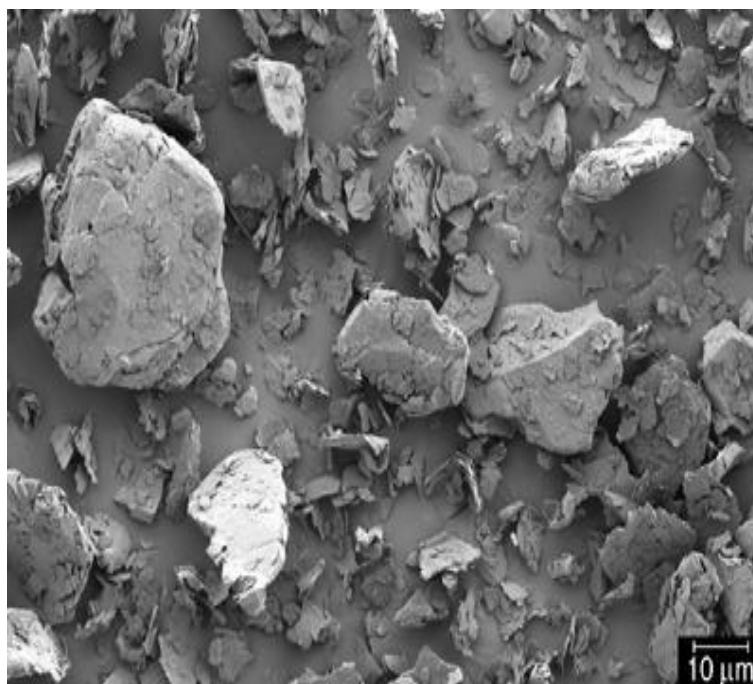
Vyskytuje se ve dvou polymorfních formách a to jako malé hexagonální destičky nebo jako jehlovité krystalky. Ve farmaceutické technologii se používá jako kluzná látka pro náplně tobolek a pro tablety v koncentraci 0,5 – 2 %. Používá se také v potravinářství.

Stearyl fumarát sodný je hydrofilnější než stearan hořečnatý nebo kyselina stearová a proto má menší nežádoucí vliv na disoluci léčiva z tablety než stearan hořečnatý.^{63, 31} Vytváří na povrchu částic hydrofilnější film, který umožňuje lepší průnik kapaliny a tím nedochází k výraznému snížení uvolňování léčivé látky.

Díky svým morfologickým vlastnostem má stearyl fumarát sodný menší sklon k ovlivnění soudržnosti a schopnosti tvorby vazeb mezi částicemi ve srovnání se stearanem hořečnatým. Jeho částice mají na povrchu větší množství nerovností než částice stearanu hořečnatého. Nemají takový sklon po sobě klouzat a umožňují tak větší kontakt mezi částicemi v porovnání se stearanem hořečnatým.⁶⁴ Nedochází také k tak výraznému ovlivnění parametrů získaných ze záznamu síla-dráha. Podobně i doba rozpadu tablet je u stearyl fumarátu kratší než u stearanu hořečnatého.²⁵ Při porovnání tablet obsahujících stearyl fumarát sodný, stearan hořečnatý, Poloxamer 407 nebo glycerol monostearát se zjistilo, že nejvíce dobu rozpadu prodloužil stearan hořečnatý. Tablety s Poloxamerem 407 a stearyl fumarátem sodným potom vykazují delší dobu rozpadu než tablety s glycerol monostearátem.⁶⁵ Hodnoty pevností pro tablety obsahující stearyl fumarát sodný nebo stearan hořečnatý do jisté míry závisí také na použitém plnivu. Tablety s plnivem RetaLac, připravovaným sprejovou aglomerací hypromellosy a α -laktosy, mají vyšší pevnost, pokud obsahují stearan hořečnatý, ale u fyzikální směsi sprejově sušené laktosy a hypromellosy mají vyšší pevnost tablety s obsahem stearyl fumarátu sodného.⁶⁶ Rozdíly v pevnosti mohou být způsobeny právě různým způsobem přípravy směsí.

1.1.7.5. Mastek

Mastek (Talcum) je látka se sumárním vzorcem $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$ ^{67, 68}. Částice mastku jsou na obrázku č. 1.7.



Obr. č. 1.7. Částice talku, zvětšeno 1000x cit. 67

Mastek je čištěný, hydratovaný křemičitan hořečnatý, může obsahovat proměnlivá množství doprovodných materiálů jako např. uhličitan hořečnatý, uhličitan vápenatý, uhličitan vápenato-hořečnatý. Jedná se o velmi jemný, bílý až šedobílý krystalický prášek na dotek mastný. Je prakticky nerozpustný ve vodě, ethanolu a zředěných roztocích kyselin a hydroxidů. Jedná se o přírodní minerál, který se nachází v mnoha zemích světa. Podle místa výskytu se také může lišit obsah příměsí. To také může ovlivnit tvar krystalů. Většinou se jedná o kulovité nebo podlouhlé částice, ale mohou to být také vločky nebo směsi různých tvarů.⁶⁹ Jako přírodní materiál může obsahovat mikroorganismy a proto by se měl před použitím sterilizovat.

Mastek se nevstřebává systematicky a je proto považován za primárně netoxickou látku. Intranasální⁷⁰ nebo intravenózní podání však může způsobit vznik granulomů především v plicích. Také kontaminace ran talkem způsobuje granulomy, a proto by se neměl používat jako prášek pro chirurgické rukavice.

Ve farmacii se mastek používá především jako kluzná látka a látka zabraňující lepení materiálu na lisovací trny a stěny matrice. Zlepšuje také sypané vlastnosti materiálu při výrobě tablet.

Přidání mastku v koncentraci 1 % eliminuje lepení tablet z mikrokrystalické celulosy (Avicel PH 102) na lisovací trny a pokud se jeho koncentrace zvýší na 3 %, sníží se síla potřebná k odstranění tablety z lisovacího trnu přibližně na polovinu.⁷¹ Účinnost mastku je však závislá na velikosti jeho částic.^{72, 73} Mastek s průměrem částic menším než 5 μm je efektivnější kluznou látkou než mastek s většími částicemi. To také souvisí se specifickým povrchem mastku. Čím je větší, tím více ovlivňuje lisovací proces. Snižuje tření mezi částicemi a stěnou matrice a ovlivňuje rozložení sil v tabletě při lisování.

Rozemletím mastku a zmenšením velikosti jeho krystalů lze docílit toho, že původně hydrofobní látka bude mít hydrofilní vlastnosti.⁷⁴ Dochází ke zmenšení průměrné velikosti částic a zvětšení specifického povrchu. Zvýší se také volná povrchová energie. Změní se tím povrchové vlastnosti a dochází k rychlejší disoluci a k rychlejšímu rozpadu tablet.

1.1.7.6. Další kluzné látky

Mezi další kluzné látky patří například kyselina stearová nebo estery glycerolu a mastných kyselin (behenáty)^{75, 76}, které ve srovnání se stearanem hořečnatým mají menší velikost částic a tím větší specifický povrch a jsou hydrofilnější. Neprodužují výrazně dobu rozpadu tablet. U stearanu hořečnatého roste doba rozpadu s rostoucí koncentrací kluzné látky, zatímco u behenátů je doba rozpadu kratší a zůstává s rostoucí koncentrací kluzné látky pořád přibližně stejná. Tyto látky mají také menší negativní vliv na pevnost tablet. Ve srovnání se stearanem hořečnatým mají tablety vyšší pevnost a rozdíl mezi koncentracemi není tak výrazný. Také síla potřebná k vysunutí tablety z matrice po vylisování byla u behenátů nižší než u stearanu hořečnatého. Zjistilo se, že behenáty nemají ve srovnání se stearanem hořečnatým vliv na disoluci léčivé látky.⁴¹ Při použití 3,0 % behenátu byl čas pro disoluci 80 % léčivé látky kratší než při použití 0,5 % stearanu hořečnatého. Autoři tuto skutečnost vysvětlují tím, že částice behenátu nevytváří souvislou hydrofobní vrstvu na povrchu granulátu během míchání, ale jsou po povrchu jen rozptýleny a tím umožňují průnik vody do tablet a disoluci léčivé látky.

Jako kluznou látku lze použít také nitrid boru krystalizující v šesterečné krystalické soustavě^{77,78}. Ve srovnání se stearanem hořečnatým a glyceryl behenátem dochází u tablet obsahujících nitrid boru k menšímu negativnímu ovlivnění doby rozpadu tablet.

Oproti stearanu je doba rozpadu přibližně poloviční. Také u pevnosti tablet nedošlo k tak výraznému snížení jako u ostatních látek. Vyšší pevnost byla zjištěna pouze u glyceryl behenátu. Síla potřebná k vysunutí tablety po vylisování je srovnatelná se stearanem hořečnatým.

Jako alternativní kluzná látka pro stearan hořečnatý se zkoumal chitosan laurát.⁷⁹ Jeho vlastnosti jako kluzné látky se porovnávaly se stearanem hořečnatým a zjistilo se, že při jeho použití nedochází ke snižování pevnosti tablet a prodloužení doby rozpadu. Také neovlivňuje negativně pronikání kapaliny do tablety a nedochází tak ke zpomalování disoluce léčivé látky z tablety.

Pro šumivé tablety se jako kluzná látka zkoumal L-leucin.⁸⁰ Porovnávaly se dva typy a to sprejově sušený a mletý L-leucin. U sprejově sušeného L-leucinu se zjistily lepší vlastnosti, i když s jeho rostoucí koncentrací se snižovala pevnost tablet. Nejlepší výsledky sprejově sušeného L-leucinu jako kluzné látky se zjistily u koncentrace 3,3 %, zatímco u mletého byly nejlepší výsledky u 5% koncentrace. Sprejově sušený L-leucin se může v šumivých tabletách použít také v kombinaci s polyethylenglykolem 6000.⁸¹ L-leucin negativně ovlivňuje pevnost tablet a také dobu rozpadu. Měl by se proto používat v nízké koncentraci. U polyethylenglykolu roste pevnost s rostoucí koncentrací látky. Jako optimální kombinace se proto zvolil poměr 2 % L-leucinu a 3 % polyethylenglykolu 6000 a lisovací síla 68,6 kN.

Pro lisování tablet lze také jako kluznou látku použít kakaové máslo ve směsi se stearanem hořečnatým a mastkem.⁸² Tyto směsi mají nižší hodnoty Hausnerova poměru a také nižší sypaný úhel a tedy lepší tokové vlastnosti v porovnání se směsí stearanu hořečnatého a mastku. Kakaové máslo také snižuje víčkování a odvrstvování tablet.

1.2. Lisovací proces

Základním procesem při výrobě tablet je lisování.^{83,84} Využívá se schopnosti volně nasypných práškových částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru. Lisovací proces můžeme popsat jako sérii několika fází probíhajících za sebou.

V první fázi dochází k redukci objemu lisovaného materiálu. Částice se přeuspořádávají a dostávají se blíže k sobě. Vyplňují se prostory mezi částicemi. Charakteristickým znakem této fáze je vzájemné tření mezi jednotlivými částicemi. To může zabraňovat dalšímu pozdějšímu přeuspořádání částic. V této fázi se nevytvoří výlisek s potřebnou pevností.

Při dalším zvyšování lisovacího tlaku redukce objemu tabletoviny pokračuje a částice se deformují. Deformace může být elastická, viskoelastická nebo plastická.

Při dalším zvýšení tlaku mohou částice fragmentovat na menší části, což dále snižuje objem tablety. I tyto fragmentované částice ale mohou dále podléhat deformaci. Při dostatečném přiblížení povrchů jednotlivých částic mohou vznikat vazby. Tyto vazby mohou být různého charakteru. Jedná se především o mechanické zahákování, mezičásticové přitažlivé síly jako jsou například vodíkové můstky, van der Waalsovy síly, elektrostatické síly a vlivem vysokých teplot při lisování a částečného tavení některých látek mohou vznikat i pevné můstky.

1.2.1. Objemová redukce během lisovacího procesu

Působením lisovací síly dochází ke změně objemu tabletoviny v matrici. Schopnost materiálu redukovat svůj objem při působení lisovací síly nazýváme stlačitelnost.⁸⁵ Jedná se o složitou vlastnost sypkého materiálu. Můžeme ji porovnávat na základě měření pórovitosti a aplikovaného tlaku. Schopnost materiálu vytvořit tabletu s dostatečnou pevností vlivem tlaku a zhutňování materiálu nazýváme lisovatelnost. Můžeme ji studovat pomocí měření radiální pevnosti tablet a pórovitosti. Tyto schopnosti materiálu můžeme sledovat jak u jednotlivých látek, tak i u směsí.^{86, 87} Obě tyto schopnosti jsou ovlivněny například způsobem zpracování lisovaného materiálu. Granulát připravený metodou

vlhké granulace má ve srovnání s granulátem připraveným suchou granulací výrazně lepší stlačitelnost.⁸⁸ Tento granulát má větší sypný objem a částice jsou odolnější vůči působení lisovací síly. Tím se prodlužuje čas potřebný k vylisování tablety. Předpokládá se, že částice se snadněji přeuspořádávají a tím se objem více redukuje, což pozitivně ovlivňuje také stlačitelnost. Stejně tak má granulát připravený vlhkou granulací i lepší lisovatelnost. To souvisí se schopností tvořit vazby mezi jednotlivými částicemi.

Pro popis změny objemu lisovaného materiálu se nejčastěji používá Heckelova rovnice (1).⁸⁹

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = K \cdot P + A \quad (1)$$

kde D je zdánlivá hustota výlisku, P je použitý lisovací tlak [MPa], K a A jsou koeficienty lineární části křivky a 1-D je pórovitost. Čím je hodnota K vyšší, tím lépe je materiál lisovatelný.

Pomocí této rovnice lze sledovat různé faktory ovlivňující lisovatelnost materiálu. Použila se například pro hodnocení a sledování vlivu lisovacího tlaku na plastické a elastické energie u látek s různým způsobem deformace a různou lisovatelností⁹⁰ nebo pro hodnocení různých typů škrobů v závislosti na jejich obsahu vlhkosti, velikosti částic a hustotě.⁹¹

Lisovatelnost materiálu je také spojena s pórovitostí, kterou ovlivňuje mimo jiné i přítomnost kluzné látky ve směsi.⁴⁴ Přidání kluzné látky způsobuje snížení pórovitosti tablet nezávisle na velikosti částic. Pravděpodobně je to dáno tím, že kluzná látka snižuje tření mezi částicemi a tak zlepšuje plnění matrice i přenos sil během lisovacího procesu, což umožňuje větší zhutnění materiálu.

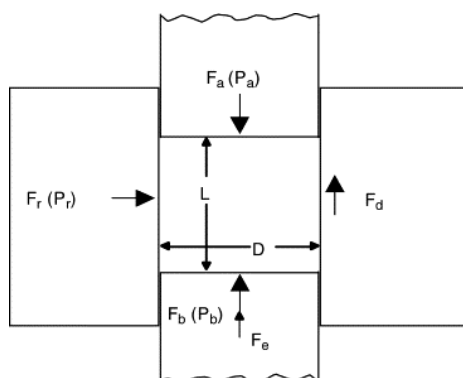
Tablety z dobře lisovatelných materiálů by měly mít velkou pórovitost, ale není tomu tak vždy. I materiály s velkou pórovitostí tablet mají při hodnocení Heckelovou rovnicí nižší koeficienty K a proto i horší lisovatelnost. Z toho vyplývá, že pro dobrou lisovatelnost materiálu je kromě pórovitosti důležitá také schopnost a typ deformace.

1.2.2. Působení sil během lisovacího procesu

Během lisovacího procesu dochází k působení a rozložení různých sil na lisovaný materiál i na stěny matrice.

Síla, kterou materiál lisujeme, působí axiálně na určitou plochu ve směru pohybujícího se lisovacího trnu. Při kontaktu s materiálem se však tato síla přenáší také na stěny matrice.^{84, 92} Tuto přenesenou sílu nazýváme radiální. Dosahuje maxima ihned po tom, co horní a dolní lisovací trn dosáhnou maximální síly. Během odlehčování lisovací síly tato radiální síla klesá, ale i po úplném odlehčení část v tabletě zůstává. Tato zbytková síla je spojena s poklesem plastické nebo elastické deformace prášků.

Radiální síla působící na stěnu matrice je přímo úměrná tření mezi tabletovinou a stěnou matrice.^{93,94} Třecí síla je síla zachycená stěnami matrice a lze ji charakterizovat „poměrem přenesení síly“, který se vypočítá z rozdílu mezi působící lisovací silou a silou přenesenou na dolní lisovací trn (v případě excentrického tabletovacího lisu). Toto tření způsobuje, že se menší množství síly přenáší dovnitř hmoty a ještě méně do její spodní části. Vliv tření na lisovací proces je výraznější poblíž stěn matrice. Rozložení sil a tlaků je znázorněno na obrázku 1.8. Význam jednotlivých symbolů je následující: D je průměr matrice, L vyjadřuje výšku výlisku (tablety), F_a (P_a) vyjadřuje sílu (tlak) působící na horní lisovací trn, F_b (P_b) vyjadřuje sílu (tlak) přenesenou na dolní lisovací trn, F_d je axiální třecí síla, F_r (P_r) je síla (tlak) přenesená radiálně do stěny matrice a F_e je síla potřebná k vysunutí tablety z matrice.



Obr. č. 1.8. Rozložení sil a tlaků v matrici během lisování⁹⁴

Prokázal se vliv kluzných látek na přenos sil během lisovacího procesu. U čisté laktosy bez přidání kluzné látky se přeneslo nebo ztratilo třením 36 % lisovací síly, zatímco u laktosy s obsahem 1 % kluzné látky míchané po dobu 30 min byla tato ztráta lisovací síly pouze 5 %. Přidání kluzné látky tedy výrazně redukuje tření mezi částicemi a stěnou matrice. Vysoké tření vede (v případě excentrického tabletovacího lisu) k malému přenosu energie do lisovaného materiálu. Většina lisovací síly je soustředěna u horního lisovacího trnu. To vyvolává vysokou zbytkovou radiální sílu, která po odlehčení vede ke zvýšení síly potřebné k vysunutí tablety z matrice. Síla potřebná k vysutí tablety z matrice vzniká jako odpověď na horizontální relaxaci hmoty v matrici. K této relaxaci dochází v důsledku působení lisovací síly a stlačení lisovaného materiálu.⁹³

1.2.3. Interakce mezi částicemi

Během lisovacího procesu a působení síly mohou v materiálu vznikat různé typy interakcí mezi částicemi. Síla vazeb je heterogenní (mění se bod od bodu) a anisotropická (závisí na směru působení).⁹⁵ Závislost na směru působení potom vede k výliskům s různou lokální pevností a celková pevnost je pak závislá na směru působení zátěže (například drtící síly). Podle autorů je vazebná síla mezi částicemi funkcí maximálního mezičásticového tlaku.

Mezi nejčastější interakce, které se vytváří během lisování, patří vodíkové můstky, slabé vazebné interakce jako jsou van der Waalsovy síly, pevné můstky a mechanické zahákování. Typ interakcí závisí především na typu materiálu, ze kterého jsou tablety vylisovány. Základem pro tvorbu jednotlivých interakcí jsou chemická struktura dané látky a tvar jejích částic.^{96, 97}

Mezi nejpevnější interakce patří pevné můstky. Lze je popsat jako plochy, ve kterých jsou dvě nebo více částic částečně sloučeny dohromady za vzniku jedné kontinuální fáze. Tvorbě pevných můstků napomáhá jednoduchá struktura látky. Je to dáno tím, že částice se mohou snadněji orientovat ve směru tvorby těchto vazeb. Je tomu tak například u chloridu sodného. Dalším předpokladem pro tvorbu pevných můstků je to, že lisovaný materiál podléhá objemové redukci během plastické deformace. Důležitou vlastností, která může ovlivnit tvorbu pevných můstků je také povrch částic.⁹⁸ U chloridu sodného se zjistilo, že pokud byl povrch částic porušen mletím, klesl poměr

pevných můstků vytvořených během tabletování. Současně s přidáním suchého pojiva (Avicel PH 105) klesl význam pevných můstků a vzrostl počet slabých vazebných interakcí. Počet pevných můstků roste také s rostoucím lisovacím tlakem.

Malé pravidelné částice mají menší tendenci k tvorbě interakcí typu mechanického zahákování. Tento typ interakcí je popsán jako zahákování a propletení částic materiálu. Vyskytuje se především u látek s vláknitými a nepravidelnými částicemi. Pokud materiál tvoří aglomeráty částic, které během lisování fragmentují na menší částice, je pravděpodobnost interakcí typu mechanického zahákování menší.

Slabé vazebné interakce jsou charakteristické například pro laktosu, uhličitan vápenatý a hydrogenfosforečnan vápenatý. Jedná se hlavně o van der Waalsovy síly, což jsou mezimolekulové soudržné síly.⁹⁹ Mohou se ale vyskytovat také mezi atomy nebo makroskopickými částicemi. Pokud předpokládáme, že v materiálu se vyskytují pouze přitažlivé síly typu van der Waalsových sil, lze je měřit pomocí AFM (atomic force microscopy).¹⁰⁰ Měření je však ovlivněno velikostí, tvarem nebo nerovnostmi na povrchu částic. Ve studii se porovnávalo několik práškových látek používaných ve farmacii a sledoval se vliv přitažlivých sil na sytnost prášku a pevnost vzniklých tablet. U některých látek (povidon nebo krosopovidon) se naměřily i vyšší hodnoty sil mezi částicemi. Autoři tento fakt zdůvodňují možnou tvorbou mechanického zahákování.

U mikrokrytalické celulosy i jiných látek se může vyskytovat více typů interakcí současně. Chemická struktura mikrokrytalické celulosy naznačuje, že hlavním typem vazeb jsou van der Waalsovy síly. Zároveň se zde mohou vyskytovat také vodíkové můstky a díky nepravidelné struktuře částic také mechanické zahákování.¹⁰¹

Síla a množství vytvořených vazeb se mohou lišit také u různých krystalických forem jedné látky.¹⁰² Bylo zjištěno, že amorfni forma laktosy tvoří silnější mezičásticové vazby než krystalická laktosa. Autoři vysvětlují tento fakt tím, že amorfni laktosa má hladší povrch a díky tomu lepší schopnost deformace. Vytváří se tak více kontaktních míst pro tvorbu vazeb.

Vazby typu vodíkových můstků byly popsány například u acetátu celulosy.¹⁰³ Ty se vyskytují jak mezi řetězci tak i mezi jednotlivými hydroxylovými skupinami uvnitř řetězce. Můstky mezi řetězci jsou poměrně pevné ale nestabilní, zatímco uvnitř řetězců se tvoří můstky slabší ale stabilnější.

Při zkoumání výlisků z předbobtnalého škrobu se zjistila závislost mezi obsahem vody a vodíkovými vazbami.¹⁰⁴ Při nižším obsahu vlhkosti v materiálu byla zjištěna přibližně dvojnásobná vazebná kapacita a pevnost tablet. Toto zvýšení si autoři vysvětlují větším počtem vodíkových vazeb.

V poslední fázi lisovacího procesu, během odlehčení, dochází k částečnému zániku vazeb díky elastickému zotavení.¹⁰⁵ Tableta relaxuje a část vazeb se zpřetrhá. Stejně tak tření během vysouvání tablety z matrice může některé vazby přerušit. Přítomnost některých látek ve směsi může omezit tvorbu vazeb mezi částicemi. Jsou to například kluzné látky, které vytváří na povrchu částic vrstvu, která zabraňuje bližšímu kontaktu částic. Mohou to být ale také některá pojiva, jako například polyethylenglykol 3000 a polyethylenglykol 20000 nebo předbobtnalý škrob.¹⁰⁶ Po přidání těchto pojiv k chloridu sodnému se snížila schopnost tvorby pevných můstků mezi částicemi, což se projevilo i nižší pevností tablet.

Celkové množství vazeb mezi částicemi a odolnost částic vůči deformaci ovlivňují nejen pevnost, ale také možnost relaxace tablety a tím i její pórovitost.¹⁰⁷

Krystalická struktura a polymorfismus látek ovlivňují lisovací proces již ve fázi sypání tabletoviny do matrice, protože se jednotlivé krystalické modifikace mohou lišit sypností. Tyto změny sypnosti a chování látky během lisování byly studovány u ibuprofenu a acetaminofenu.¹⁰⁸ Zjistilo se, že u látky s lepšími sypnými vlastnostmi dochází během lisování k efektivnějšímu rozložení sil a snižuje se elastická deformace. Také klesá tendence materiálu lepit se na lisovací trny. Stejně vlastnosti léčiv se projevily také ve směsi s dalšími pomocnými látkami.

1.3. Viskoelastická prachů

Deformace je výsledkem síly působící na těleso nebo v tělese, její rozšíření však nezávisí pouze na síle samotné, ale také na velikosti síly působící na jednotku plochy, tj. na tlaku.¹⁰⁹ Jako výsledek aplikovaného tlaku těleso změní svůj tvar, dochází ke změně délky (nebo výšky) tělesa a vzniká v něm napětí.

Ideálně elastické těleso se po odstranění působící síly vrátí do původního tvaru a podoby. Takovou deformaci nazýváme elastická deformace. Pokud se těleso po odstranění působící síly do původního stavu nevrátí a zůstane deformované, označuje se jako ideálně plastické těleso a deformaci nazýváme plastická deformace. Plastická i elastická deformace se mohou vyskytovat společně, jeden efekt však většinou převládá. Každý materiál je tedy souhrnem elastických i plastických vlastností, uplatňujících se v různé míře.¹¹⁰ Pokud materiál projevuje jen jednu tuto vlastnost, je v důsledku potlačení ostatních vlastností.

Pro ideálně elastická tělesa je vztah mezi napětím a deformací lineární.¹¹¹ Ihned po odstranění působícího napětí se těleso vrací do původního stavu. Takové těleso nazýváme Hookovo těleso. Pro pružnou deformaci tahem (tlakem) platí Hookův zákon (2), který říká, že normálové napětí je přímo úměrné relativnímu prodloužení (podélnému zkrácení).

$$\sigma = \varepsilon \cdot E \quad (2)$$

$$\varepsilon = \frac{\Delta l}{l_0} \quad (3)$$

kde σ je normálové napětí [Pa], ε je relativní prodloužení (podélné zkrácení)[bezr.](3), Δl je změna délek tělesa [m], l_0 je původní délka tělesa [m] a E je modul pružnosti v tahu, nebo-li Youngův modul pružnosti. Youngův modul pružnosti je látková konstanta s jednotkou Pa.

Modelem Hookova tělesa je pružina (viz obrázek č. 1.9.).¹¹²



Obr. č. 1.9. Model Hookova tělesa

Její délka se zvětšuje úměrně s působící silou a po odstranění působící síly se vrací do původního stavu.

Ideálně plastické těleso nazýváme Newtonovo těleso. Odpovídá vlastnostem Newtonovské kapaliny a pro jeho chování platí Newtonův zákon – přímá úměra mezi napětím a tokem (4).

$$\tau = \eta \cdot \frac{\Delta v}{\Delta y} \quad (4)$$

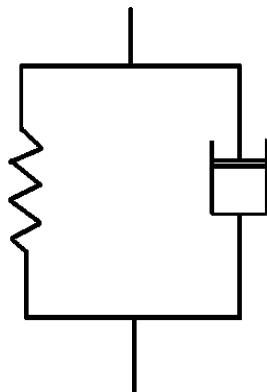
τ je tečné napětí [Pa], η je dynamická viskozita [Pa·s] a $\Delta v/\Delta y$ je rychlostní spád [s^{-1}].

Modelem ideálně plastického tělesa je píst (viz obrázek č. 1.10.). Míra jeho stlačení je závislá na působícím tlaku, pokud působící sílu odstraníme v jakémkoli okamžiku, zůstane ve svém současném stavu deformace.



Obr. č. 1.10. Model Newtonova tělesa

Kombinací těchto těles můžeme získat různě složité modely. Jedním z nich je Kelvinův model (viz obrázek č. 1.11.). Jedná se o paralelní spojení pístu a pružiny. Deformace pístu a pružiny je vždy stejná stejně jako působící napětí na oba prvky. Pokud je napětí aplikováno náhle, píst se může deformovat pouze pomalu, nepřerušovaně. Deformace pružiny je proto zpomalena a jejího maximálního prodloužení je dosaženo se zpožděním. Čas odpovědi tedy určuje píst, a čím vyšší je viskozita, tím pomalejší je odpověď systému. Po ukončení namáhání se pružina snaží dostat do svého původního stavu, ale i tento proces je zpomalen viskozitou pístu.



Obr. č. 1.11. Kelvinův model: paralelní kombinace pístu a pružiny

Sériovým spojením pístu a pružiny vznikne Maxwellův model (viz obrázek č. 1.12.).¹¹² Zde je celkové relativní prodloužení soustavy rovno součtu prodloužení jednotlivých prvků tedy $\varepsilon = \varepsilon_1 + \varepsilon_2$.



Obr. č. 1.12. Maxwellův model: sériová kombinace pístu a pružiny

Farmaceutické materiály jsou ale zřídka popisovány jednoduchými mechanickými modely, jako je Maxwellův nebo Kelvinův model. Obvykle je potřebná kombinace těchto dvou modelů.

Elasticita i plasticita látek jsou závislé na velikosti částic.¹¹³ Tato závislost se studovala u mikrokryalické celulosy, předbobtnalého škrobu a hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu. Zjistilo se, že větší částice vykazují méně elasticity než menší částice. Je tomu tak pravděpodobně proto, že mohou obsahovat více defektů nebo mají méně ploch pro vytváření mezičásticových vazeb. U mikrokryalické celulosy se tato závislost nepotvrdila. Je to pravděpodobně dáno prodlouženým tvarem částic celulosy.

Dalšími faktory ovlivňujícími plasticitu a elasticitu materiálu jsou rychlost lisování a obsah vlhkosti. Se zvyšující se rychlostí lisování roste plasticita materiálu,¹¹⁴ ale zároveň se větší část energie využije také pro elastickou deformaci, fragmentaci částic a tvorbu vazeb. Zároveň také dochází ke zvýšení elastické energie.^{115, 116, 117} Elastická energie sama o sobě není využitelná pro tvorbu vazeb, ale je v tabletě uložena pod tlakem jako deformační energie, která se na konci lisovacího cyklu uvolňuje. Se zvyšující se vlhkostí materiálu roste plasticita, ale pouze do 2,5 %. Po překročení této hranice dochází k poklesu plasticity. Prvotní nárůst může být způsoben zvýšením počtu vazeb mezi částicemi. Následný pokles je pravděpodobně způsoben tím, že se na povrchu částic tvoří vrstvy vody, které působí jako lubrikant a zabraňují kontaktu mezi částicemi a tím i tvorbě vazeb. Elastická energie se zvyšující se vlhkostí klesá až do 2,5 % vlhkosti. Poté dochází

k jejímu nárůstu. Pokles energie může být způsoben tím, že vrstva vody vytvořená na povrchu částic snižuje rozpínání tablety uvnitř matrice.

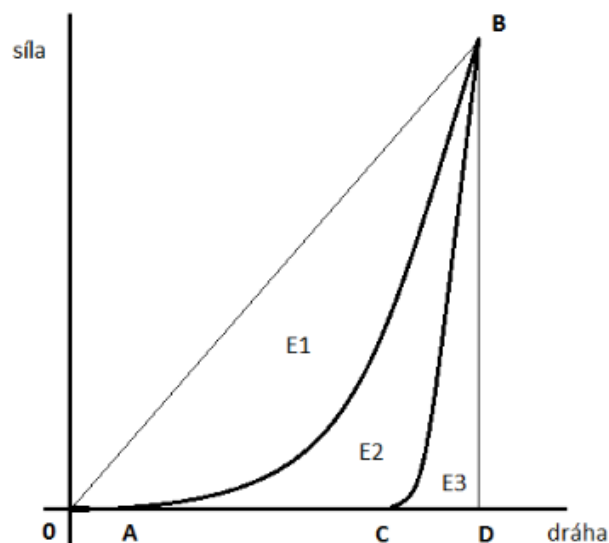
1.4. Metody hodnocení elasticity a plasticity

Elastické a plastické vlastnosti materiálu se mohou měřit různými metodami. Nejdéle používanou metodou pro zjišťování viskoelastických vlastností je hodnocení ze záznamu „síla-dráha“. V technické praxi se využívá test stresové relaxace nebo test tečení (creep test). Dále lze pro hodnocení relaxace tablet využít výpočet elastického zotavení tablet po jejich vyjmutí z matrice. Jednoduchou metodou pro zjištění těchto vlastností je také měření pevnosti tablet a kinetika drcení.

1.4.1. Záznam síla-dráha

Záznam „síla-dráha“ je jedním z nejpoužívanějších testů pro zjišťování viskoelastických vlastností materiálu.¹¹⁸ Hlavním důvodem jeho využití je předpoklad, že lze korelovat energii nebo práci potřebnou pro lisování s deformací a vlastnostmi ovlivňujícími tvorbu tablety. Jedná se o starší metodu, kdy se ze záznamu lisování počítají energie jednotlivých fází lisovacího procesu.¹¹⁹

Při této metodě se tabletovina lisuje ve výstředníkovém lisu v matrici pomocí lisovacích trnů do dosažení předem určené maximální lisovací síly. Po dosažení této síly se horní lisovací trn okamžitě odlehčí a lisovací síla klesá na nulovou hodnotu. Zaznamenává se lisovací síla a dráha horního lisovacího trnu. Záznam lisování je uveden na obrázku 1.13.



Obr. č. 1.13. Záznam průběhu testu síla-dráha

Lisovací proces může být podle záznamu rozdělen do tří fází.¹¹⁸ První fáze, charakterizovaná úsekem OA na záznamu síla-dráha, vyjadřuje proces přeuspořádání a shlukování částic bez měřitelného nárůstu síly. Gu et al.¹²⁰ považují tuto oblast za velmi důležitou během toku prášku, kdy jsou částice vystaveny minimálnímu působení tlaku. Z energetického hodnocení záznamu síla-dráha bývá tato část často vynechána.

Druhá fáze, charakterizovaná úsekem AB, zaznamenává nárůst síly až po dosažení maximálního tlaku. V této fázi dochází k fragmentaci částic, plastické deformaci a přeuspořádání, což má za následek různou míru soudržnosti částic.¹²¹

Třetí fáze, charakterizovaná úsekem BC, znázorňuje uvolnění síly, výlisek začíná podléhat elastické deformaci a jeho hustota se snižuje. Při použití lisu s pohyblivým horním lisovacím trnem dochází k výraznější relaxaci právě na straně tohoto trnu.¹²² Na spodní straně tablety je relaxace nižší. To je způsobeno nerovnoměrným rozložením hustoty. Během lisování se materiál více zhustí na straně pohybujícího se lisovacího trnu a na spodní straně tablety je tak hustota nižší. Prášek na horní straně tablety (u horního lisovacího trnu) je také více stlačen a následně více relaxuje.

Jednotlivé plochy potom vyjadřují energie v joulech [J] spotřebované nebo uvolněné během lisovacího procesu.

Plocha E1 vyjadřuje energii předlisování spotřebovanou během tření mezi částicemi a povrchem matrice.^{123, 124}

Plocha E2 vyjadřuje energii spotřebovanou na vytvoření kompaktního výlisku. Může být označena jako tzv. efektivní práce, která je využita pro tvorbu vazeb mezi částicemi.

Plocha E3 je potom energie uvolněná z tablety po skončení lisovacího procesu, tedy během elastické deformace. Pokud by se jednalo o čistě plastický materiál, dráha odlehčení lisovacího trnu by byla zaznamenána jako přímka BD na obr. č. 1.13. a fáze elastické deformace by se zde nevyskytovala.

Celková energie lisovacího procesu je dána součtem jednotlivých energií, tedy $E1 + E2 + E3$ a bývá označována jako E_{max} .

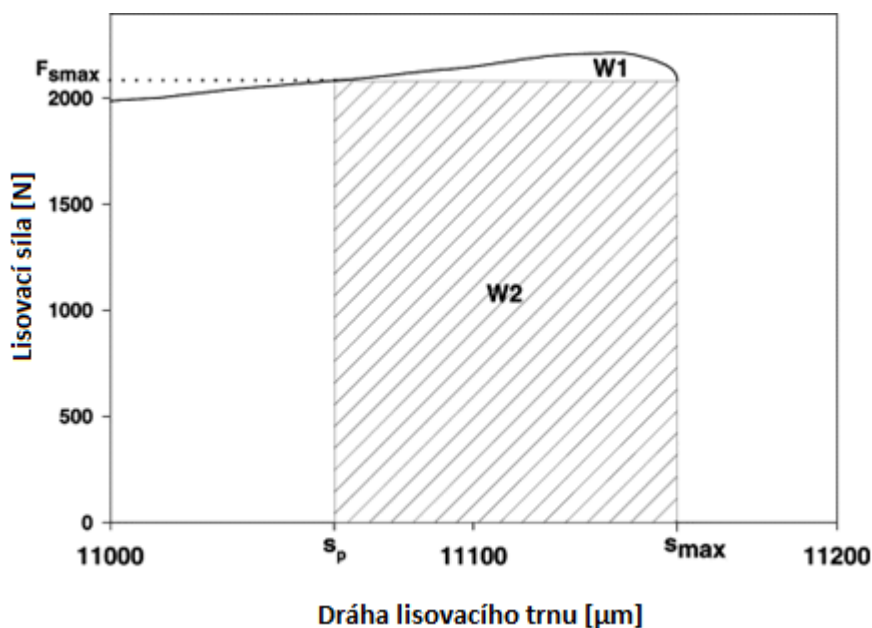
Energie spotřebovaná lisovaným materiálem ve fázi komprese, tj. energie elastické a plastické deformace je dána součtem energií $E2 + E3$ a bývá označována jako E_{lis} .

Plocha E1 by měla být co nejmenší a poměr $(E2 + E3) / E1$ a $E2/E3$ by měly být co největší.¹²⁵

Z těchto základních energií se odvozují další pro praxi významné parametry, jako je faktor plasticity a faktor elasticity.

1.4.1.1. Faktor plasticity

Plasticitu materiálu lze vypočítat jako poměr dvou ploch, které se získají z křivky záznamu síla-dráha poblíž maximální lisovací síly.¹²⁶ Tento výpočet vychází z předpokladu, že blízko maximální dráhy lisovacího trnu se trn pohybuje velmi pomalu a materiál má dostatek času pro plastickou deformaci. Maximální lisovací síly je dosaženo před hodnotou maximální dráhy lisovacího trnu. Čím více je materiál plastický, tím delší je vzdálenost mezi maximální lisovací silou a maximální dráhou lisovacího trnu. Plochy jsou označovány jako W1 a W2. W1 znázorňuje plochu (práci), která při lisování podléhá stresové relaxaci. W2 popisuje plochu pod W1 (viz obr.č. 1.14). F_{smax} vyjadřuje lisovací sílu v bodě nejvyšší dráhy horního lisovacího trnu. s_p vyjadřuje dráhu horního lisovacího trnu, kdy se lisovací síla poprvé rovná maximální lisovací síle a s_{max} vyjadřuje maximální dráhu horního lisovacího trnu. Celková plasticita je uváděna v procentech.



Obr. č. 1.14. Křivka záznamu síla-dráha blízko maximální lisovací síly¹²⁶

Faktor plasticity PF je potom definován podle rovnice (5)

$$PF = \left(\frac{W_1}{W_1 + W_2} \right) \cdot 100 \text{ [%]} \quad (5)$$

Tento faktor určuje rozsah plastického toku při určité lisovací síle a dává porovnatelnou numerickou hodnotu.

Tento způsob výpočtu se využil například při hodnocení vlastností mikrokrystalické celulosy, laktosy, škrobu a hydrogenfosforečnanu vápenatého během lisovacího procesu. Ze záznamu síla – dráha se pro jednotlivé látky získaly porovnatelné parametry a sledovala se závislost deformace na lisovacím tlaku a také míra deformace během lisování. Hodnoty faktoru plasticity pro všechny použité materiály exponenciálně klesaly s rostoucím lisovacím tlakem. Nejméně plastický materiál při nízkém lisovacím tlaku je hydrogenfosforečnanu vápenatý, jeho částice se deformují převážně fragmentací. Nejplastičtější materiálem je mikrokrystalická celuloza. Plastická deformace se zde projevuje i při vyšších lisovacích tlacích.¹²⁶

Jiným, častěji využívaným způsobem výpočtu plasticity ze záznamu síla – dráha je výpočet pomocí energií E2 a E3 podle Stamma a Mathise (6).¹²⁷ Plasticita zde vyjadřuje poměr mezi reverzibilními a ireverzibilními procesy probíhajícími během lisování a je definována jako:

$$Pl = \frac{E2}{E2+E3} \cdot 100 \text{ [%]} \quad (6)$$

kde E2 je energie spotřebovaná na tvorbu výlisku [J] a E3 je energie uvolněná z tablety po skončení lisovacího procesu [J]. Celková plasticita Pl je uváděna v procentech.

Výpočet se využil například při zkoumání vlastností krystalizací připravených aglomerátů kyseliny aspartamové určených pro přímé lisování, v porovnání s komerčně vyráběnou kyselinou aspartamovou.¹²⁸ Autoři zjistili, že plasticita není ovlivněna parametry krystalizace. Vnitřní krystalová struktura aglomerátů se během lisování nemění, mění se pouze vnější znaky, jako je například velikost a povrch částic. Při porovnávání různých typů celulos měly v porovnání s Vitacelem (přírodní celuloza) vyšší hodnotu plasticity mikrokrytalické celusosy.¹²⁹

1.4.1.2. Faktor elasticity

Dalším faktorem, který můžeme ze záznamu síla-dráha získat, je faktor elasticity EF. Pro výpočet se využívají dráhy lisovacího trnu.¹²⁶ Dráha horního lisovacího trnu se měří do té doby, dokud je ve fázi dekomprese detekovatelná síla. Největší rozdíly mezi látkami ve fázi dekomprese na záznamu síla-dráha se vyskytují právě v okolí tohoto bodu. Rapidně se zde zvyšuje rychlost lisovacího trnu a pouze vysoce elastické materiály jsou schopny následovat lisovací trn.

Faktor elasticity je potom vyjádřen jako (7):

$$EF = \left(\frac{s_{max} - s_{0d}}{s_{max} - s_0} \right) \cdot 100 \text{ [%]} \quad (7)$$

kde s_{max} je maximální dráha horního lisovacího trnu, s_0 je dráha horního lisovacího trnu v době, kdy je poprvé zaznamenána síla (na začátku lisovacího procesu) a s_{0d} je dráha

horního lisovacího trnu po odlehčení, kdy lisovací síla klesne na nulu. Čím je tato hodnota vyšší, tím více elastické energie bylo v tabletě uloženo. Závislost faktoru elasticity a lisovacího tlaku je dále možno popsat kombinací exponenciální a lineární funkce. Pro mikrokystalickou celulosu a škrob hodnoty EF nejdříve exponenciálně klesají a poté lineárně rostou s rostoucím lisovacím tlakem. Důvodem je pravděpodobně vzduch uzavřený v tabletě. Pro laktosu a dihydrogenfosforečnan vápenatý hodnoty EF s rostoucím lisovacím tlakem pouze rostou.

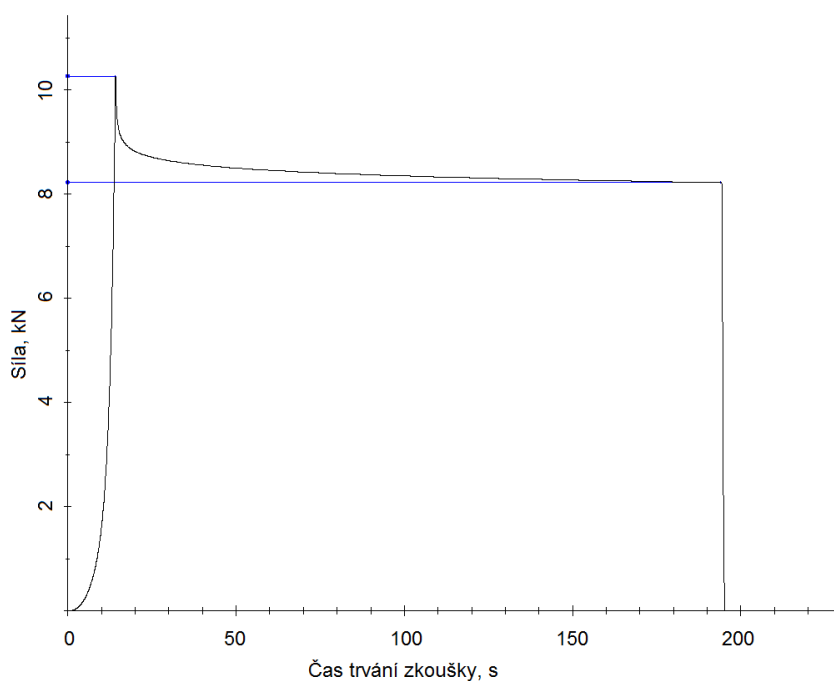
Záznam síla-dráha a faktory plasticity a elasticity se využívají ke studiu vlastností nejen u samotných léčivých látek nebo plniv, ale také u směsí látek. Lze tak porovnat vlastnosti směsí s různým procentuálním zastoupením jednotlivých plniv¹³⁰, směsí plniva a léčivé látky¹³¹, při sledování chování směsí prášků během lisování dvouvrstvých tablet¹³² nebo ke sledování vlivu kluzných látek na parametry lisování.¹³³

V technické oblasti lze záznam síla-dráha využít například pro sledování mechanických vlastností keramických materiálů.¹³⁴

1.4.2. Stresová relaxace

Test stresové relaxace hodnotí fázi mezi kompresí a relaxací tablety. Jedná se o poměrně jednoduchou metodu ke zjišťování viskoelastických vlastností materiálu. Využívá se v různých oblastech, jako je farmacie, potravinářství, materiálové inženýrství nebo oblast zpracování kovů.

Během tohoto testu se materiál lisuje až do dosažení požadované maximální lisovací síly.¹³⁵ Poté se po určitou dobu udržuje postavení trnů konstantní a sleduje se pokles lisovací síly. Ze získaného záznamu lisovací síly na čase lze vyhodnotit viskoelastické chování materiálu. Deformace je zde tedy funkcí času. Schéma záznamu testu stresové relaxace je uvedeno na obrázku č. 1.15.



Obr. č. 1.15. Schéma záznamu testu stresové relaxace

U ideálně elastického materiálu nedochází k poklesu síly a materiál nerelaxuje vůbec. Ideálně plastické materiály relaxují okamžitě. Viskoelastické materiály relaxují postupně. Rozsah relaxace závisí na množství uložené energie v tabletě během lisování, na tvorbě vazeb mezi částicemi lisovaného materiálu a na typu materiálu (krystalický, amorfní).¹³⁶

Množství elastické energie uložené během lisování v tabletě můžeme vypočítat pomocí vzorce (8) ^{107,137}

$$W = \frac{1}{2} \cdot \frac{\sigma^2}{E} \quad (8)$$

kde E je modul elasticity [Pa], σ je mez kluzu materiálu [Pa]. Relaxace napětí vyjádřená pomocí nahromaděné elastické energie je vlastností materiálu a vyjadřuje sklon vrátit se zpět do původního stavu.

Jiným způsobem může být výpočet na základě uložené energie v jednotlivých částech směsi. Počítá se potom s jednotlivými moduly elasticity a mezemi kluzu. Mez kluzu je míra síly potřebné k trvalé deformaci částic. Je také spojena se sypanými vlastnostmi materiálu. Malé množství kluzné látky nebude mít významný vliv na stanovení meze kluzu.

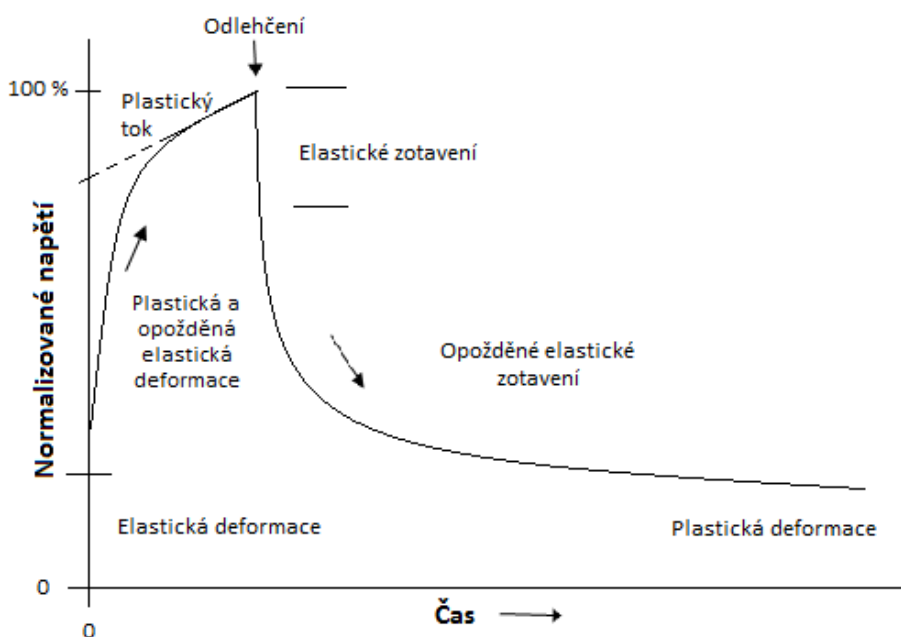
Množství nahromaděné elastické energie stoupá s přidáním kluzné látky (stearanu hořečnatého). Důvodem je extrémně malý modul elasticity naměřený u stearanu hořečnatého. Při porovnání mikrokrytalické celulosy a sprejově sušeného sorbitolu s 0,5% obsahem stearanu hořečnatého bylo zjištěno, že množství nahromaděné elastické energie je podobné pro tablety bez kluzné látky i pro tablety obsahující kluznou látku. Nárůst relaxace pro tablety obsahující kluznou látku je způsoben malou přitažlivostí částic. Pro materiály, které během lisování fragmentují, je nárůst relaxace tablety menší.

Uložená elastická energie vede k relaxaci tablety a relaxace má potom za následek také vznik pórů v tabletě. Množství uložené energie také souvisí se schopností deformace částic. Odolnost výlisku vůči deformaci je výsledkem pevnosti částic a celkovým počtem vazeb mezi částicemi. U malých částic se vyskytuje velké množství vazeb, ale celková deformace je zde výrazněji ovlivněna právě deformací jednotlivých částic. Při zkoumání sorbitolu bylo pomocí vypočítaného množství uložené energie a pevnosti zjištěno, že tablety lisované z materiálu s menšími částicemi vykazují větší nárůst pórovitosti než tablety s většími částicemi.¹⁰⁷

1.4.2.1. Hodnocení testu stresové relaxace

Pro hodnocení testu stresové relaxace se využívá několik metod.

Již v roce 1952 popsali Markwood a Spurlin test stresové relaxace pomocí série mechanických modelů.¹³⁸ Celý proces relaxace rozdělili do tří částí. První je elastická část, dále opožděná elastická část a poslední je viskózní část. Elastickou část vyjadřuje pružina, která se okamžitě po odlehčení vrací do původního stavu a má modul elasticity E . Opožděnou elastickou část vyjadřuje paralelně uspořádaná pružina a píst, které se do původního stavu vrací pomalu a jejich odpověď je časově závislá. Ty mají modul elasticity E' a viskozitu η' . Opožděná elastická část je také charakterizována pomocí relaxačního času. Čas je potom číselně roven poměru η'/E' . Viskózní část je časově závislá viskozita η .

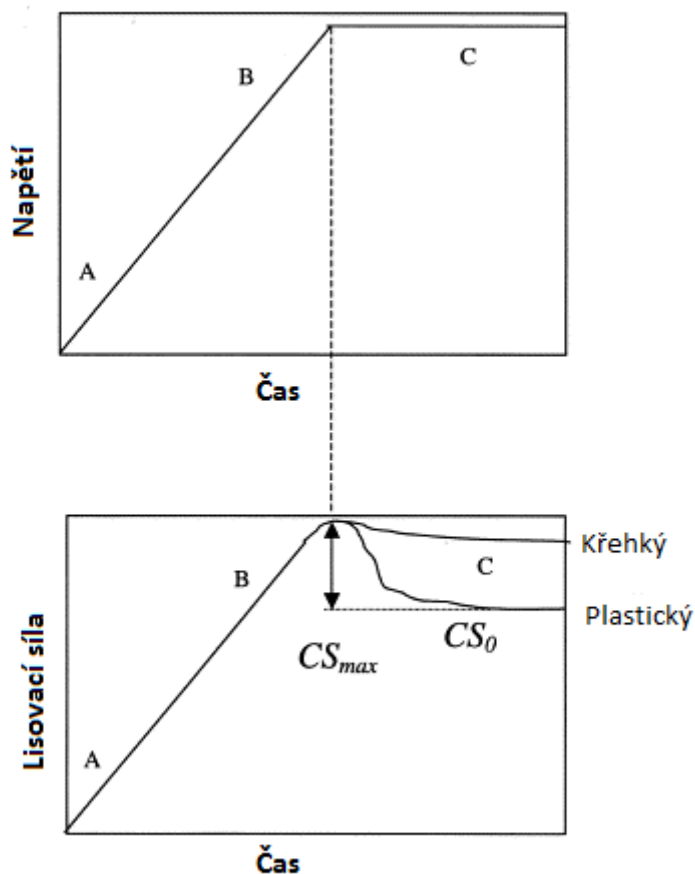


Obr. č. 1.16. Schéma záznamu tokových vlastností celulózy¹³⁸

Toto vysvětlení testu stresové relaxace využili v práci zabývající se chováním různých typů celulózy během jejich tání, kde sledovali zbytkové napětí a síly v průběhu procesu. Schéma

záznamu tokových vlastností je uvedeno na obrázku č. 1.16. Je zde znázorněno rozdělení procesu do jednotlivých částí v závislosti na napětí a čase.

Test stresové relaxace lze hodnotit poměrem CS_{max}/CS_0 .¹³⁹



Obr. č. 1.17. Schematické znázornění síly a napětí v závislosti na čase¹³⁹

Jedná se o **jednobodovou metodu** hodnocení, kde CS_{max} vyjadřuje maximální lisovací sílu na začátku prodlevy a CS_0 je síla na konci prodlevy (viz obrázek č. 1.17.). Jednotlivé děje během lisovacího procesu se popisují podle záznamu stresové relaxace. První fázi (A) je přeuspořádávání částic a počátek elastické deformace, druhá fáze (B) je počátek plastické deformace a třetí fáze (C) je oblast konstantního napětí a konečné nevratné deformace materiálu. Významný vliv na typ deformace mají podle autorů i vlastnosti materiálu. Křehké tvrdé materiály mají částice, které se neustále lámou a vykazují minimální změnu mezi dočasným zatížením a uvolněným napětím. Měkké

tvárné materiály se oproti tomu chovají viskoelasticky a postupný pokles tlaku s časem vykazuje nevratný tok nebo relaxaci.

Dalším způsobem jednobodového hodnocení testu stresové relaxace je hodnocení podle vzorce (9) ¹⁴⁰

$$SR = \frac{F_0 - F_t}{F_0} \cdot 100 \quad (9)$$

kde SR je stresová relaxace [%], F_0 je maximální lisovací síla [N] a F_t [N] je síla na konci prodlevy. Toto hodnocení testu stresové relaxace se využilo v práci zabývající se viskoelastickými vlastnostmi granulátu a vlivem různých kluzných látek na test stresové relaxace.

Hyperbolické vyjádření testu stresové relaxace ve své práci využili Rees a Tsardaka.¹⁴¹ Sledovali chování čtyř látek používaných pro lisování tablet během lisovacího procesu a vliv lisovací síly na jednotlivé parametry s využitím hyperbolického hodnocení pro test stresové relaxace. Test byl prováděn s prodlevou 5 minut. Pro vyhodnocení použili rovnici (10)

$$K = (t + t')(\Delta F_0 - \Delta F) \quad (10)$$

Kde ΔF je pokles síly (rozdíl mezi maximální silou v čase 0 a silou v určitém čase t) [N], t' a K jsou konstanty, t je čas [s] a ΔF_0 se rovná celkové viskoelastické síle [N]. Po dalších úpravách dostávají rovnici (11)

$$t/\Delta F = (t - t')/\Delta F_0 \quad (11)$$

Při vynesení $t/\Delta F$ na osu y a času t na osu x , získali lineární tvar hyperbolického vyjádření. Odvozením získali tři viskoelastické parametry pro charakterizaci lisovacího procesu a to ΔF_0 , který odpovídá celkové viskoelastické síle při t_0 [N], $\Delta F/\Delta t$ vyjadřuje okamžitou míru relaxace [Ns^{-1}] a t' vyjadřuje relaxační poločas [s], při kterém pík maximální síly klesne

na polovinu celkové viskoelastické síly. Tato linearizace zjednodušuje porovnání různých látek. Stačí porovnat směrnice přímků. Čím je směrnice větší, tím je látka elastičtější.

Hodnocení testu stresové relaxace **podle Pelega**¹⁴² využili ve své práci Bellido a Hatcher, kteří se zabývali vlastnostmi asijských nudlí.¹⁴³ Pelegův model hodnocení byl vyvinut pro hodnocení viskoelastických vlastností otevřených systémů především pro potraviny. Bellido a Hatcher pro výpočet parametrů využili rovnici (12)

$$P_{(t)} = P_0 + \sum_{i=0}^n P_i \exp(-t/\tau_i) \quad (12)$$

kde $P_{(t)}$ vyjadřuje rozsah klesajícího parametru (např. síla, napětí) při daném čase t [s], P_0 vyjadřuje rozsah zbytkového napětí při t_{∞} , a P_i a τ_i jsou konstanty.

Po linearizaci křivky stresové relaxace získali tvar Pelegovy rovnice (13)

$$\frac{P(0) \cdot t}{P(0) - P(t)} = k_1 + k_2 \cdot t \quad (13)$$

kde $P(0)$ vyjadřuje hodnotu tlaku bezprostředně po zatížení [Pa], $P(t)$ vyjadřuje tlak v čase t [Pa] a k_1 a k_2 vyjadřují počáteční míru a rozsah relaxace.

Pro jejich výsledky ale nebyl Pelegův postup dostačující. Nepopisoval získaná experimentální data přesně. Vhodnějším řešením se zdála exponenciální rovnice na základě Wiechertova mechanického modelu.

Dále se také zabývali hodnocením testu stresové relaxace pomocí plochy pod křivkou. Získali parametr S^* , který pro viskoelastické materiály nabývá hodnot $0 < S^* < 1$. Pro materiály s převážně elastickým chováním se hodnota parametru blíží 1. Druhým parametrem je P^* . Tento parametr vyjadřuje elastickou část aplikovaného tlaku, který zůstane v materiálu.

Stejný Pelegův model ve své práci využili Galley at al., kteří se zabývali vlastnostmi některých farmaceutických pomocných látek během procesu lisování a relaxace. Tablety lisovali silou 10 kN a prodleva u stresové relaxace byla 30 sekund.¹⁴⁴ Pelegův model využili pro zkoumání procesu relaxace tablet. Relaxaci hodnotili především podle konstant k_1 a k_2 . Konstanta k_1 je spojena s počáteční rychlostí poklesu tlaku a k_2

reprezentuje elastické chování látky. Pro ideálně elastické materiály $k_2 \rightarrow \infty$ a pro viskózní materiály $k_2 = 1$. Porovnáním jednotlivých konstant u použitých látek zjistili, že nejvyšší hodnotu k_2 mají fosforečnany vápenaté, což naznačuje vysokou elasticitu tablet a zároveň vysoká hodnota k_1 ukazuje na pomalou relaxaci. U laktosy Pharma byla zjištěna vysoká elasticita a zároveň rychlejší relaxace. Škrob a celulosy jsou potom méně elastické než ostatní pomocné látky. Nejmenší elasticita a nejvyšší rychlost relaxace byla zjištěna u laktosy Fast Flo. Autoři také porovnávali relativní relaxační procento získané z poměru $\Delta P/P(0)$. Nejvyšší procento bylo zjištěno u laktosy Fast Flo a nejnižší u fosforečnanu vápenatého a laktosy Pharma.

Exponenciální hodnocení

Jiný popis testu stresové relaxace využil James ve své práci zabývající se vlastnostmi proteinových vrstev.¹⁴⁵ Využil rovněž mechanického modelu. Jednalo se o dva Maxwellovy modely spojené paralelně. Každý z modelů je reprezentován elastickou pružinou a viskózním pístem zapojených sériově.

Model vyjádřil pomocí exponenciální rovnice (14)

$$\sigma = E_1\gamma \exp(-E_1t/\lambda_1) + E_2\gamma \exp(-E_2t/\lambda_2) \quad (14)$$

kde σ je tah nebo lisovací síla [dyn], E_1 a E_2 jsou Youngovy moduly jednotlivých Maxwellových modelů [$\text{dyn}\cdot\text{cm}^{-2}$], λ_1 a λ_2 jsou koeficienty viskozity [$\text{dyn}\cdot\text{sec} \cdot \text{cm}^{-2}$], γ je napětí a t je čas [s]. Dyn je dříve užívaná jednotka síly a 1 dyn odpovídá 10^{-5} N.

Model je možné rozšířit o další Maxwellovy modely zapojeny paralelně.

James zjistil, že model složený se dvou paralelně spojených Maxwellových modelů je dostačující pro popis stresové relaxace a hysterezního chování povrchové vrstvy z proteinů, jako jsou například hemoglobin, ovalbumin, lysozym, lipoprotein z vaječného žloutku, a jiných povrchově aktivních látek. Během pokusu také pozoroval různé procesy probíhající během protahování, stlačování a relaxace.

Trojexponenciální rovnici (15) pro hodnocení testu stresové relaxace využili ve své práci Kaur et al.¹⁴⁶ Zabývali se hodnocením reologických vlastností různých kultivarů brambor.

Použitá rovnice má tvar

$$\sigma(t) = \varepsilon_0 (E_0 + E_1 e^{-t/T_1} + E_2 e^{-t/T_2} + E_3 e^{-t/T_3}) \quad (15)$$

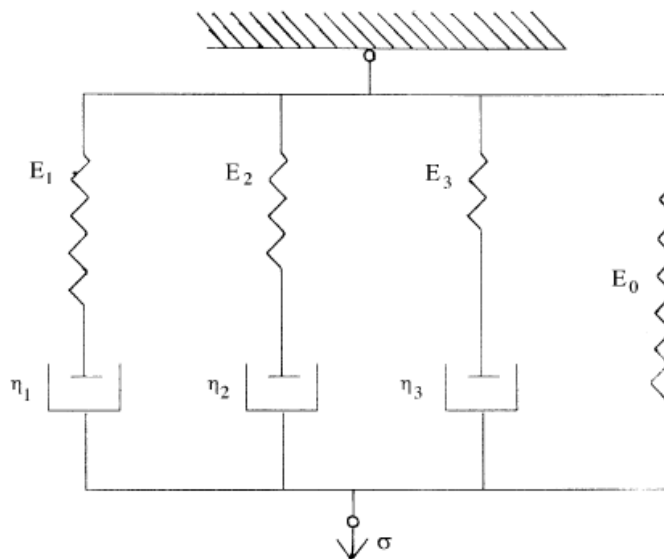
kde σ je tlak [Pa], t je čas [s], E_0, E_1, E_2, E_3 vyjadřují moduly elasticity [Pa], tedy velikost poklesu tlaku v materiálu, T_i jsou časové konstanty [s] a ε_0 vyjadřuje konstantní deformaci [Pa].

Plasticitu potom lze vypočítat jako (16)

$$\eta_i = T_i \cdot E_i \quad (16)$$

kde η_i vyjadřuje plasticitu (viskozitu) materiálu [Pa·s], T_i je časová konstanta [s] a E_i vyjadřuje modul elasticity [Pa].

I toto hodnocení vychází z mechanického modelu, složeného ze tří Maxwellových modelů (paralelní zapojení pružiny a pístu) a jedné samostatné pružiny (viz obrázek č. 1.18.).



Obr. č. 1.18. Mechanický model složený se 3 Maxwellových modelů a samostatné pružiny, odpovídající viskoelastickým vlastnostem vařených brambor¹⁴⁶

Trojexponenciální rovnice (17) se také využila k hodnocení viskoelastických vlastností farmaceutických pomocných látek a plastů.^{147, 148, 149}

Rovnice má tvar

$$CP(t) = A_1 e^{-t/T_1} + A_2 e^{-t/T_2} + A_3 e^{-t/T_3} + A_0 \quad (17)$$

kde $CP(t)$ vyjadřuje lisovací tlak [MPa], t vyjadřuje čas [s], A_{1-3} vyjadřují pokles tlaku v materiálu během jednotlivých dějů testu stresové relaxace nebo také parametry elasticity [MPa], A_0 vyjadřuje tlak, který v tabletě zůstane na konci testu stresové relaxace [MPa] a T_{1-3} vyjadřují relaxační konstanty definované jako čas, který klesající tlak potřebuje k dosažení $1/e$ maximálního tlaku [s].

Pomocí parametrů elasticity A_i a relaxační konstanty T_i lze vypočítat modul plasticity P_i [MPa·s] jako (18)

$$P_i = A_i \cdot T_i \quad (18)$$

Čím je hodnota relaxační konstanty vyšší, tím je vyšší i zbytková plasticita. Při vysoké hodnotě T_i se tlak v tabletě snižuje pomalu a využívá se k tvorbě vazeb.

Pro výpočet energie, která se spotřebuje během prodlevy stresové relaxace, se využil rozdíl potenciální energie tablet lisovaných bez prodlevy a tablet lisovaných s prodlevou (19)

$$E = \frac{\left(\frac{p}{\Delta L/L_0}\right) \cdot S_0 \cdot \Delta L^2}{2L_0} \quad (19)$$

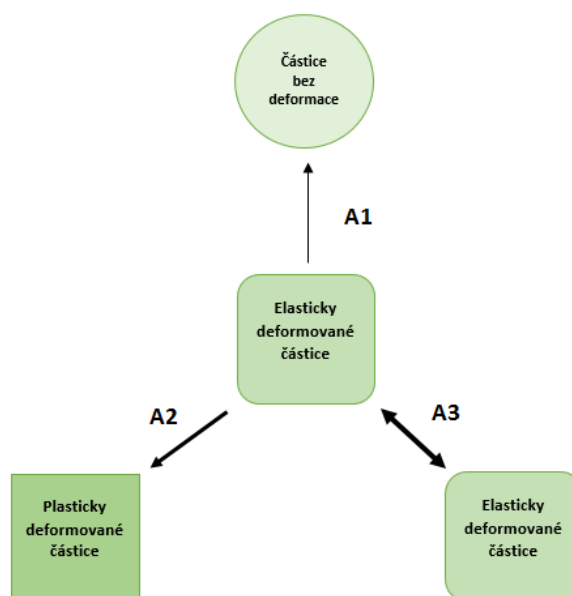
Kde E je potenciální energie [J], S_0 vyjadřuje plochu tablety [m^2], L_0 vyjadřuje výšku tablety při maximální lisovacím tlaku [m], p vyjadřuje lisovací tlak [MPa] a ΔL vyjadřuje rozdíl výšky tablety při maximálním tlaku a výšky tablety 5 sekund po dolisování [m].

Pro vysvětlení jednotlivých parametrů využili autoři teorii Lum a Duncan-Hewitt¹⁵⁰, které rozdělily chování materiálu během stresové relaxace do tří dějů. V prvním ději dochází k okamžité elastické odpovědi. Jde o reakci na zastavení lisovacích trnů. Elasticky deformované částice se rozpínají a snaží se nabýt svého původního tvaru. Během

rozpínání tak zaplňují volné prostory mezi částicemi. Elastické síly se spotřebovávají rychle. Druhý děj je popisován jako opožděná elastická odpověď. Při tomto ději dochází ve větší míře k interakcím mezi částicemi, protože většina volných prostor je již zaplněna, ale částice mají stále snahu se rozpínat. Intenzita rozpínání je ale menší. Třetí děj se popisuje jako trvalá plastická deformace. Pokles elastických sil je malý a částice jsou vzájemně v těsném kontaktu. To napomáhá tvorbě vazeb mezi částicemi.

Pomocí těchto parametrů také autoři hodnotí schopnost tvorby vazeb u jednotlivých pomocných látek. Zjistilo se, že u polymerních látek jako například u celulosy se vyskytuje vysoká hodnota parametru P_3 , což naznačuje schopnost tvořit vodíkové vazby, zatímco u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého je hodnota P_3 nižší. U těchto látek autoři předpokládají pouze slabší van der Waalsovy síly.

Test stresové relaxace zachycuje změny, ke kterým dochází po ukončení fáze komprese v podmínkách, ve kterých je výška tablety konstantní a po určitou dobu dochází k nárůstu plastické energie na úkor energie elastické. Na počátku prodlevy se v lisovaném materiálu nachází částice nedeformované, částice elasticky deformované a částice ve fázi plastické deformace. Na své okolí ale mohou působit pouze částice ve fázi elastické deformace. Schéma vzájemného působení částic je na obrázku č. 1.19.¹⁵¹



Obr. č. 1.19. Schématické znázornění vzájemného působení částic

Pro hodnocení můžeme použít trojexponenciální rovnici (20)

$$LT = A_1 \cdot e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 \cdot e^{-\frac{t}{T_3}} + A_0 \quad (20)$$

Tato rovnice vychází z exponenciálního hodnocení pomocí rovnice č. 17, pouze význam jednotlivých parametrů je odlišný. Pomocí této rovnice se z původní křivky úbytku lisovací síly na čase získají tři křivky, které charakterizují tři souběžně probíhající děje. Význam a pořadí jednotlivých členů této rovnice je dán velikostí parametru $\frac{1}{T}$.

LT je lisovací tlak [MPa] v daném okamžiku v čase t [s]

A_{1-3} jsou parametry elasticity [MPa]

A_0 je tlak, který v materiálu zůstane po prodlevě [MPa]

T_{1-3} jsou relaxační konstanty [s]

Pro výpočet plasticity můžeme použít rovnici (21)

$$P_i = A_i \cdot T_i \quad (21)$$

Kde P_i vyjadřuje plasticitu [MPa·s], A_i je parametr elasticity pro daný děj [MPa] a T_i je relaxační konstanta pro daný děj [s].

První děj je charakterizován parametry A_1 a P_1 . Vyjadřuje interakci mezi částicemi elasticky deformovanými a částicemi nedeformovanými. Elasticky deformované částice uvolňují relativně velké množství energie, dopad na nárůst plasticity je ale velmi malý.

Druhý děj je charakterizován parametry A_2 a P_2 . V tomto ději působí elasticky deformované částice na plasticky deformované částice. Vytvořená plastická energie je vyšší než u prvního děje. Poslední třetí děj je charakterizován parametry A_3 a P_3 . Jedná se o interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem. Vzniklá plastická energie má nejvyšší hodnotu ze všech tří dějů. Tento děj je tak nejdůležitější z hlediska formování tablety. Dochází zde pravděpodobně k největší tvorbě vazeb mezi částicemi lisovaného materiálu.

1.4.2.2. Využití testu stresové relaxace ve farmacii

Ve farmacii se test stresové relaxace využívá zejména k charakterizaci viskoelastických vlastností různých látek nebo jejich směsí a lékových forem, především tablet a pelet. Lze také sledovat působení různých faktorů ovlivňujících lisovací proces.

Viskoelasticitou pelet se ve své práci zabývali Cespi et al.¹⁵² Pelety byly připraveny ze směsi mikrokrytalické celulosy, laktosy monohydrátu a vody v různém poměru (poměr laktosa: celulosa byl 75:25; 50:50; 25:75 a 0:100 vždy v %). Stresová relaxace se měřila s prodlevou 15 sekund a hodnotila pomocí trojexponenciální rovnice na základě generalizovaného Maxwellova modelu. Viskoelastické vlastnosti se lišily v závislosti na poměru jednotlivých složek. Nejvyšší elasticitu vykazovaly pelety připravené ze samotné celulosy a nejnižší byla u pelet obsahujících 75% celulosy a 25% laktosy. U ostatních směsí se s poklesem množství laktosy ve směsi zbytková elasticita pelet snižovala.

Rees a Rue se zabývali deformací pomocných látek.¹⁵³ Pro svou práci použili celulosu, bezvodou laktosu, škrob, hydrogenfosforečnan vápenatý a chlorid sodný. Z materiálů lisovali tablety a stresovou relaxaci hodnotili pomocí Maxwellova modelu. Z jejich výsledků vyplývá, že pouze jednoduchý Maxwellův model není pro jejich experiment dostačující. Své závěry proto vyvozovali ze semilogaritmických záznamů. Z jejich výsledků vyplývá, že materiály jako laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý vykazují minimální stresovou relaxaci, zatímco škrob a celulosa relaxují výrazně. U chloridu sodného porovnávali vliv stearanu hořečnatého na relaxaci a zjistili, že pokud tableta obsahuje kluznou látku, stresová relaxace se snižuje.

Směsi farmaceutických látek slisovaných do tablet hodnotili Salem et al.¹⁵⁴ Zabývali se také vlivem velikosti částic na stresovou relaxaci a lisovací proces. Používali laktosu, paracetamol a chlorid sodný. Test stresové relaxace prováděli s prodlevou 7 minut. Zjistili, že nejvyšší stresovou relaxaci vykazuje chlorid sodný. Pokud je ve směsi s laktosou, je stresová relaxace nižší než u samotného chloridu sodného ale vyšší než u samotné laktosy. Také větší částice chloridu sodného vykazují vyšší stresovou relaxaci. Stejně je tomu u paracetamolu. U laktosy je tomu naopak. Obecně tedy z výsledků plyne, že směs křehkého a plastického materiálu má stresovou relaxaci přibližně uprostřed mezi těmito látkami a směs dvou křehkých materiálů má relaxaci jen o málo menší než jednotlivé komponenty.

V pozdější studii se vlivem pórovitosti a velikosti částic na pevnost tablet zabývali Eriksson a Alderborn.¹⁵⁵ Při sledování tablet vylisovaných z chloridu sodného použili také test stresové relaxace s prodlevou 20 minut. Výsledky jejich práce jsou v porovnání se studií Salema et al. odlišné. Porovnávali vliv pórovitosti na stresovou relaxaci tablet a zjistili, že pro všechny velikosti částic byl pokles stresové relaxace podobný. U všech velikostí částic byla také tendence s rostoucí lisovací silou snižovat pokles stresové relaxace.

Ebba et al. sledovali vliv různých kluzných látek v různé koncentraci na stresovou relaxaci tablet.¹⁴⁰ Tablety byly připraveny z granulátu (směs A: kukuřičný škrob, prášková celulóza a theofylin; směs B: prášková celulóza, hydroxyethylcelulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý a theofylin) a jako kluzné látky se použily mastek, stearan hořečnatý a Precirol. Prodleva u testu stresové relaxace byla 60 sekund a k hodnocení se použila exponenciální rovnice. Ze získaných výsledků vyplývá, že nejvyšší pokles síly byl u obou směsí zjištěn u tablet se stearanem hořečnatým a nejnižší u Precirolu. Stearan hořečnatý byl také autory doporučen jako kluzná látka k prevenci víčkování tablet. Víčkování vzniká jako odpověď na vysoké napětí uvnitř tablety, které po uvolnění způsobí její rozpad. Kluzné látky snižují nahromadění napětí (umožňují jeho uvolnění díky tomu, že brání vzniku interakcí mezi částicemi) v tabletě a snižují tak riziko víčkování tablet.

1.4.2.3. Využití stresové relaxace v ostatních oborech

Vlivem vlhkosti na stresovou relaxaci prachů jako písek, mleté otruby nebo sacharosa, se zabývali Peleg a Moreyra.¹⁵⁶ Jejich hodnocení vycházelo ze zlinearizovaných křivek stresové relaxace. Sklon křivek u suchých materiálů byl v porovnání s vlhkými materiály větší. Vlhké materiály se z reologického úhlu pohledu více blíží kapalinám. Vysvětlení předpokládá, že vlhké materiály mohou tvořit vodíkové můstky, které se mohou přeuspořádávat nebo působit vnitřní tok. U otrub vysvětlují autoři rozdíly v datech změnou struktury částic.

Test stresové relaxace se využívá také v potravinářství. Viskoelastickým chováním potravin, jako je sýr, chléb nebo maso, se zabývali Del Nobile et al.¹⁵⁷ Pro hodnocení využili Maxwellův model. Materiály s houbovitou strukturou jako jsou například některé sýry

nebo chléb jsou elastičtější než například maso. Houbovité materiály se po ukončení působení síly vrací do původního stavu, zatímco ostatní vykazují trvalou plastickou deformaci.

V zubním lékařství využili test stresové relaxace ke zkoumání demineralizovaného zubního dentinu.¹⁵⁸ Autoři se zabývali využitím stresové relaxace pro popis viskoelastických vlastností. Zjistili, že dentin se chová jako viskoelastický materiál a i při různých tlacích vykazuje podobné výsledky. Stresová relaxace je tedy u dentinu na tlaku nezávislá.

1.4.2.4. Využití testu stresové relaxace technické praxi

V technické praxi se test stresové relaxace používá pro hodnocení mechanických vlastností různých materiálů za daných podmínek.

Hariharan et al. využili stresovou relaxaci pro zkoumání vlastností ocelí a jejich deformace při různém napětí.¹⁵⁹ Zabývali se také vlivem stresové relaxace na kujnost materiálu. Zjistili, že v měřené oblasti plastické deformace stresová relaxace zvyšuje prodloužení materiálu o 0,1 – 3,5 %; zvýšení kujnosti materiálu je pak složitý proces související s transformací plasticity a je pravděpodobně závislý na struktuře daného materiálu.

Hodnocením ocelí se ve své práci zabývali také Maximov et al.¹⁶⁰ Autoři se zabývali modelováním a matematickým hodnocením procesu uvolňování zbytkového napětí v otvorech v oceli. Vytvořili matematický model, který umožňuje předpovídat uvolňování zbytkového napětí během cyklického zatěžování.

Kromě ocelí byl test stresové relaxace využit také k hodnocení vlastností různých slitin. Chen et al. zkoumali slitinu hliníku, zinku, mědi a hořčíku¹⁶¹. Na této slitině prováděli simulovaný pokus stárnutí a zkoumali vlastnosti materiálu. Zjistili, že celý proces je možné rozdělit do tří fází. První je počáteční fáze vysokého napětí, druhá fáze je fáze přechodného napětí a třetí fáze je fáze nízkého rovnovážného napětí. Zjistili také deformační aktivační energie prahového napětí, které se s rostoucí teplotou zmenšuje.

Sinhha se ve svých člancích zabývá slitinou titanu Ti-6Al-2Sn-4Zr-6Mo.^{162,163,164} Test stresové relaxace využíval k hodnocení vlastností v závislosti na mikrostruktuře materiálu a také k určení celkového napětí, které je součtem opožděného elastického napětí

a plastického napětí. Zabýval se také zkoumáním vlastností a využitím stresové relaxace při vysokých teplotách. Creep test popisuje jako dvě fáze. První je nevratné (plastické) napětí a druhá je opožděné elastické napětí související s uložením elastické energie v materiálu. Během první fáze je napětí konstantní, ale opožděné elastické napětí je logaritmickou funkcí času.

1.4.2.5. Využití testu stresové relaxace při zkoumání polymerů

Viskoelastickými vlastnostmi polymerů se zabývali Martin, Barres et al.¹⁶⁵ Jednalo se o směsi polypropylenu a ethylen-propylen-dienu. Zabývali se morfologií a chováním během lisování a také vlivem nanočástic oxidu křemičitého na tyto vlastnosti. Pro zkoumání viskoelastických vlastností použili stresovou relaxaci. Samotné látky za daných podmínek úplně zrelaxovaly. Pokud směs obsahuje vyšší procento polypropylenu, plastifikuje už při nízkém lisovacím tlaku a je neschopná reverzibilní deformace, zatímco pokud je ve směsi vyšší procento ethylen-propylen-dienu, směs je schopná relaxace. Viskoelastické vlastnosti jsou tedy závislé na vnitřní struktuře směsi.

Zkoumáním polysacharidu (gellanu) a jeho viskoelastickými vlastnostmi se zabývali Tang et al.¹⁶⁶ Test stresové relaxace se prováděl s prodlevou 20 minut. Test prováděli s gelem, který byl složen z vody, gellanu a malého množství chloridu vápenatého. Z výsledků vyplývá, že viskoelastické vlastnosti gelu jsou spojeny s uvolněním hydraulického tlaku, velikostí pórů a průměrem vzorku. Během lisování také docházelo ke ztrátám vody ze vzorku, a i když byla polymerní síť během uvolňování napětí zničena, gelovitá struktura může být obnovena opětovným nasátím vody.

1.4.3. Elastické zotavení

Viskoelastické vlastnosti materiálu lze hodnotit také podle změn rozměrů tablety způsobených elastickým zotavením během odlehčení.¹⁶⁷

1.4.3.1. Hodnocení elastického zotavení pomocí rozměrů tablety

Pro hodnocení elastického zotavení (elastic recovery) se nejčastěji využívá rovnice podle Armstronga a Haines-Nutta (22)¹⁶⁸

$$ER = \frac{t_2 - t_1}{t_1} \cdot 100 \quad (22)$$

Kde ER je elastické zotavení [%], t_2 vyjadřuje výšku tablety po vysunutí z matrice [mm] a t_1 vyjadřuje minimální výšku tablety uvnitř matrice, kdy byla dráha lisovacího trnu maximální [mm].

Na základě této rovnice hodnotili elastické zotavení různých krystalických modifikací ibuprofenu Di Martino at al.¹⁶⁹ Hodnotili krystaly tyčinkovité, jehlicovité, nepravidelné krystaly s krychlovými tvary a mnohostěnné krystaly. Nejvyšší procento elastického zotavení bylo zjištěno u jehlicovitých krystalů, dále potom klesalo v pořadí tyčinkovité, mnohostěnné a nepravidelné krystaly. Menší elastické zotavení je pravděpodobně výsledkem nižší tvorby vazeb mezi částicemi. Schopnost elastického zotavení je tedy výsledkem nejen struktury a schopnosti deformace materiálu, ale i schopnosti tvorby mezičásticových vazeb.

Haware at al. hodnotili elastické zotavení tablet několika metodami.¹⁷⁰ Tablety lisovali z mikrokystalické celulosy, škrobu, laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého. Jako první hodnotili elastické zotavení tablet v matrici. Jednalo se o okamžité elastické zotavení na konci dekompresní fáze. Pro jeho výpočet použili rovnici podle Armstronga a Haines-Nutta (rovnice č. 22). V jejich případě t_2 vyjadřuje výšku tablety na konci dekompresní fáze [mm] a t_1 vyjadřuje výšku tablety při maximální lisovací síle [mm].

Dále potom počítali elastické zotavení tablet vysunutých z matrice.

Jednalo se o kumulativní elastické zotavení tablet, které je rozdílem mezi minimální výškou tablety při maximální lisovací síle a výškou tablety po maximálním elastickém

zotavení, nejčastěji po 24 hodinách po vysunutí z matrice. I pro tento výpočet použili rovnici č. 22 podle Armstronga a Haines-Nutta. V tomto případě ale t_2 vyjadřuje výšku tablety po maximálním elastickém zotavení [mm] a t_1 minimální výšku tablety při maximální lisovací síle [mm].

Jiným způsobem hodnocení byl výpočet objemového elastického zotavení, kde kromě výšky tablety brali v úvahu také průměr. Pro výpočet použili rovnici podle Maganti a Celika (23)¹⁷¹:

$$VSR = \frac{D_{SA}^2 H_{SA} - D_{IB}^2 H_{IB}}{D_{IB}^2 H_{IB}} \cdot 100 \quad (23)$$

kde VSR je objemové elastické zotavení [%], D_{SA} a H_{SA} jsou průměr a výška tablety po maximálním elastickém zotavení [mm] a D_{IB} a H_{IB} jsou průměr a výška tablety při maximální lisovací síle [mm].

Z výsledků zjistili, že axiální relaxace tablet (změna výšky tablety) byla mnohem vyšší než radiální (změna průměru). K největším změnám výšky tablety docházelo během dekompresní fáze a během vysouvání tablety z matrice. Během skladování (prvních 24 hodin po vysunutí tablet z matrice) vykazovaly nejvyšší míru elastického zotavení mikrokrytalická celulosa a škrob, zatímco hydrogenfosforečnan vápenatý byl po vysunutí z matrice relativně stabilní. Vykazuje totiž malé, ale rychlé zotavení ihned po vysunutí z matrice. Mikrokrytalická celulosa a škrob relaxují pomalu. Obecně potom nejnižší hodnoty okamžitého i kumulativního elastického zotavení vykazují materiály podléhající fragmentaci, následované plasticky deformovatelnými materiály a nejvyšší hodnoty mají elasticky deformovatelné materiály.

Pokud se pro hodnocení elastického zotavení použije průměr lisovaných tablet, hovoříme o „radial recovery“ neboli o radiálním elastickém zotavení. Pro výpočet se mohou použít hodnoty průměru tablety při maximálním lisovacím tlaku (vnitřní průměr matrice), průměru ihned po vysunutí z matrice a průměru po určité době relaxace.

Při porovnání mikrokrytalické celulosy, škrobu a hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se zjistilo, že u celulosy a škrobu radiální zotavení s rostoucí pórovitostí roste, zatímco u hydrogenfosforečnanu klesá.^{113 172} Z výsledků také vyplynulo, že závislost radiálního elastického zotavení na pórovitosti je poměrně lineární. U škrobu

se zjistily také záporné hodnoty elastického zotavení při nízké pórovitosti, které mohou souviset s tím, že se zde projevuje plastická deformace, která může vést ke zmenšení průměru tablety. Při stejné pórovitosti tablet závisí radiální elastické zotavení také na velikosti částic lisovaného materiálu, na průměru tablety a na deformačních vlastnostech lisovaného materiálu. U celulosy bylo nejvyšší zotavení zjištěno pro tablety o průměru 5 mm a velikosti částic 355-180 μm . Podobně tomu bylo i u hydrogenfosforečnanu, ale hodnota radiálního elastického zotavení byla téměř dvojnásobná. U škrobu byly nejvyšší hodnoty naměřeny pro tablety s průměrem 10 mm a velikostí částic 180-150 μm .

Průběžné sledování axiálního i radiálního elastického zotavení využili Sarkar et al. při sledování vlivu různých rozvolňovadel na průběh lisovacího procesu při přímém lisování a také při lisování granulátu.¹⁷³ Elastické zotavení bylo zaznamenáváno průběžně pomocí laserových senzorů. Autoři hodnotili dvě elastická zotavení. První (IR) získali z hodnot naměřených při maximálním lisovacím tlaku a ihned po vysunutí z matrice, druhé (LR) se vypočítalo z hodnot získaných ihned po vysunutí z matrice a po určité době relaxace. IR je ovlivněno hlavně krystalickou strukturou látky, která fragmentuje, zatímco LR je způsobeno viskoelastickou deformací materiálu. Nejnižší hodnoty LR vykazuje hydroxypropylcelulosa. IR hodnoty nebyly ovlivněny typem použitého rozvolňovadla. Nižší hodnoty LR mají také tablety lisované z granulátu a tablety lisované vyšším lisovacím tlakem. Z toho vyplývá, že elastické zotavení je ovlivněno jak vlastnostmi lisovaného materiálu (schopnost deformace, složení směsi) tak i lisovacím tlakem použitým pro přípravu tablet.

1.4.3.2. Hodnocení elastického zotavení pomocí pórovitosti tablet

Elastické zotavení lze hodnotit také pomocí pórovitosti tablet. Relaxace tablet se často hodnotí jako nárůst objemu nebo výšky tablety po vylisování.¹⁰⁷ Za nárůst pórovitosti vylisku v době relaxace je zodpovědná elastická energie, která se ukládá během lisovacího procesu.

Nárůst pórovitosti lze vypočítat podle rovnice (24)

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{min} \quad (24)$$

Kde $\Delta\varepsilon$ je nárůst pórovitosti, ε je pórovitost po relaxaci a ε_{min} je minimální dosažená pórovitost při maximálním lisovacím tlaku.

Vyšší nárůst pórovitosti byl pozorován u vyšší rychlosti lisování a také u tablet lisovaných z menších částic.

Tuto metodu použili B. van Veen et al.²³ Tablety obsahovaly chlorid sodný a předbobtnalý škrob v různém poměru a byly lisovány různými lisovacími tlaky v rozmezí 10 až 350 MPa. Z výsledků vyplývá, že u všech směsí je nárůst pórovitosti nezávislý na lisovacím tlaku. Nárůst pórovitosti je zde ovlivněn poměrem použitých látek. S rostoucím podílem předbobtnalého škrobu ve směsi se zvyšuje nárůst pórovitosti. Nejnižší je u tablet lisovaných pouze z chloridu sodného a nejvyšší u tablet z předbobtnalého škrobu. Závislost mezi vzrůstajícím podílem škrobu a nárůstem pórovitosti ale není lineární. Tyto závislosti dávají autoři do souvislosti s mezičásticovými vazbami.

Berggren et al. hodnotili lisovatelnost amorfních částic laktosy, částic složených ze směsi laktosy monohydrátu a jednoho typu povidonu (PVPK17 nebo PVPK90) a ze směsi laktosy monohydrátu a obou typů povidonu.¹⁷⁴ Částice se připravily sprejovým sušením a lisovaly se do tablet různými tlaky. U všech použitých směsí se při lisovacím tlaku 275 MPa zjistilo elastické zotavení přibližně 10 %. Nebyla tedy nalezena závislost elastického zotavení na složení částic. Důvodem je pravděpodobně vliv polymeru na mezičásticové tření během lisování a také tím, že použitý PVP snižuje trvalou deformaci, které částice podléhají během lisování.

2. Cíle práce

Tato práce se zabývá vlivem kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu. Pro hodnocení je využit záznam síla-dráha a test stresové relaxace. Jako modelová plniva rozdílných vlastností se použila mikrokrytalická celulóza, laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Pro hodnocení byly připraveny jejich směsi s kluznými látkami, tj. klasickým stearanem hořečnatým a novou kluznou látkou modifikovaným koloidním oxidem křemičitým ve dvou různých koncentracích.

Cílem předkládané práce bylo:

- a) Zjistit využitelnost testu stresové relaxace pro hodnocení farmaceutických materiálů a jejich směsí v souvislosti s procesními parametry lisování tablet, vlastnostmi materiálů a složením směsí
- b) Porovnat záznam síla-dráha a test stresové relaxace a zjistit možnost doplnění či propojení výsledných parametrů
- c) Použité materiály a jejich směsi zhodnotit z hlediska charakteru a vlastností částic, sledovat vliv použitých kluzných látek na tokové vlastnosti tabletovin a radiální pevnost vylisovaných tablet
- d) Použít test stresové relaxace i záznam síla-dráha ke sledování vlivu kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu a vyhodnotit získané výsledky v závislosti na typu a koncentraci kluzné látky a lisovací síle

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

- Mikrokrytalická celulóza – Avicel® PH 200
Výrobce: FMC Europe N.V., Belgie
Šarže: M921C

- Laktosa monohydrát – Lactochem® Fine Crystal
Výrobce: DMV – Fronterra Excipients GmbH & Co. Kg., Německo
Šarže: 585418

- Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát - Emcompress®
Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. Kg., Německo
Šarže: 129800

- Stearan hořečnatý
Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. Kg., Německo
Šarže: 775810

- Modifikovaný koloidní oxid křemičitý - Syloid® 244 FP EU
Výrobce: Grace GmbH & Co. Kg., Německo
Šarže: 5079562

3.2. Přístroje a zařízení

- Navažovací váhy Kern 440-45N
KERN & SOHN GmbH, Balingen, Německo
- Analytické váhy HR-120
A&D Company, Japonsko
- Mísící krychle Erweka KB 15S
Erweka GmbH, Hausenstamm, Německo
- Pohonná jednotka Erweka AR 401
Erweka GmbH, Hausenstamm, Německo
- Lisovací přípravek Adamus HT
Machine Factory Group, Szczecin, Polsko
- Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50
Zwick GmbH & Co. Kg., Ulm, Německo
- Siloměrná hlava 50 kN KAP-S 50 kN
A.S.T. GmbH Mess- & Regetechnik, Německo
- Siloměrná hlava 2 kN KAP-TC 2 kN
A.S.T. GmbH Mess- & Regetechnik, Německo
- Úchylkoměr Mitutoyo Absolute ID-S1012B
Mitutoyo Corp., Japonsko
- Zařízení pro zjišťování sypnosti a sypných úhlů Erweka GT
Erweka GmbH, Hausenstamm, Německo
- Zařízení pro zjišťování setřesných objemů Erweka SVM 102
Erweka GmbH, Hausenstamm, Německo
- Optický mikroskop Olympus BX-51
Olympus Optical Co., Ltd., Japonsko

- Elektronový skenovací mikroskop MIRA\\ TESCAN
TESCAN Brno, s.r.o., Česká republika
- Analyzátor specifického povrchu Nova Station A
Quantachrome Instruments, USA
- Difraktometr X'PERT PRO MPD
PANalytical B. V., Nizozemí
- Mastersizer Micro (0,3 – 300 μm)
Malvern, Velká Británie

3.3. Hodnocení výchozích pomocných látek

3.3.1. Optická mikroskopie

Použitá plniva se pozorovala pomocí optického mikroskopu Olympus BX-51. Při desetinásobném zvětšení se u každého plniva pořídily fotografie částic. Snímky jsou uvedeny v kapitole 5. Obrázky.

3.3.2. Rastrovací elektronová mikroskopie

Pro porovnání tvaru a povrchů použitých plniv a kluzných látek byly pořízeny snímky rastrovací elektronovou mikroskopií. Použil se rastrovací elektronový mikroskop MIRA\\ TESCAN, napětí 5 kV a SE (secondary electrons) nebo BSE (back-scattered electrons) detektor. Typ použitého detektoru a zvětšení je uvedeno v popisu obrázku a v tabulce, která je součástí snímků. Snímky z elektronového mikroskopu jsou uvedeny v kapitole 5. Obrázky.

3.3.3. Distribuce velikosti částic

Distribuce velikosti částic se měřila pomocí Malvern Mastersizeru Micro (0,3 - 300 μm), ovládací software verze 2.18. Měření se provádělo v prostředí 96% ethanolu, rychlost pumpy byla nastavena na hodnotu 2000. Vzorku se dávkovalo tolik, aby obskurance byla přibližně 10 %. Před měřením se prováděla sonifikace při nastavení Ultrasonic Cisplacement na hodnotě 20 po dobu 1 min. Měření se provádělo v základním režimu 4OHD. Výsledky měření jsou uvedeny v tabulce č. 4.1 jako $D_{V,0,1}$ (dolní decil, 10 % částic je menších než uvedená hodnota), $D_{V,0,5}$ (medián, 50 % částic je větších a 50 % částic je menších než uvedená hodnota) a $D_{V,0,9}$ (horní decil, 90 % částic je menších než uvedená hodnota). Jedná se o objemovou distribuci odečtenou z kumulativní křivky.

3.3.4. Měření specifického povrchu

Specifický povrch použitých plniv a kluzných látek se zjišťoval pomocí BET analýzy. Pro měření se použil analyzátor specifického povrchu Nano Station A. Jako adsorpční

médium se použil dusík při teplotě 77,3 K. Specifické povrchy jednotlivých látek jsou uvedeny v tabulce č. 4.2.

3.3.5. Rentgenová difrakce

Rentgenová difrakce se zjišťovala pomocí difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical se zářičem $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$, 45 kV/40 mA), detektor X'Celerator, 2θ rozsah $2 - 40^\circ 2\theta$, 300 s na krok $0,02^\circ 2\theta$. Měření probíhalo v reflexním módu. Měření probíhalo u samotných plniv, tablet vylisovaných lisovací silou 10 kN a u drti z těchto tablet. Záznamy měření jsou uvedeny v kapitole 5. Obrázky.

3.4. Příprava tabletovin

Pro hodnocení vlivu kluzných látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu byly připraveny směsi plniva a kluzné látky. Jako modelová plniva se použily mikrokrytalická celuloza Avicel® PH 200, laktosa Lactochem® Fine Crystal a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Emcompress®. Zkoumanými kluznými látkami byly stearan hořečnatý a modifikovaný koloidní oxid křemičitý Syloid® AL-244 EU. Směs obsahovala vždy jedno plnivo a jednu kluznou látku. Kluzná látka byla ve směsi v koncentraci 0,5% a 1%. Směsi se homogenizovaly v mísící krychli Erweka po dobu 5 minut při rychlosti 17 ot./min.

3.5. Hodnocení tabletovin

3.5.1. Hodnocení sypnosti

U samotných plniv a směsí plniv s kluznou látkou se hodnotila sypnost na zařízení pro zjišťování sypnosti a sypných úhlů Erweka GT. Nastavení přístroje bylo následující:

Čas měření	5 s
Velikost otvoru	10 mm
Míchadlo	vypnuto

Opakování 10 x

Naměřené hodnoty se přepočítaly na hmotnost odsypanou za 1 s.

3.5.2. Hodnocení setřesného objemu a Hausnerova poměru

Dále se u plniv a jejich směsí zjistily setřesné objemy na zařízení pro zjišťování setřesných objemů Erweka ZT 301. Sypný objem byl vždy 50 ml. Do odměrného válce se volně nasypalo 50 ml prášku a po 1250 sklepnutích¹⁷⁵ se odečetl výsledný objem. Pokud je rozdíl mezi V_{500} a V_{1250} větší než 2 ml, opakuje se sklepávání navýšené např. o 1250 sklepnutí, dokud není rozdíl mezi jednotlivými po sobě jdoucími měřeními nižší než 2 ml. Ze získaných výsledků se vypočítaly hodnoty Hausnerova poměru.

Hausnerův poměr je měřítkem schopnosti prášku být stlačován a dovoluje odhadnout relativní význam interakcí mezi částicemi. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.3.

Vzorec pro výpočet Hausnerova poměru (25):^{175, 176}

$$HP = \frac{V_0}{V_f} \quad (25)$$

HP – Hausnerův poměr [bezr.]

V_0 – sypný objem [ml]

V_f – setřesný objem po 1250 sklepnutích [ml]

Hausnerův poměr se dále hodnotil podle tabulky Stupnice toku prášku

Tabulka č. 3.1. Stupnice toku prášku¹⁷⁵

Charakter toku	Hausnerův poměr
výborný	1,00 - 1,11
dobry	1,12 - 1,18
přiměřený	1,19 - 1,25
průměrný	1,26 - 1,34
špatný	1,35 - 1,45
velmi špatný	1,46 - 1,59
velmi, velmi špatný	> 1,60

3.6. Příprava tablet

Tablety o hmotnosti $500 \text{ mg} \pm 0,500 \text{ mg}$ a průměru 13 mm pro hodnocení záznamu síla – dráha a testu stresové relaxace se lisovaly z připravených tabletovin v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko) v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, Německo). K přípravě tablet se použily tři různé lisovací síly: 5 kN, 10 kN a 15 kN.

Nastavení přístroje bylo následující:

	Síla – dráha	Stresová relaxace
Metoda měření	diferenční dráha	diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	na předzatížení	na předzatížení
Zatížení – zkušební cyklus	standardní síla 10 kN	standardní síla 10 kN
Odlehčení zkušební cyklus	standardní síla 2 N	standardní síla 2 N
Rychlost cyklů (dráha příčnicku)	0,5 mm/s	0,5 mm/s
Definované síly pro zatížení	5 kN, 10 kN, 15 kN	5 kN, 10 kN, 15 kN
Prodleva při zatížení	0 s	180 s
Předzatížení	2 N	2 N
Rychlost předzatížení	0,5 mm/s	0,5 mm/s
Prodleva na předzatížení	bez prodlevy	bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	ano	ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	není požadován	není požadován
Zkušební délka vzorku	100 mm	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm	13 mm
Rychlost nastavení LE:	100 mm/min	100 mm/min

Celkem se pro každou zkoušku vylisovalo 15 skupin, každá po 20 tabletách.

Během lisování software zaznamenával hodnoty energetických parametrů (pro záznam síla - dráha) nebo hodnoty síly, času a dráhy lisovacího trnu (pro test stresové relaxace).

Po vylisování byl u každé tablety změřen průměr a výška pomocí úchylkoměru.

Hodnoty lisovací síly se u testu stresové relaxace přepočítaly na tlak pomocí rozměrů tablety.

3.7. Hodnocení tablet

3.7.1. Hodnocení parametrů ze záznamu síla – dráha

Hodnoty jednotlivých energetických parametrů se získaly pomocí řídicího softwaru trhacího lisu TestXpert v9.01.

Význam jednotlivých parametrů je následující:

E1 – energie předlisování [J]

E2 – energie akumulovaná v tabletě – plastická energie [J]

E3 – energie uvolněná z tablety po relaxaci tablety – elastická energie [J]

E_{max} – součet energií E1 + E2 + E3 [J]

Ze získaných energetických parametrů se vypočítala plasticita Pl podle Stamma a Mathise (rovnice č. 6).

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

Pl – plasticita [%]

E2 – energie akumulovaná v tabletě [J]

E3 – energie uvolněná z tablety po relaxaci [J]

3.7.2. Hodnocení parametrů testu stresové relaxace

Pro výpočet parametrů stresové relaxace se použila trojexponenciální rovnice č. 20 :

$$LT = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{T_1}t} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{T_2}t} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{T_3}t} + A_0$$

LT – lisovací tlak [MPa]

t – čas [s]

A_{1-3} – vzájemné působení částic v různém stádiu deformace [MPa]

A_0 – tlak, který zůstane v materiálu po prodlevě [MPa]

T_{1-3} – relaxační konstanta udávající rychlost a strmost děje [s]

Ze získaných parametrů se vypočítala plasticita materiálu podle rovnice č. 21. Rovnice pro výpočet plasticity:

$$P_i = A_i \cdot T_i$$

P_i plasticita [MPa · s]

3.7.3. Hodnocení radiální pevnosti tablet

Pro hodnocení pevnosti tablet se použily tablety vylisované pro hodnocení záznamu síla – dráha a test stresové relaxace. U záznamu síla-dráha se lisovací trn uvolní ihned po dosažení maximální lisovací síly. U testu stresové relaxace dochází během časové prodlevy pravděpodobně k dotváření struktury tablety, což může ovlivnit výslednou pevnost tablet. Pro porovnání a zjištění vlivu časové prodlevy na pevnost tablet se hodnotily obě skupiny tablet.

Tablety se hodnotily na zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 při těchto parametrech:

Rychlost cyklu 5 N/s

Předzatížení 4 N

Ze záznamu drcení tablet se získaly hodnoty drtící síly DS a dále se z nich vypočítala radiální pevnost RP pro hodnocení tablet lisovaných pomocí záznamu síla-dráha a RP_{SR} pro hodnocení tablet lisovaných pomocí testu stresové relaxace. Hodnoty průměrů a výšek tablet se změřily pomocí úchylkoměru Mitotuyo.

Vzorec pro výpočet radiální pevnosti:

$$RP_{(SR)} = \frac{2 \cdot DS}{\pi d h} \quad (26)$$

$RP_{(SR)}$ – radiální pevnost [MPa]

DS – drtící síla [N]

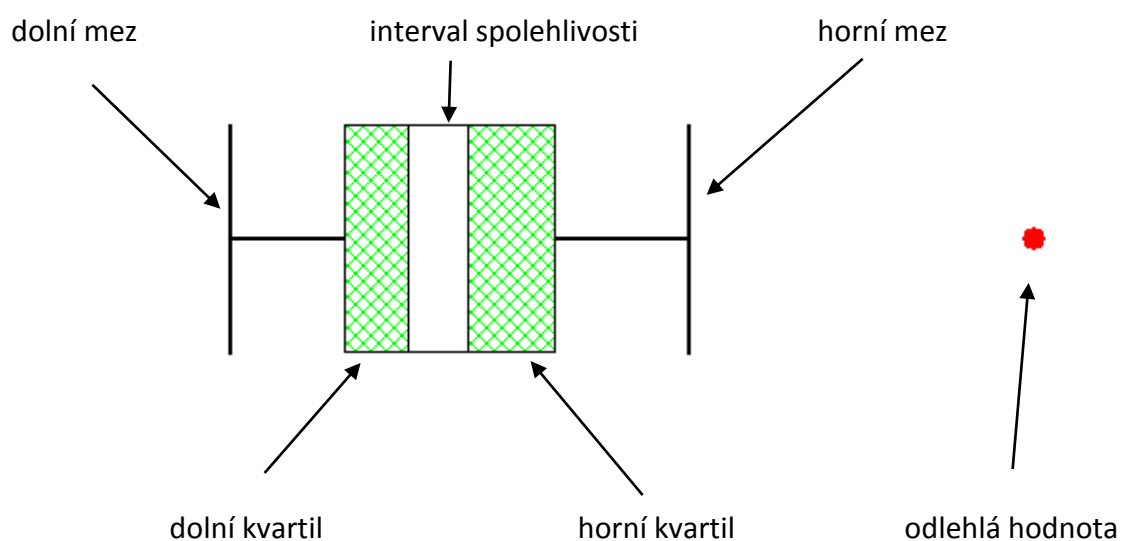
d – průměr tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

3.8. Použitá statistická metoda

Základní data popisující záznam síla-dráha a test stresové relaxace zaznamenával řídicí software trhacího lisu TestXpert v9.01. Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace se použil program Origin v7.5. Pro další statistické zpracování všech dat se použil program QC Expert v3.3.

Pro vyhodnocení vlivu kluzné látky na parametry testu stresové relaxace, na energetické parametry záznamu síla-dráha a na pevnost tablet se použil vícefaktorový test ANOVA ($p = 0,05$). Výsledky se zpracovaly do krabicových grafů (viz obrázek č. 2.1.).



Obr. č. 3.1. Popis krabicového grafu ¹⁷⁷

4. Výsledky

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

A ₀	tlak, který zůstane v materiálu po prodlevě [MPa]
A ₁	interakce mezi částicemi elasticky deformovanými a nedeformovanými [MPa]
A ₂	interakce mezi částicemi elasticky deformovanými a plasticky deformovanými [MPa]
A ₃	interakce mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem [MPa]
DHCP	hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (Emcompress)
DS	drtící síla [N]
D _{V0,1}	dolní decil [μm]
D _{V0,5}	medián [μm]
D _{V0,9}	horní decil [μm]
E ₁	energie předlisování [J]
E ₂	energie akumulovaná v tabletě [J]
E ₃	energie uvolněná z tablety po relaxaci [J]
Elis	lisovací energie (součet E ₂ + E ₃) [J]
E _{max}	celková energie (součet E ₁ + E ₂ + E ₃) [J]
h	výška tablety [mm]
KL	kluzná látka
LAC	laktosa (Lactochem Fine Crystal)
LS	lisovací síla [N]
LT	lisovací tlak [MPa]
MCC	mikrokrystalická celulóza (Avicel PH-200)
MgSt	stearan hořečnatý
n	neměřitelná hodnota
PI	plasticita vypočítaná pro záznam síla-dráha [%]
P _i	plasticita vypočítaná pro test stresové relaxace [MPa·s]
RP	radiální pevnost tablet lisovaných s využitím záznamu síla-dráha [MPa]
RP _{SR}	radiální pevnost tablet lisovaných s využitím testu stresové relaxace [MPa]
s	směrodatná odchylka
Syl	Syloid – modifikovaný koloidní oxid křemičitý
T _i	relaxační konstanta pro test stresové relaxace [s]
x	průměrná hodnota

4.2. Tabulky

Tabulka č. 4.1. Distribuce velikosti částic jednotlivých látek

	$D_{V0,1}$ [μm]	$D_{V0,5}$ [μm]	$D_{V0,9}$ [μm]
Avicel PH-200	31,88	160,22	250,14
Lactochem Fine Crystal	62,31	133,80	233,27
Emcompress	97,06	173,47	254,09
Stearan hořečnatý	2,63	9,45	29,82
Syloid 244 FP EU	1,87	3,52	7,43

Tabulka č. 4.2. Hodnoty specifického povrchu pro jednotlivé látky

	Specifický povrch [m^2/g]
Avicel PH-200	1.506
Lactochem Fine Crystal	0.436
Emcompress	2.428
Stearan hořečnatý	21.725
Syloid 244 FP EU	274.486

Tabulka č. 4.3. Sypnost a Hausnerův poměr jednotlivých plniv a jejich směsí s kluznou látkou

Plnivo	Kluzná látka	Koncentrace [%]	Sypnost [g/s]		Hausnerův poměr [bezr.]	
			x	s	x	s
MCC	bez KL	0	6,02	0,59	1,23	0,01
	MgSt	0,5	6,03	0,62	1,21	0,01
	MgSt	1	6,05	0,51	1,20	0,00
	Syl	0,5	6,28	0,33	1,20	0,01
	Syl	1	5,97	0,31	1,16	0,02
LAC	bez KL	0	10,12	1,56	1,16	0,02
	MgSt	0,5	10,05	0,65	1,10	0,01
	MgSt	1	9,91	0,59	1,08	0,00
	Syl	0,5	11,09	1,79	1,11	0,02
	Syl	1	9,75	1,56	1,12	0,01
DHCP	bez KL	0	11,51	0,63	1,15	0,01
	MgSt	0,5	12,52	0,85	1,15	0,01
	MgSt	1	14,16	0,31	1,14	0,02
	Syl	0,5	13,14	0,98	1,16	0,01
	Syl	1	13,45	0,33	1,15	0,01

4.2.1. Tabulky pro hodnocení záznamu síla-dráha

Tabulka č. 4.4. Průměrné hodnoty energií E1, E2 a E3 pro mikrokrystalickou celulosu

MCC		LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		5	7,818	0,199	5,742	0,037	0,668	0,021
		10	20,740	0,454	9,957	0,045	2,017	0,045
		15	34,987	0,870	13,011	0,135	3,964	0,089
MgSt	0,50%	5	6,927	0,189	5,536	0,057	0,656	0,021
		10	18,498	0,761	9,471	0,054	1,989	0,065
		15	32,368	0,556	12,260	0,111	4,073	0,073
	1%	5	6,443	0,151	5,345	0,025	0,675	0,014
		10	17,612	0,636	9,253	0,087	1,986	0,057
		15	29,518	0,808	11,906	0,094	4,024	0,042
Syl	0,50%	5	7,028	0,455	5,683	0,059	0,606	0,024
		10	18,452	0,963	10,180	0,079	1,814	0,043
		15	33,005	1,515	13,375	0,065	3,849	0,070
	1%	5	6,959	0,625	5,829	0,051	0,612	0,013
		10	18,787	0,719	10,269	0,065	1,849	0,036
		15	32,675	1,062	13,406	0,118	3,833	0,073

Tabulka č. 4.5. Průměrné hodnoty energií E1, E2 a E3 pro laktosu

LAC		LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		5	2,673	0,238	2,005	0,020	0,585	0,019
		10	7,129	0,418	3,833	0,035	1,884	0,054
		15	12,039	0,531	5,536	0,144	3,873	0,145
MgSt	0,50%	5	1,894	0,111	1,836	0,011	0,554	0,008
		10	5,325	0,320	3,488	0,019	1,886	0,025
		15	9,378	0,627	4,999	0,035	3,954	0,037
	1%	5	1,989	0,183	1,788	0,016	0,554	0,016
		10	5,502	0,333	3,333	0,024	1,910	0,039
		15	9,648	0,444	4,793	0,059	4,042	0,088
Syl	0,50%	5	2,607	0,247	1,991	0,364	0,513	0,014
		10	7,122	0,316	3,743	0,098	1,808	0,054
		15	11,452	0,915	5,170	0,101	3,808	0,094
	1%	5	2,747	0,325	1,986	0,028	0,523	0,029
		10	7,275	0,488	3,665	0,067	1,802	0,045
		15	12,224	0,807	5,122	0,094	3,766	0,026

Tabulka č. 4.6. Průměrné hodnoty energií E1,E2 a E3 pro hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

DHCP		LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		5	4,294	0,196	1,855	0,013	0,532	0,012
		10	10,134	0,676	3,192	0,041	1,845	0,031
		15	16,457	0,560	4,401	0,096	3,892	0,109
MgSt	0,50%	5	4,095	0,253	1,853	0,029	0,546	0,013
		10	9,455	0,389	3,075	0,028	1,887	0,035
		15	15,845	0,807	4,165	0,038	3,963	0,063
	1%	5	3,954	0,117	1,800	0,016	0,549	0,016
		10	9,165	0,453	2,989	0,032	1,863	0,022
		15	15,250	0,681	4,061	0,030	3,898	0,041
Syl	0,50%	5	4,483	0,182	1,928	0,020	0,522	0,008
		10	10,344	0,512	3,150	0,062	1,831	0,019
		15	16,107	0,687	4,202	0,084	3,816	0,049
	1%	5	3,984	0,312	1,836	0,022	0,523	0,006
		10	9,794	0,669	3,095	0,032	1,827	0,021
		15	16,082	0,481	4,217	0,057	3,838	0,049

Tabulka č. 4.7. Průměrné hodnoty plasticity PI a radiální pevnosti RP pro mikrokrystalickou celulosu

MCC		LS [kN]	PI [%]		RP [MPa]	
			x	s	x	s
0% KL		5	89,577	0,298	1,245	0,007
		10	83,158	0,314	3,247	0,041
		15	76,652	0,354	5,062	0,110
MgSt	0,50%	5	89,412	0,322	0,864	0,026
		10	82,649	0,436	2,614	0,096
		15	75,064	0,397	4,088	0,085
	1%	5	88,793	0,220	0,652	0,047
		10	82,329	0,397	2,037	0,070
		15	74,741	0,185	3,155	0,095
Syl	0,50%	5	90,357	0,399	1,074	0,051
		10	84,871	0,353	2,970	0,112
		15	77,655	0,387	4,802	0,180
	1%	5	90,498	0,230	1,044	0,031
		10	84,745	0,242	2,929	0,123
		15	77,768	0,300	4,777	0,068

Tabulka č. 4.8. Průměrné hodnoty plasticity PI a radiální pevnosti RP pro laktosu

LAC		LS [kN]	PI [%]		RP [MPa]	
			x	s	x	s
0% KL		5	77,410	0,479	0,210	0,014
		10	67,059	0,621	0,451	0,052
		15	58,841	0,625	0,683	0,059
MgSt	0,50%	5	76,830	0,249	n	n
		10	64,907	0,288	0,398	0,029
		15	55,834	0,354	0,658	0,058
	1%	5	76,359	0,508	n	n
		10	63,566	0,529	0,328	0,014
		15	54,254	0,282	0,579	0,023
Syl	0,50%	5	79,498	0,554	n	n
		10	67,429	1,074	0,438	0,042
		15	57,588	0,797	0,694	0,074
	1%	5	79,168	1,019	n	n
		10	67,031	0,816	0,428	0,041
		15	57,623	0,527	0,693	0,041

Tabulka č. 4.9. Průměrné hodnoty plasticity PI a radiální pevnosti RP pro hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

DHCP		LS [kN]	PI [%]		RP [MPa]	
			x	s	x	s
0% KL		5	77,702	0,321	0,348	0,033
		10	63,377	0,414	0,811	0,056
		15	53,074	0,566	1,205	0,097
MgSt	0,50%	5	77,229	0,586	0,344	0,037
		10	61,981	0,366	0,761	0,074
		15	51,245	0,382	1,156	0,121
	1%	5	76,646	0,484	0,343	0,019
		10	61,610	0,462	0,692	0,062
		15	51,025	0,356	0,982	0,106
Syl	0,50%	5	78,699	0,207	0,284	0,015
		10	63,229	0,440	0,649	0,080
		15	52,410	0,656	1,024	0,111
	1%	5	77,840	0,325	0,327	0,033
		10	62,876	0,421	0,604	0,074
		15	52,351	0,474	0,916	0,084

Tabulka č. 4.10. Průměrné hodnoty E_{max} pro jednotlivá plniva a jejich směsi s kluznou látkou

E_{max} [J]		LS [kN]	MCC		LAC		DHCP	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		5	14,229	0,222	5,263	0,253	6,683	0,197
		10	32,714	0,472	12,846	0,385	15,169	0,715
		15	51,961	0,852	21,448	0,474	24,751	0,609
MgSt	0,50%	5	13,117	0,209	4,285	0,126	6,492	0,271
		10	29,958	0,795	10,699	0,344	14,418	0,407
		15	48,699	0,595	18,334	0,644	23,973	0,837
	1%	5	12,464	0,157	4,332	0,202	6,302	0,119
		10	28,851	0,728	10,746	0,356	14,018	0,467
		15	45,449	0,803	18,481	0,495	23,208	0,677
Syl	0,50%	5	13,318	0,457	5,111	0,251	6,933	0,195
		10	30,446	0,996	12,672	0,319	15,327	0,564
		15	50,229	1,529	20,437	0,908	24,126	0,714
	1%	5	13,435	0,643	5,256	0,326	6,343	0,329
		10	30,905	0,758	12,742	0,505	14,717	0,675
		15	49,913	1,081	21,113	0,852	24,138	0,512

Tabulka č. 4.11. Procentuální zastoupení jednotlivých energií

MCC	5 kN			10 kN			15 kN		
	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]
0%	54,948	40,356	4,696	63,398	30,437	6,165	67,332	25,040	7,628
0,5% MgSt	52,803	42,200	4,997	61,745	31,616	6,639	66,463	25,174	8,363
1% MgSt	51,701	42,886	5,413	61,044	32,071	6,885	64,948	26,198	8,854
0,5% Syl	52,774	42,673	4,553	60,605	33,436	5,959	65,710	26,628	7,662
1% Syl	51,932	43,501	4,567	60,791	33,228	5,981	65,463	26,858	7,679
LAC	5 kN			10 kN			15 kN		
	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]
0%	50,790	38,090	11,119	55,498	29,840	14,662	56,133	25,809	18,058
0,5% MgSt	44,222	42,854	12,924	49,771	32,602	17,627	51,158	27,271	21,571
1% MgSt	45,930	41,287	12,783	51,203	31,018	17,779	52,202	25,931	21,867
0,5% Syl	50,999	38,957	10,044	56,196	29,539	14,265	56,055	25,306	18,639
1% Syl	52,257	37,794	9,949	57,094	28,761	14,145	57,902	24,260	17,838
DHCP	5 kN			10 kN			15 kN		
	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]	E1 [%]	E2 [%]	E3 [%]
0%	64,266	27,766	7,969	66,800	21,040	12,159	66,493	17,782	15,725
0,5% MgSt	63,062	28,530	8,408	65,583	21,331	13,086	66,094	17,374	16,532
1% MgSt	62,736	28,561	8,704	65,387	21,325	13,288	65,706	17,498	16,796
0,5% Syl	64,665	27,809	7,526	67,498	20,552	11,950	66,765	17,419	15,816
1% Syl	62,816	28,945	8,238	66,555	21,029	12,416	66,628	17,470	15,902

4.2.2. Tabulky pro hodnocení testu stresové relaxace

Tabulka č. 4.12. Průměrné hodnoty parametrů A1, A2 a A3 pro mikrokrytalickou celulosu

MCC		LT [MPa]	A1 [MPa]		A2 [MPa]		A3 [MPa]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	5,278	0,433	3,092	0,054	2,667	0,033
		75,340	6,861	0,561	4,064	0,085	4,142	0,099
		113,009	6,937	0,157	4,197	0,133	4,709	0,181
MgSt	0,50%	37,670	5,675	0,244	3,253	0,063	2,929	0,050
		75,340	7,318	0,095	4,324	0,046	4,383	0,112
		113,009	6,705	0,406	4,108	0,035	4,646	0,073
	1%	37,670	5,431	0,398	3,204	0,042	2,926	0,040
		75,340	6,958	0,677	4,145	0,040	4,391	0,044
		113,009	6,187	0,279	3,956	0,091	4,448	0,154
Syl	0,50%	37,670	5,297	0,302	3,165	0,064	2,927	0,077
		75,340	6,760	0,550	4,315	0,139	4,600	0,118
		113,009	6,699	0,472	4,411	0,179	5,223	0,182
	1%	37,670	5,246	0,079	3,155	0,077	2,807	0,117
		75,340	7,120	0,496	4,469	0,113	4,670	0,070
		113,009	7,249	0,426	4,597	0,153	5,447	0,175

Tabulka č. 4.13. Průměrné hodnoty parametrů T1, T2 a T3 pro mikrokrytalickou celulosu

MCC		LT [MPa]	T1 [s]		T2 [s]		T3 [s]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	0,294	0,015	3,721	0,130	59,955	0,981
		75,340	0,356	0,011	4,128	0,084	64,269	0,694
		113,009	0,389	0,011	4,384	0,116	66,620	0,740
MgSt	0,50%	37,670	0,289	0,016	3,739	0,125	60,944	0,700
		75,340	0,337	0,003	3,955	0,066	62,651	0,801
		113,009	0,424	0,008	4,607	0,072	66,634	0,564
	1%	37,670	0,295	0,019	3,794	0,147	59,941	1,105
		75,340	0,371	0,011	4,266	0,080	64,092	0,552
		113,009	0,415	0,006	4,606	0,067	65,074	1,256
Syl	0,50%	37,670	0,295	0,022	3,849	0,186	60,942	1,170
		75,340	0,383	0,010	4,439	0,092	64,711	0,567
		113,009	0,443	0,013	4,914	0,118	68,523	0,697
	1%	37,670	0,277	0,005	3,735	0,084	59,504	0,754
		75,340	0,361	0,016	4,255	0,112	63,975	0,665
		113,009	0,435	0,010	4,815	0,076	67,711	0,579

Tabulka č. 4.14. Průměrné hodnoty parametrů P1, P2 a P3 pro mikrokrystalickou celulosu

MCC		LT [MPa]	P1 [MPa·s]		P2 [MPa·s]		P3 [MPa·s]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	1,558	0,197	11,504	0,343	159,910	3,318
		75,340	2,442	0,240	16,773	0,461	266,211	7,344
		113,009	2,698	0,112	18,409	0,969	313,783	14,023
MgSt	0,50%	37,670	1,642	0,142	12,156	0,225	178,476	2,795
		75,340	2,468	0,047	17,103	0,393	274,642	9,541
		113,009	2,844	0,217	18,925	0,313	309,580	6,078
	1%	37,670	1,605	0,177	12,151	0,348	175,422	4,832
		75,340	2,583	0,304	17,686	0,374	281,452	3,642
		113,009	2,567	0,091	18,215	0,293	289,609	14,680
Syl	0,50%	37,670	1,564	0,154	12,177	0,533	178,353	5,977
		75,340	2,594	0,256	19,155	0,807	297,652	7,645
		113,009	2,969	0,260	21,669	0,902	357,858	11,055
	1%	37,670	1,451	0,039	11,788	0,507	167,063	8,021
		75,340	2,569	0,227	19,010	0,495	298,708	3,558
		113,009	3,155	0,233	22,132	0,780	368,748	10,598

Tabulka č. 4.15. Průměrné hodnoty parametrů A1, A2 a A3 pro laktosu

LAC		LT [MPa]	A1 [MPa]		A2 [MPa]		A3 [MPa]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	2,840	0,257	1,754	0,251	1,252	0,470
		75,340	3,368	0,480	2,268	0,297	1,826	0,139
		113,009	3,974	0,375	2,663	0,264	2,644	0,439
MgSt	0,50%	37,670	2,747	0,287	1,506	0,058	1,109	0,040
		75,340	3,252	0,265	1,945	0,045	1,634	0,036
		113,009	3,439	0,290	2,040	0,032	1,926	0,035
	1%	37,670	2,719	0,058	1,507	0,040	1,054	0,047
		75,340	3,177	0,174	1,907	0,064	1,578	0,034
		113,009	3,369	0,240	1,975	0,037	1,903	0,045
Syl	0,50%	37,670	2,707	0,105	1,326	0,085	0,897	0,040
		75,340	3,234	0,269	1,824	0,175	1,511	0,161
		113,009	3,709	0,416	2,248	0,188	2,073	0,127
	1%	37,670	2,423	0,307	1,120	0,055	0,896	0,045
		75,340	2,800	0,124	1,546	0,083	1,576	0,122
		113,009	3,403	0,150	2,037	0,090	1,966	0,063

Tabulka č. 4.16. Průměrné hodnoty parametrů T1, T2 a T3 pro laktosu

LAC		LT [MPa]	T1 [s]		T2 [s]		T3 [s]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	0,247	0,034	3,271	0,554	55,836	6,743
		75,340	0,534	0,849	3,930	0,861	64,532	4,142
		113,009	0,403	0,018	4,840	0,382	71,313	5,369
MgSt	0,50%	37,670	0,270	0,016	3,387	0,171	58,732	3,972
		75,340	0,326	0,016	3,888	0,146	59,544	1,188
		113,009	0,372	0,013	4,439	0,117	62,384	1,091
	1%	37,670	0,232	0,004	2,986	0,078	53,895	2,759
		75,340	0,311	0,017	3,727	0,184	58,575	1,392
		113,009	0,381	0,012	4,609	0,132	63,390	0,827
Syl	0,50%	37,670	0,207	0,006	2,846	0,078	53,081	2,318
		75,340	0,287	0,026	3,598	0,252	59,679	2,645
		113,009	0,364	0,016	4,341	0,203	64,565	2,062
	1%	37,670	0,223	0,018	3,427	0,236	59,740	4,979
		75,340	0,266	0,006	4,021	0,211	70,581	4,367
		113,009	0,328	0,016	4,213	0,183	66,619	2,159

Tabulka č. 4.17. Průměrné hodnoty parametrů P1, P2 a P3 pro laktosu

LAC		LT [MPa]	P1 [MPa·s]		P2 [MPa·s]		P3 [MPa·s]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	0,709	0,193	5,863	0,305	72,802	4,161
		75,340	1,548	0,121	8,740	1,041	117,723	3,236
		113,009	1,602	0,171	12,875	1,561	190,388	4,924
MgSt	0,50%	37,670	0,744	0,113	5,094	0,199	65,124	4,870
		75,340	1,063	0,127	7,558	0,300	97,268	2,737
		113,009	1,282	0,143	9,055	0,224	120,126	2,587
	1%	37,670	0,630	0,018	4,497	0,136	56,833	3,959
		75,340	0,987	0,055	7,100	0,260	92,426	1,998
		113,009	1,287	0,117	9,106	0,336	120,618	2,461
Syl	0,50%	37,670	0,559	0,034	3,772	0,265	47,588	2,129
		75,340	0,931	0,134	6,562	0,702	90,238	3,365
		113,009	1,354	0,182	9,740	0,719	133,778	8,077
	1%	37,670	0,544	0,105	3,828	0,176	53,516	5,634
		75,340	0,744	0,041	6,209	0,327	111,614	4,728
		113,009	1,117	0,066	8,575	0,441	130,948	4,826

Tabulka č. 4.18. Průměrné hodnoty parametrů A1, A2 a A3 pro hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

DHCP		LT [MPa]	A1 [MPa]		A2 [MPa]		A3 [MPa]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	0,603	0,057	0,426	0,020	0,539	0,067
		75,340	0,849	0,028	0,614	0,030	0,760	0,057
		113,009	1,035	0,081	0,789	0,021	1,018	0,038
MgSt	0,50%	37,670	0,617	0,057	0,396	0,015	0,500	0,033
		75,340	0,869	0,033	0,605	0,027	0,727	0,057
		113,009	1,025	0,082	0,755	0,025	0,926	0,053
	1%	37,670	0,675	0,020	0,420	0,012	0,520	0,050
		75,340	0,925	0,034	0,611	0,028	0,763	0,038
		113,009	1,096	0,101	0,770	0,024	0,978	0,052
Syl	0,50%	37,670	0,612	0,052	0,413	0,018	0,498	0,038
		75,340	0,829	0,059	0,607	0,013	0,707	0,020
		113,009	1,037	0,094	0,818	0,049	0,986	0,074
	1%	37,670	0,662	0,052	0,483	0,064	0,574	0,065
		75,340	0,894	0,103	0,694	0,113	0,925	0,088
		113,009	1,039	0,093	0,838	0,045	1,018	0,099

Tabulka č. 4.19. Průměrné hodnoty parametrů T1, T2 a T3 pro hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

DHCP		LT [MPa]	T1 [s]		T2 [s]		T3 [s]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	0,340	0,025	6,743	0,662	77,401	9,027
		75,340	0,346	0,016	6,777	0,534	80,518	7,973
		113,009	0,421	0,019	7,474	0,372	88,687	3,881
MgSt	0,50%	37,670	0,329	0,022	7,068	0,716	74,497	6,544
		75,340	0,334	0,013	6,515	0,513	74,036	8,114
		113,009	0,376	0,047	6,949	0,488	85,010	5,570
	1%	37,670	0,280	0,013	6,019	0,665	68,714	7,442
		75,340	0,336	0,017	6,486	0,500	80,181	5,733
		113,009	0,387	0,013	7,106	0,293	82,421	4,258
Syl	0,50%	37,670	0,336	0,020	6,762	0,579	75,809	6,853
		75,340	0,389	0,017	6,872	0,372	78,006	3,531
		113,009	0,430	0,020	7,273	0,332	82,624	4,773
	1%	37,670	0,618	0,075	5,991	0,400	75,410	6,132
		75,340	0,397	0,027	6,980	0,461	83,340	4,417
		113,009	0,434	0,020	7,372	0,315	81,991	3,249

Tabulka č. 4.20. Průměrné hodnoty parametrů P1, P2 a P3 pro hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

DHCP		LT [MPa]	P1 [MPa·s]		P2 [MPa·s]		P3 [MPa·s]	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	0,205	0,027	2,877	0,391	42,129	9,932
		75,340	0,293	0,016	4,165	0,423	61,326	8,569
		113,009	0,436	0,048	5,899	0,419	90,353	6,024
MgSt	0,50%	37,670	0,204	0,029	2,803	0,364	37,249	4,301
		75,340	0,290	0,015	3,941	0,364	53,878	8,020
		113,009	0,383	0,032	5,240	0,310	78,630	5,645
	1%	37,670	0,189	0,013	2,528	0,305	35,660	4,482
		75,340	0,311	0,021	3,956	0,278	61,273	6,170
		113,009	0,425	0,046	5,471	0,312	80,604	5,787
Syl	0,50%	37,670	0,206	0,024	2,796	0,317	37,579	2,651
		75,340	0,322	0,028	4,171	0,263	55,120	2,648
		113,009	0,446	0,050	5,945	0,419	81,532	8,399
	1%	37,670	0,355	0,052	2,824	0,676	43,429	7,208
		75,340	0,355	0,050	4,842	0,831	77,760	8,429
		113,009	0,451	0,050	6,180	0,484	83,483	9,338

Tabulka č. 4.21. Průměrné hodnoty pro radiální pevnost RP_{SR} u jednotlivých plniv

RP_{SR} [MPa]		LT [MPa]	MCC		LAC		DHCP	
			x	s	x	s	x	s
0% KL		37,670	2,368	0,112	0,213	0,017	0,347	0,045
		75,340	5,151	0,215	0,504	0,062	0,779	0,089
		113,009	6,896	0,268	0,817	0,110	1,160	0,120
MgSt	0,50%	37,670	1,579	0,036	n	n	0,365	0,030
		75,340	3,246	0,134	0,511	0,045	0,790	0,042
		113,009	5,225	0,168	0,802	0,067	1,224	0,112
	1%	37,670	1,216	0,081	n	n	0,354	0,034
		75,340	2,964	0,075	0,440	0,028	0,820	0,091
		113,009	4,428	0,294	0,726	0,049	1,226	0,106
Syl	0,50%	37,670	2,415	0,045	n	n	0,350	0,038
		75,340	4,786	0,282	0,498	0,057	0,689	0,072
		113,009	6,698	0,325	0,840	0,092	1,053	0,118
	1%	37,670	1,678	0,108	0,209	0,007	0,335	0,031
		75,340	3,994	0,175	0,554	0,058	0,732	0,125
		113,009	6,176	0,218	0,863	0,092	1,052	0,140

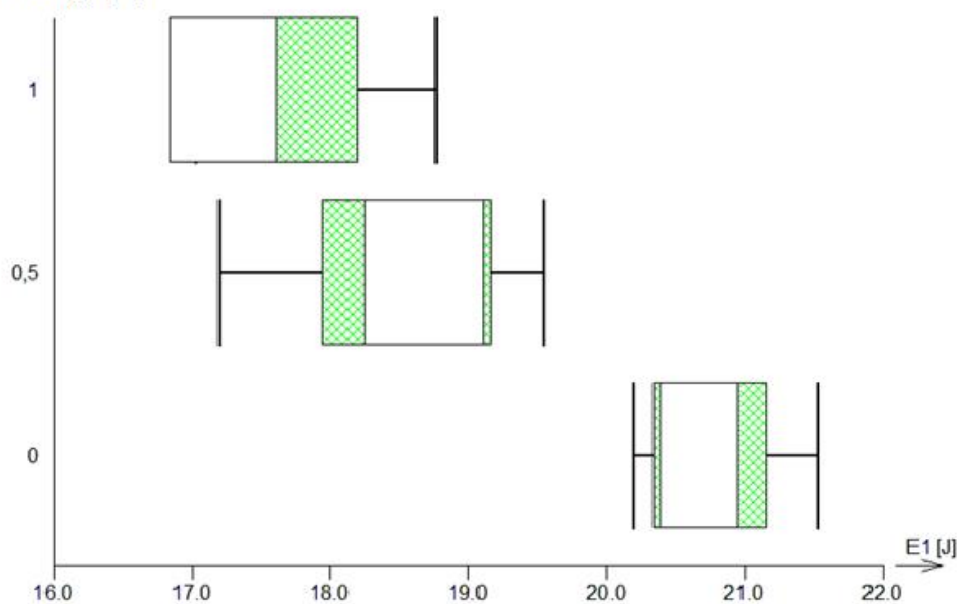
4.3. Grafy

4.3.1. Grafy záznamu síla – dráha

Pro záznam síla-dráha byly vybrány grafy získané z hodnot naměřených lisovací silou 10 kN.

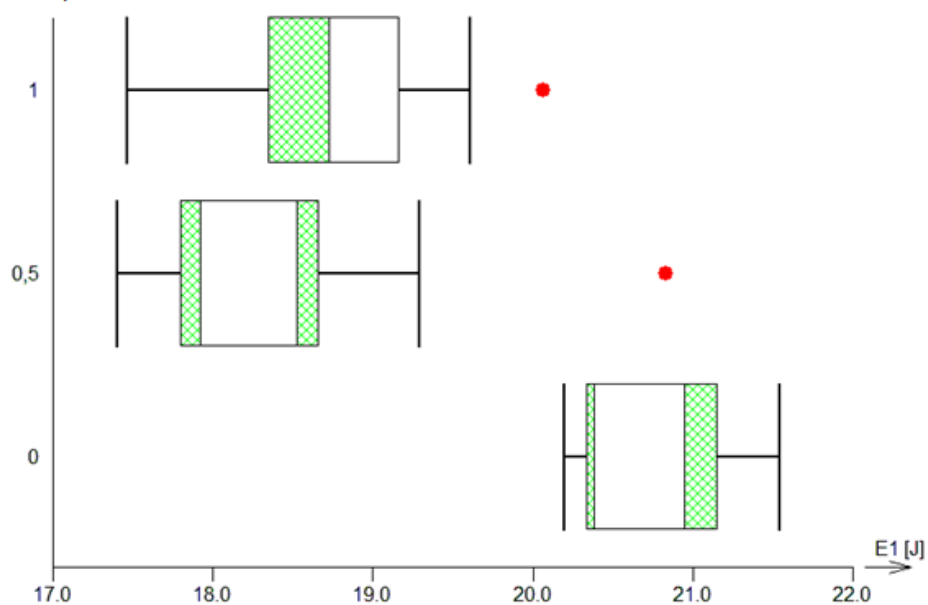
4.3.1.1. Hodnocení mikrokrystalické celulosy

koncentrace MgSt [%]

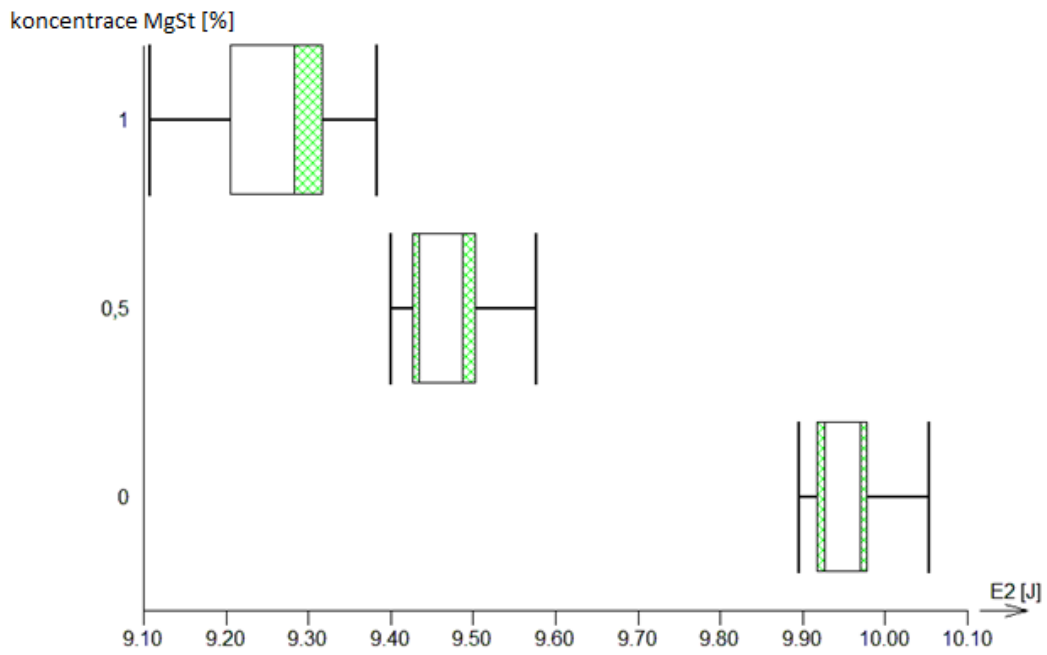


Graf č. 4.1. Vliv koncentrace MgSt na parametr E1 při LS 10 kN

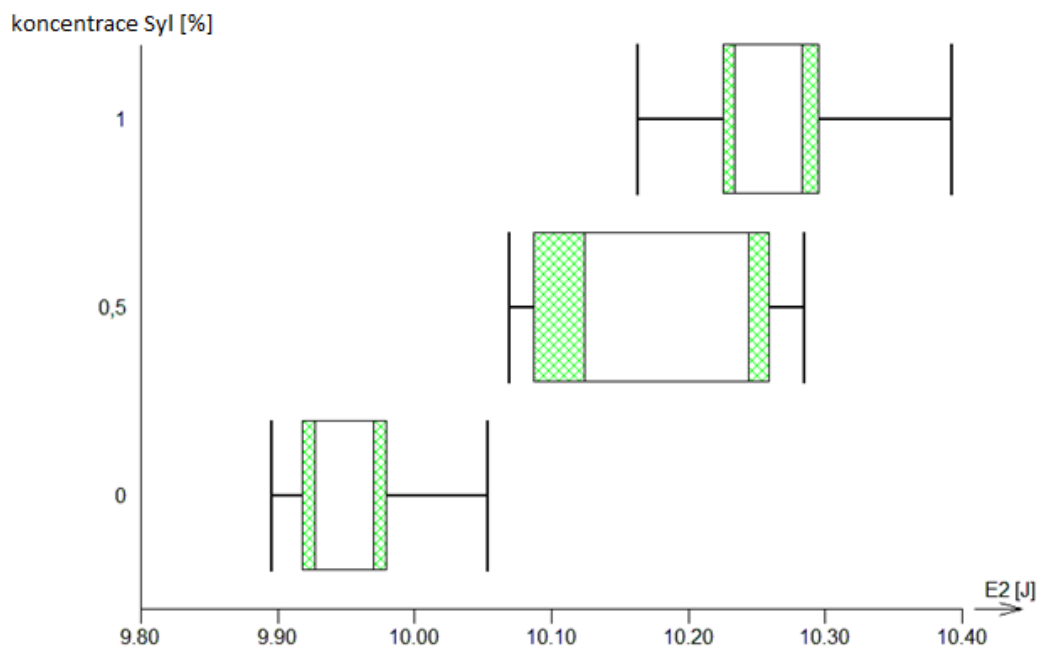
koncentrace Syl [%]



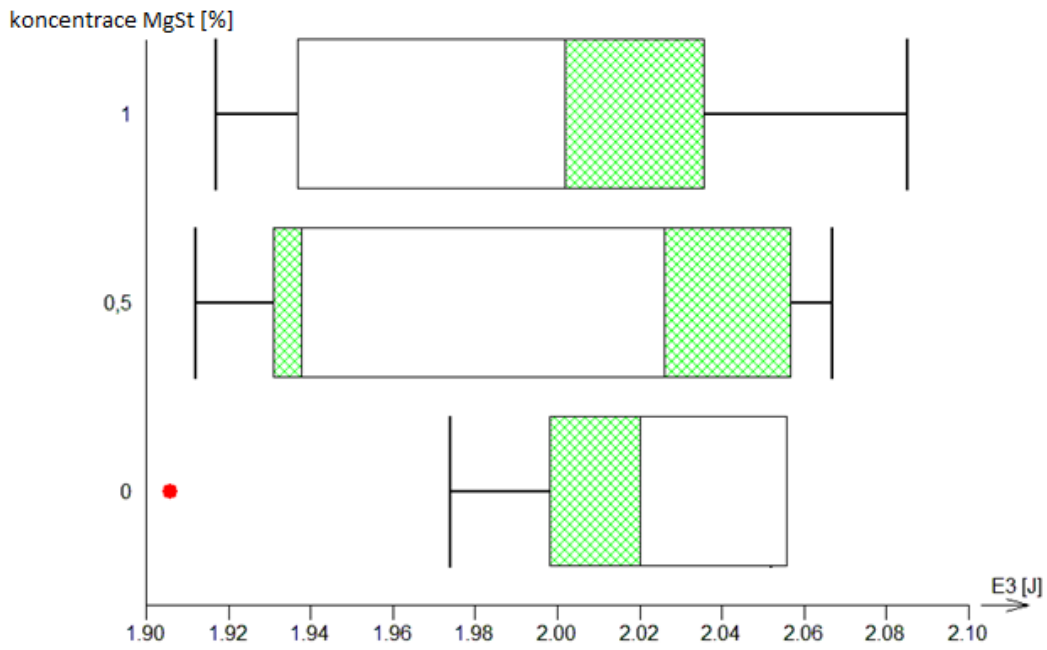
Graf č. 4.2. Vliv koncentrace Syloidu na parametr E1 při LS 10 kN



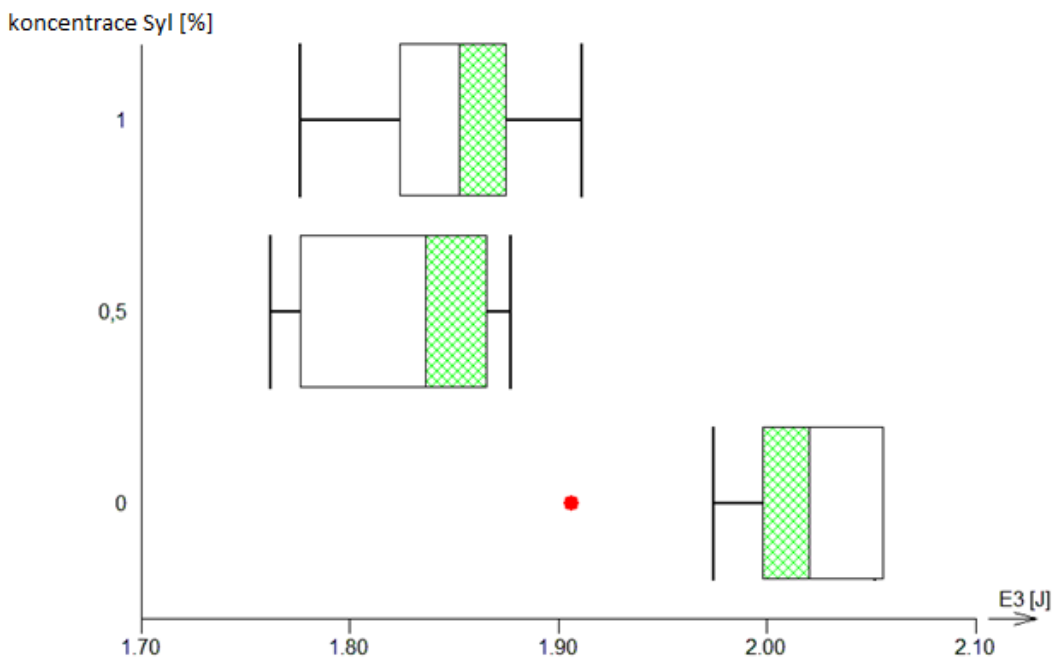
Graf č. 4.3. Vliv koncentrace MgSt na parametr E2 při LS 10 kN



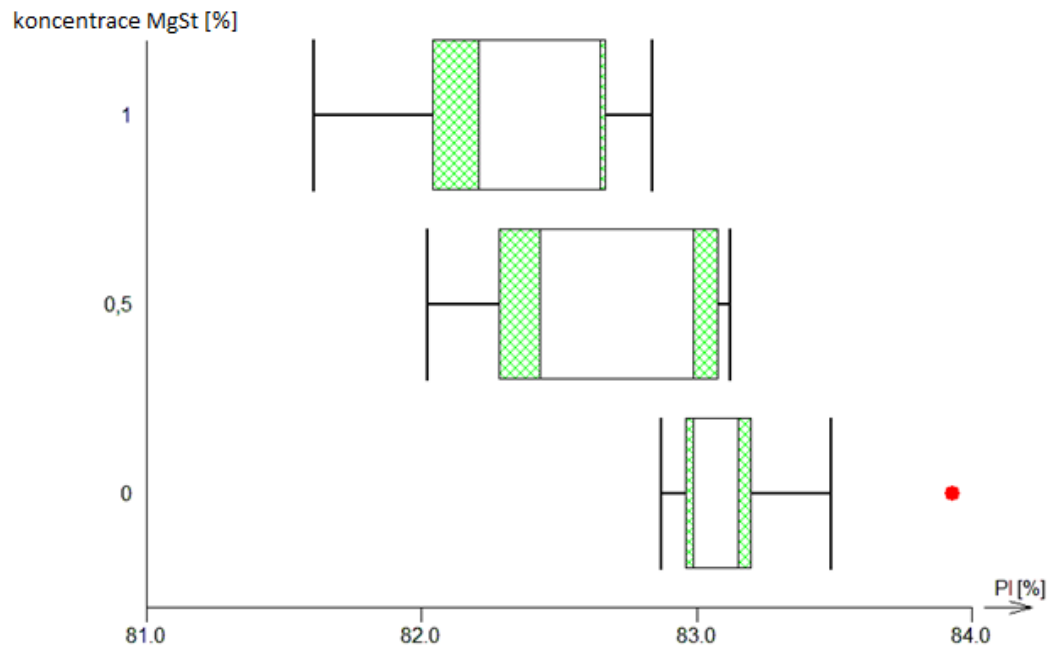
Graf č. 4.4. Vliv koncentrace Syloidu na parametr E2 při LS 10 kN



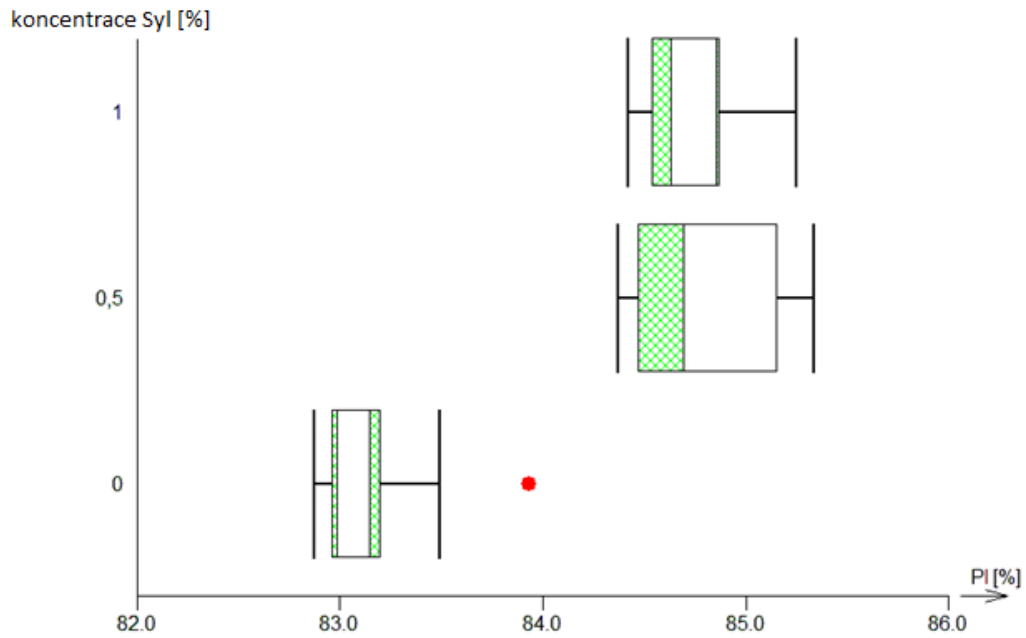
Graf č. 4.5. Vliv koncentrace MgSt na parametr E3 při LS 10 kN



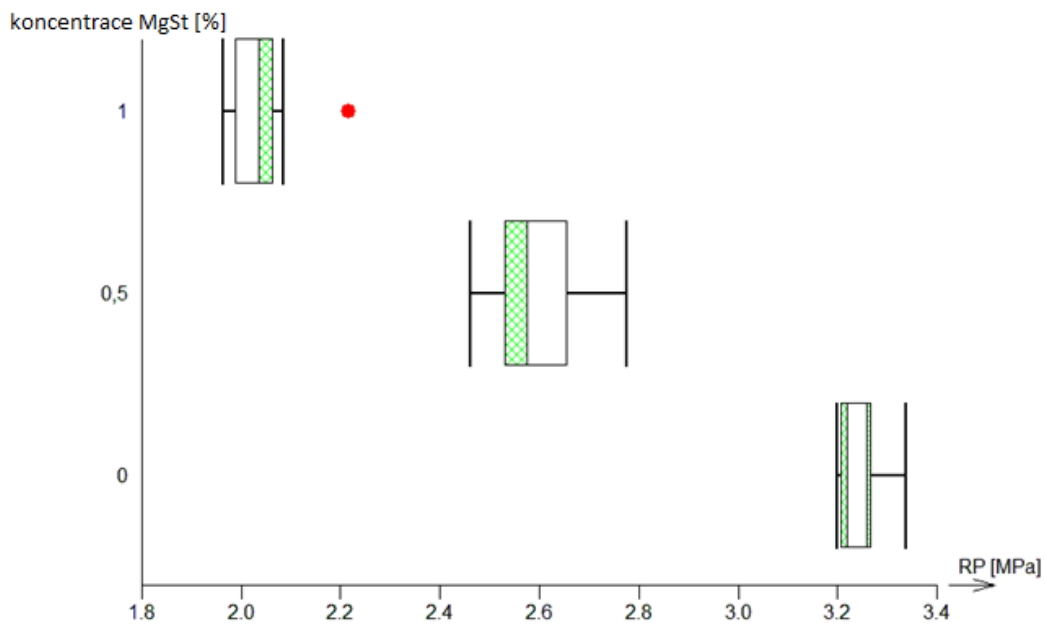
Graf č. 4.6. Vliv koncentrace Syloidu na parametr E3 při LS 10 kN



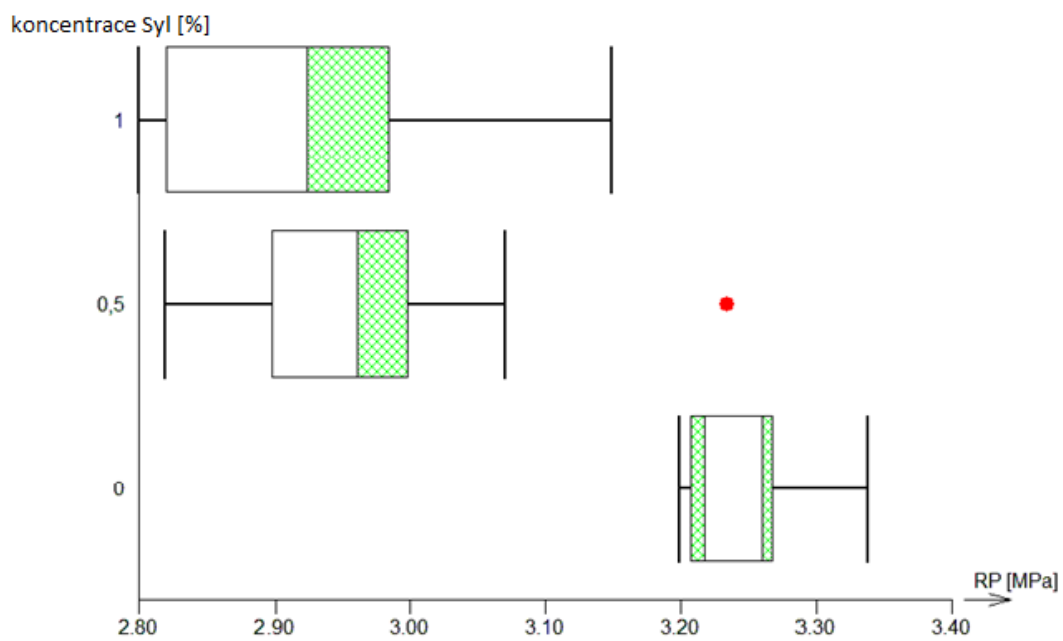
Graf č. 4.7. Vliv koncentrace MgSt na plasticitu PI při LS 10 kN



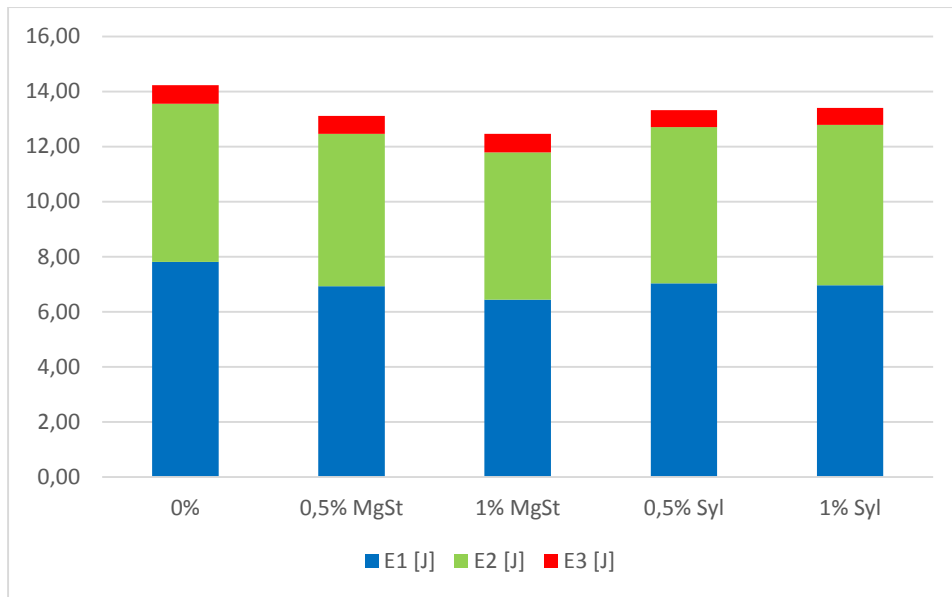
Graf č. 4.8. Vliv koncentrace Syloidu na plasticitu PI při 10 kN



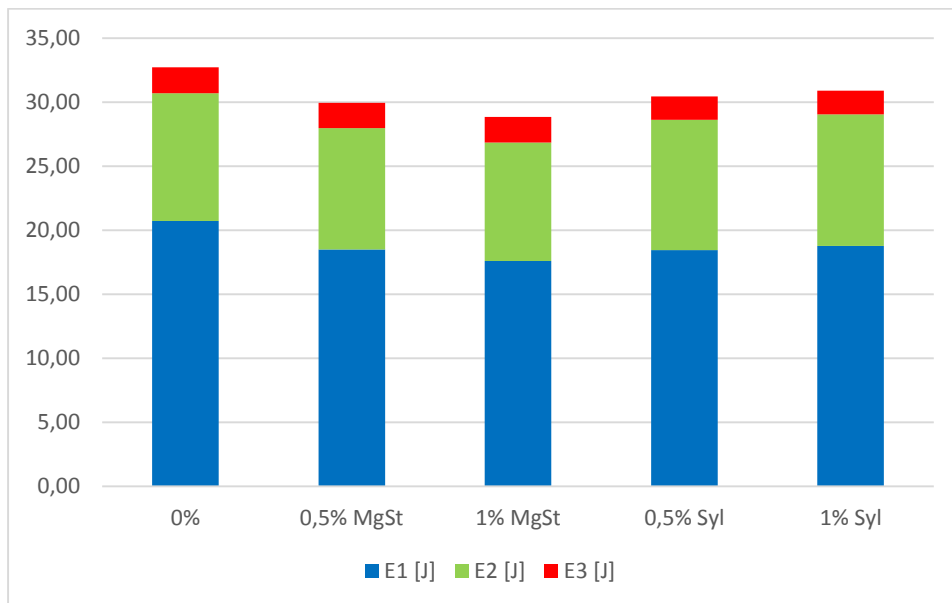
Graf č. 4.9. Vliv koncentrace MgSt na radiální pevnost RP při LS 10 kN



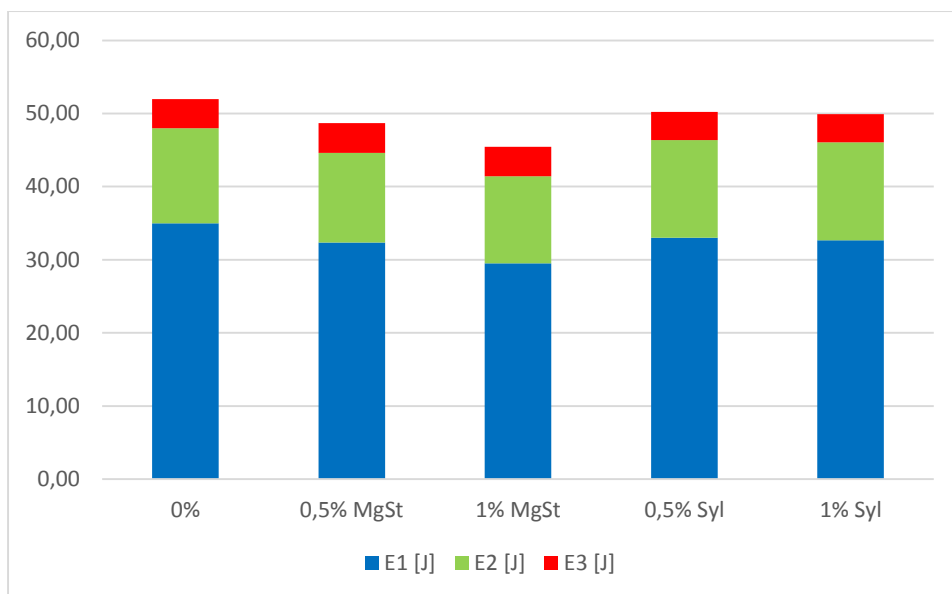
Graf č. 4.10. Vliv koncentrace Syloidu na radiální pevnost RP při LS 10 kN



Graf č. 4.11. Poměr energií záznamu síla-dráha při LS 5 kN

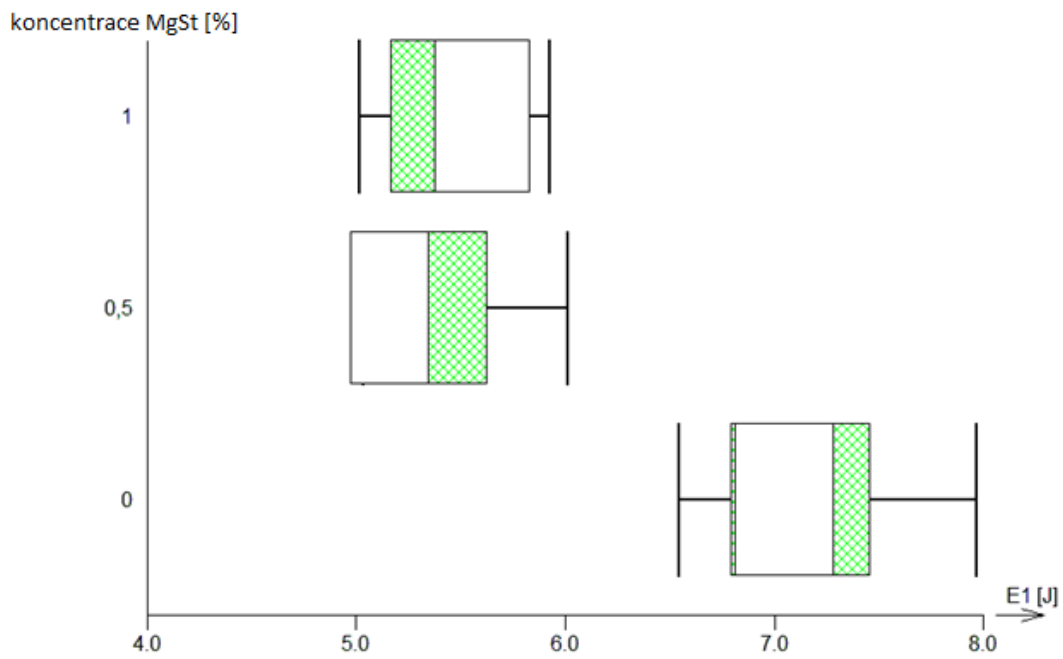


Graf č. 4.12. Poměr energií záznamu síla-dráha při LS 10 kN

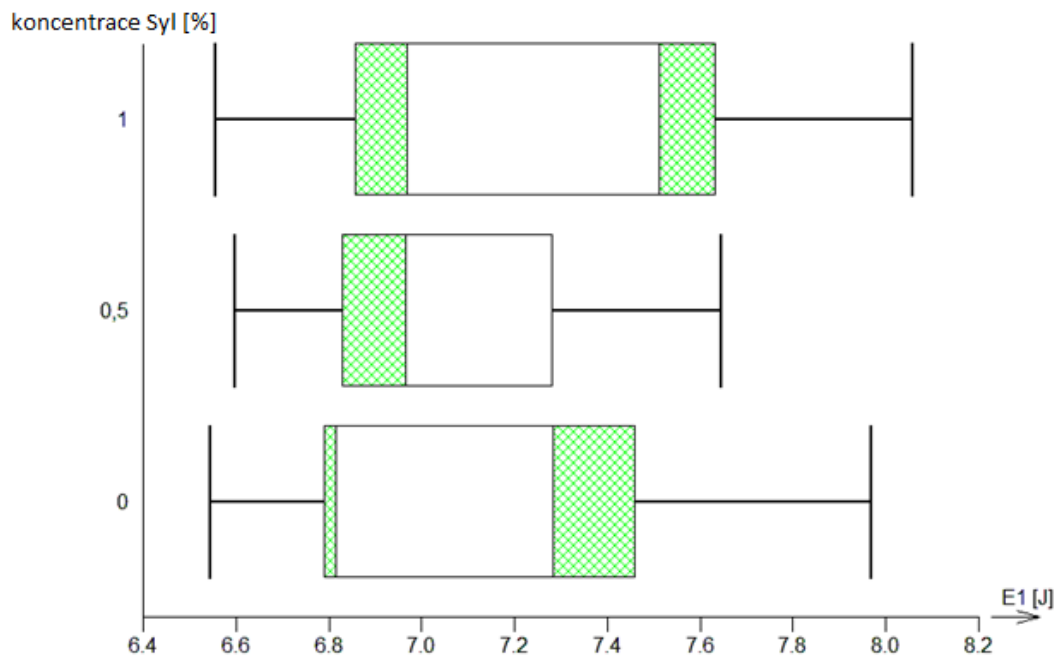


Graf č. 4.13. Poměr energií záznamu síla-dráha při LS 15 kN

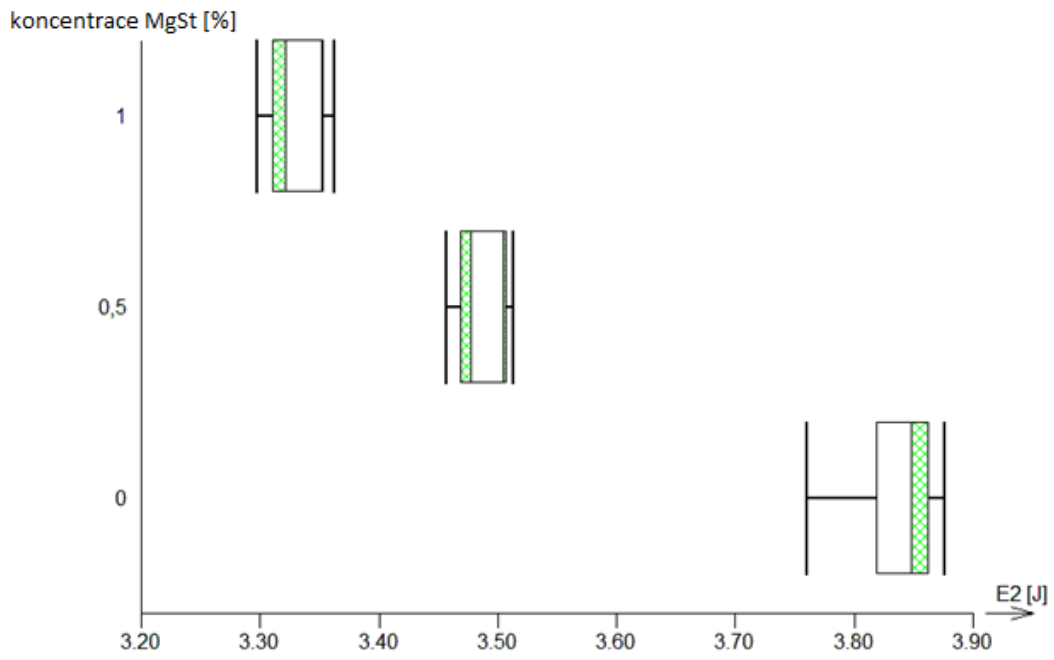
4.3.1.2. Hodnocení laktosy



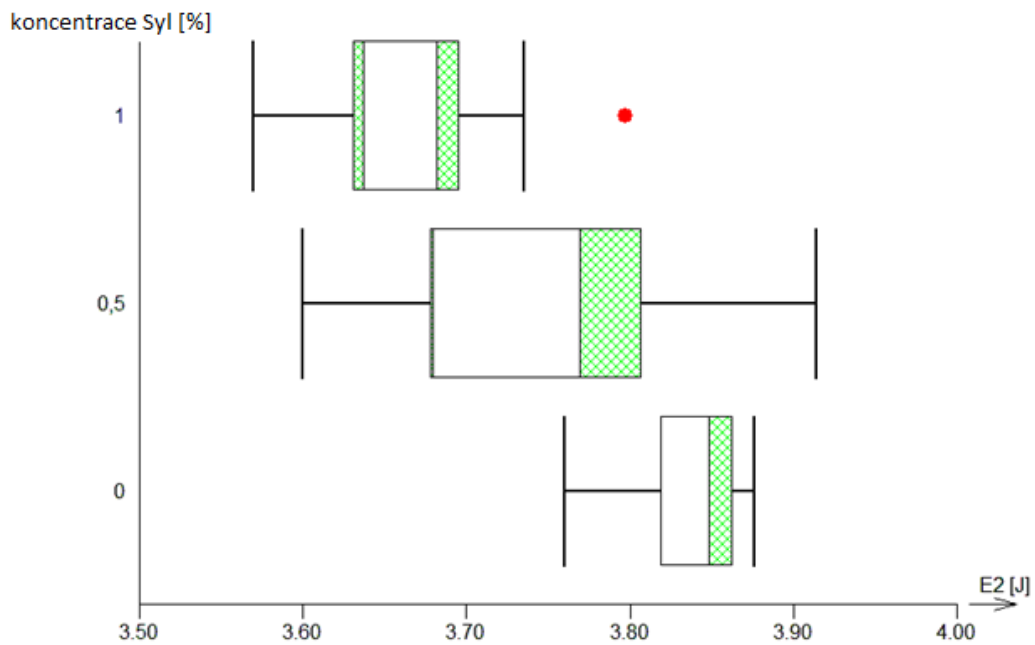
Graf č. 4.14. Vliv koncentrace MgSt na parametr E1 při LS 10 kN



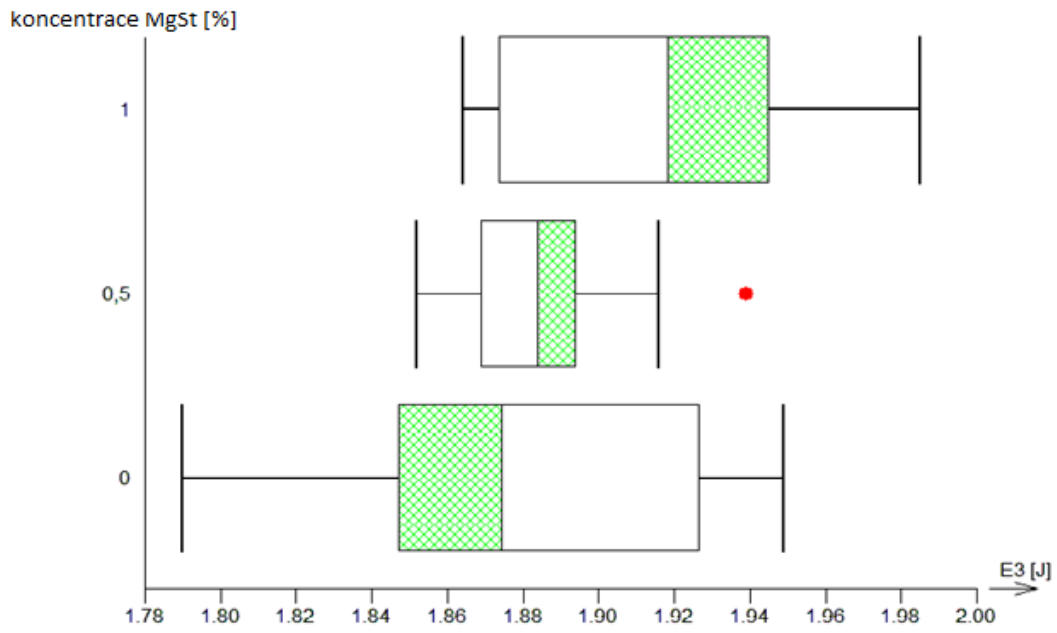
Graf č. 4.15. Vliv koncentrace Syloidu na parametr E1 při LS 10 kN



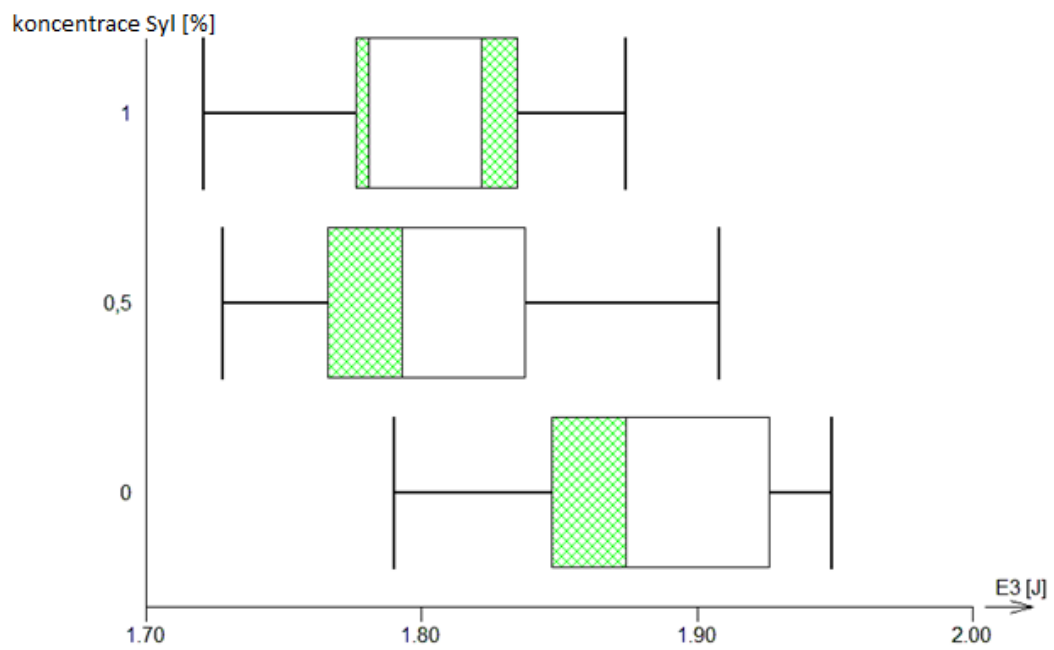
Graf č. 4.16. Vliv koncentrace MgSt na parametr E2 při LS 10 kN



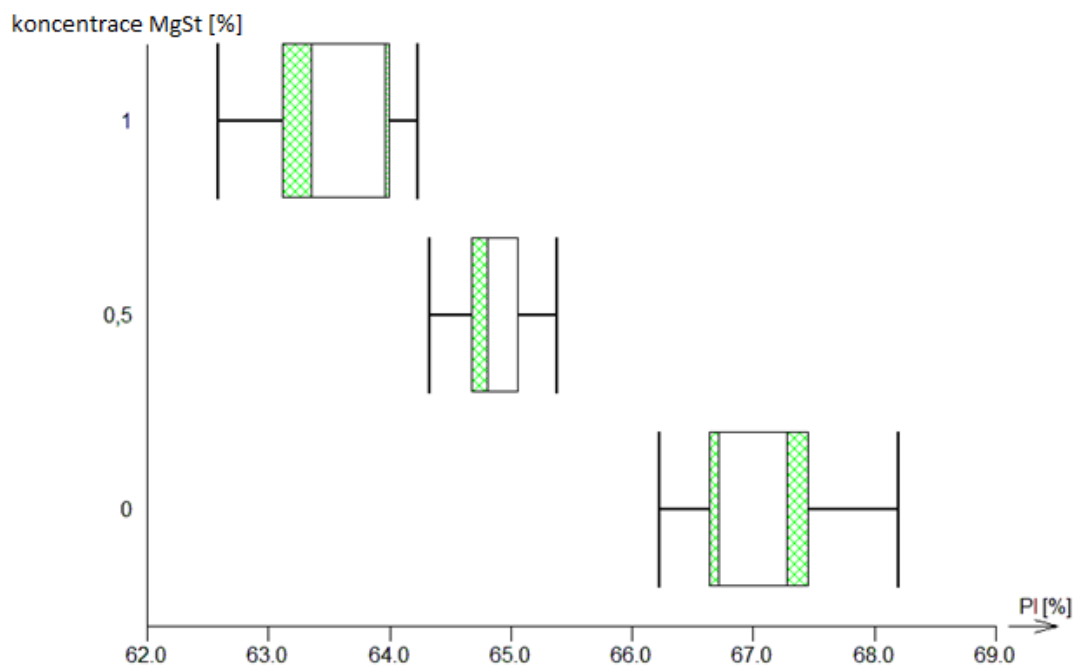
Graf č. 4.17. Vliv koncentrace Syloidu na parametr E2 při LS 10 kN



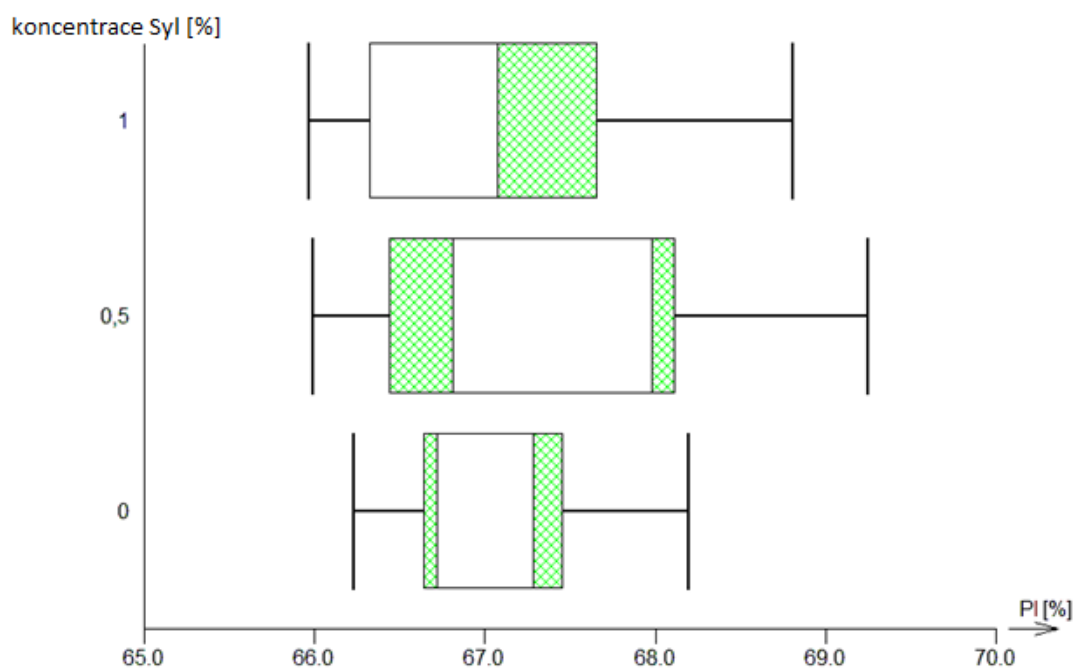
Graf č. 4.18. Vliv koncentrace MgSt na parametr E3 při LS 10 kN



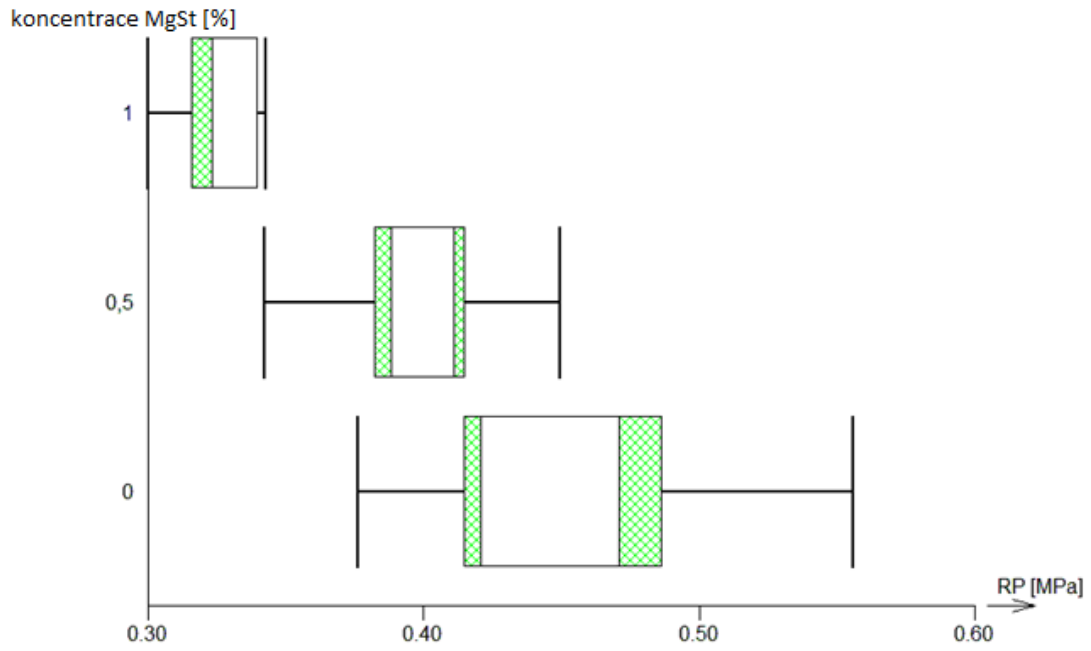
Graf č. 4.19. Vliv koncentrace Syloidu na parametr E3 při LS 10 kN



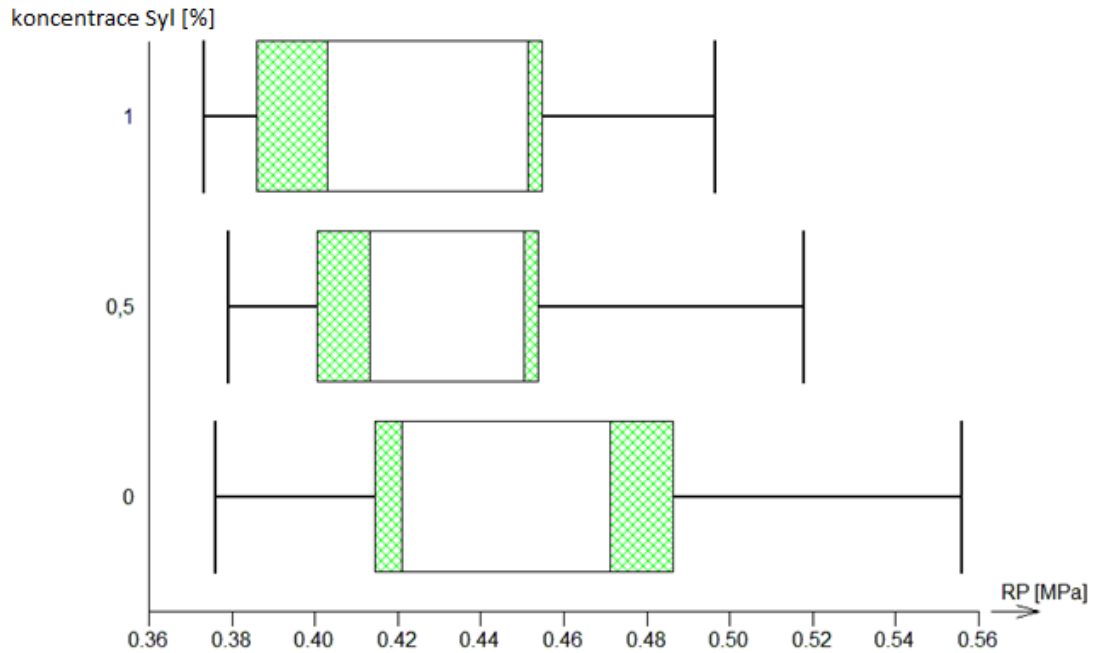
Graf č. 4.20. Vliv koncentrace MgSt na plasticitu PI při LS 10 kN



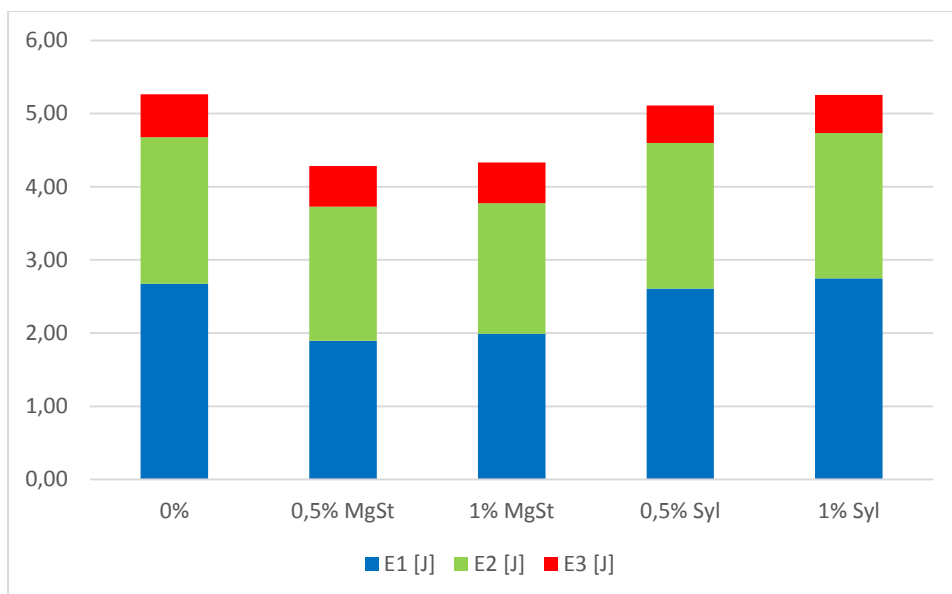
Graf č. 4.21. Vliv koncentrace Syloidu na plasticitu PI při LS 10 kN



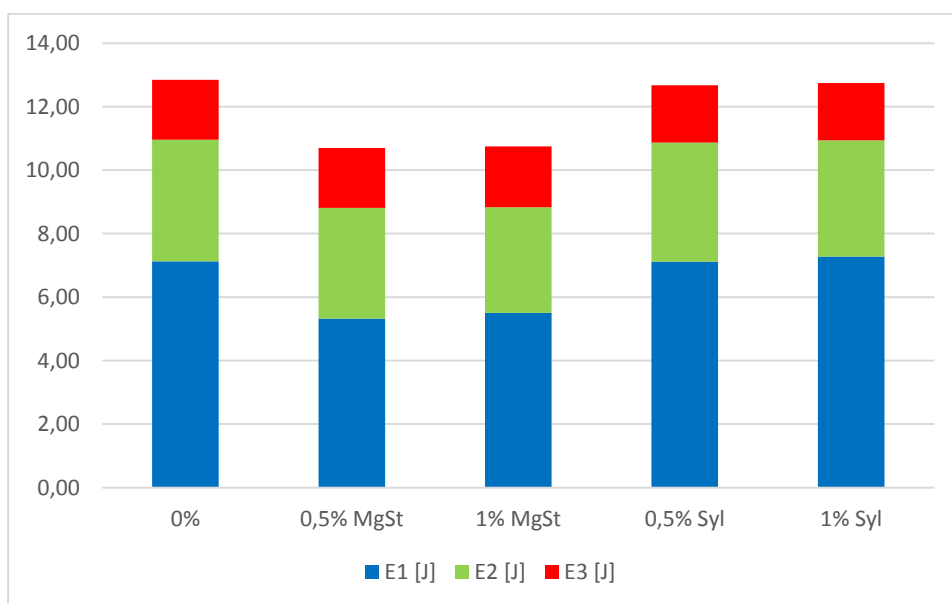
Graf č. 4.22. Vliv koncentrace MgSt na radiální pevnost RP při LS 10 kN



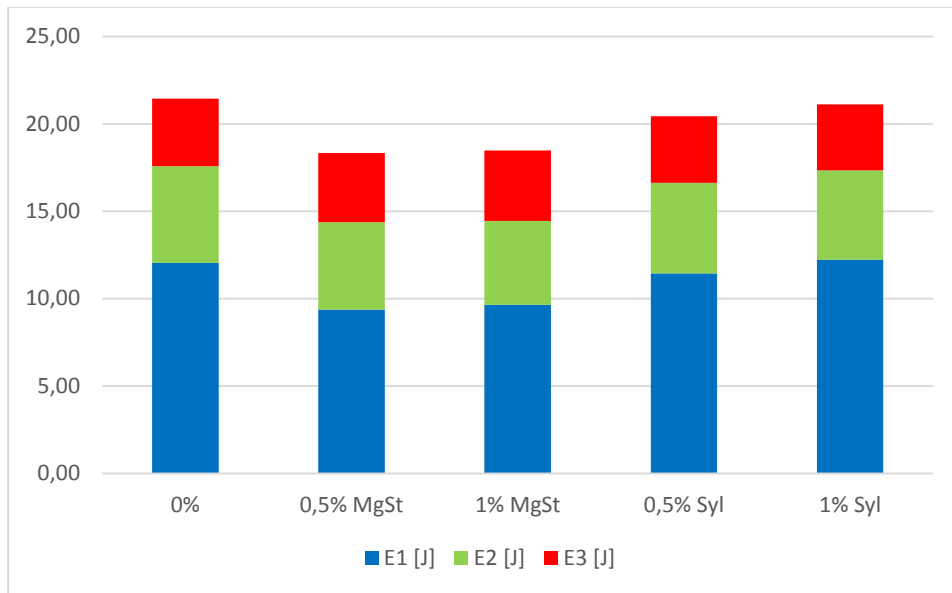
Graf č. 4.23. Vliv koncentrace Syloidu na radiální pevnost RP při LS 10 kN



Graf č. 4.24. Poměr energií záznamu síla-dráha při LS 5 kN

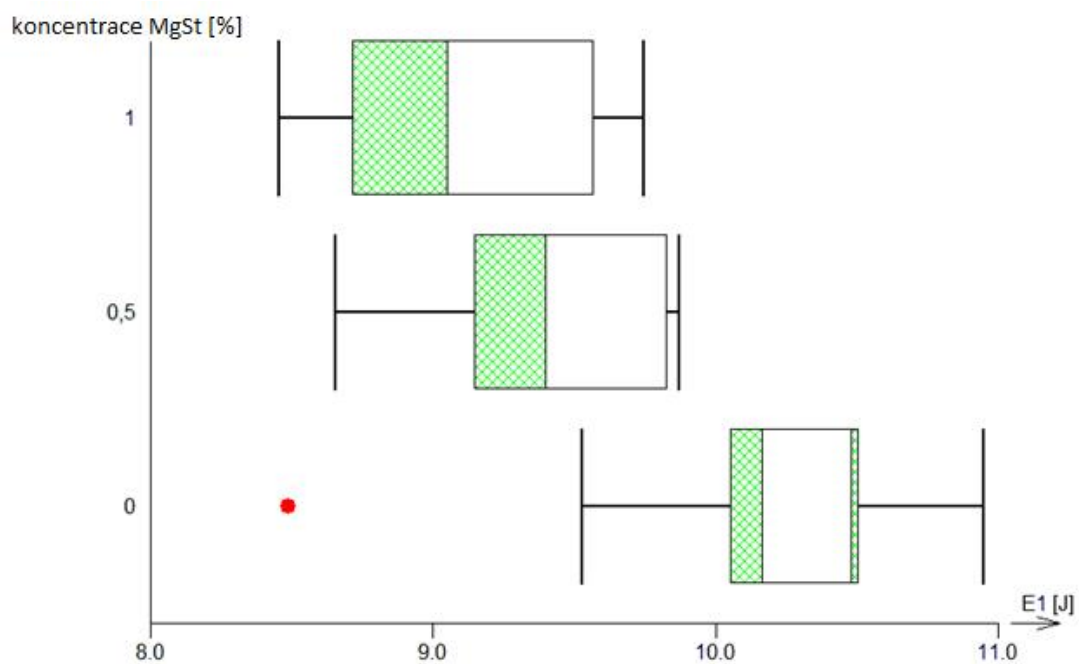


Graf č. 4.25. Poměr energií záznamu síla-dráha při LS 10 kN

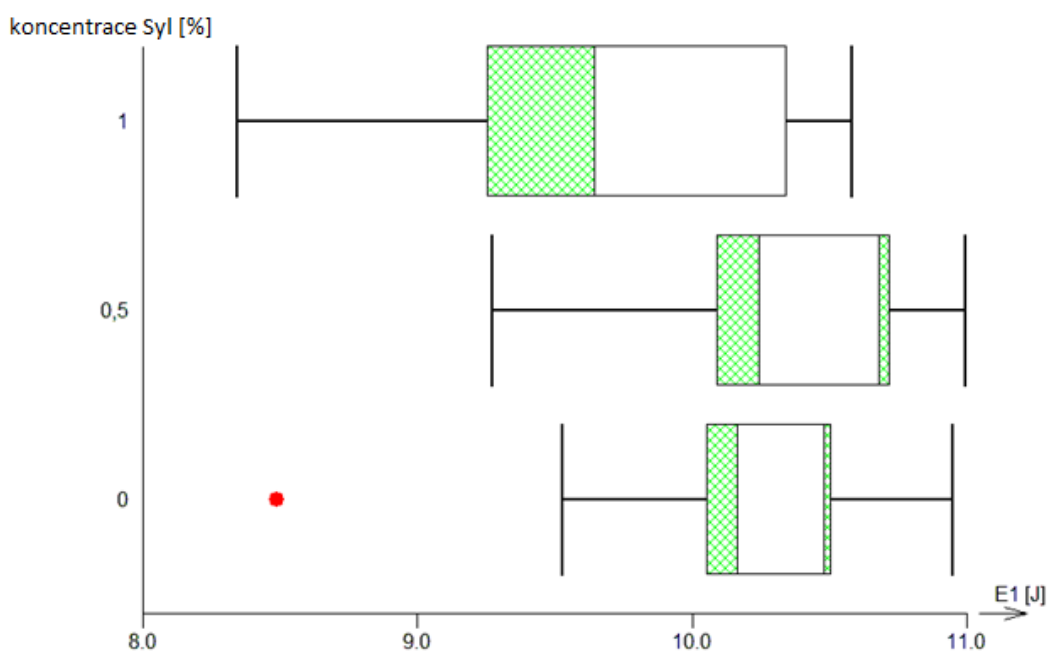


Graf č. 4.26. Poměr energií záznamu síla-dráha při LS 15 kN

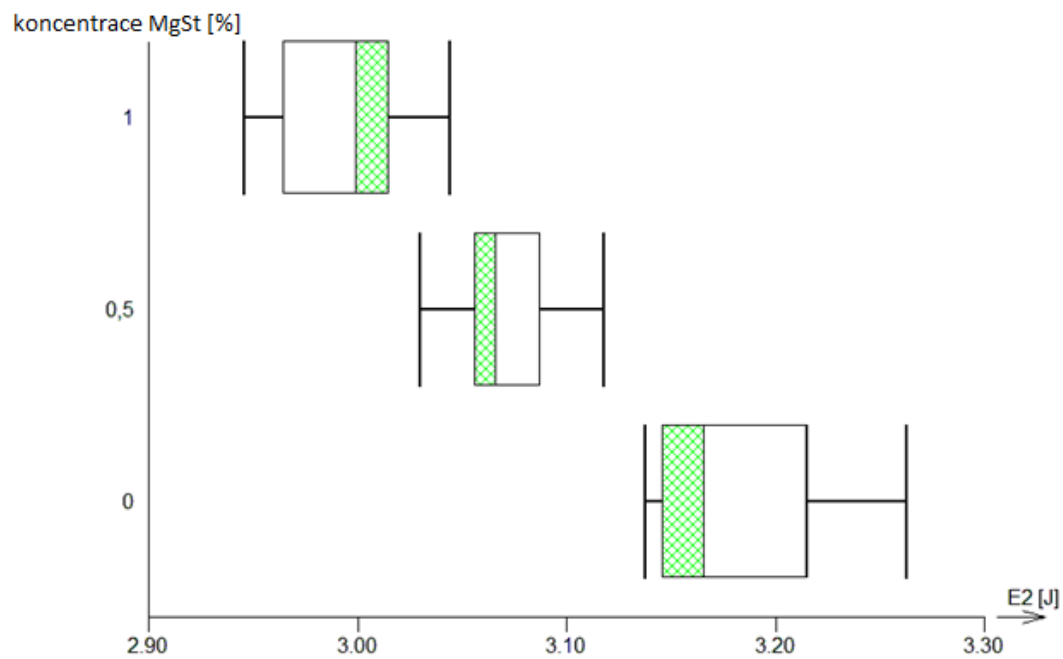
4.3.1.3. Hodnocení hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu



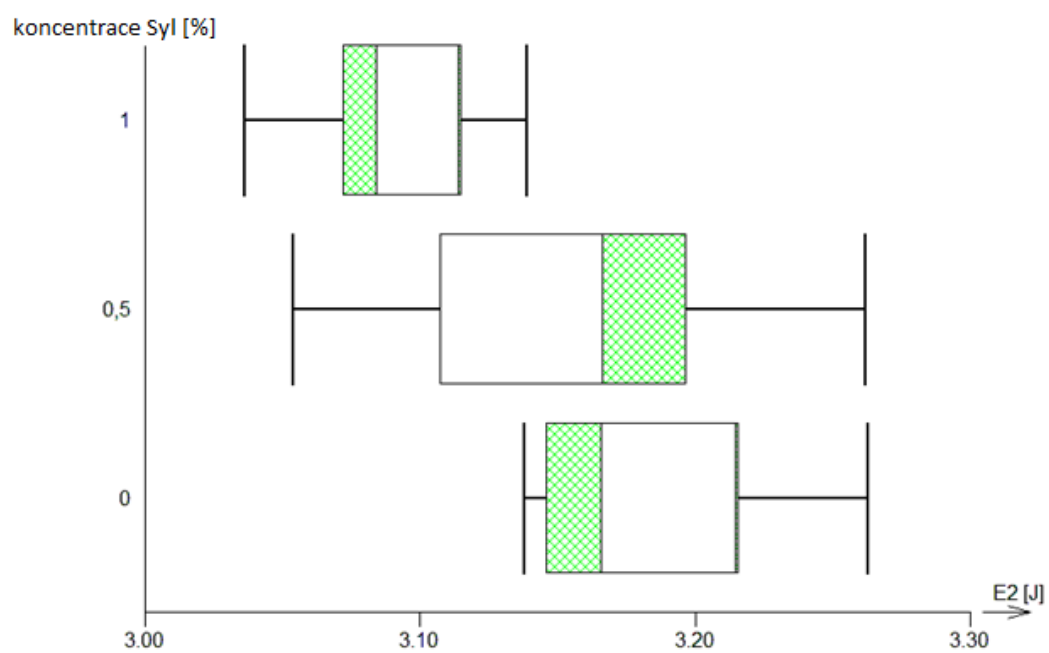
Graf č. 4.27. Vliv koncentrace MgSt na parametr E1 při LT 10 kN



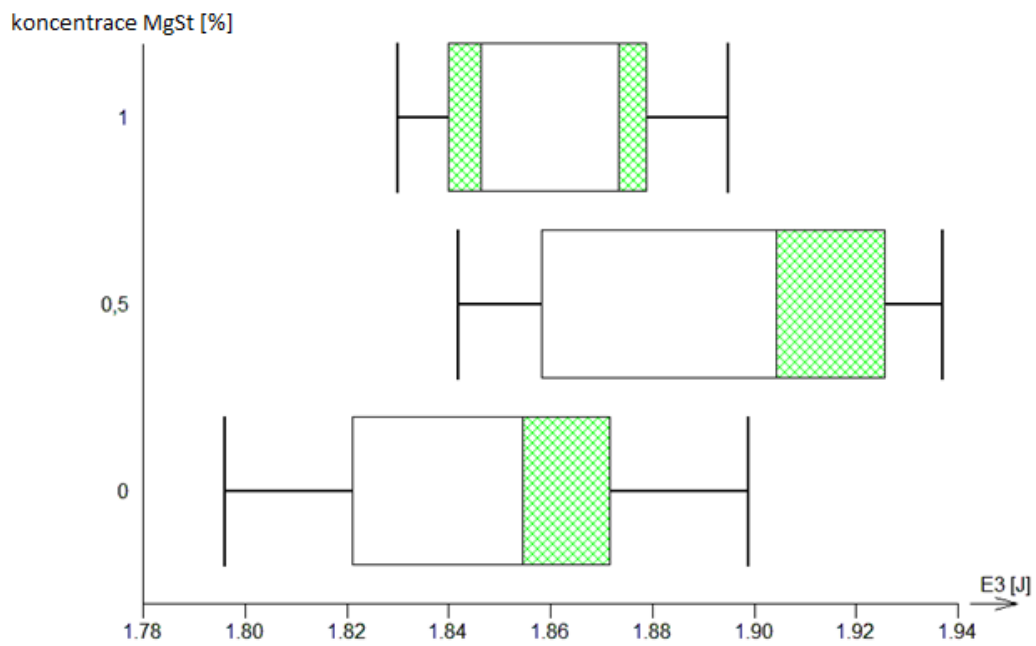
Graf č. 4.28. Vliv koncentrace Syloidu na parametr E1 při LS 10 kN



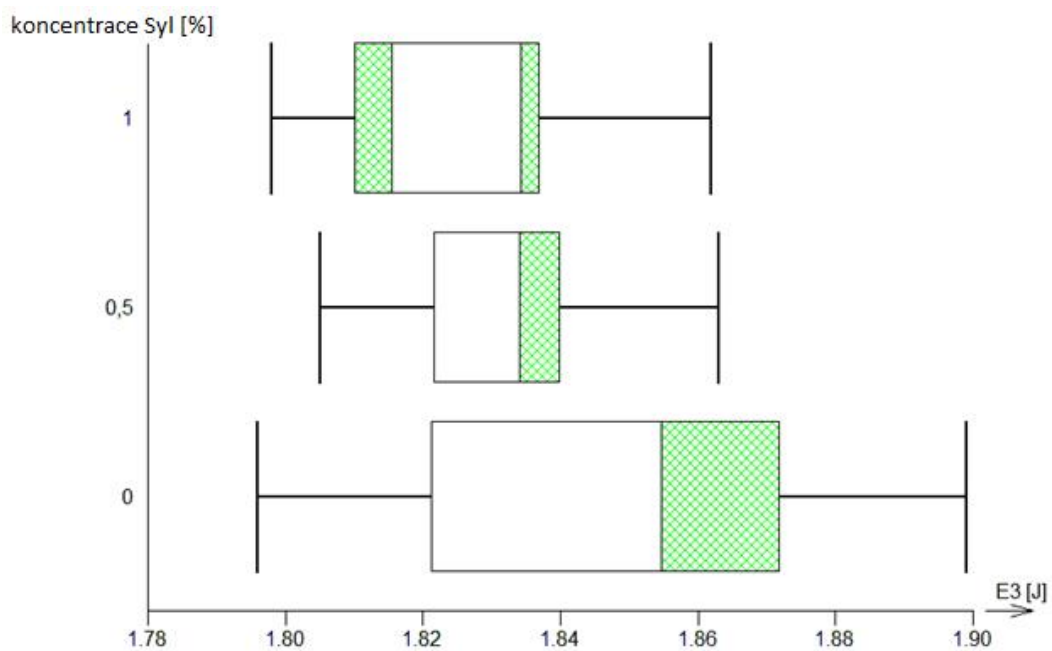
Graf č. 4.29. Vliv koncentrace MgSt na parametr E2 při LS 10 kN



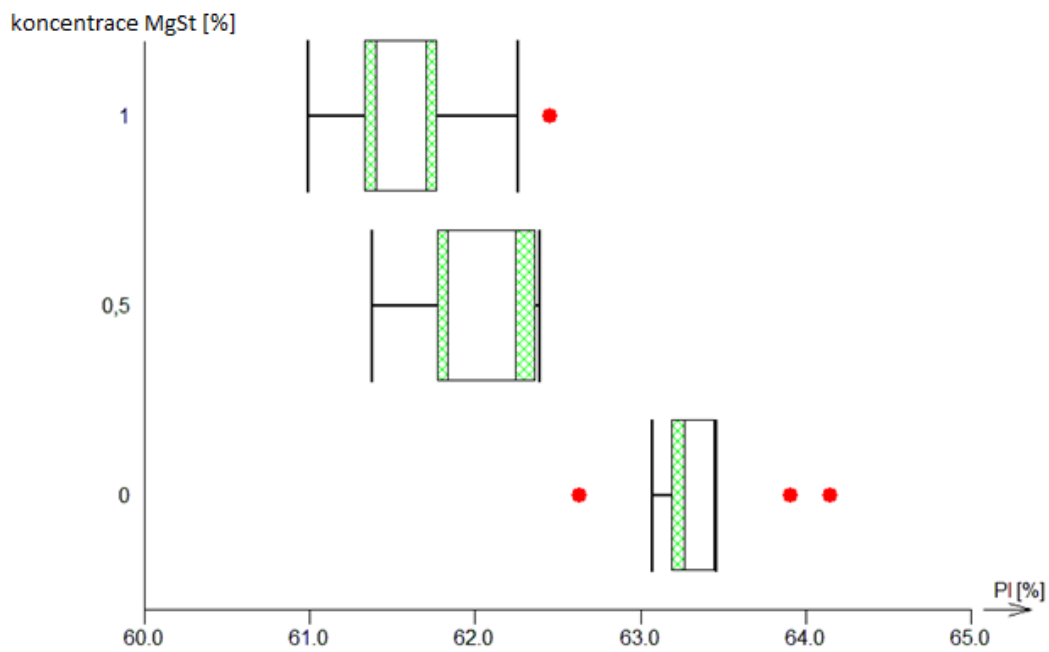
Graf č. 4.30. Vliv koncentrace Syloidu na parametr E2 při LS 10kN



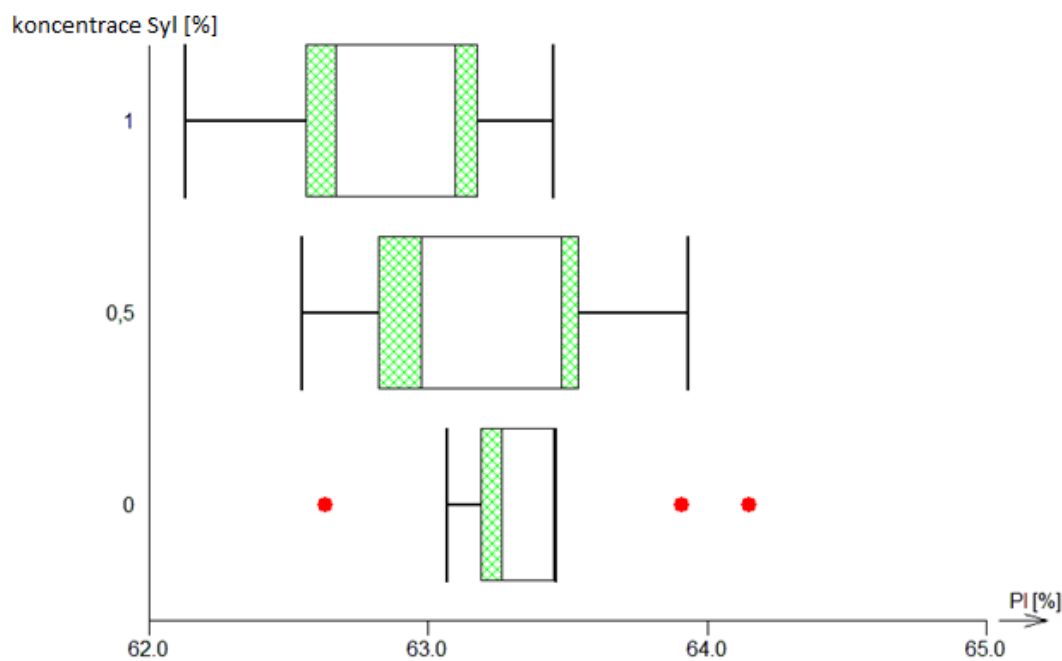
Graf č. 4.31. Vliv koncentrace MgSt na parametr E3 při LS 10 kN



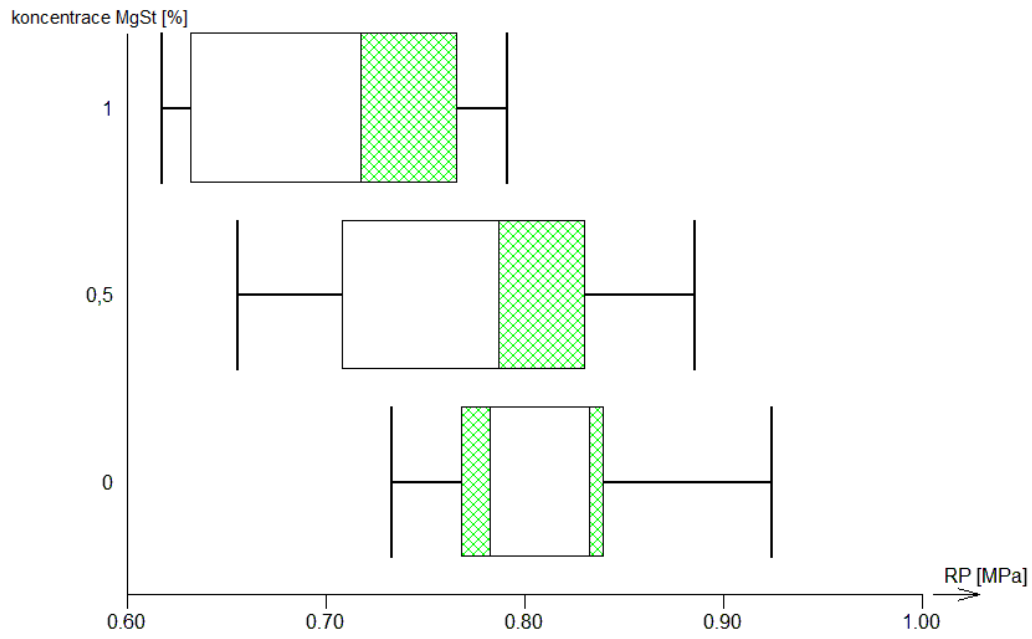
Graf č. 4.32. Vliv koncentrace Syloidu na parametr E3 při LS 10 kN



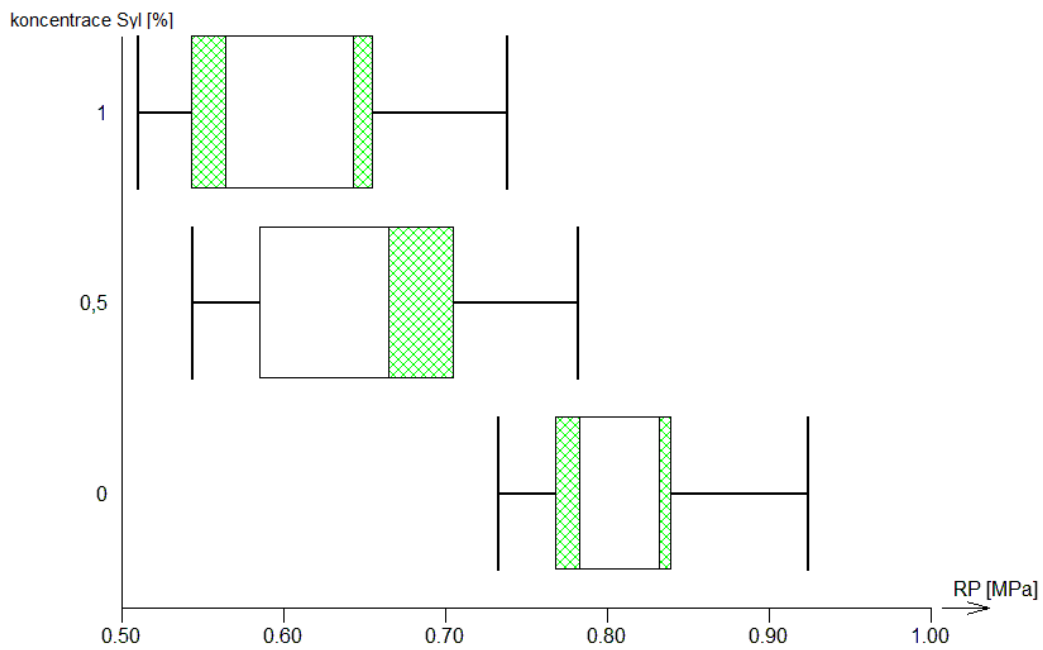
Graf č. 4.33. Vliv koncentrace MgSt na plasticitu PI při LS 10 kN



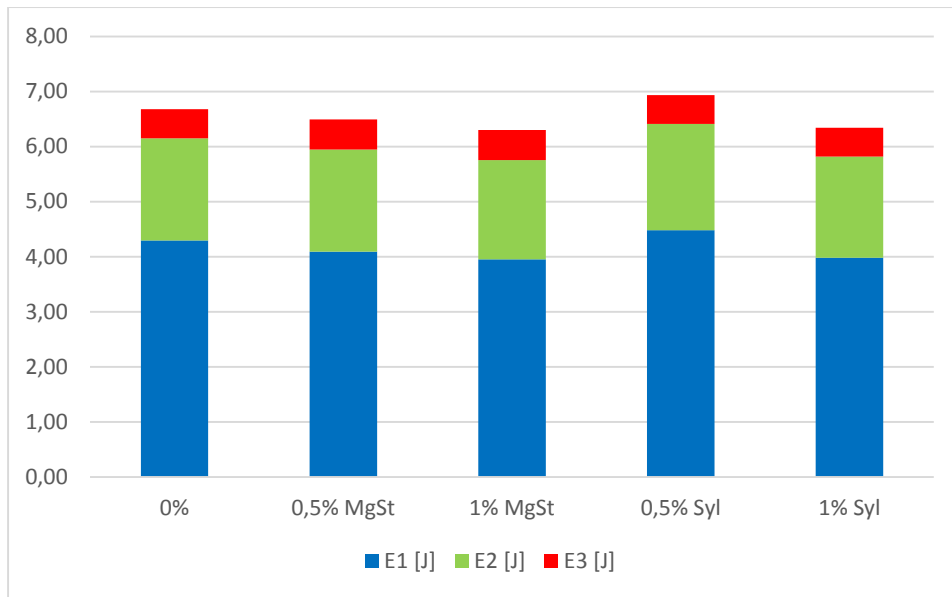
Graf č. 4.34. Vliv koncentrace Syloidu na plasticitu PI při LS 10 kN



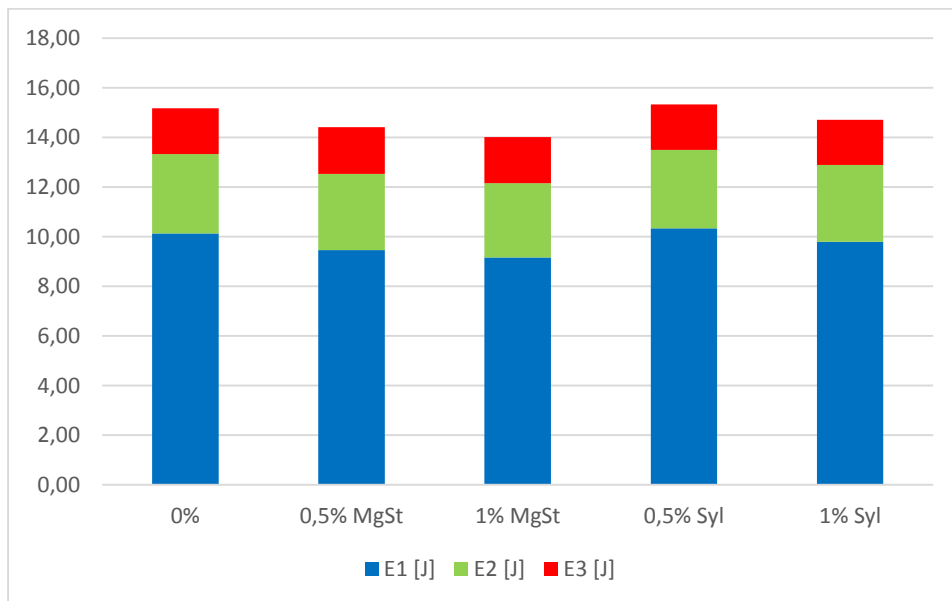
Graf č. 4.35. Vliv koncentrace MgSt na radiální pevnost RP při LS 10 kN



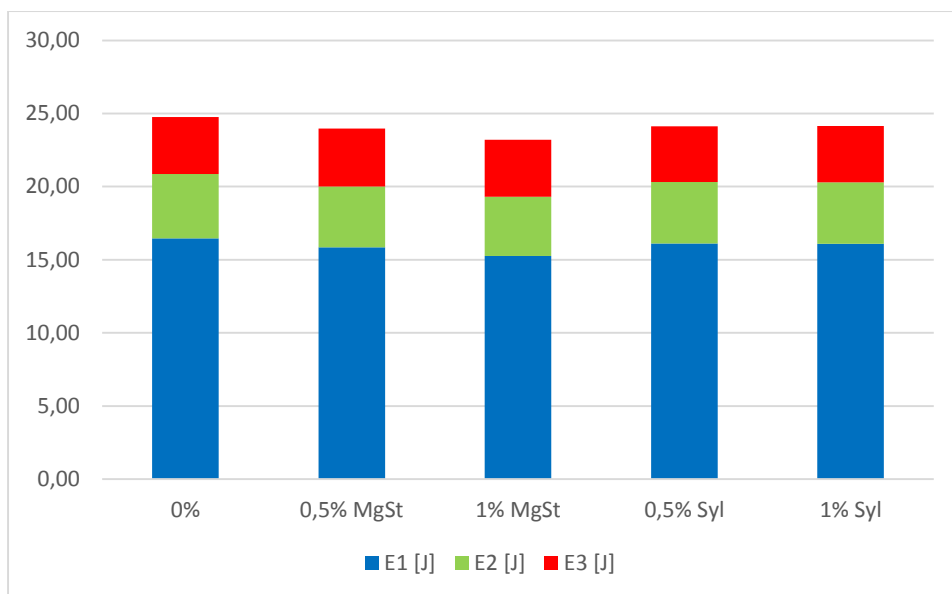
Graf č. 4.36. Vliv koncentrace Syloidu na radiální pevnost RP při LS 10 kN



Graf č. 4.37. Poměr energií záznamu síla-dráha při LS 5 kN



Graf č. 4.38. Poměr energií záznamu síla-dráha při LS 10 kN

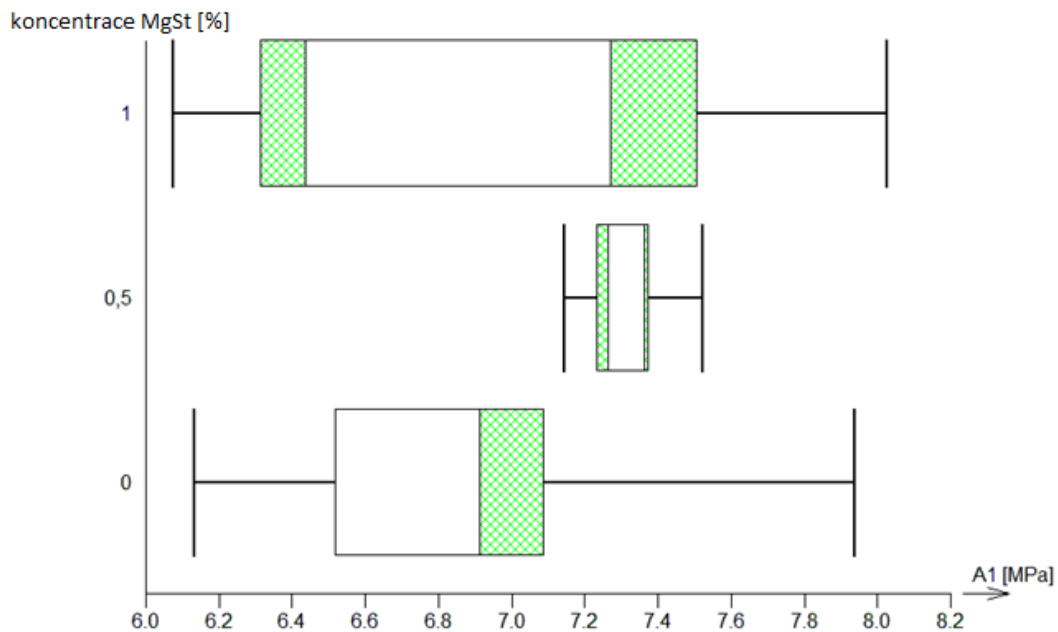


Graf č. 4.39. Poměr energií záznamu síla-dráha při LS 15 kN

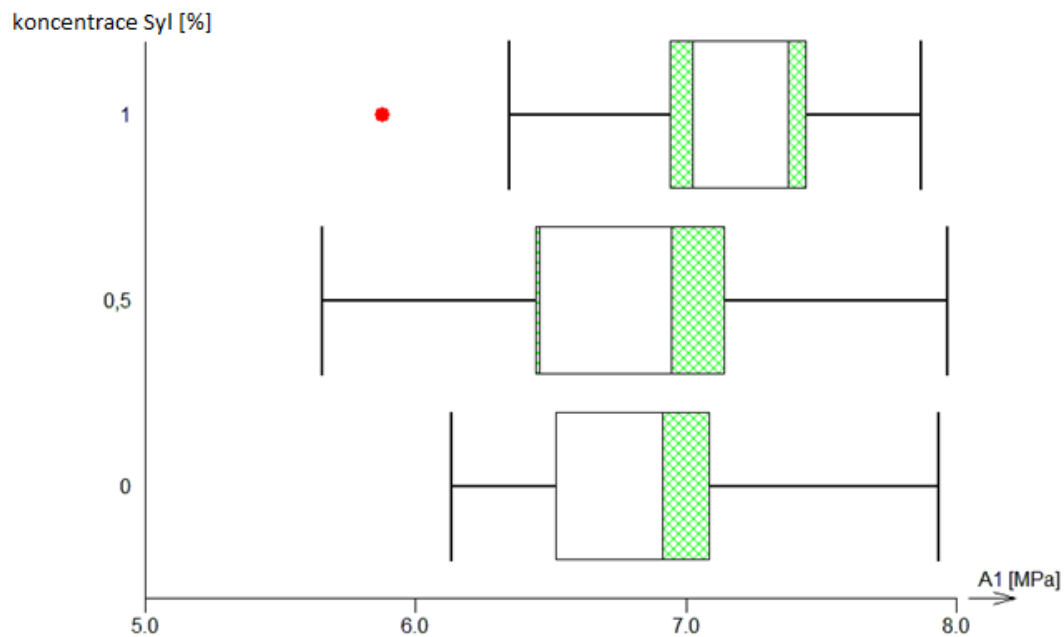
4.3.2. Grafy testu stresové relaxace

Pro záznam testu stresové relaxace byly vybrány grafy získané z hodnot naměřených lisovacím tlakem 75,34 MPa.

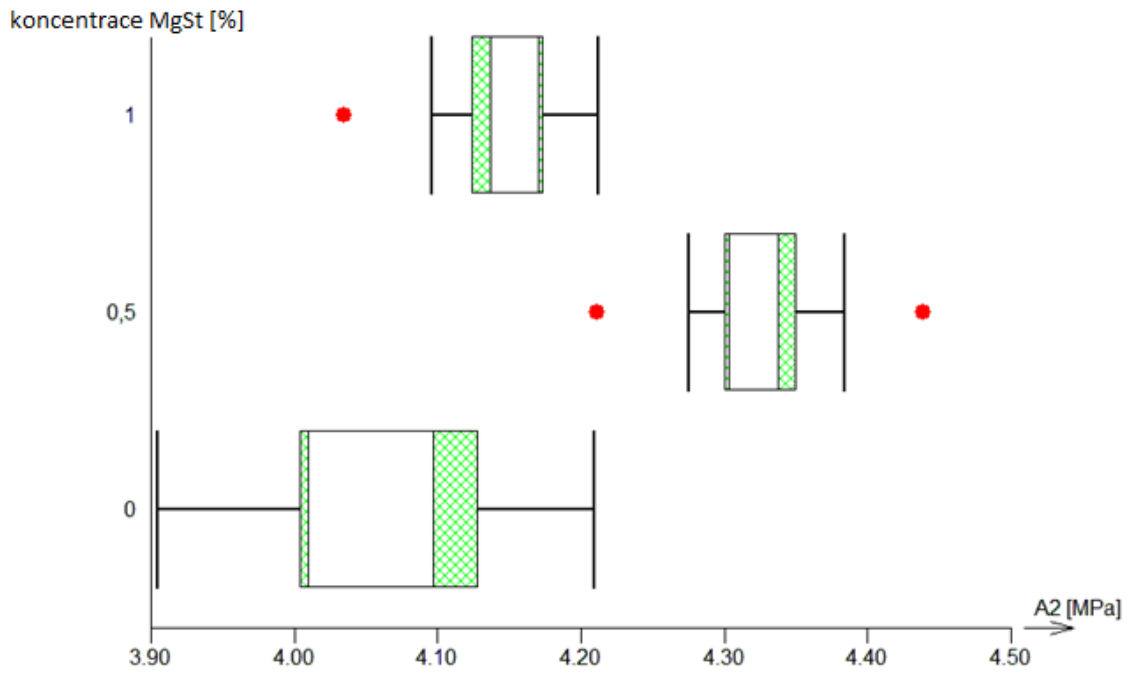
4.3.2.1. Hodnocení mikrokrystalické celulosy



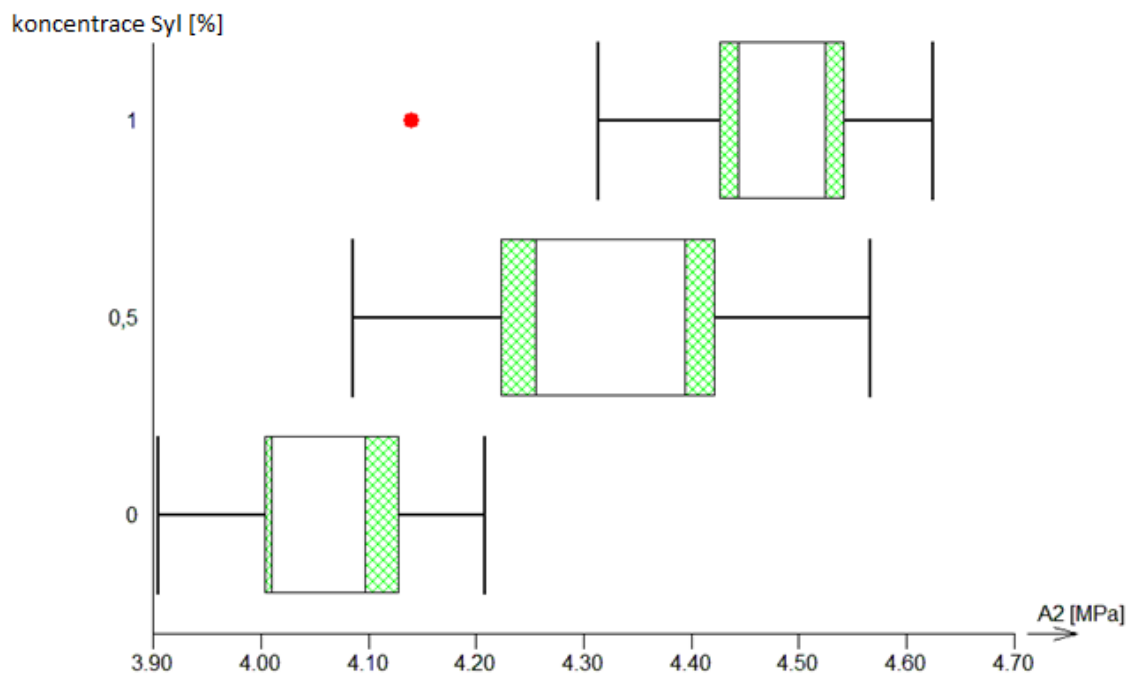
Graf č. 4.40. Vliv koncentrace MgSt na parametr A1 při LT 75,34 MPa



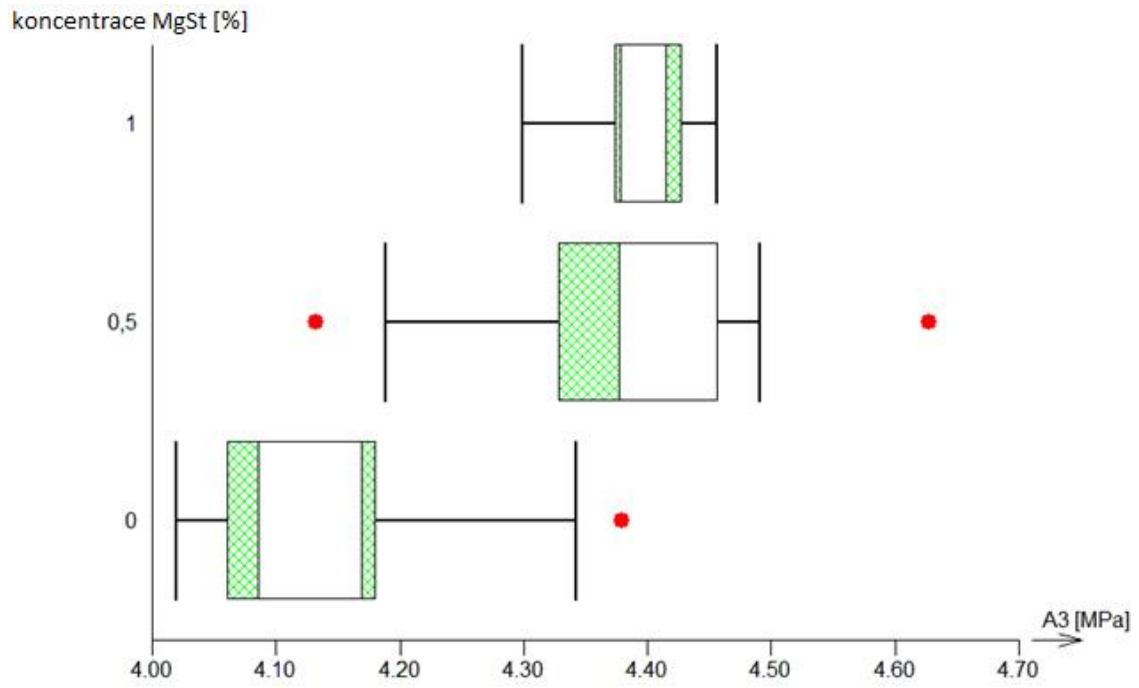
Graf č. 4.41. Vliv koncentrace Syloidu na parametr A1 při LT 75,34 MPa



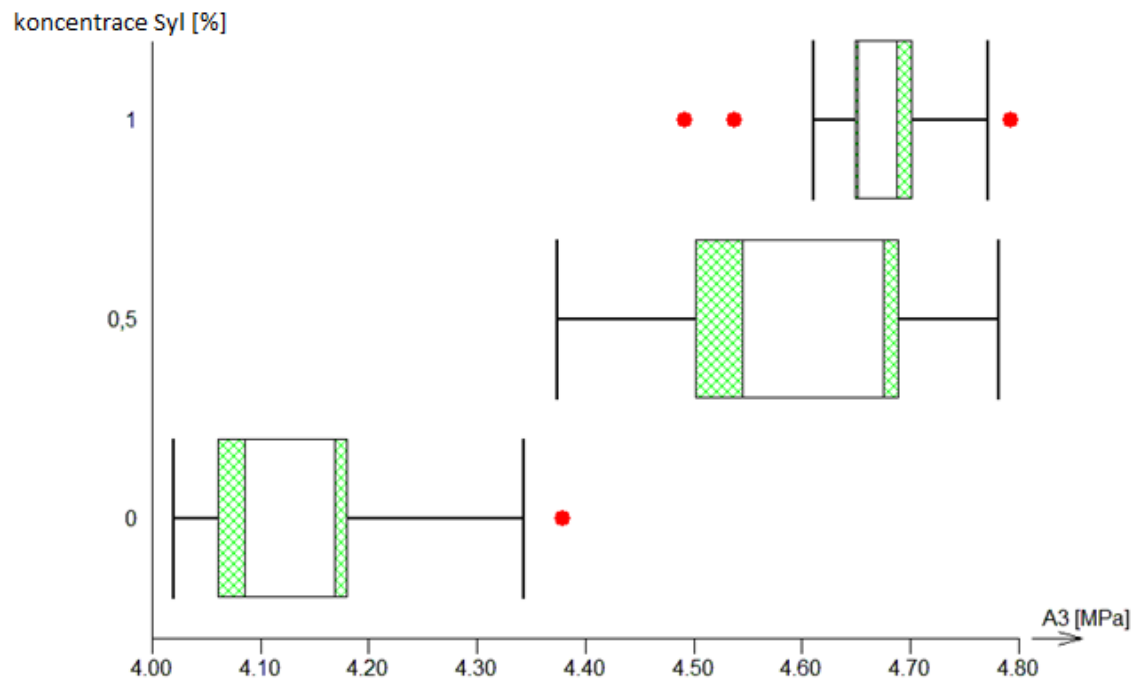
Graf č. 4.42. Vliv koncentrace MgSt na parametr A2 při LT 75,34 MPa



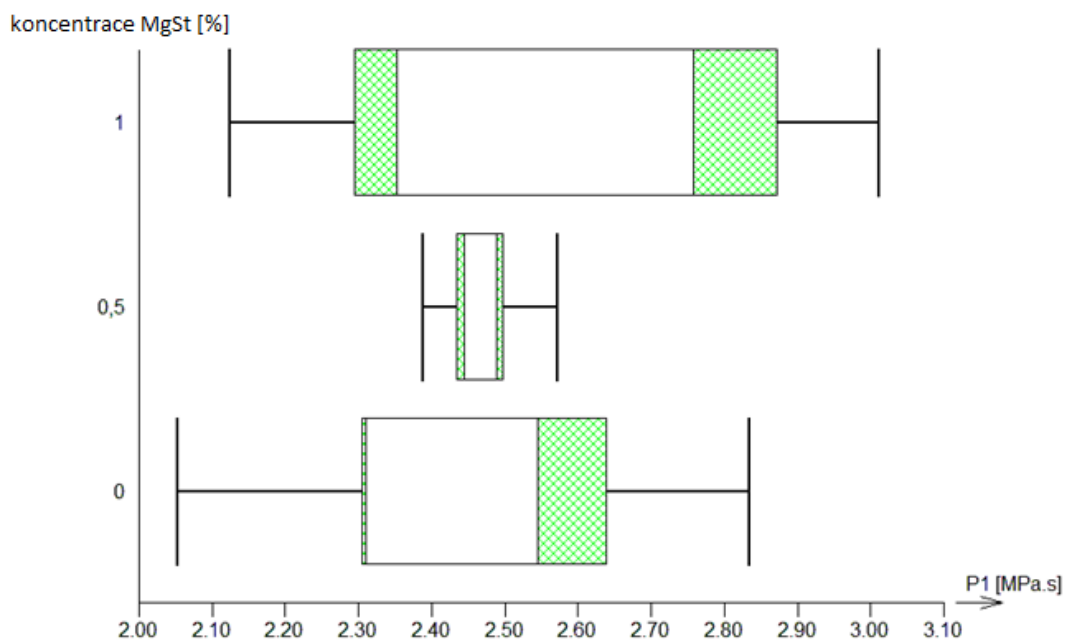
Graf č. 4.43. Vliv koncentrace Syloidu na parametr A2 při LT 75,34 MPa



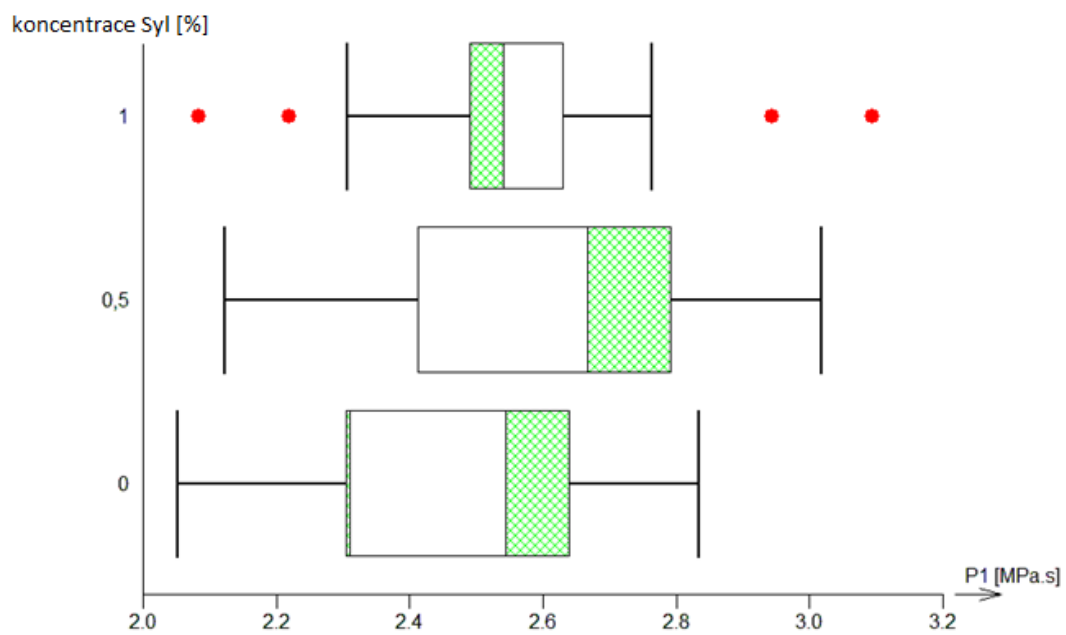
Graf č. 4.44. Vliv koncentrace MgSt na parametr A3 při LT 75,34 MPa



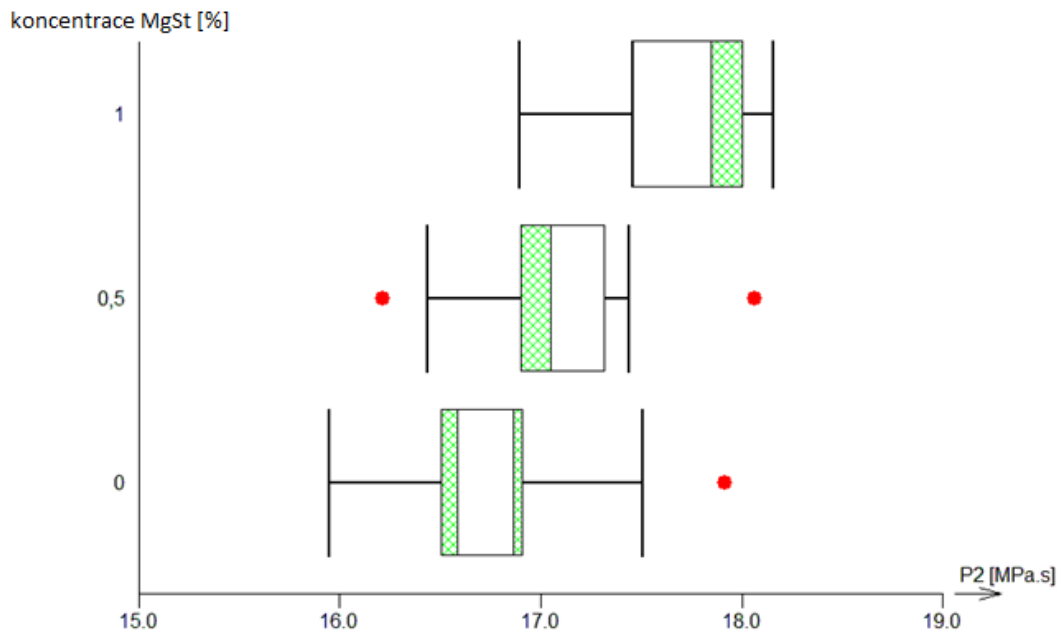
Graf č. 4.45. Vliv koncentrace Syloidu na parametr A3 při LT 75,34 MPa



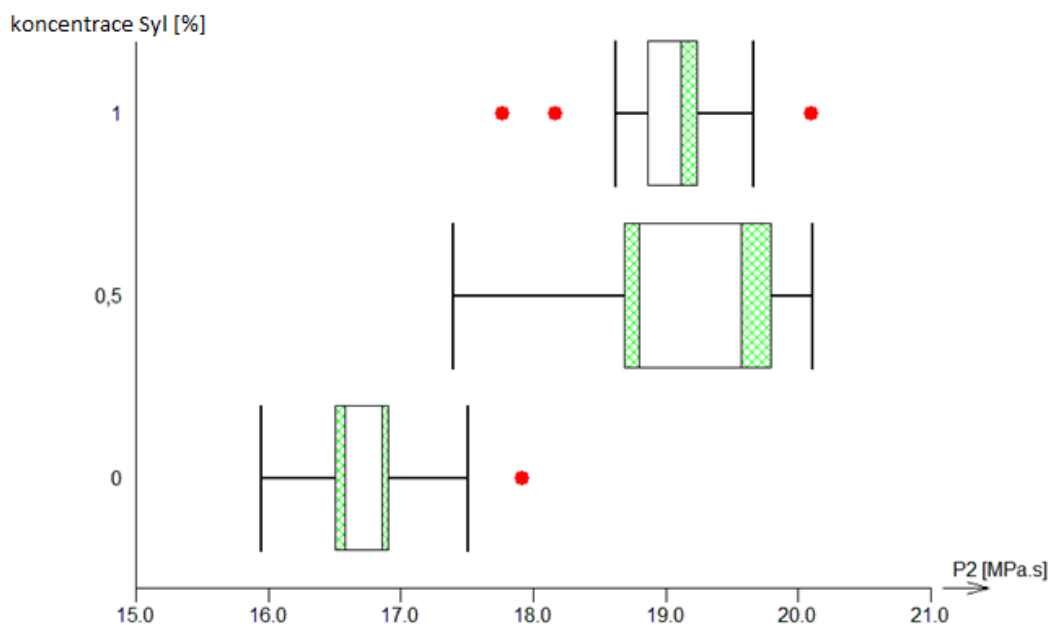
Graf č. 4.46. Vliv koncentrace MgSt na parametr P1 při LT 75,34 MPa



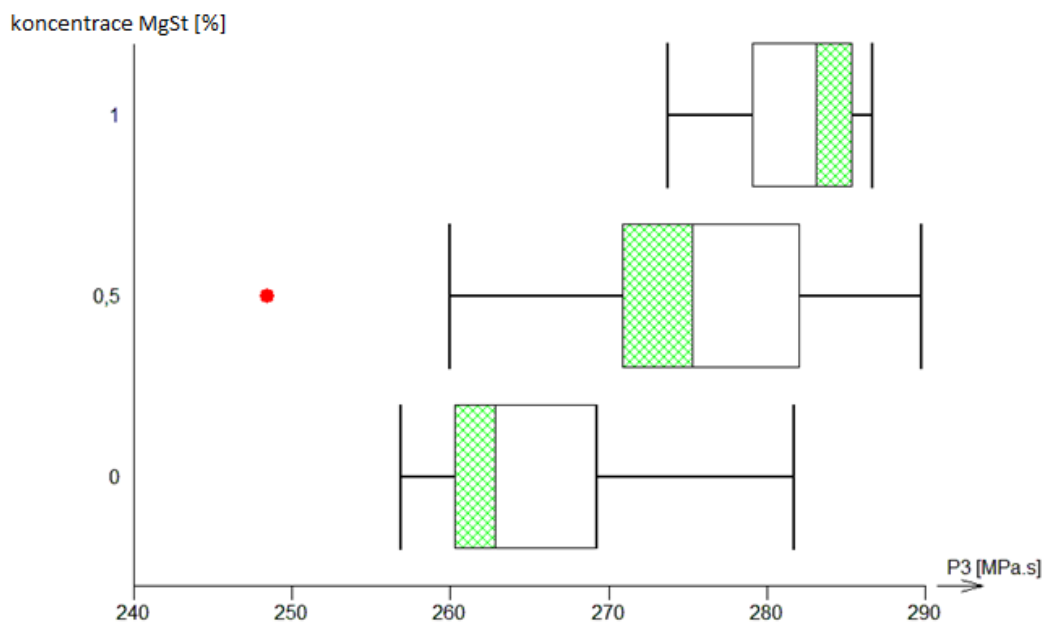
Graf č. 4.47. Vliv koncentrace Syloidu na parametr P1 při LT 75,34 MPa



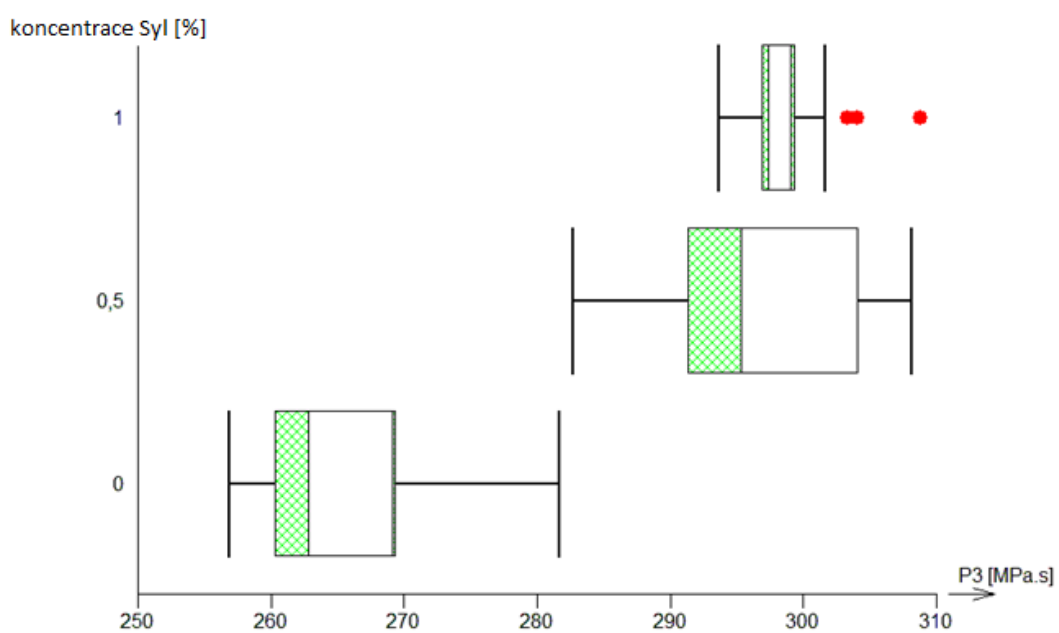
Graf č. 4.48. Vliv koncentrace MgSt na parametr P2 při LT 75,34 MPa



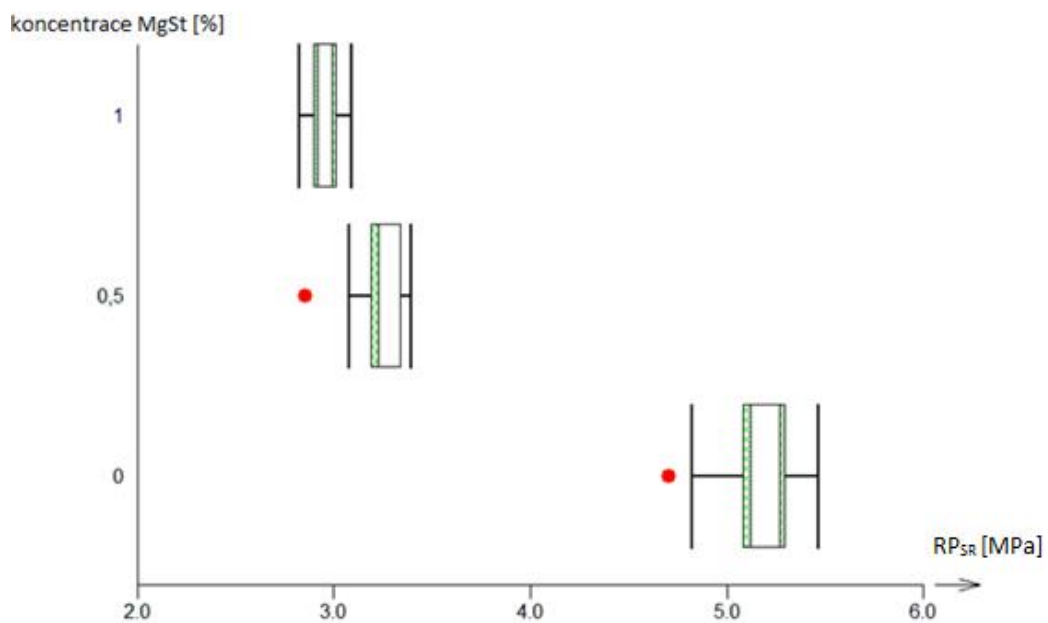
Graf č. 4.49. Vliv koncentrace Syloidu na parametr P2 při LT 75,34 MPa



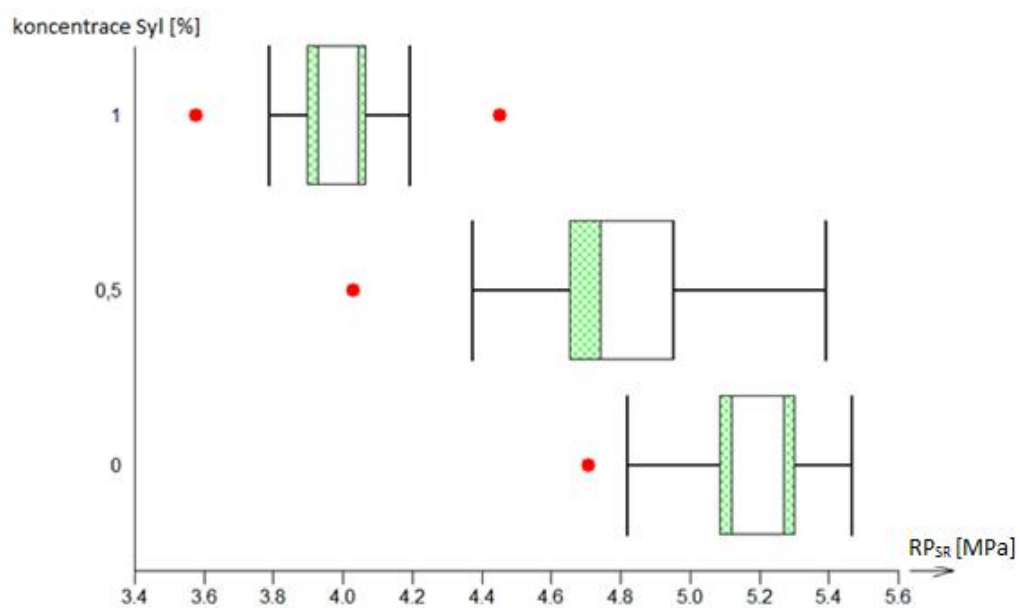
Graf č. 4.50. Vliv koncentrace MgSt na parametr P3 při LT 75,34 MPa



Graf č. 4.51. Vliv koncentrace Syloidu na parametr P3 při LT 75,34 MPa

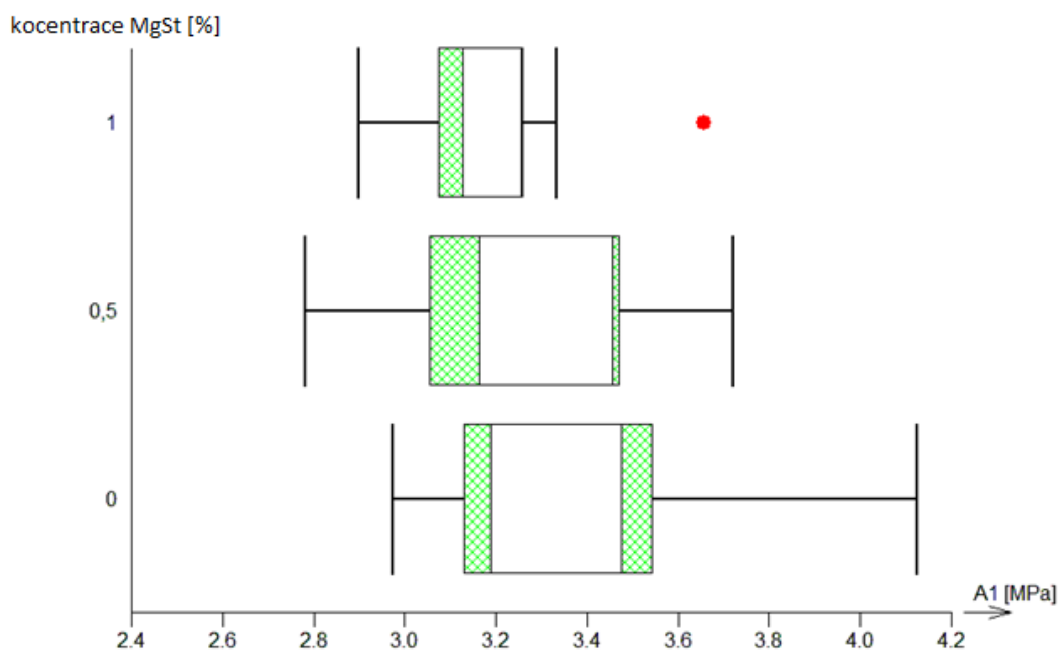


Graf č. 4.52. Vliv koncentrace MgSt na radiální pevnost RP_{SR} při $LT\ 75,34\ MPa$

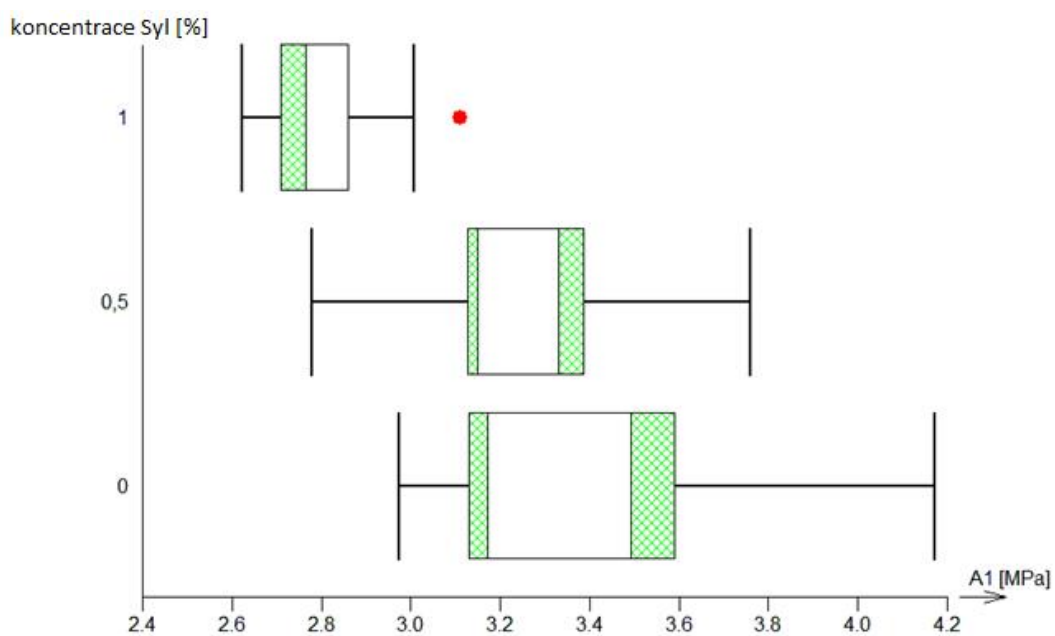


Graf č. 4.53. Vliv koncentrace Syloidu na radiální pevnost RP_{SR} při $LT\ 75,34\ MPa$

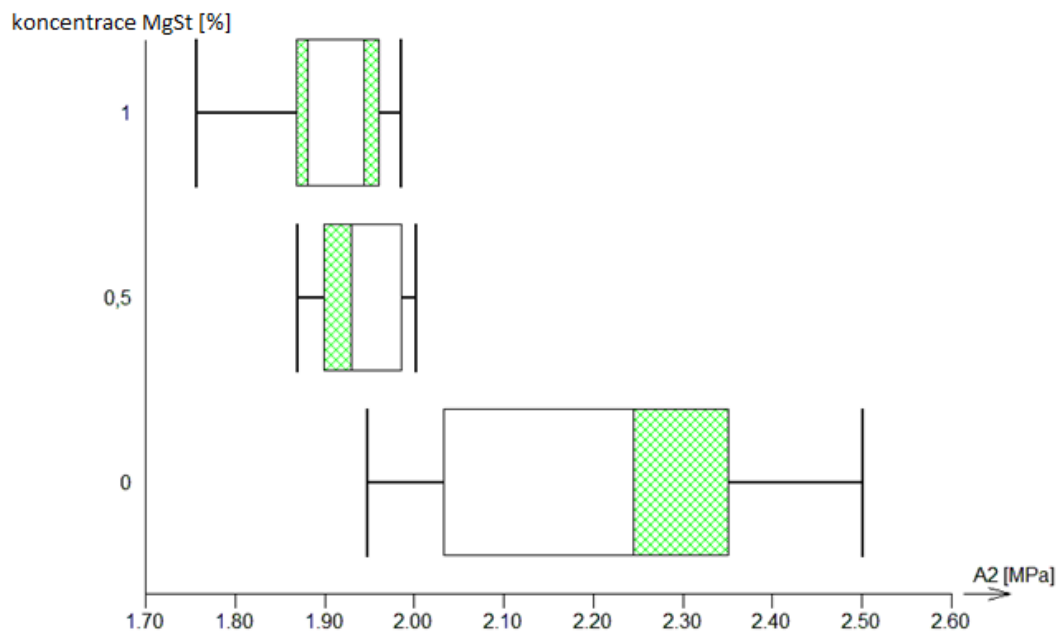
4.3.2.2. Hodnocení laktosy



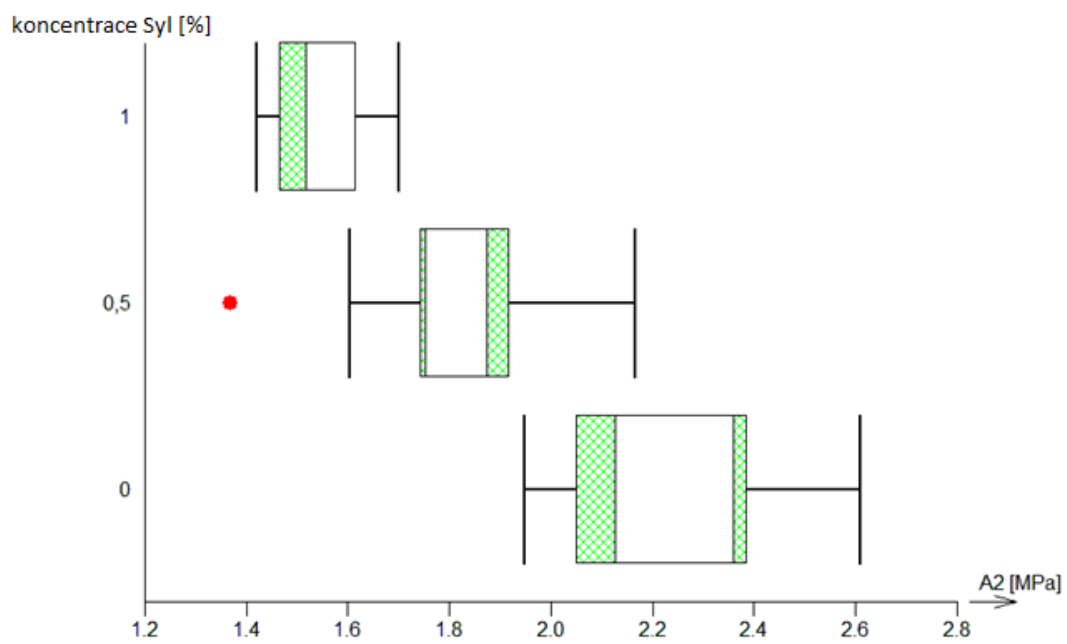
Graf č. 4.54. Vliv koncentrace MgSt na parametr A1 při LT 75,34 MPa



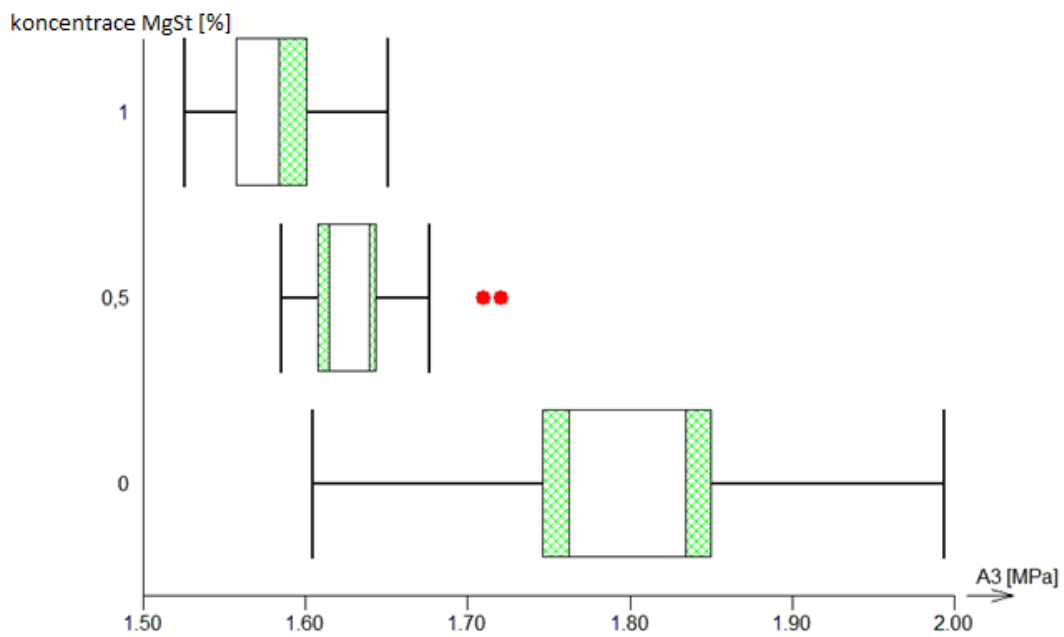
Graf č. 4.55. Vliv koncentrace Syloidu na parametr A1 při LT 75,34 MPa



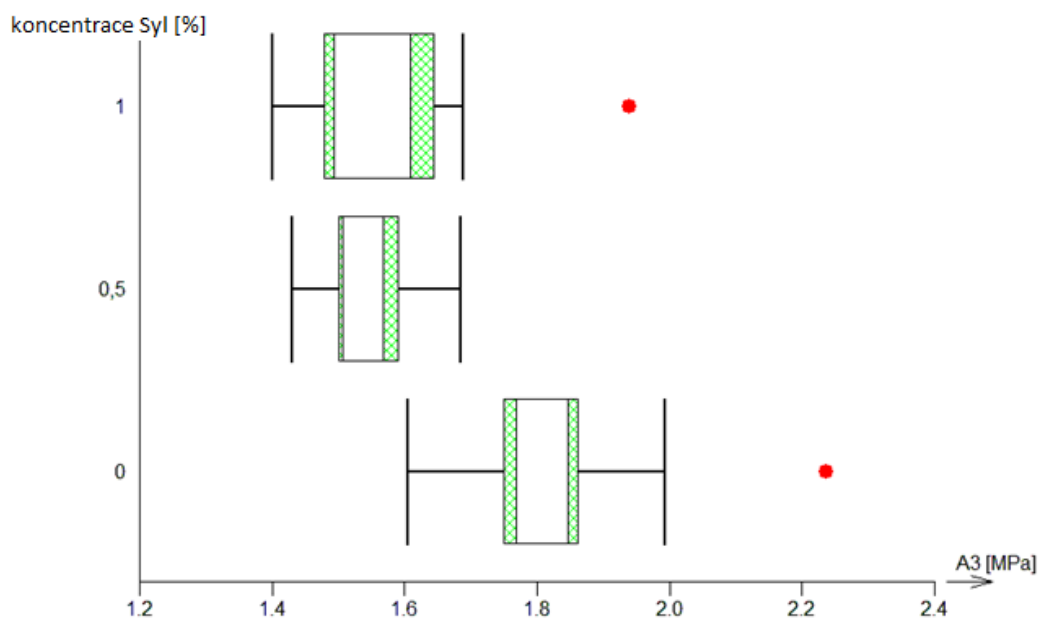
Graf č. 4.56. Vliv koncentrace MgSt na parametr A2 při LT 75,34 MPa



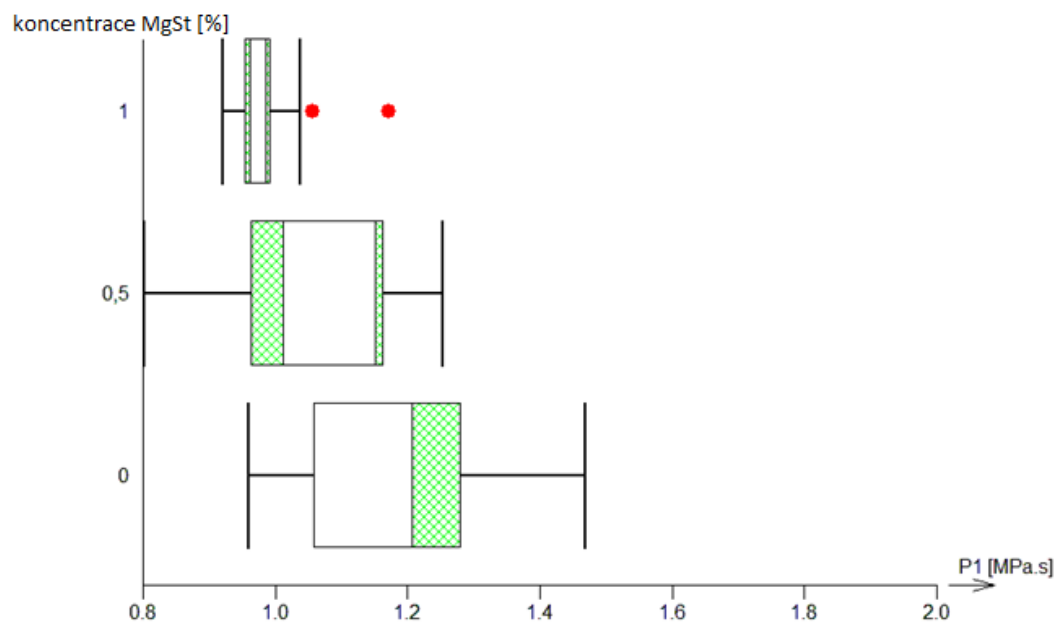
Graf č. 4.57. Vliv koncentrace Syloidu na parametr A2 při LT 75,34 MPa



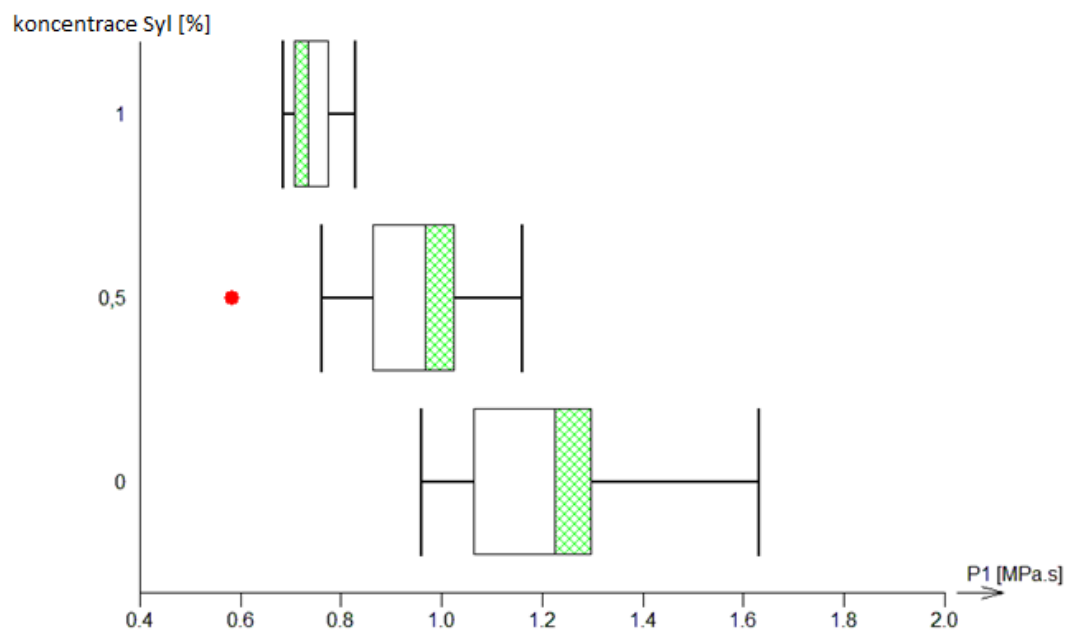
Graf č. 4.58. Vliv koncentrace MgSt na parametr A3 při LT 75,34 MPa



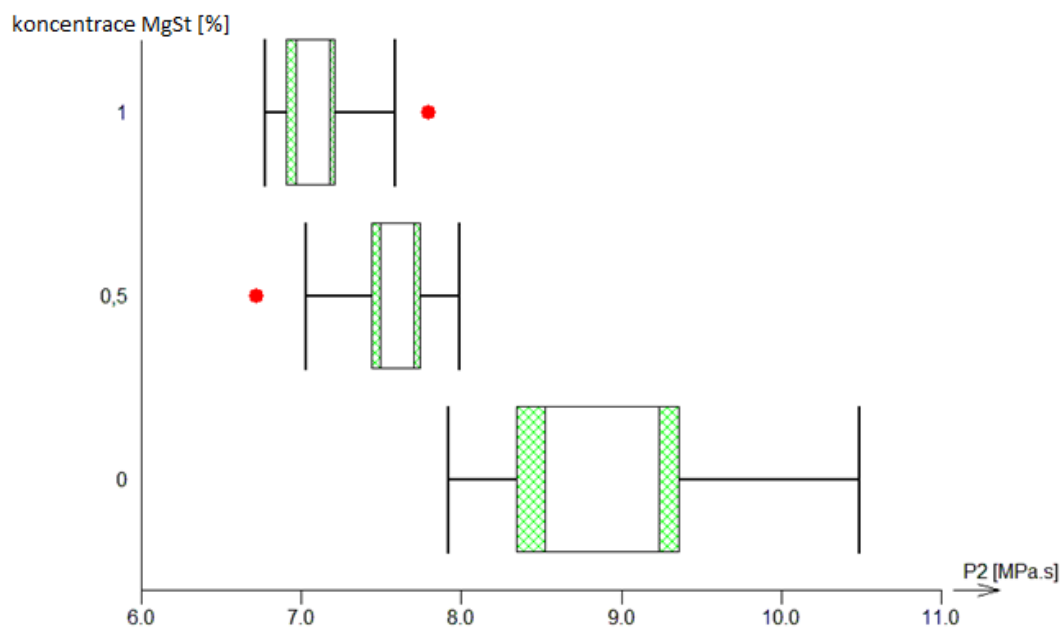
Graf č. 4.59. Vliv koncentrace Syloidu na parametr A3 při LT 75,34 MPa



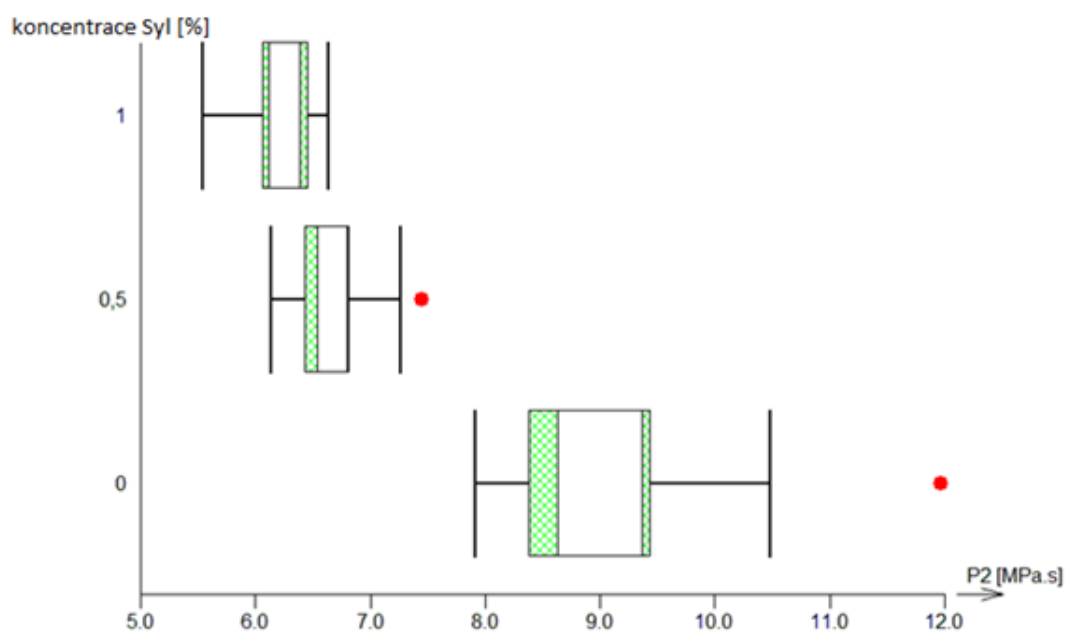
Graf č. 4.60. Vliv koncentrace MgSt na parametr P1 při LT 75,34 MPa



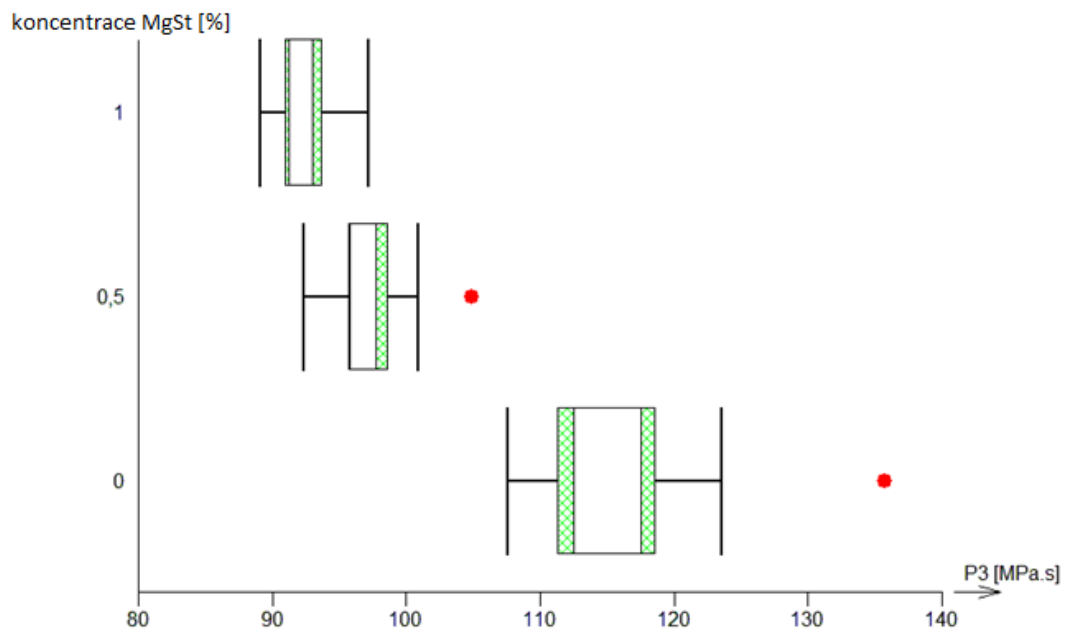
Graf č. 4.61. Vliv koncentrace Syloidu na parametr P1 při LT 75,34 MPa



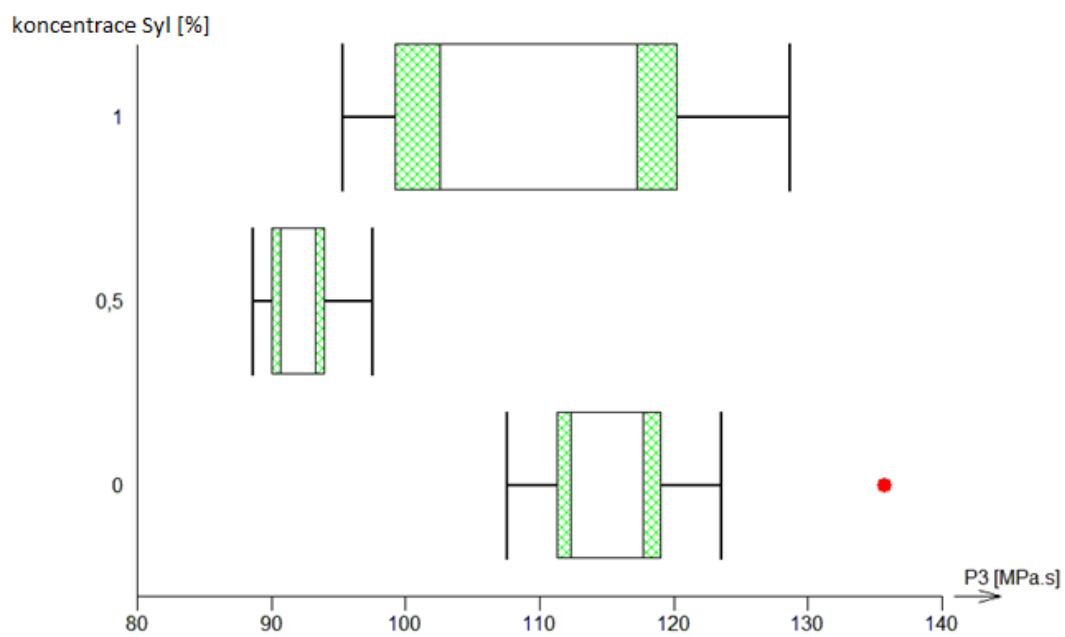
Graf č. 4.62. Vliv koncentrace MgSt na parametr P2 při LT 75,34 MPa



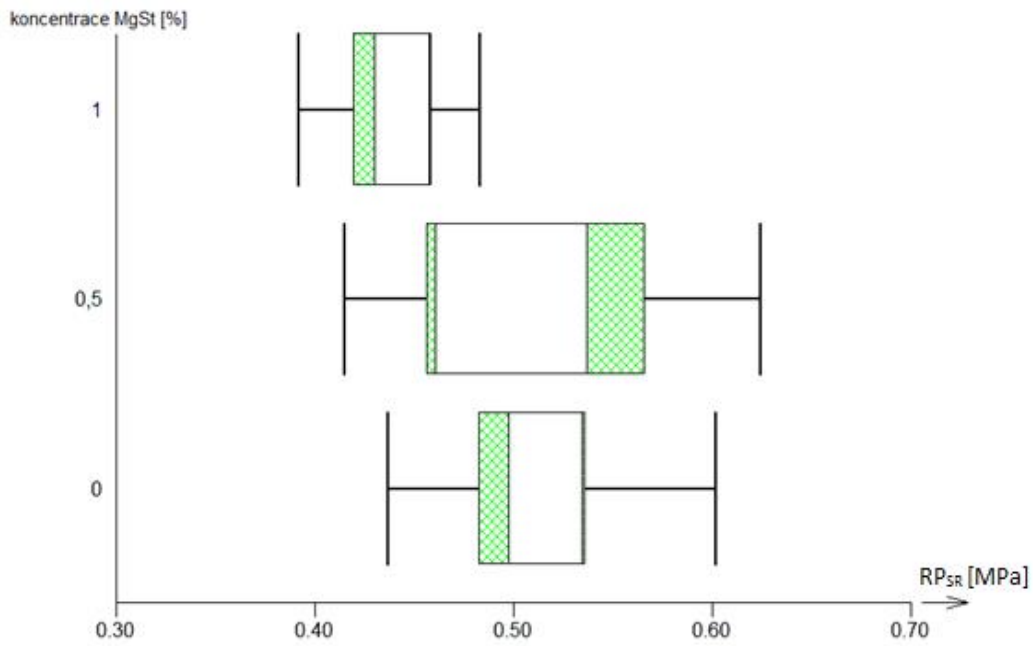
Graf č. 4.63. Vliv koncentrace Syloidu na parametr P2 při LT 75,34 MPa



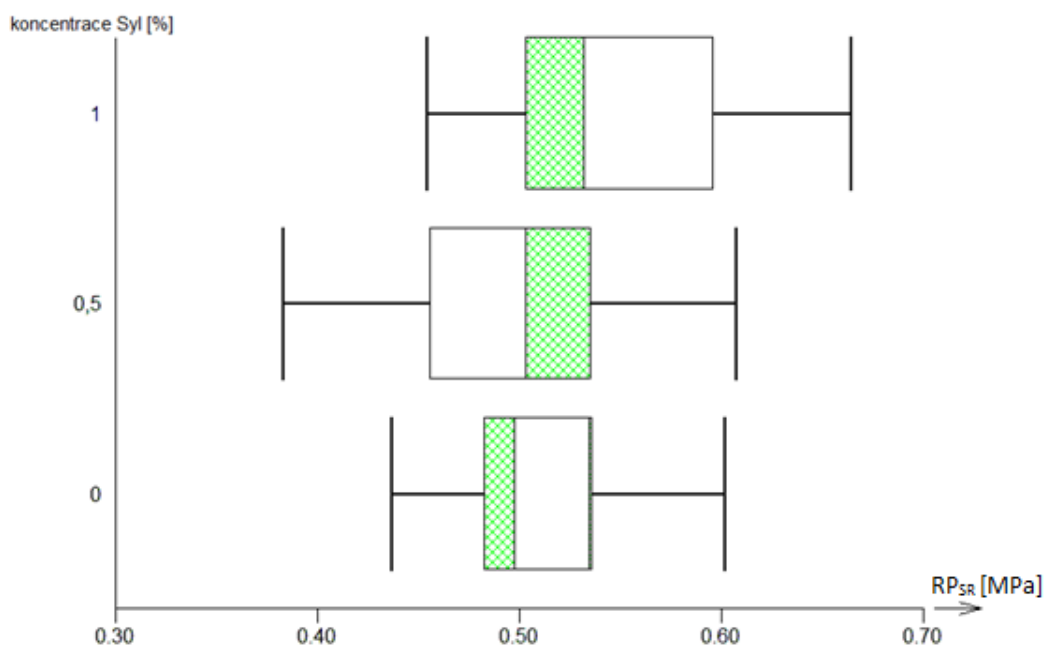
Graf č. 4.64. Vliv koncentrace MgSt na parametr P3 při LT 75,34 MPa



Graf č. 4.65. Vliv koncentrace Syloidu na parametr P3 při LT 75,34 MPa

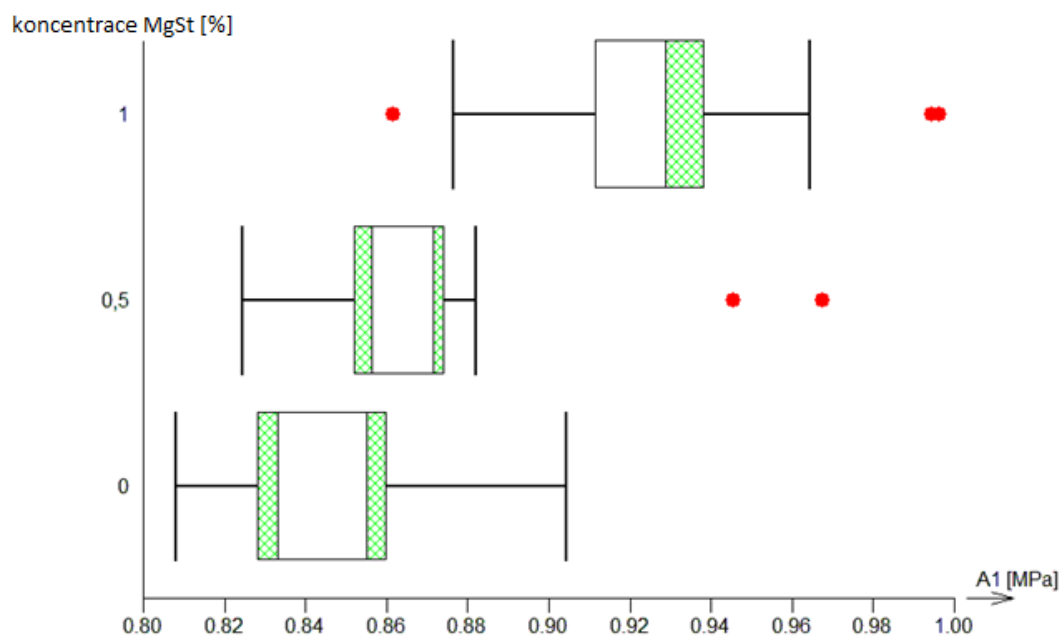


Graf č. 4.66. Vliv koncentrace MgSt na radiální pevnost R_{PSR} při LT 75,34 MPa

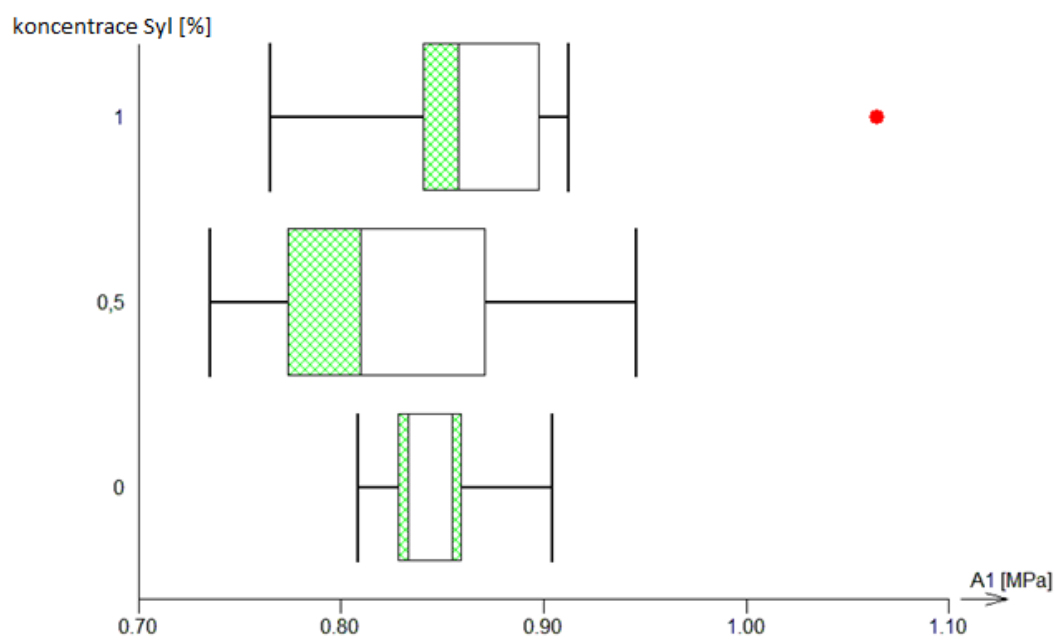


Graf č. 4.67. Vliv koncentrace Syloidu na radiální pevnost R_{PSR} při LT 75,34 MPa

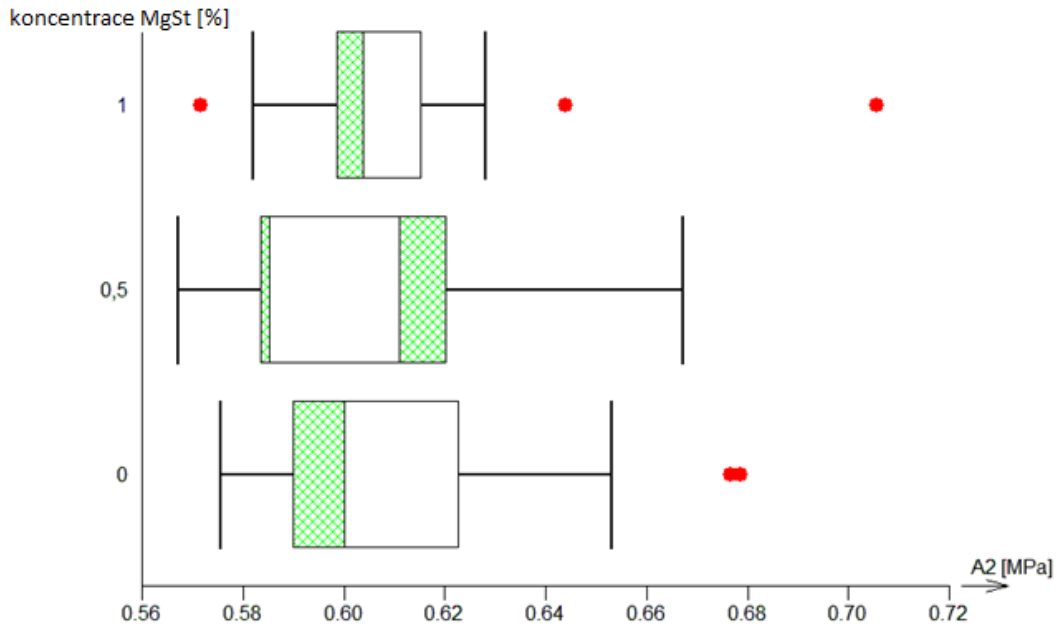
4.3.2.3. Hodnocení hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu



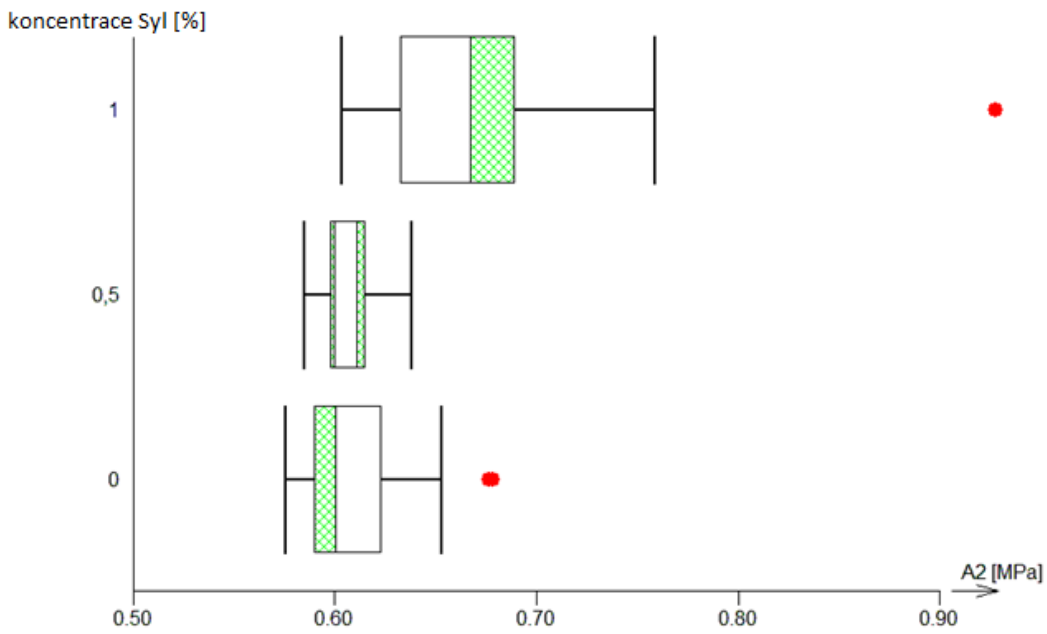
Graf č. 4.68. Vliv koncentrace MgSt na parametr A1 při LT 75,34 MPa



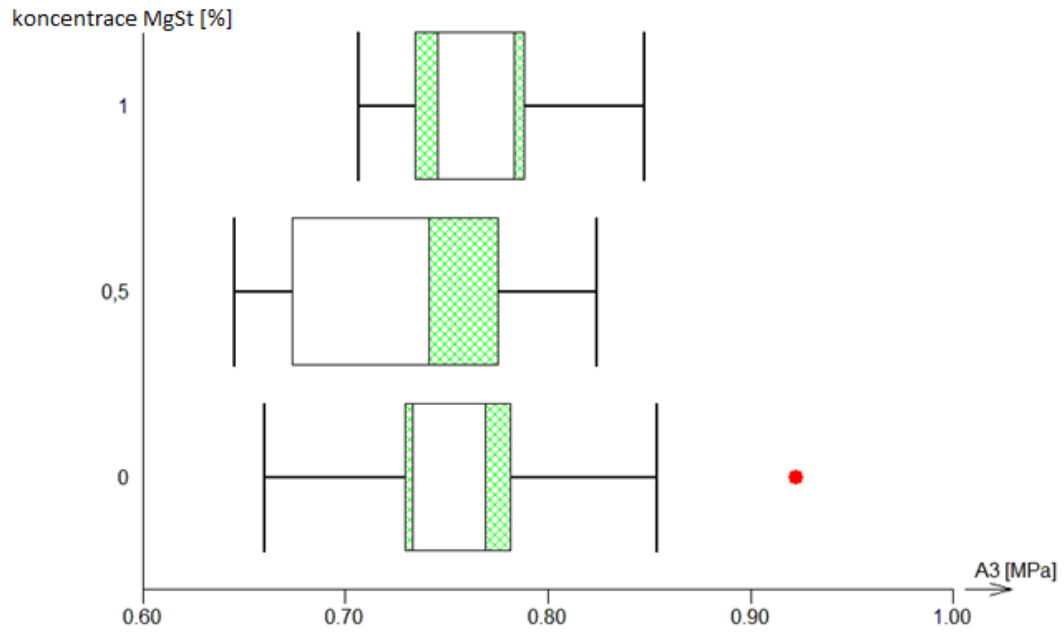
Graf č. 4.69. Vliv koncentrace Syloidu na parametr A1 při LT 75,34 MPa



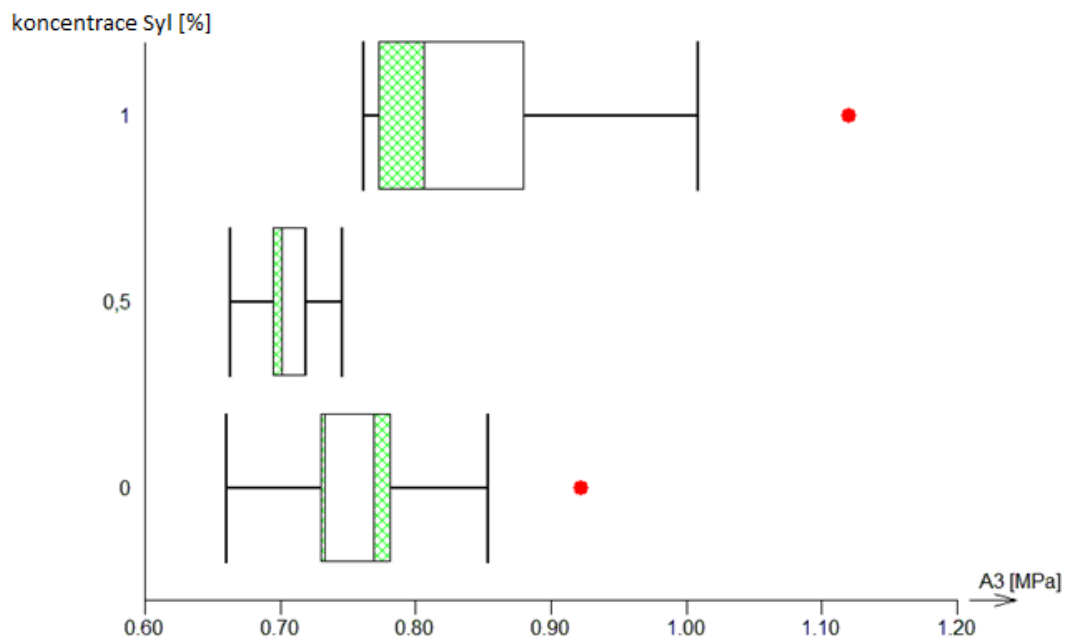
Graf č. 4.70. Vliv koncentrace MgSt na parametr A2 při LT 75,34 MPa



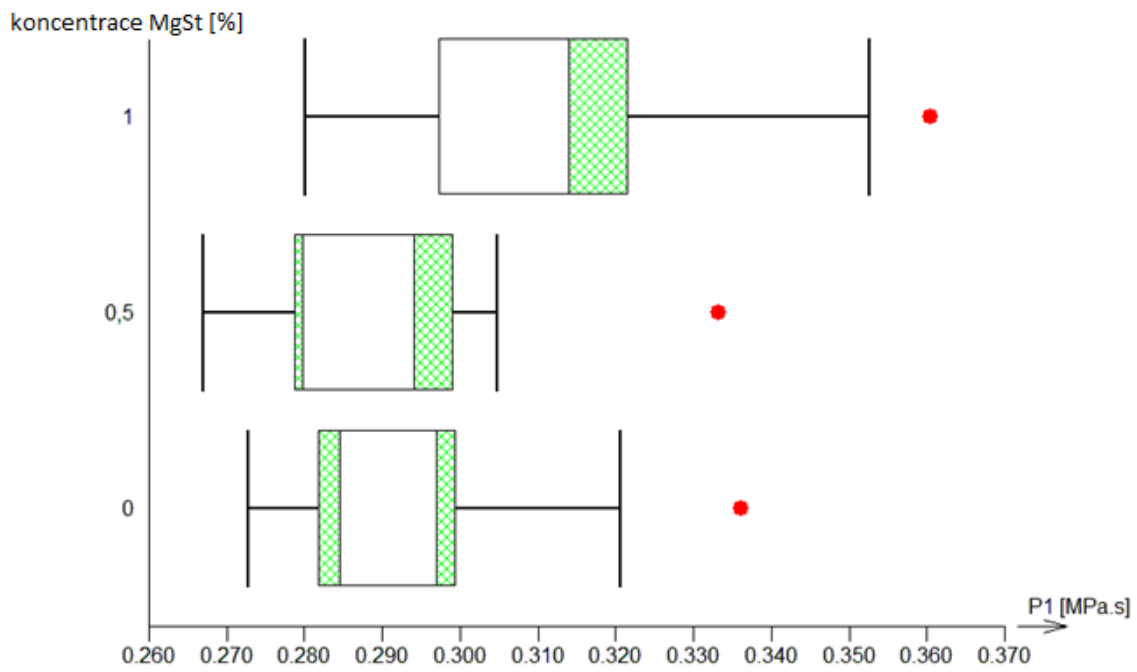
Graf č. 4.71. Vliv koncentrace Syloidu na parametr A2 při LT 75,34 MPa



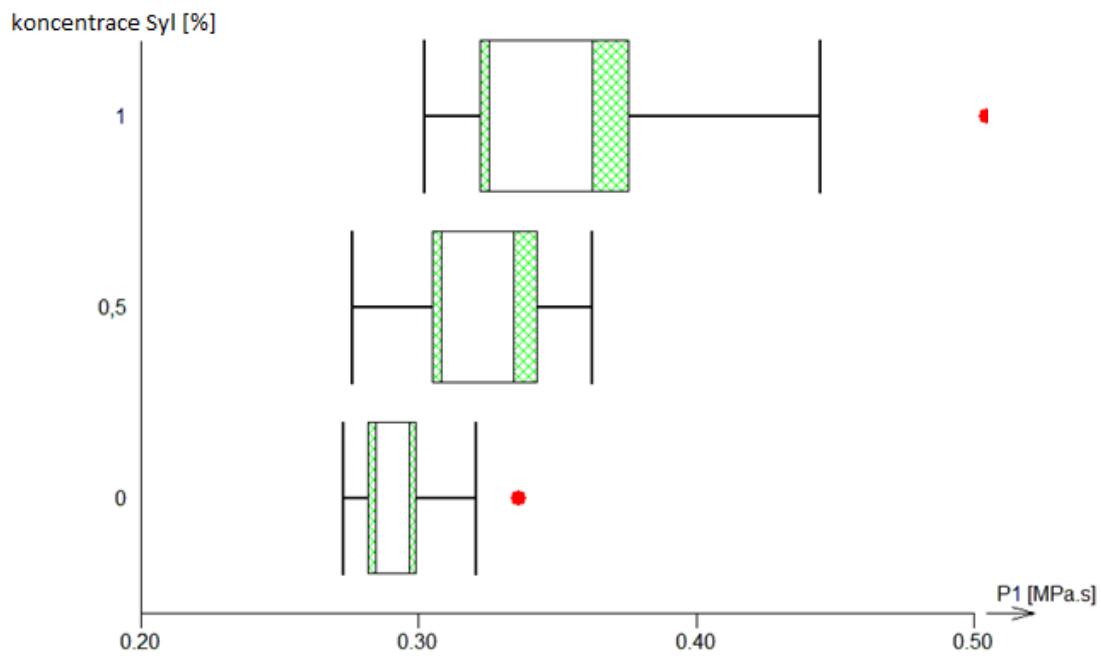
Graf č. 4.72. Vliv koncentrace MgSt na parametr A3 při LT 75,34 MPa



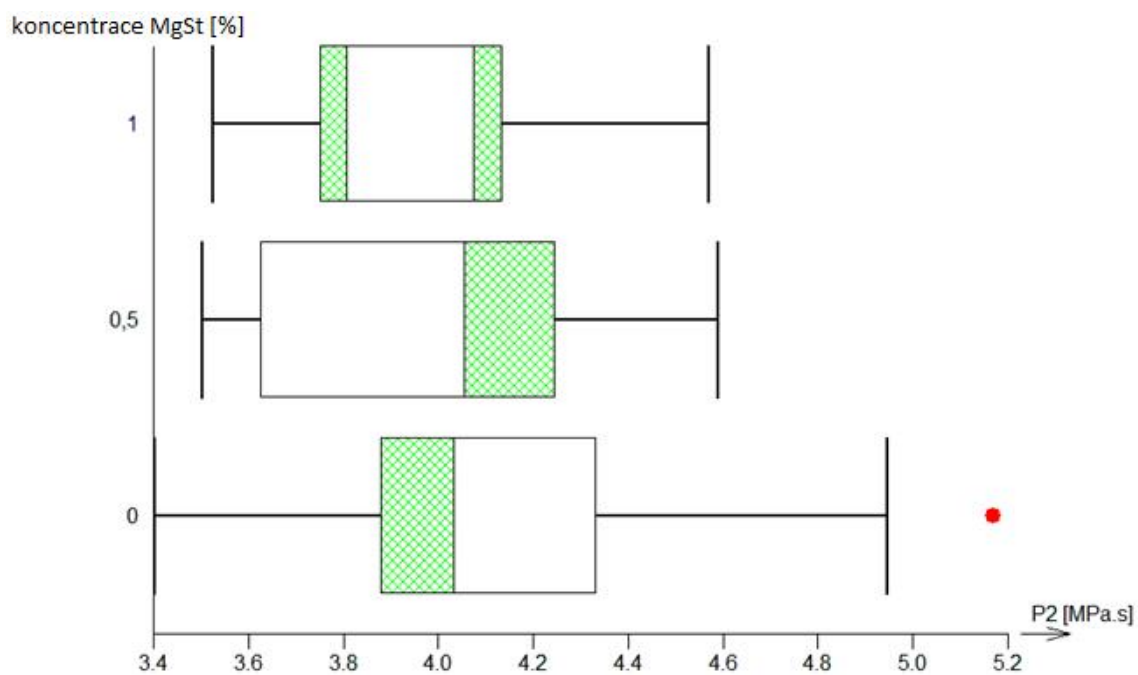
Graf č. 4.73. Vliv koncentrace Syloidu na parametr A3 při LT 75,34 MPa



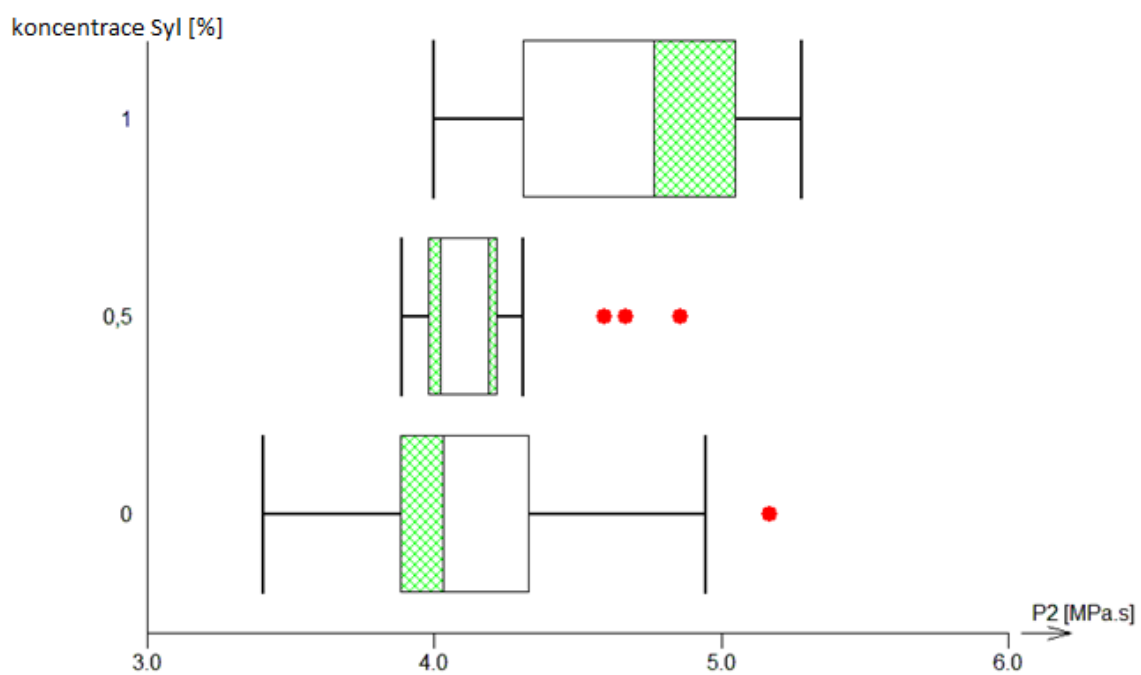
Graf č. 4.74. Vliv koncentrace MgSt na parametr P1 při LT 75,34 MPa



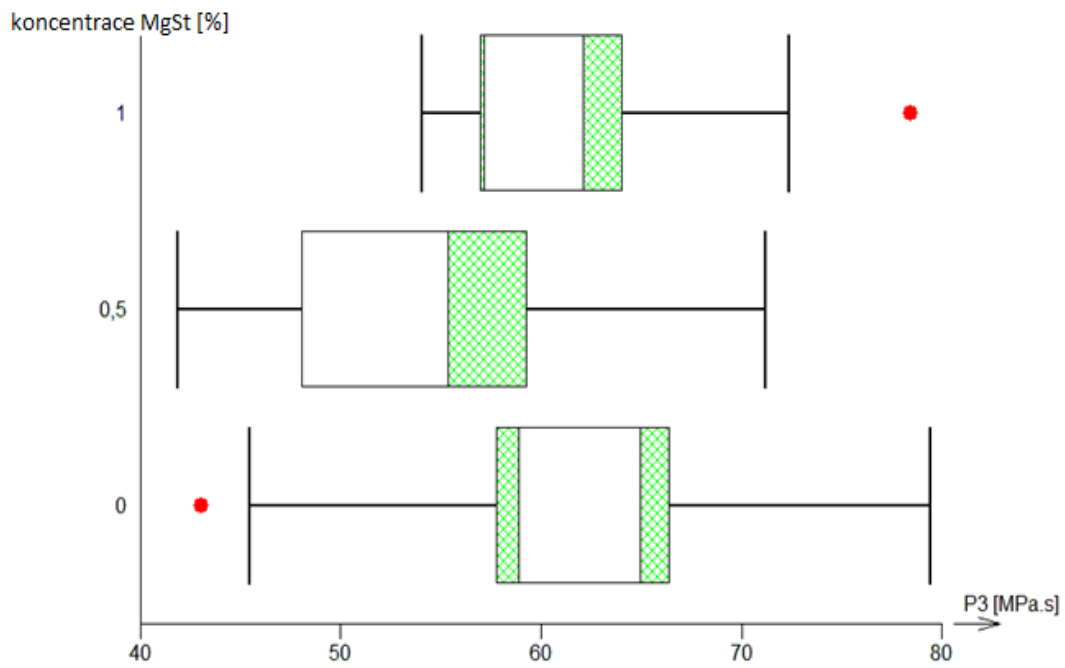
Graf č. 4.75. Vliv koncentrace Syloidu na parametr P1 při LT 75,34 MPa



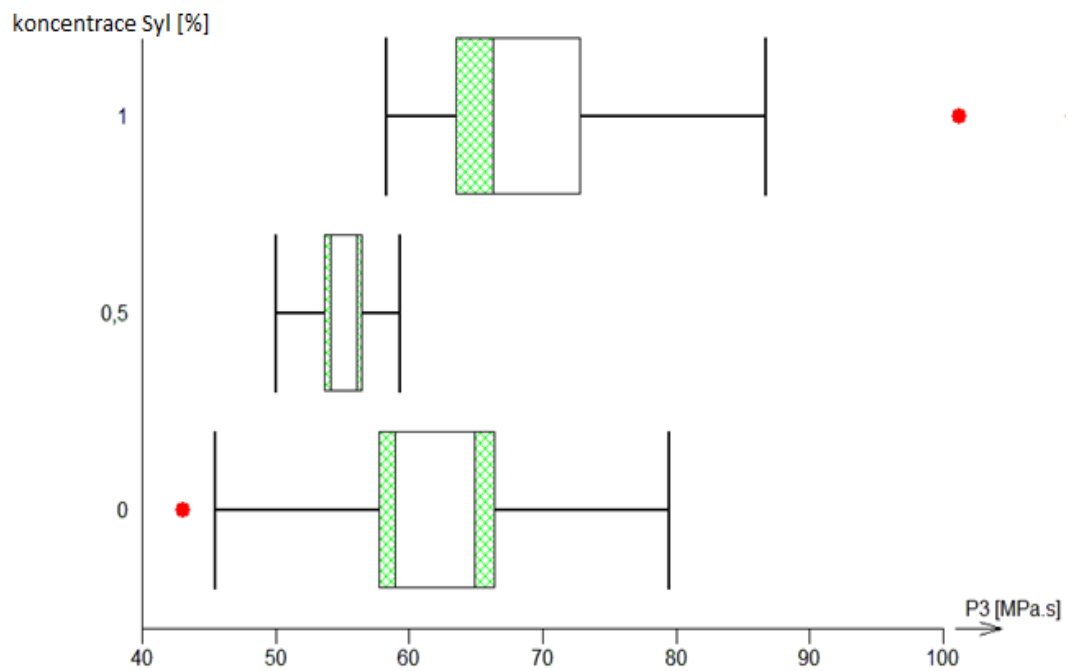
Graf č. 4.76. Vliv koncentrace MgSt na parametr P2 při LT 75,34 MPa



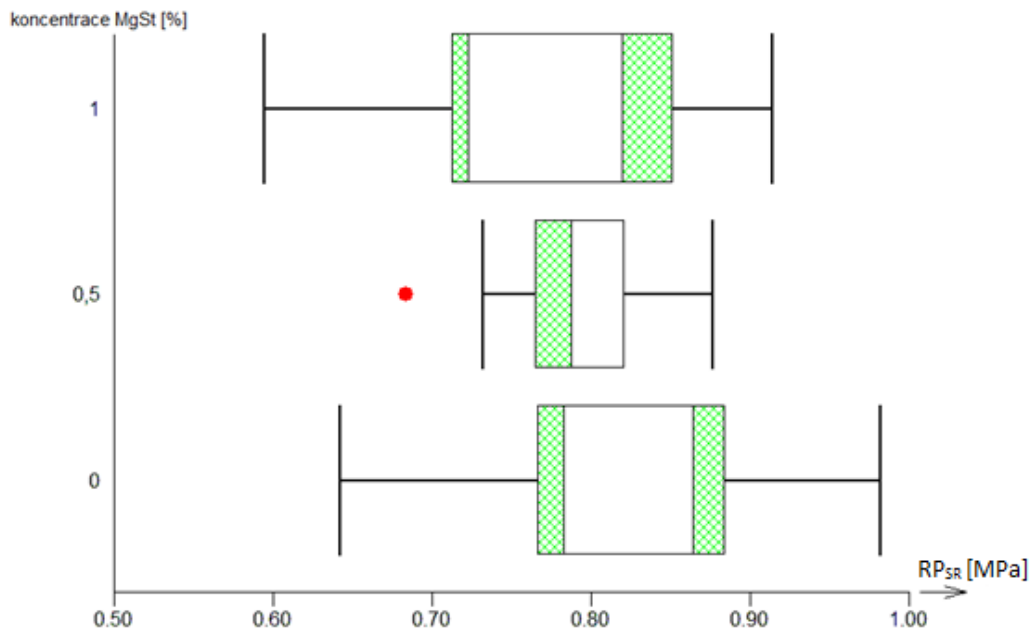
Graf č. 4.77. Vliv koncentrace Syloidu na parametr P2 při LT 75,34 MPa



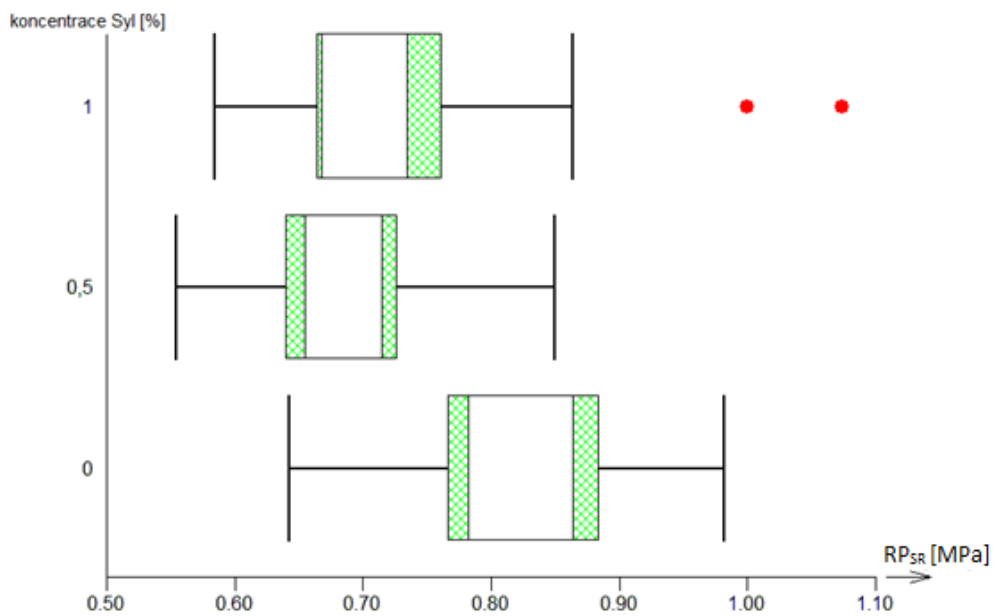
Graf č. 4.78. Vliv koncentrace MgSt na parametr P3 při LT 75,34 MPa



Graf č. 4.79. Vliv koncentrace Syloidu na parametr P3 při LT 75,34 MPa

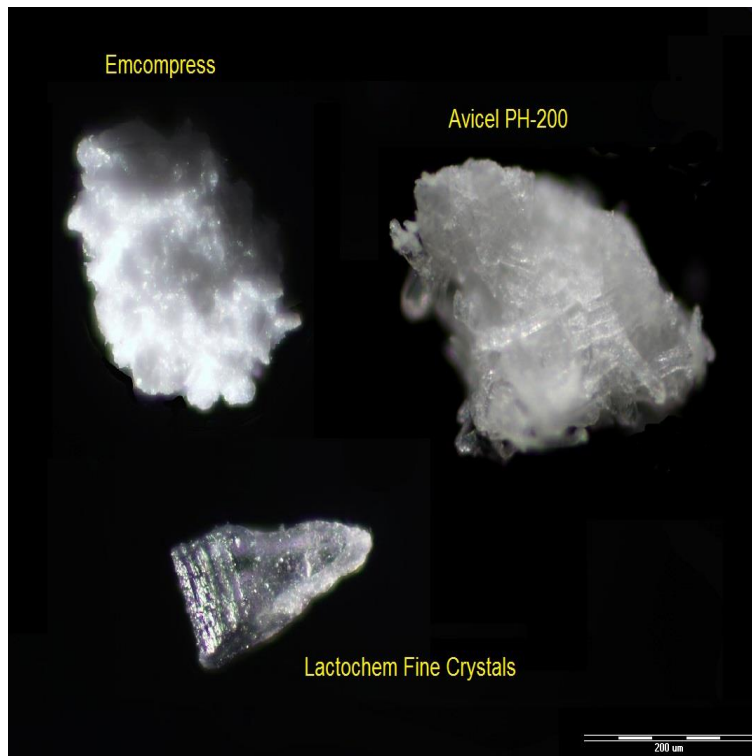


Graf č. 4.80. Vliv koncentrace MgSt na radiální pevnost RP_{SR} při $LT\ 75,34\ MPa$

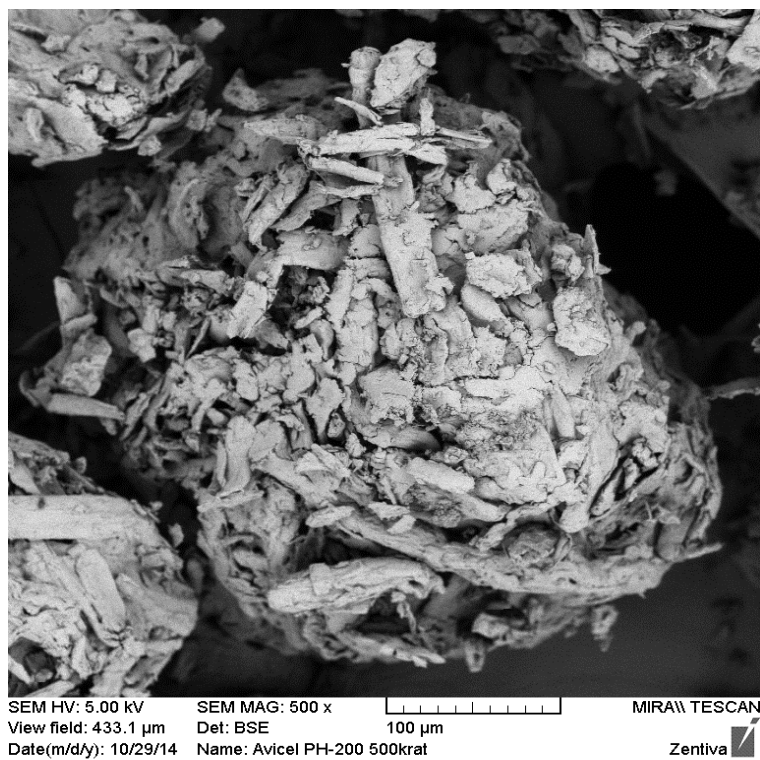


Graf č. 4.81. Vliv koncentrace Syloidu na radiální pevnost RP_{SR} při $LT\ 75,34\ MPa$

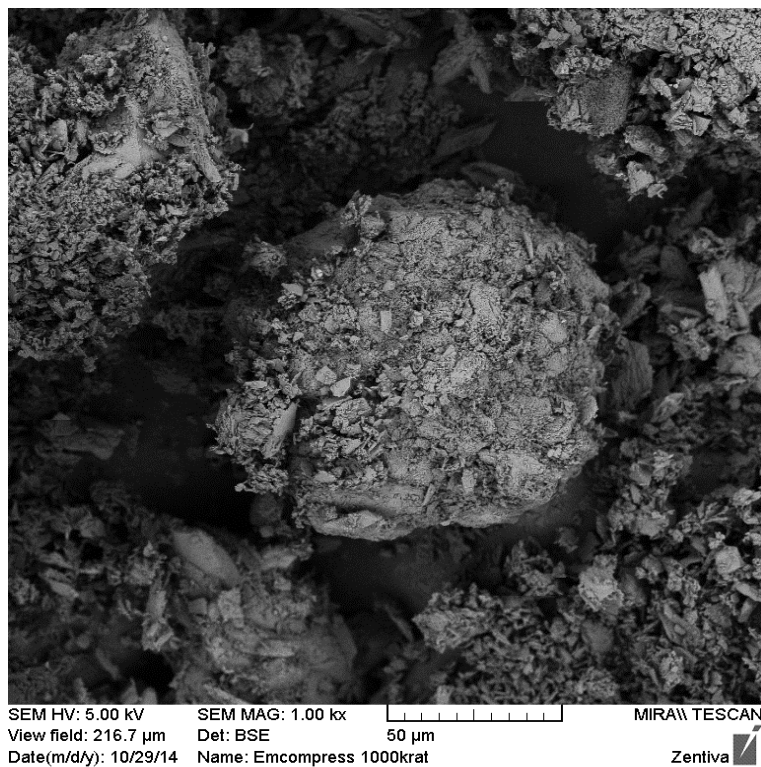
5. Obrázky



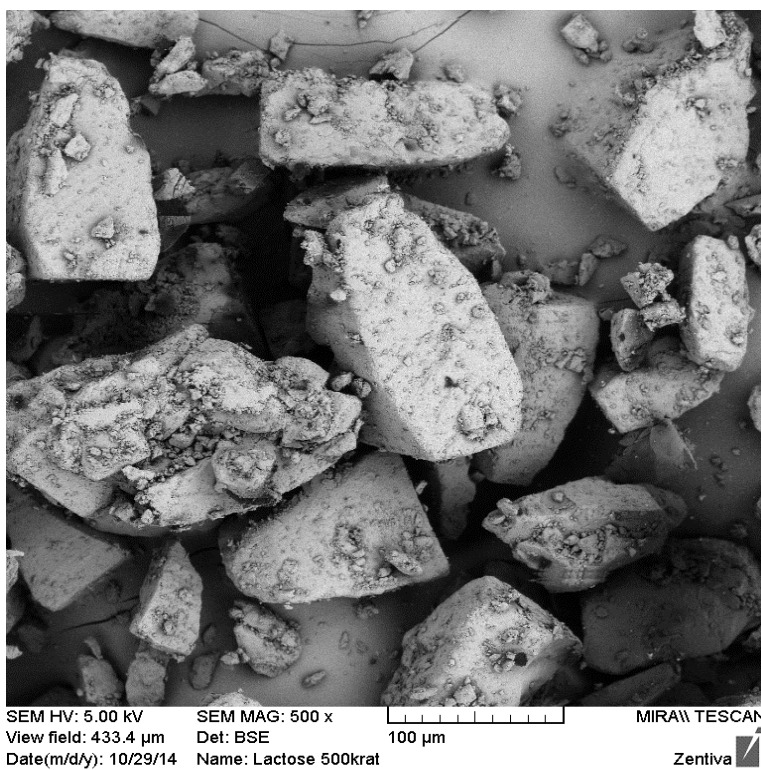
Obrázek č. 4.1. Částice použitých plniv zobrazené optickým mikroskopem, zvětšeno 10x



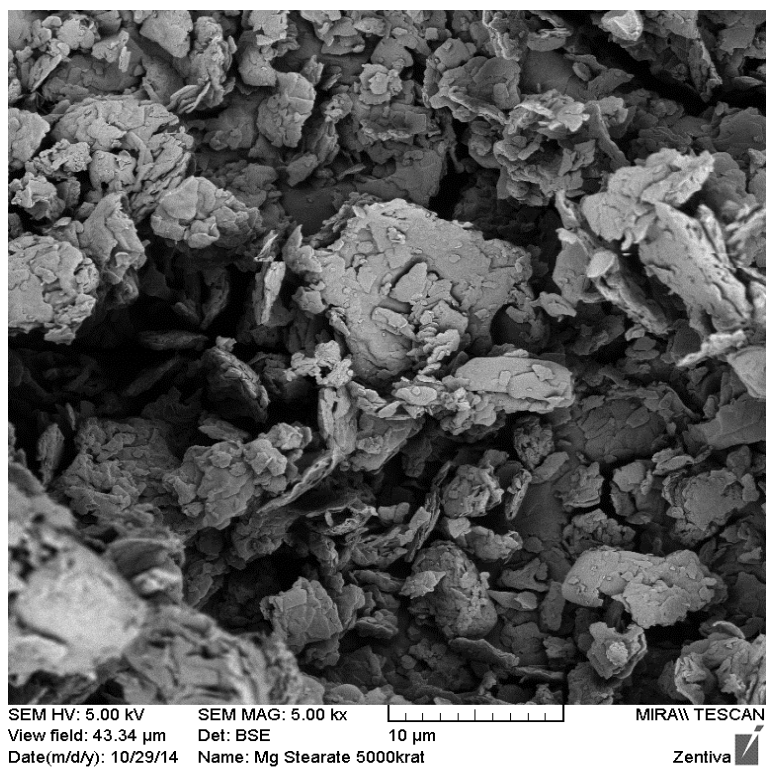
Obrázek č. 4.2. Částice Avicelu PH-200, zvětšeno 500x



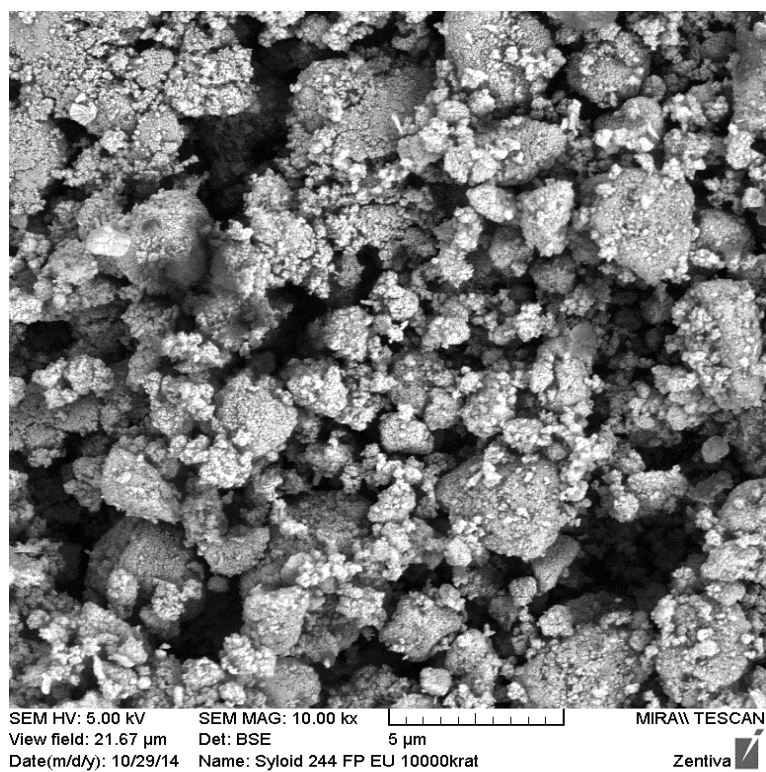
Obrázek č. 4.3. Částice Emcompressu, zvětšeno 1000x



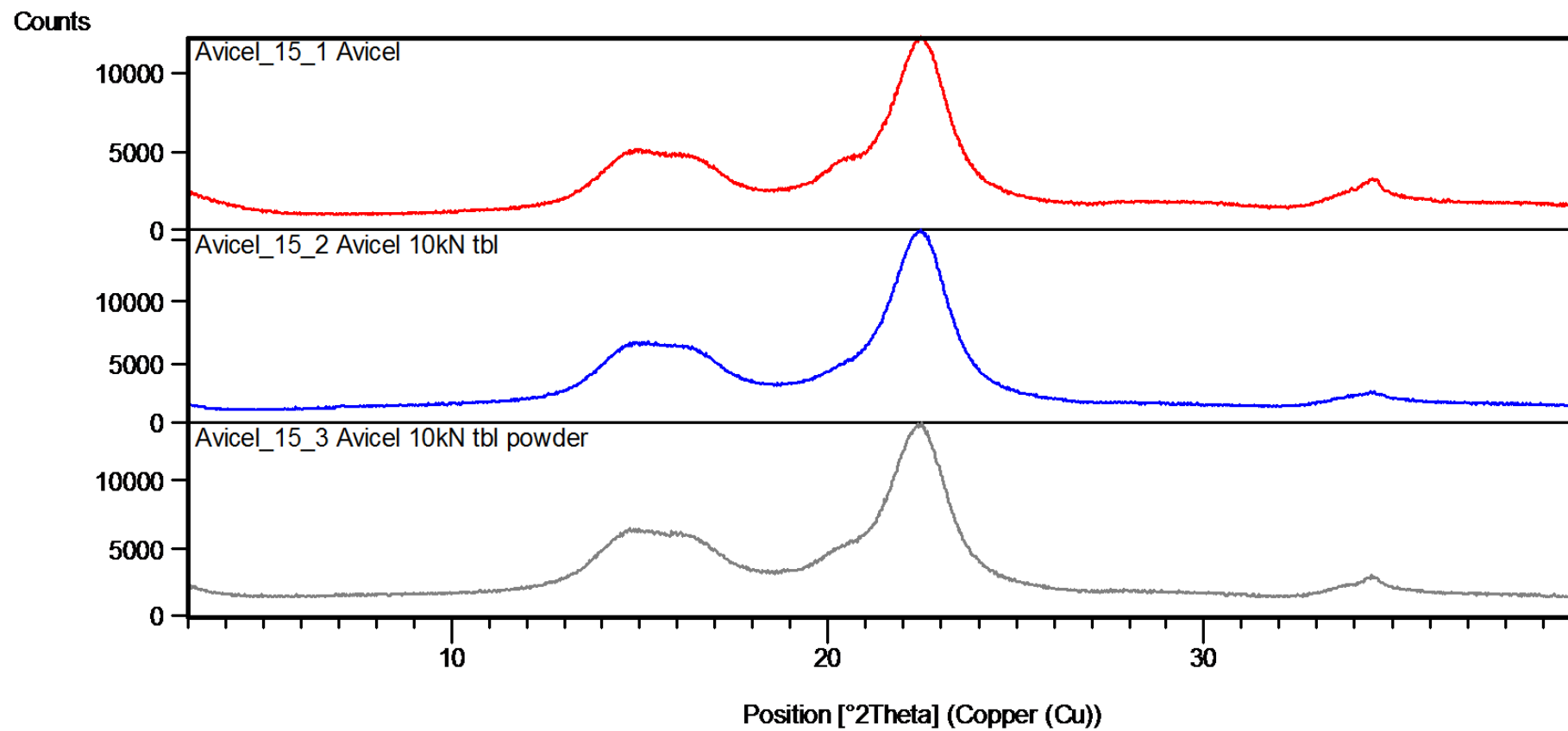
Obrázek č. 4.4. Částice Lactochem Fine Crystal, zvětšeno 500x



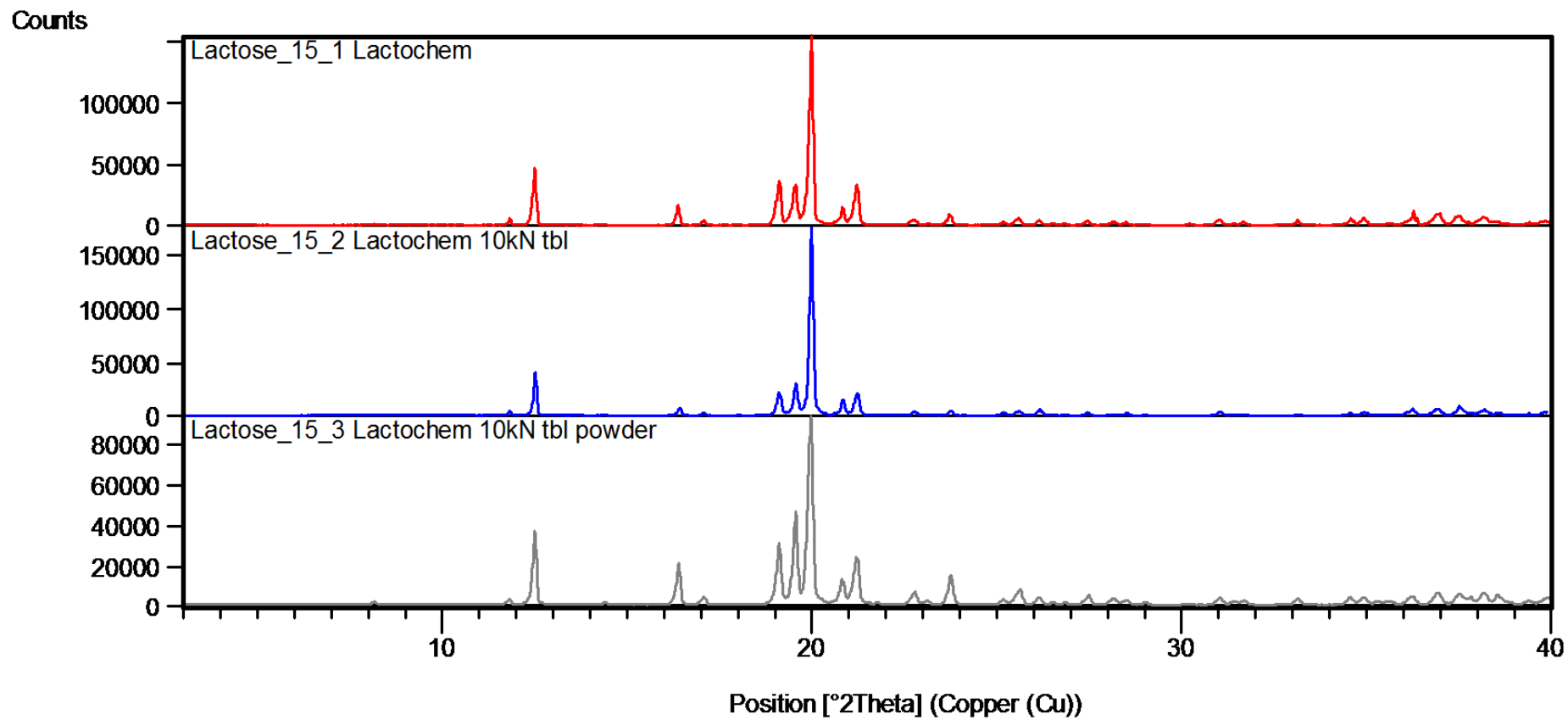
Obrázek č. 4.5. Částice stearanu hořečnatého, zvětšeno 5000x



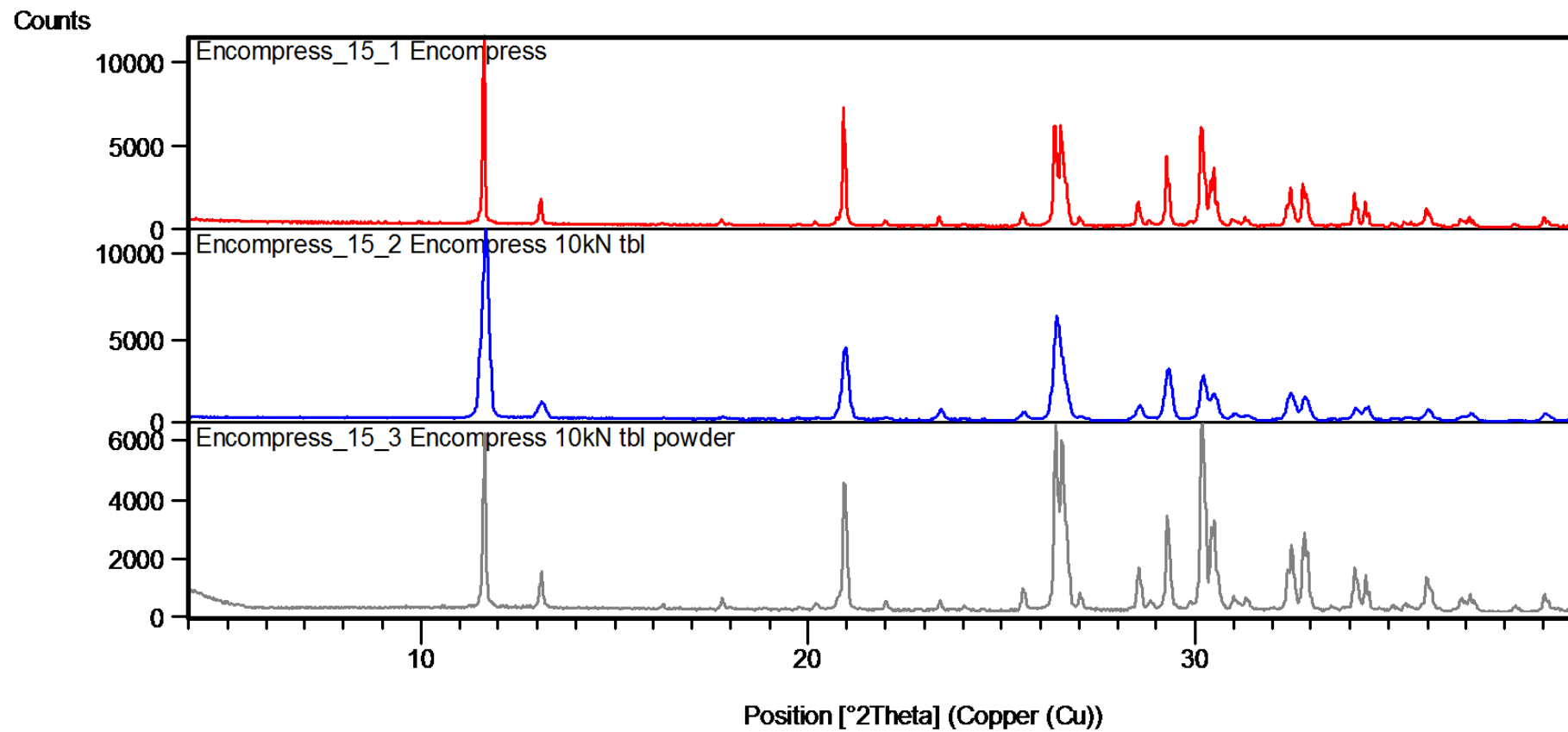
Obrázek č. 4.6. Částice Syloidu 244 FP EU, zvětšeno 10000x



Obrázek č. 4.7. Difraktogramy mikrokrytalické celulosy Avicel PH 200, tablet lisovaných silou 10 kN a drti těchto tablet



Obrázek č. 4.8. Difraktogramy laktosy Lactochem Fine Crystals, tablet lisovaných silou 10 kN a drti těchto tablet



Obrázek č. 4.9. Difraktogramy hydrogenfosforečnanu vápenatého Encompress, tablet lisovaných silou 10 kN a drti těchto tablet

6. Diskuze

V této práci jsou hodnocena tři plniva (mikrokrystalická celulóza, laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý), jejich směsi s kluznými látkami (stearan hořečnatý, koloidní oxid křemičitý Syloid) a tablety vylisované s využitím dvou metod, které umožňují hodnocení lisovacího procesu a viskoelastických vlastností tablet. Jedná se o záznam síla-dráha a test stresové relaxace. Plniva a jejich směsi s kluznými látkami jsou hodnoceny z hlediska charakteru částic a sypnosti. Vylisované tablety mají průměr 13 mm a hmotnost $500 \text{ mg} \pm 0,500 \text{ mg}$. Jsou válcovitého tvaru, s hladkým povrchem a bez dělicí rýhy. Tablety jsou hodnoceny z hlediska viskoelastických vlastností a vlivu kluzných látek na tyto vlastnosti. Dále je také hodnocena jejich radiální pevnost.

6.1. Distribuce velikosti částic

Výsledky distribuce velikost částic jednotlivých látek jsou uvedeny v tabulce č. 4.1. Z použitých plniv má největší částice hydrogenfosforečnan vápenatý, $D_{V 0,5} = 173,47 \text{ } \mu\text{m}$, menší částice má mikrokrystalická celulóza, $D_{V 0,5} = 160,22 \text{ } \mu\text{m}$ a nejmenší částice se naměřily u laktosy, $D_{V 0,5} = 133,80 \text{ } \mu\text{m}$. Velikost částic plniva je jedním z faktorů, které ovlivňují například tokové vlastnosti materiálu nebo jeho citlivost na přidání kluzné látky.¹⁷⁸ Z kluzných látek má menší částice Syloid, kde $D_{V 0,5} = 3,52 \text{ } \mu\text{m}$. U stearanu hořečnatého je to $D_{V 0,5} = 9,45 \text{ } \mu\text{m}$. Velikost částic kluzné látky má vliv především na schopnost vyplnit nerovnosti a na tvorbu vrstvy na povrchu plniva.

6.2. Specifický povrch látek

Specifický povrch jednotlivých látek je uveden v tabulce č. 4.2. Nejvyšší specifický povrch má Syloid a to $274,486 \text{ m}^2/\text{g}$. Je to spojeno s velikostí částic a jejich pórovitostí. Syloid má velmi malé kulovité částice, které jsou zároveň vysoce pórovité¹⁷⁹, viz obr. č. 5.6. Stearan hořečnatý má výrazně menší specifický povrch a to $21,725 \text{ m}^2/\text{g}$. Má sice větší částice avšak s nižší pórovitostí (obr. 5.5.). Z použitých plniv má nejnižší specifický

povrch laktosa a to $0,436 \text{ m}^2/\text{g}$. Má malé, ale hladké krystaly bez povrchových nerovností (viz obr. č. 5.1 a 5.4). Hydrogenfosforečnan vápenatý má potom vyšší specifický povrch než mikrokrytalická celulóza. Má větší částice než celulóza, ale na jejich povrchu jsou různé nerovnosti, které povrch zvětšují.

6.3. Sypnost jednotlivých látek

Sypnost prášků je důležitou vlastností pro jejich další zpracování. Charakterizuje tokové vlastnosti materiálu. Dobré tokové vlastnosti jsou důležité pro mísení práškových látek i pro výslednou stejnoměrnost dávkových jednotek. Český lékopis uvádí pro hodnocení sypnosti několik metod.¹⁷⁵

Plniva i jejich směsi s kluznou látkou se hodnotily metodou vytékání otvorem a pomocí Hausnerova poměru. Výsledky obou metod jsou uvedeny v tabulce č. 4.3. Vzhled částic (povrch i velikost) se hodnotily pomocí SEM snímků jednotlivých materiálů. Obrázky jsou v kapitole 5. Obrázky.

6.3.1. Hodnocení sypnosti plniv

Sypnost látek může být ovlivněna různými faktory. Mezi základní charakteristiky materiálu ovlivňující sypnost patří velikost a tvar částic. S rostoucí velikostí částic se zvyšuje také sypnost materiálu. Pokud jsou částice malé, zvětšuje se plocha kontaktu mezi nimi a to umožňuje vznik interakcí, které zhoršují tokové vlastnosti. Malé částice jsou také kohezivnější a čím větší je kohezní koeficient, tím horší sypnost látka má. U mikronizovaných materiálů mohou působit také elektrostatické síly.^{180,181,182} Důležitou roli hraje rovněž distribuce velikosti částic. Pokud má prášek malé částice, ale všechny přibližně stejné, pak může mít lepší tokové vlastnosti než prášek s většími částicemi ale velkou distribucí velikosti částic.¹⁸³ Dalším faktorem ovlivňujícím sypnost je pak například obsah vlhkosti. S vyšší vlhkostí se pravděpodobně budou vytvářet další interakce mezi částicemi, které způsobí snížení sypnosti.^{184,185} Nerovnosti a nepravidelnosti na povrchu částic mohou zvyšovat tření mezi částicemi, což opět vede ke snížení sypnosti.¹⁸⁶

Nejvyšší sypnost z použitých plniv má hydrogenfosforečnan vápenatý. Odsype se u něj průměrně 11,51 g za jednu sekundu (tabulka č. 4.3.) a také hodnota Hausnerova poměru 1,15 odpovídá dobrému toku (tabulka č. 3.1. a 4.3.). Částice hydrogenfosforečnanu vápenatého jsou největší, relativně pravidelné s povrchovými nerovnostmi. Jedná se o shluky menších krystalů (viz obrázek č. 5.1. a 5.3.)

Nižší sypnost se zjistila u laktosy. Množství odsypané látky za jednu sekundu je zde 10,12 g. Hodnota Hausnerova poměru je 1,16, což podle Českého lékopisu odpovídá dobrému toku (viz tabulka č. 3.1. a 4.3.) Částice laktosy jsou sice z plniv nejmenší, jedná se však o pravidelné krystalky bez povrchových nerovností.

Nejnižší sypnost se zjistila u mikrokrystalické celulosy. Hmotnost odsypaná za jednu sekundu je zde 6,02 g a hodnota Hausnerova poměru je 1,23, což odpovídá přiměřenému toku (tabulka č. 3.1. a 4.3.). Na povrchu částic celulosy jsou výrazné nerovnosti (viz obrázek 5.1., 5.2). Tyto nerovnosti mohou zvyšovat tření mezi částicemi a zhoršit tak tokové vlastnosti materiálu.

6.3.2. Hodnocení sypnosti směsí plniva a kluzné látky

Kluzné látky přidané k plnivu zlepšují jeho tokové vlastnosti. Snižují tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice. Částice kluzné látky zaplní nerovnosti na povrchu částic plniva, ten se tak stává hladším a to vede ke snížení tření mezi částicemi.¹⁸⁷ Kromě této funkce také zabraňují lepení tabletoviny na lisovací trny v průběhu lisovacího procesu.^{188, 189} Jejich účinek je současně ovlivněn vlastnostmi jejich částic, jako jsou velikost, tvar nebo specifický povrch. Sypnost směsi se zlepšuje s rostoucím specifickým povrchem kluzné látky (tedy menšími částicemi). Zároveň má velikost specifického povrchu kluzných látek vliv na pevnost tablet (s rostoucím specifickým povrchem se pevnost snižuje) nebo na energii potřebnou k vysunutí tablety z matrice, která se s rostoucím specifickým povrchem částic kluzné látky také snižuje.⁷²

S přidáním kluzné látky k mikrokrystalické celulose došlo ve většině případů k velmi mírnému zlepšení sypnosti, jak dokládají hodnoty sypnosti i Hausnerova poměru v tabulce č. 4.3. Podle lékopisného hodnocení odpovídají hodnoty přiměřenému toku, pouze hodnota 1,16 u 1 % Syloidu odpovídá dobrému toku prášku. Nižší hodnoty Hausnerova poměru u směsí s kluznou látkou mohou znamenat snížení tření mezi

částicemi a jejich lepší přeuspořádávání. Rozdílné hodnoty sypnosti vlivem kluzných látek mohou být způsobeny překročením optimální koncentrace kluzné látky.¹⁹⁰

U laktosy naopak došlo převážně ke snížení sypnosti u směsí s obsahem kluzné látky. Stearan hořečnatý snižuje sypnost s rostoucí koncentrací. 10,12 g/s u samotné laktosy vs. 9,91 g/s po přidání 1 % stearanu hořečnatého. U Syloidu došlo v koncentraci 0,5 % ke zlepšení sypnosti a to na hodnotu 11,09 g/s. U 1% ale se ale hodnota snížila na 9,75 g/s (tabulka č. 4.3.). Laktosa ve směsi s 1 % kluzné látky má tedy nižší sypnost než samotná laktosa. Hodnoty Hausnerova poměru se u laktosy a jejích směsí pohybují v rozmezí 1,16 – 1,08. Hodnota 1,16 je u samotné laktosy a odpovídá dobrému toku. Směsi s kluznou látkou potom mají hodnoty nižší, odpovídající výbornému toku. Vlivem kluzných látek došlo tedy ke zlepšení přeuspořádávání částic během setřepávání. Pouze u 1 % Syloidu je hodnota 1,12, která odpovídá dobrému toku prášku, zde se tedy sypnost opět zhoršila. Může to být způsobeno překročením optimální koncentrace kluzné látky, jak ve své práci publikovali Zhou et al.¹⁹¹

Kluzné látky u hydrogenfosforečnanu vápenatého zlepšují jeho sypnost. U Syloidu i u stearanu hořečnatého se sypnost zvyšuje s rostoucí koncentrací kluzné látky ve směsi. U stearanu hořečnatého můžeme sledovat větší rozdíl mezi koncentracemi 0,5 % a 1 % než je tomu u Syloidu. Vyšší hodnota u 1% koncentrace se zaznamenala u stearanu hořečnatého. Hodnoty Hausnerova poměru u samotného plniva i jednotlivých směsí se pohybují v rozmezí 1,14 – 1,16 (viz tabulka č. 4.3). Není zde tedy patrný výrazný vliv kluzné látky. Všechny hodnoty odpovídají podle Českého lékopisu dobrému toku prášku. K podobným závěrům dospěli také Muñoz-Ruiz et al., kteří porovnávali různé typy fosforečnanu vápenatého a sledovali vliv kluzných látek na sypnost a lisovatelnost jednotlivých materiálů.¹⁹² Zjistili, že Hausnerův poměr se po přidání stearanu hořečnatého k plnivu změnil jen velmi málo, zatímco sypnost se s přidáním kluzné látky zlepšila výrazněji.

6.4. Hodnocení rentgenové difrakce

Rentgenová difrakce se měřila u samotných plniv, tablet vylisovaných z těchto plniv lisovací silou 10 kN a drti těchto tablet. Difraktogramy pro jednotlivá plniva, tablety

a drti jsou uvedeny na obr. č. 5.7, 5.8 a 5.9. Výsledky rentgenové difrakce se konzultovaly s Ing. Tomášem Chvojkou Ph.D. (Zentiva Group, a.s.). U žádného z plniv se nezjistily fázové změny během lisovacího procesu. Mikrokrystalická celulóza je amorfní a ke krystalizaci zde nedocházelo. Laktosa je krystalická stabilní látka. Jedná se o monohydrát a nebyla zde pozorována bezvodá forma. Hydrogenfosforečnan vápenatý je také krystalická látka. Jedná se o dihydrát a ani v tomto případě nedochází k fázovému přechodu mezi dihydrátem a bezvodou formou. Podobné difraktogramy pro samotné suroviny jsou uváděny také v literatuře.^{193,194,195,196} Rozdíly v difraktogramech jsou pouze u krystalických látek (laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého) a souvisí s preferenční orientací a kvalitou krystalů ve vzorku. Jedná se především o rozdíly mezi difraktogramy z tablety a drti z tablet.

6.5. Hodnocení záznamu síla-dráha

U záznamu síla-dráha byly hodnoceny energie předlisování E1, plastická energie E2, elastická energie E3, celková energie lisovacího procesu E_{max} a rozložení jednotlivých energií, plasticita PI a radiální pevnost tablet RP. Statistická významnost u všech sledovaných parametrů je na hladině významnosti $p = 0,05$. U rozdílů, kde byl zjištěn statistický význam, jsou hodnoty uvedeny v závorce, u těch, které nejsou významné, byla hodnota vyšší než 0,05 a uvedena není.

6.5.1. Vliv kluzných látek na parametr E1

Parametr E1 vyjadřuje energii předlisování, která se v průběhu lisovacího procesu spotřebuje na tření mezi částicemi a stěnami matrice a tření mezi částicemi navzájem a na jejich přeuspořádání.

Hodnoty parametru E1 pro jednotlivá plniva a směsi jsou uvedeny v tabulkách č. 4.4 – 4.6 a grafech č. 4.1, 4.2, 4.14, 4.15, 4.27, 4.28.

U samotných plniv se nejvyšší hodnoty parametru E1 zjistily u mikrokrystalické celulózy, v závislosti na lisovací síle se pohybují v rozmezí 7,818 J – 34,987 J, nižší

hodnoty má hydrogenfosforečnan vápenatý 4,294 J – 16,457 J a nejnižší hodnoty se naměřily u laktosy 2,673 J – 12,039 J (viz tabulky č. 4.4 – 4.6).

Energie E1 související s přeuspořádáním a třením částic souvisí s faktory, které tření a přeuspořádání částic ovlivňují, tj. s velikostí, tvarem a povrchem částic. Čím nepravidelnější nebo hranatější částice jsou, tím je jejich tření větší. Přidáním optimální koncentrace kluzné látky pak můžeme tření částic výrazně snížit.^{197, 189} Použitá plniva mají podobnou velikost částic, proto na energii E1 bude v tomto případě mít vliv především jejich tvar a povrch.

Mikrokrytalická celulóza má částice, které mají na povrchu velké množství nerovností (viz obrázek č. 5.2), tyto nerovnosti zabraňují plynulejšímu pohybu částic, jejich tření se zvyšuje a tím i energie potřebná na přeuspořádání. Mikrokrytalická celulóza má ze tří použitých plniv také nejhorší sypnost (viz tabulka č. 4.3). Částice laktosy jsou naopak pravidelné a bez povrchových nerovností a energie E1 je zde v porovnání s mikrokrytalickou celulosou přibližně třetinová.

S přidáním Syloidu i stearanu hořečnatého dochází u mikrokrytalické celulosy k poklesu energie E1 v obou koncentracích u všech použitých lisovacích sil. U stearanu hořečnatého klesá energie E1 s rostoucí koncentrací kluzné látky ($p = 0,0001$ u obou koncentrací; výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.1). U Syloidu je pokles méně výrazný než u stearanu hořečnatého ($p = 0,0001$ u obou koncentrací; výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.2). Rozdíl mezi 0,5% a 1% koncentrací je zde závislý na použité lisovací síle, ale není statisticky významný. Směrodatné odchylky u těchto výsledků byly navíc větší než u většiny ostatních měření.

U laktosy ve směsi se stearanem hořečnatým dochází také k poklesu energie E1 u obou koncentrací a všech použitých lisovacích sil ($p = 0,0001$). K nepatrně většímu poklesu došlo u koncentrace 0,5 %, ale mezi 0,5 % a 1 % kluzné látky nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl (výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.14). Částice laktosy mají ve srovnání s mikrokrytalickou celulosou a hydrogenfosforečnanem vápenatým hladší povrch (viz obr. č. 5.1, 5.4), kluzná látka v tomto případě nevyplňuje nerovnosti na povrchu částic. K vytvoření vrstvy, která snižuje tření a tím i energii E1 by tedy měla stačit nižší koncentrace kluzné látky. Ke snížení tření a zlepšení sypnosti s přidáním stearanu hořečnatého došlo také u směsi laktosy a mikrokrytalické celulosy ve studii Faqiha et al.¹⁹⁸ U laktosy ve směsi se Syloidem nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi

jednotlivými koncentracemi (výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.15). Pouze u lisovací síly 15 kN je významný rozdíl mezi samotnou laktosou a 0,5% koncentrací Syloidu ($p = 0,0176$) a mezi 0,5 % a 1 % ($p = 0,0074$). Mírné zvýšení hodnot u 1 % může být způsobeno překročením optimální koncentrace kluzné látky.

Stearan hořečnatý snižuje energii E1 také u hydrogenfosforečnanu vápenatého v obou koncentracích u všech použitých lisovacích sil ($p = 0,0001 - 0,0084$; výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.27). Nižší hodnoty se zjistily u koncentrace 1 %. Koncentrace 0,5 % není tedy v tomto případě pro snížení tření dostačující. Částice hydrogenfosforečnanu mají na povrchu větší množství nerovností (viz obr. č. 5.3) a pro jejich vyplnění je potřebné větší množství kluzné látky než je tomu například u laktosy. U směsí se Syloidem nebyl u poloviny vzorků zjištěn statisticky významný rozdíl mezi samotným plnivem a směsí s kluznou látkou. V ostatních případech je ovlivnění E1 závislé na koncentraci Syloidu a lisovací síle. U koncentrace 0,5 % dochází převážně k mírnému zvýšení E1 (5 kN $p = 0,0031$), naopak u 1 % se hodnoty nepatrně snížily (5 kN $p = 0,0006$, 15 kN $p = 0,0288$; tabulka č. 4.6). Výsledky pro 10 kN jsou uvedeny v grafu č. 4.28.

S rostoucí lisovací silou se hodnoty parametru E1 u všech plniv a jejich směsí s kluznými látkami zvyšují. Výraznější vliv na tuto energii má u všech plniv stearan hořečnatý. Jeho schopnost snížit tření a napomoci tak přeuspořádávání částic je vyšší než u Syloidu. Koncentrace je ale závislá na typu použitého plniva. Jedná se o látku, která na povrchu částic vytváří tenkou vrstvu a vyplňuje případné nerovnosti, čímž se sníží tření a dochází k poklesu E1. K podobným závěrům dospěli také autoři jiných studií.^{190,199,200} Syloid je hydrofilní kluzná látka a efekt na snížení tření u něho není tak výrazný. V některých případech u něj došlo také ke zvýšení energie E1. Jedná se ale o novou pomocnou látku a konkrétní závěry si vyžádají další experimenty.

6.5.2. Vliv kluzných látek na parametr E2

Parametr E2 vyjadřuje energii spotřebovanou během lisovacího procesu na vytvoření kompaktního výlisku. Jedná se o energii, která po vylisování zůstane v tabletě a je využita pro tvorbu vazeb mezi částicemi.

Hodnoty parametru E2 pro jednotlivá plniva a směsi jsou uvedeny v tabulkách č. 4.4. – 4.6. a grafech č. 4.3, 4.4, 4.16, 4.17, 4.29, 4.30.

Při porovnání jednotlivých plniv se zjistilo, že nejvyšší hodnoty parametru E2 má mikrokrystalická celulóza, v závislosti na lisovací síle se hodnoty pohybují od 5,742 J do 13,011 J, dále potom laktosa s hodnotami od 2,005 J do 5,536 J a nejnižší hodnoty byly naměřeny u hydrogenfosforečnanu vápenatého a to od 1,855 J do 4,401 J (viz tabulky 4.4 – 4.6). Je to nejspíše způsobeno charakterem částic a jejich schopností deformace a tvorby vazeb. Částice mikrokrystalické celulózy podléhají především plastické deformaci, zatímco u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého během lisování částice fragmentují. Můžeme je tedy považovat za křehké materiály.^{201,202, 203} V průběhu lisování vznikají mezi částicemi různé interakce. U celulózy mohou vznikat vazby typu vodíkových můstků a také další slabé vazebné interakce nebo mechanické zahákování nepravidelných částic.^{204,205,206, 207} Energie uložená v tabletě je díky tomu vyšší. U laktosy nebo hydrogenfosforečnanu vápenatého vznikají především slabé vazebné interakce typu van der Waalsových sil²⁰⁸, ty mají nižší energii a celková energie uložená v tabletě je tak menší. Rozdíly mezi E2 u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého jsou velmi malé. O málo vyšší hodnoty E2 u laktosy mohou být způsobeny možnostmi tvorby vodíkových vazeb, jak dokládá i práce Carcabala et al.²⁰⁹

Hodnoty parametru E2 u mikrokrystalické celulózy ve směsi se stearem hořečnatým klesly v porovnání se samotným plnivem u obou koncentrací kluzné látky. K výraznějšímu poklesu došlo u 1% koncentrace stearanu hořečnatého ($p = 0,0001$, výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.3). Snížení energie E2 s rostoucí koncentrací kluzné látky u mikrokrystalické celulózy nebo ethylcelulózy se zjistilo také ve studiích Rashida et al.⁴³ nebo Katikaneniho et al.²¹⁰ U směsí obsahujících jako kluznou látku Syloid došlo u obou koncentrací ke zvýšení parametru E2 oproti plnivu bez kluzné látky ($p = 0,0001$), ale výjimku tvoří síla 5 kN a koncentrace 1 %, kde je hodnota nižší ($p = 0,0005$; viz tabulka č. 4.4, výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.4).

Také u laktosy dochází ke změnám E2 vlivem kluzných látek. U obou kluzných látek dochází k poklesu parametru v obou použitých koncentracích ($p = 0,0001 - 0,0181$; viz tabulka č. 4.5). Při porovnání koncentrací 0,5 % a 1 % byly u obou sledovaných kluzných látek nižší hodnoty zjištěny u 1 % (výsledky pro 10 kN viz grafy č. 4.16 a 4.17), u Syloidu jsou rozdíly mezi těmito koncentracemi menší. Zvýšení koncentrace kluzných látek tedy způsobilo snížení parametru E2 a tím také snížení množství energie využitelné

pro tvorbu vazeb. V porovnání se stearanem hořečnatým jsou hodnoty E2 u Syloidu vyšší.

U hydrogenfosforečnanu vápenatého dochází také ve většině případů ke snížení hodnot parametru E2 v porovnání se samotným plnivem ($p = 0,0001 - 0,0158$, u 0,5 % stearanu hořečnatého při 5 kN významný rozdíl není, hodnoty jsou téměř shodné jako u samotného plniva; výsledky pro 10 kN viz grafy č. 4.29 a 4.30). Výjimkou je 0,5 % Syloidu při lisovací síle 5 kN, kdy došlo k mírnému zvýšení hodnoty parametru E2. Nižší hodnoty se u obou kluzných látek zjistily pro koncentraci 1 %. To může být způsobeno charakterem částic hydrogenfosforečnanu vápenatého, které během lisování fragmentují a vytváří se zde nové mezipovrchy.²¹¹ Při vyšší koncentraci kluzné látky se na tyto mezipovrchy dostane více kluzné látky a snižuje se tak pravděpodobnost tvorby vazeb.

Energie E2, která se během lisování spotřebuje na vytvoření kompaktního výlisku, je ovlivněna typem i koncentrací kluzné látky a také lisovací silou. S rostoucí lisovací silou obecně tato energie roste. Stearan hořečnatý snižuje velikost této energie s rostoucí koncentrací ve směsi a toto snížení je výraznější než u Syloidu. Ovlivňuje tuto energii tedy výrazněji, ale negativně. U Syloidu není pokles tak výrazný a v některých případech může dojít i ke zvýšení hodnot E2. Při jeho použití by tak mohlo vznikat více vazeb mezi částicemi, což může přispívat k vyšší soudržnosti a pevnosti tablet.

6.5.3. Vliv kluzných látek na parametr E3

Parametr E3 vyjadřuje energii uvolněnou z tablety po ukončení lisovacího procesu, tedy během elastické deformace. Můžeme ji označit jako elastickou energii.

Hodnoty parametru E3 pro jednotlivá plniva a směsi jsou uvedeny v tabulkách č. 4.4. – 4.6. a grafech č. 4.5, 4.6, 4.18, 4.19, 4.31 a 4.32.

Nejvyšší hodnoty parametru E3, tedy elastické energie uvolněné z tablety po dolisování, má u námi sledovaných vzorků mikrokrytalická celuloza, v závislosti na lisovacím tlaku jsou hodnoty 0,668 J – 3,964 J, dále pak laktosa s hodnotami 0,585 J – 3,873 J a jen o málo nižší hodnoty se naměřily pro hydrogenfosforečnan vápenatý a to 0,532 J – 3,892 J (viz tabulky č. 4.4 – 4.6). Částice mikrokrytalická celulosy jsou schopny podléhat elastické deformaci snadněji než částice ostatních použitých

plniv. Po dolisování se potom elastická energie může uvolnit. Vyšší elasticita mikrokrystalické celulosy ve srovnání s laktosou a hydrogenfosforečnanem vápenatým se také zjistila ve studii Busigniese et al., zabývající se vlivem elasticity farmaceutických materiálů na pevnost dvouvrstevných tablet.²¹²

Při porovnání vzorků laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého se v našem případě zjistily pouze malé rozdíly v hodnotách energie E3. Ke stejnému závěru dospěli také autoři studie zabývající se deformací farmaceutických pomocných látek.²¹³ Laktosa a hydrogenfosforečnan mají částice, které snáze podléhají plastické deformaci nebo během lisování fragmentují. Množství uložené elastické energie, která by se po dolisování mohla uvolnit je tak celkově nižší. Různé studie uvádějí, že relaxace tablet je obvykle považována za citlivou rovnováhu mezi nahromaděnou elastickou energií v tabletě a silou vazeb mezi částicemi.^{214, 215, 216} Uvolněná elastická energie může mít za následek oslabení vazeb mezi částicemi. Toto oslabení může mít potom negativní vliv na pevnost tablet a spolu s dalšími faktory, jako je například rychlost lisování, velikost lisovací síly nebo neschopnost uvolnit nahromaděnou energii může způsobovat víčkování tablet.

U mikrokrystalické celulosy se po přidání stearanu hořečnatého nezjistil statisticky významný rozdíl mezi směsí s kluznou látkou a samotným plnivem, s výjimkou lisovací síly 15 kN (0,5 % p = 0,0001, 1 % p = 0,0096). Vliv stearanu hořečnatého je také závislý na použité lisovací síle. Obecně s rostoucí silou rostou hodnoty parametru E3, ale zvyšují se také rozdíly mezi samotným plnivem a směsmi s kluznou látkou. Pro 5 kN jsou hodnoty téměř shodné, u 10 kN došlo k mírnému poklesu hodnot E3 (viz graf č. 4.5) a u 15 kN se hodnoty E3 zvýšily. Rozdíly mezi 0,5 % a 1 % jsou malé. U směsí se Syloidem jsou rozdíly vyšší a statisticky významné (p = 0,0001 pro obě koncentrace a všechny lisovací síly). U všech lisovacích sil došlo k poklesu energie E3 oproti samotnému plnivu. Při lisovací síle 5 kN jsou hodnoty pro 0,5 % a 1 % téměř shodné, u 10 kN se vyšší hodnota zjistila pro 1 % Syloidu (viz graf č. 4.6) a u 15 kN je hodnota vyšší pro 0,5 % Syloidu. Parametr E3 u laktosy je ovlivněn především typem kluzné látky a použitou lisovací silou. Při 5 kN dochází k poklesu hodnot u stearanu hořečnatého i u Syloidu ale není zde významný rozdíl mezi 0,5% a 1% koncentrací. U síly 10 kN dochází u směsí se stearem hořečnatým k mírnému zvýšení hodnot, ale není zde významný rozdíl; Syloid při této lisovací síle hodnoty E3 snižuje (p = 0,0001), ale i zde je rozdíl mezi 0,5 % a 1 % minimální

(viz grafy č. 4.18 a 4.19). U 15 kN dochází u stearanu hořečnatého ke zvýšení hodnot E3 a vyšší hodnota se zjistila u 1 %. Syloid zde energii opět snižuje. K výraznějšímu snížení došlo po přidání 1 % kluzné látky.

U hydrogenfosforečnanu vápenatého dochází ke zvýšení hodnot parametru E3 s přidáním stearanu hořečnatého v obou koncentracích v porovnání se samotným plnivem ($p = 0,0003 - 0,0408$ s výjimkou 1 % u lisovací síly 15 kN; výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.31). Rozdíly mezi koncentracemi nejsou příliš velké, ale vyšší hodnoty se zjistily u 0,5% koncentrace, pouze u lisovací síly 5 kN byla hodnota nepatrně vyšší u 1 %. U směsi se Syloidem můžeme sledovat nepatrný pokles parametru E3 v porovnání se samotným plnivem. Významný rozdíl se zjistil pouze pro lisovací síly 5 kN a 15 kN u koncentrace 0,5 % a 5 kN a 10 kN u koncentrace 1 % ($p = 0,0036 - 0,0380$; výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.32). Mezi 0,5 % a 1 % významný rozdíl není. S rostoucí lisovací silou dochází obecně ke zvýšení hodnot a také se zvyšují rozdíly mezi jednotlivými kluznými látkami.

Parametr E3 vyjadřuje elastickou energii uvolněnou po dolisování tablety. Může zde ale docházet k přerušení vzniklých interakcí mezi částicemi, což může mít negativní vliv na výslednou pevnost tablet. Z tohoto hlediska by měla být energie E3 nízká. K výraznějšímu snížení došlo u všech použitých plniv ve směsi se Syloidem. Jeho použití se tedy v tomto případě zdá výhodnější než použití stearanu hořečnatého, kde se v mnoha případech energie E3 zvýšila.

6.5.4. Vliv kluzných látek na plasticitu PI a radiální pevnost RP

Plasticita PI je vypočítaná hodnota, která v podstatě představuje podíl energie E2 k součtu elastické a plastické energie, tedy $E2 + E3$. Počítá se podle rovnice č. 6. a udává se v procentech. Radiální pevnost tablet RP se vypočítala z drtící síly a rozměrů tablety podle rovnice č. 26. Jednotkou jsou MPa. Hodnoty plasticity a radiální pevnosti jsou uvedeny v tabulkách č. 4.7. – 4.9. a grafech č. 4.7. – 4.10., 4.20. – 4.23. a 4.33. – 4.36.

Nejvyšší hodnoty plasticity PI se naměřily u mikrokrytalické celulosy. V závislosti na lisovacím tlaku se hodnoty pohybují od 89,577 % - 76,652 %. Nižší hodnoty má laktosa a to 77,410 % - 58,841 % a podobné hodnoty jsou u hydrogenfosforečnanu vápenatého

a to 77,702 % - 53,074 % (viz tabulky č. 4.7 – 4.9). S rostoucí lisovací silou tedy plasticita klesá. Částice mikrokrytalické celulosy mají dobrou schopnost elastické i plastické deformace. Laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý mají částice, které snáze podléhají fragmentaci a vytváří převážně vazby typu van der Waalsových sil. Plasticita je u těchto plniv nižší. Výrazněji se projevuje způsob deformace u hydrogenfosforečnanu vápenatého, který je považován za křehkou látku.

Pevnost tablet klesá v pořadí mikrokrytalická celuloza (1,245 MPa – 5,062 MPa v závislosti na lisovacím tlaku), hydrogenfosforečnan vápenatý (0,348 MPa – 1,205 MPa) a laktosa (0,210 MPa – 0,683 MPa), viz tabulky č. 4.7 – 4.9. V literatuře se uvádí, že pevnost tablet je spojena s počtem kontaktů mezi částicemi, s velikostí částic a jejich specifickým povrchem.²¹⁷ Tablety lisované z malých částic s velkým specifickým povrchem by měly mít vyšší pevnost. Z námi použitých plniv má nejmenší specifický povrch laktosa (viz tabulka č. 4.2.) a zjistila se u ní také nejnižší pevnost tablet. Hydrogenfosforečnan vápenatý má z použitých plniv nejvyšší specifický povrch. Pevnost tablet je u tohoto plniva vyšší než u laktosy ale nižší než u mikrokrytalické celulosy. Vysoký specifický povrch a zároveň nižší pevnost tablet v porovnání s mikrokrytalickou celulosou může být vysvětlena tím, že jeho částice jsou vázány především slabými van der Waalsovými silami, během lisování také dochází k jejich fragmentaci, čímž se zvětšuje specifický povrch.²¹⁸ Nejvyšší pevnost z námi zkoumaných vzorků má mikrokrytalická celuloza. Vysoká pevnost může být dána nejen specifickým povrchem, ale také schopností tvořit vodíkové vazby. Podle některých autorů se na pevnosti tablet z mikrokrytalické celulosy mohou podílet také vazby typu mechanického zahákování.^{204, 205}

U mikrokrytalické celulosy dochází s přidáním stearanu hořečnatého k poklesu plasticity v porovnání se samotnou celulosou u obou koncentrací (výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.7). Nižší hodnoty se u všech lisovacích sil zjistily u koncentrace 1 % ($p = 0,0001 - 0,0201$ pro rozdíly mezi 0,5 % a 1 %). Hodnota zde klesla o 0,78 % - 1,91 %. Naopak s přidáním Syloidu došlo ke zvýšení plasticity ($p = 0,0001$; výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.8), ale rozdíly mezi 0,5 % a 1 % nejsou statisticky významné. Zvýšení u směsí se Syloidem se pohybuje v rozmezí 0,78 % - 1,71 % v rámci obou koncentrací. Radiální pevnost RP klesá s přidáním kluzné látky k plnivu a to v případě obou kluzných látek v obou koncentracích u všech lisovacích sil ($p = 0,0001$;

výsledky pro 10 kN viz grafy č. 4.9 a 4.10). U Syloidu je ale pokles pevnosti v porovnání se stearanem hořečnatým menší.

U směsí laktosy a stearanu hořečnatého dochází k poklesu plasticity s rostoucí koncentrací ($p = 0,0001 - 0,0006$). Rozdíl se v rámci použitých lisovacích sil pohybuje v rozmezí 0,58 % - 3,01 % u koncentrace 0,5 % a 1,05 % - 4,59 % u koncentrace 1 % stearanu hořečnatého. U směsí se Syloidem jsou hodnoty plasticity závislé na použité lisovací síle. U 5 kN můžeme pozorovat zvýšení plasticity přibližně o 2 % oproti samotné laktose ($p = 0,0001$), u 10 kN nejsou rozdíly statisticky významné, ale u koncentrace 0,5 % se hodnota zvýšila a u 1 % je plasticita nižší (viz grafy č. 4.21 a 4.22). U 15 kN došlo k poklesu hodnot PI ($p = 0,0001$) přibližně o 0,66 %. Radiální pevnost u tablet ze směsí laktosy a kluzné látky u lisovací síly 5 kN nebylo možné pomocí použitého zařízení změřit. Předpokládáme, že kluzné látky snížily pevnost natolik, že ji přístroj nebyl schopen detekovat. U ostatních lisovacích sil došlo u stearanu hořečnatého k poklesu pevnosti s jeho rostoucí koncentrací ve směsi ($p = 0,0001 - 0,0003$; graf č. 4.22). Při použití Syloidu nedochází k výraznému ovlivnění pevnosti tablet. Hodnoty jsou téměř shodné jako u plniva bez kluzné látky. U lisovací síly 10 kN můžeme přesto pozorovat mírný pokles pevnosti (viz graf č. 4.23), zatímco u síly 15 kN pevnost nepatrně vzrostla.

Plasticita u směsí hydrogenfosforečnanu vápenatého se stearanem hořečnatým klesla v porovnání se samotným plnivem u obou koncentrací a všech lisovacích sil ($p = 0,0001 - 0,0030$). Nižší hodnoty se zaznamenaly u 1 % stearanu hořečnatého, kde došlo v rámci jednotlivých lisovacích sil k poklesu o 1,06 % - 2,05 % (výsledky pro 10 kN viz graf č. 4.33, tabulka č. 4.9). U směsí se Syloidem se nezjistil statisticky významný rozdíl v porovnání se samotným plnivem u 0,5% koncentrace a lisovací síly 10 kN a 1% koncentrace a lisovací síly 5 kN. V ostatních případech je velikost PI závislá na použité lisovací síle. U 5 kN se plasticita mírně zvýšila u 0,5 % Syloidu ($p = 0,0001$), u 10 kN a koncentrace 1% došlo k mírnému poklesu ($p = 0,0005$; viz graf č. 4.34) a u 15 kN došlo opět k poklesu hodnot ($p = 0,0001$ a $0,0015$) u obou koncentrací. Radiální pevnost tablet ze směsí se stearanem hořečnatým klesla u obou koncentrací při všech lisovacích silách. U 5 kN ale pokles není statisticky významný. U 10 kN a 15 kN je pokles větší ($p = 0,0001 - 0,0209$) a nižší hodnota je vždy pro 1% koncentraci stearanu hořečnatého. S přidáním

Syloidu k plnivu došlo k poklesu pevnosti tablet u obou koncentrací a všech lisovacích sil ($p = 0,0001 - 0,0013$). Pokles je výraznější než u stearanu hořečnatého.

Obě kluzné látky ovlivňují plasticitu materiálu. Vliv je ale také závislý na typu použitého plniva a lisovací síle. Zatímco u stearanu hořečnatého došlo ke snížení plasticity ve všech případech, Syloid zvýšil plasticitu mikrokrytalické celulosy, u laktosy došlo jak ke snížení, tak ke zvýšení v závislosti na koncentraci a lisovací síle a u hydrogenfosforečnanu došlo u 5 kN ke zvýšení plasticity a u ostatních sil k poklesu. Pokles je ale menší než u stearanu hořečnatého. Lze tak říci, že na plasticitu PI má Syloid převážně pozitivní nebo méně negativní vliv než stearan hořečnatý. S přidáním kluzné látky k plnivu došlo ve většině případů k poklesu pevnosti tablet. U směsí s kluznou látkou vznikají interakce mezi částicemi plniva a částicemi kluzné látky, které jsou slabší než vzájemné interakce mezi částicemi plniva. To vede ke snížení pevnosti tablet.²¹⁹ Pokles pevnosti může být také způsoben blokováním vazebných interakcí mezi částicemi celulosy. Zjistilo se také, že čím menší částice plnivo má, tím je méně citlivé na přidání kluzné látky. Almaya a Aburub také uvádějí, že pevnost tablet z hydrogenfosforečnanu vápenatého je nezávislá na přidání kluzné látky (stearanu hořečnatého), protože dochází k fragmentaci a pokud je na povrchu částic vytvořena vrstva kluzné látky, dojde k jejímu porušení, což snižuje citlivost tohoto plniva vůči kluzné látce.^{178,220} Laktosa je v různých studiích popisována jako fragmentující až mírně plastický materiál.^{221, 222} Mechanická pevnost je u tohoto typu látky ovlivněna rozsahem vodíkových vazeb. Přidaná kluzná látka napomáhá zhutňování materiálu, zvyšuje se tak počet kontaktů mezi částicemi a to má za následek vyšší pevnost tablet.^{223,220} Zvýšení pevnosti tablet vlivem Syloidu se také zjistilo při zkoumání vlivu této kluzné látky na lisovatelnost směsi laktosy a celulosy.⁵⁴

6.5.5. Vliv kluzných látek na celkovou energii lisovacího procesu E_{max} a rozložení jednotlivých energií

Energie E_{max} je celková energie lisovacího procesu, tedy součet $E_1 + E_2 + E_3$, Udává se v joulech [J]. Hodnoty energií E_{max} jsou uvedeny v tabulce č. 4.10. V grafech č.

4.11. – 4.13., 4.24. – 4.26. a 4.37. – 4.39. jsou uvedeny poměry jednotlivých energií záznamu síla-dráha.

Nejvyšší hodnoty celkové energie se zjistily u mikrokrytalické celulosy, v závislosti na lisovacím tlaku se pohybují v rozmezí 14,229 J – 51,960 J, dále u hydrogenfosforečnanu vápenatého kde jsou hodnoty od 6,683 J – 24,750 J a nejnižší jsou u laktosy a to 5,263 J – 21,448 J (viz tabulka č. 4.10). U všech plniv roste celková energie s rostoucí lisovací silou. Největší podíl vždy zaujímá energie předlisování E1, menší podíl má energie E2, která zůstává v tabletě a nejnižší podíl má elastická energie E3. Procentuální zastoupení se ale liší u jednotlivých plniv v závislosti na lisovací síle. S rostoucí lisovací silou se zvyšuje podíl E1 a E3 a klesá podíl E2 (viz tabulka č 4.11). Vyšší celková energie u mikrokrytalické celulosy je pravděpodobně způsobena jejími vlastnostmi. Částice mají na povrchu nerovnosti, které ovlivňují především přeuspořádání částic a tím i energii E1. Ta je díky tomu vyšší. Jelikož je mikrokrytalická celulosa považována za spíše plastický materiál, větší množství energie také zůstává v tabletě po vylisování a vyšší je tak i energie E2. V porovnání s ostatními plnivy má ale celulosa nižší procentuální zastoupení elastické energie. Díky tomu, že částice jsou schopny dobře se deformovat plasticky, elastická energie je nižší.

U laktosy je celková energie lisování nejnižší. Díky pravidelnosti krystalů a jejich hladkému povrchu dochází k lepšímu přeuspořádání během fáze předlisování. Energie E1 je proto v porovnání s ostatními plnivy nižší. Jedná se o méně plastický materiál, než je mikrokrytalická celulosa. Částice během lisování fragmentují a nejsou schopny zachovat v tabletě tak velké množství energie. E2 je tedy nižší než u celulosy. V porovnání s hydrogenfosforečnanem je ale vyšší. To by naznačovalo, že laktosa je více plasticky deformovatelný materiál než hydrogenfosforečnan. Procentuální podíl elastické energie E3 je u laktosy nejvyšší v porovnání s ostatními plnivy. Také Busignies et al. zjistili, že u laktosy je podíl elastické energie vyšší než 10 %.²²⁴

U hydrogenfosforečnanu je procentuální zastoupení energie E1 nejvyšší ze všech použitých plniv. Hydrogenfosforečnan má částice s povrchovými nerovnostmi, které zvyšují energii tření a přeuspořádání částic. Dochází zde k výraznějšímu ovlivnění v rámci celkové energie, než je tomu u celulosy. Hydrogenfosforečnan vápenatý má ze všech použitých plniv nejnižší procentuální zastoupení energie E2. To může být způsobeno právě fragmentací částic, která zřejmě probíhá ve větší míře než

u laktosy. Dodaná energie se nejvíce spotřebuje na tření a jen menší část zůstává v tabletě, nebo může docházet k přeměně energie například na teplo. Podíl elastické energie E3 se v tomto případě nachází mezi mikrokrystalickou celulosou a laktosou.

U mikrokrystalické celulosy dochází ve směsi se stearem hořečnatým k poklesu celkové energie s rostoucí koncentrací kluzné látky ($p = 0,0001$, viz grafy č. 4.11 – 4.13). U 5 kN klesla celková energie o 1,112 J (0,5 %) a 1,765 J (1 %), u 10 kN je to o 2,756 J (0,5 %) a 3,863 J (1 %) a u 15 kN je pokles 3,261 J (0,5 %) a 6,511 J (1 %) vždy v porovnání se samotným plnivem. U směsi se Syloidem došlo také u obou použitých koncentrací k poklesu celkové energie ($p = 0,0001$). Pokles je nižší než u stearamu hořečnatého. Mezi koncentracemi 0,5 % a 1 % není statisticky významný rozdíl. U 5 kN je pokles 0,911 J (0,5 %) a 0,829 J (1 %), u 10 kN je to 2,274 J (0,5 %) a 1,809 J (1 %) a u 15 kN je to 1,731 J (0,5 %) a 2,047 J (1 %) v porovnání se samotným plnivem. U směsi se Syloidem je také v porovnání se stearem hořečnatým mírně vyšší zastoupení E2 na úkor E1 a E3 (viz tabulka č. 4.11).

U laktosy ve směsi se stearem hořečnatým došlo k poklesu celkové energie v obou koncentracích ($p = 0,0001$; viz grafy 4.24 – 4.26). Není zde ale významný rozdíl mezi 0,5% a 1% koncentrací. U lisovací síly 5 kN je pokles 0,978 J (0,5 %) a 0,931 J (1 %), u 10 kN je to 2,147 J (0,5 %) a 2,100 J (1 %) a u 15 kN je pokles 3,188 J (0,5 %) a 2,967 J (1 %) v porovnání se samotnou laktosou. Pokles celkové energie u tablet se Syloidem je v porovnání se samotnou laktosou malý, ve většině případů zde není významný rozdíl. U lisovací síly 5 kN je to 0,152 J (0,5 %) a 0,007 J (1 %), u 10 kN je pokles 0,174 J (0,5 %) a 0,104 J (1 %), u 15 kN je to 1,018 J (0,5 %) a 0,338 J (1 %). U směsi se Syloidem je v porovnání se stearem hořečnatým nižší zastoupení E2 a E3, zatímco podíl E1 v celkové energii je vyšší (viz tabulka č. 4.11).

Hydrogenfosforečnan vápenatý ve směsi se stearem hořečnatým má celkovou energii nižší. Hodnoty klesají s rostoucí koncentrací kluzné látky ve směsi ($p = 0,0001 - 0,0149$; viz grafy 4.37 – 4.39). U lisovací síly 5 kN je pokles 0,191 J (0,5 %) a 0,381 J (1 %), u 10 kN je to 0,751 J (0,5 %) a 1,151 J (1 %) a u 15 kN je pokles 0,777 J (0,5 %) a 1,542 J (1 %) v porovnání se samotným plnivem. U tablet s obsahem Syloidu došlo u koncentrace 0,5 % u lisovacích sil 5 kN a 10 kN k mírnému zvýšení celkové energie o 0,250 J a 0,158 J. U ostatních směsí a lisovacích sil se celková energie snížila o 0,340 J – 0,624 J. U směsi se Syloidem je vliv na poměr jednotlivých energií více závislý na lisovací

síle a koncentraci. U lisovací síly 5kN a koncentrace 0,5 % došlo k mírnému zvýšení podílu E1 a E2 a snížení E3. U 10 kN a koncentrace 0,5 % se zvýšil podíl E1 a klesl podíl E2 a E3 a u 15 kN se zvýšil podíl E1, E3 a snížil podíl E2. U 15 kN se také u obou kluzných látek téměř vyrovnalo zastoupení E2 a E3. Podíl E1 zůstává nejvyšší.

K výraznějšímu snížení celkové energie E_{\max} došlo u všech použitých plniv ve směsi se stearanem hořečnatým. Syloid tuto energii ovlivňuje méně výrazně. Ke snížení dochází pravděpodobně díky tomu, že kluzné látky jsou schopny ovlivnit jak přeuspořádávání částic (snížení tření), tak i tvorbu interakcí mezi částicemi. Tvorba interakcí může mít potom vliv na schopnost uvolnění elastické energie po ukončení působení lisovací síly.

6.6. Hodnocení testu stresové relaxace

U testu stresové relaxace se hodnotily parametry A1, A2, A3, které vyjadřují vzájemné působení částic v různé fázi deformace a parametry P1, P2, P3, které vyjadřují plasticitu materiálu. Dále se hodnotila radiální pevnost tablet RP_{SR} . Parametry T1, T2 a T3 uvedeny v tabulkách č. 4.13, 4.16 a 4.19. byly použity pro výpočet parametrů plasticity P. Statistický význam u parametrů testu stresové relaxace je na hladině významnosti $p = 0,05$. U statisticky významných rozdílů jsou hodnoty uvedeny v závorce. Lisovací tlaky 37,670 MPa, 75,340 MPa a 103,009 MPa odpovídají lisovacím silám 5 kN, 10 kN a 15 kN.

6.6.1. Vliv kluzných látek na parametr A1

Parametr A1 vyjadřuje interakce mezi částicemi elasticky deformovanými a částicemi nedeformovanými. Udává se v MPa. Hodnoty parametrů A1 pro jednotlivá plniva a jejich směsi s kluznou látkou jsou uvedeny v tabulkách č. 4.12, 4.15, 4.18. Závislost parametru na typu a koncentraci kluzné látky je znázorněna v grafech č. 4.40, 4.41, 4.54, 4.55, 4.68, 4.69.

Nejvyšší hodnoty parametru A1 se zjistily u mikrokrystalické celulosy a to od 5,278 MPa do 6,937 MPa v závislosti na lisovacím tlaku, dále potom u laktosy kde jsou hodnoty 2,840 MPa – 3,974 MPa a nejnižší hodnoty má hydrogenfosforečnan vápenatý a to 0,603 MPa – 1,035 MPa (viz tabulky č. 4.12, 4.15 a 4.18). Různý vliv na parametr A1 mají kluzné látky. Shlieout et al. uvádějí, že částce polymerní mikrokrystalické celulosy jsou schopny se dobře elasticky deformovat.²²⁵ Dobrá schopnost elastické deformace může mít za následek ovlivnění dalších částic v systému a tím i vyšší hodnoty parametru A1. Laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý jsou materiály, které během lisování fragmentují²²⁶, mají nižší schopnost elastické deformace.²¹² Nejsou pravděpodobně schopny akumulovat větší množství elastické energie, která by následně mohla ovlivňovat další částice v systému. Proto je i parametr A1 nižší a tím i ovlivnění nedeformovaných částic.

U mikrokrystalické celulosy dochází s přidáním stearanu hořečnatého u prvních dvou lisovacích tlaků ke zvýšení parametru A1 u obou koncentrací v porovnání se samotnou celulosou, ale významný rozdíl je pouze u 0,5% koncentrace ($p = 0,0010$ a $0,0009$). U tlaku 113,009 MPa hodnoty u obou koncentrací klesly ($p = 0,0223$ a $0,0001$). Vyšší hodnoty se u všech lisovacích tlaků zjistily u 0,5% koncentrace ($p = 0,0001 - 0,0248$; výsledky pro tlak 75,34 MPa viz graf č. 4.40). U vzorků se Syloidem nebyl pro lisovací tlaky 37,67 MPa a 75,34 MPa zjištěn statisticky významný rozdíl mezi samotným plnivem a směsí s kluznou látkou. U tlaku 113,009 MPa hodnota parametru A1 klesla u koncentrace 0,5 % a vzrostla u 1 % kluzné látky ($p = 0,0039$ a $0,0389$, výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.41).

U směsi laktosy a stearanu hořečnatého je rozdíl v porovnání se samotným plnivem významný u tlaku 113,009 MPa u obou koncentrací ($p = 0,0001$) a u tlaku 37,67 MPa u koncentrace 1 % ($p = 0,0469$; výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.54). Dochází zde k poklesu hodnot parametru A1. Mezi 0,5 % a 1 % statisticky významný rozdíl není. U směsi se Syloidem došlo k poklesu hodnot u obou koncentrací a výraznější pokles se zjistil u 1 %. Mezi samotným plnivem a směsí 0,5 % Syloidu u tlaku 75,34 MPa se ale nezjistil významný rozdíl (viz graf č. 4.55), pro ostatní směsi $p = 0,0001 - 0,0410$.

U hydrogenfosforečnanu vápenatého dochází s rostoucí koncentrací stearanu hořečnatého ve většině případů ke zvýšení hodnot parametru A1 ($p = 0,0001 - 0,0456$; výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.68), výjimkou je lisovací tlak 113,009 MPa u koncentrace 0,5 %, kde se parametr v porovnání se samotným plnivem snížil. Tento pokles ale není statisticky významný. U směsi se Syloidem je významný rozdíl pouze u 1 % Syloidu a lisovacího tlaku 37,67 MPa ($p = 0,0015$), kde došlo ke zvýšení parametru A1 oproti samotnému plnivu. Výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.69.

Vliv typu kluzné látky na parametr A1 je závislý na použitém plnivu i lisovacím tlaku. U mikrokrystalické celulosy kluzné látky hodnoty parametru A1 převážně zvyšují, ale u tlaků 75,34 MPa a 113,009 MPa nelze přesněji určit, která z kluzných látek má výraznější vliv. U laktosy se výrazněji projevuje Syloid, kde došlo v porovnání se stearanem hořečnatým k výraznějšímu poklesu hodnot a u hydrogenfosforečnanu vápenatého má naopak výraznější vliv stearan hořečnatý. Syloid zde parametr A1 příliš neovlivňuje.

6.6.2. Vliv kluzných látek na parametr A2

Parametr A2 charakterizuje druhý děj, ve kterém dochází k interakci mezi částicemi elasticky deformovanými a plasticky deformovanými. Dochází zde k dotváření struktury a plastické deformace. Udává se v MPa.

Hodnoty parametru A2 jsou nejvyšší u mikrokrystalické celulosy, v závislosti na lisovacím tlaku se pohybují v rozmezí 3,092 MPa – 4,197 MPa. Nižší jsou u laktosy a to 1,754 MPa – 2,663 MPa a nejnižší má hydrogenfosforečnan vápenatý 0,426 MPa – 0,789 MPa (viz tabulky č. 4.12, 4.15 a 4.18). S rostoucím lisovacím tlakem se u všech plniv hodnoty zvyšují. Polymerní částice mikrokrystalické celulosy jsou schopny dobře se elasticky deformovat a následně tak ovlivnit další částice v systému. Částice laktosy jsou křehké a během lisovacího procesu nejsou schopny akumulovat dostatečné množství energie, kterou by mohly následně ovlivnit další částice. Během lisování fragmentují.¹⁰² V systému tak bude pravděpodobně také menší množství elasticky deformovaných částic. Stejně jako laktosa je i hydrogenfosforečnan vápenatý považován za křehký materiál, který během lisování fragmentuje a není tak schopen akumulovat a následně uvolnit větší množství elastické energie. V porovnání s laktosou je tato schopnost ještě menší.

U směsí mikrokrystalické celulosy a stearanu hořečnatého došlo u lisovacích tlaků 37,67 MPa a 75,37 MPa ke zvýšení parametru u obou koncentrací kluzné látky (viz graf č. 4.42). Vyšší hodnoty se zjistily u 0,5% koncentrace. U tlaku 113,009 MPa se parametr v porovnání se samotnou celulosou snížil, výraznější pokles je u koncentrace 1 %. Statisticky významný rozdíl se zjistil jak mezi samotným plnivem a směsí s kluznou látkou, tak i mezi koncentracemi stearanu hořečnatého 0,5 % a 1 % ($p = 0,0001 - 0,0063$). U směsí se Syloidem se parametr A2 zvýšil u všech lisovacích tlaků i u obou koncentrací ($p = 0,0001 - 0,0048$; výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.43). Vyšší hodnoty jsou u koncentrace 1 % s výjimkou lisovacího tlaku 37,67 MPa, kde je vyšší hodnota u 0,5 %.

U laktosy dochází u obou kluzných látek v obou koncentracích k poklesu parametru A2. Nižší hodnoty jsou u obou kluzných látek u koncentrace 1 %. Výraznější pokles se také ve většině případů zjistil u směsí se Syloidem ($p = 0,0001 - 0,0362$), pouze u tlaku

113,009 MPa jsou hodnoty nepatrně vyšší u stearanu hořečnatého. Výsledky pro 75,34 MPa jsou uvedeny v grafech č. 4.56 a 4.57.

U hydrogenfosforečnanu vápenatého ve směsi se stearanem hořečnatým se statisticky významný rozdíl mezi samotným plnivem a směsí s kluznou látkou zjistil u tlaku 37,67 MPa a koncentrace 0,5 % a u tlaku 113,009 MPa u obou koncentrací ($p = 0,0001 - 0,0113$). Můžeme zde pozorovat mírné snížení hodnot a nepatrně nižší hodnoty se zjistily u 0,5% koncentrace (výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.70). U směsí se Syloidem není významný rozdíl pouze u tlaku 75,34 MPa a 0,5% koncentrace, v ostatních případech $p = 0,0001 - 0,0371$. Velikost parametru je ale závislá na koncentraci a lisovacím tlaku. U koncentrace 0,5 % a tlaků 37,67 MPa a 75,34 MPa hodnota parametru A2 klesla v porovnání se samotným plnivem. V ostatních případech se parametr A2 zvýšil. Výsledky pro 75,34 MPa jsou uvedeny v grafu č. 4.71.

Vliv jednotlivých kluzných látek na parametr A2 je dán typem plniva, lisovacím tlakem a částečně také koncentrací kluzné látky. Díky těmto závislostem nelze obecně říci, která z kluzných látek má na daný parametr výraznější vliv. U mikrokrystalické celulosy dochází převážně ke zvýšení parametru, u laktosy jsou hodnoty naopak nižší a k výraznějšímu poklesu dochází u směsí se Syloidem a hydrogenfosforečnan je kluznými látkami ovlivněn pouze málo. Zvýšení či snížení elastického působení částic může mít několik důvodů. Zuurman et al. uvádí, že kluzná látka, která na povrchu částic vytváří vrstvu, snižuje přitažlivé síly mezi částicemi plniva a dochází k větší relaxaci materiálu.¹³⁷ Snížení hodnot v případě laktosy může být způsobeno tím, že elastická energie laktosy je pravděpodobně příliš slabá na to, aby překonala vrstvu kluzné látky na povrchu částic a mohla dále působit na ostatní částice. Malý vliv kluzných látek na hydrogenfosforečnan vápenatý může být dán mírou fragmentace plniva, kdy nové mezipovrchy nejsou pokryty kluznou látkou a její přítomnost ve směsi se projeví jen málo.

6.6.3. Vliv kluzných látek na parametr A3

Parametr A3 charakterizuje třetí děj, ve kterém působí elasticky deformované částice na sebe navzájem. Působící elasticita je sice malá, ale má velký dopad na plasticitu materiálu. Udává se v MPa.

Nejvyšší hodnoty parametru A3 se zjistily u mikrokrytalické celulosy. V závislosti na lisovacím tlaku se pohybují od 2,667 MPa do 4,709 MPa. U laktosy jsou hodnoty od 1,252 MPa do 2,644 MPa a u hydrogenfosforečnanu vápenatého je to 0,539 MPa – 1,018 MPa (viz tabulky č. 4.12, 4.15 a 4.18). S rostoucím lisovacím tlakem se hodnoty zvyšují. Také tento parametr má souvislost se strukturou a schopností deformace jednotlivých plniv. Podle výsledků Robertse²²⁷ nebo Pickerové²²⁸ je mikrokrytalická celuloza je považována za viskoelastický materiál, který je schopen se dobře deformovat jak elasticky tak plasticky, její hodnoty parametru A3 jsou tak nejvyšší. Elastická energie laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého je v porovnání s celulosou menší a to pravděpodobně i díky menšímu množství elasticky deformovaných částic a zároveň malé elasticitě.

S přidáním stearanu hořečnatého k mikrokrytalické celuloze dochází u tlaků 37,67 MPa a 75,34 MPa ke zvýšení hodnot parametru A3 ($p = 0,0001$) v obou koncentracích. U tlaku 113,009 MPa se hodnoty snížily, ale pokles je významný pouze u 1% koncentrace ($p = 0,0001$). Rozdíly mezi 0,5 % a 1 % stearanu hořečnatého jsou velmi malé a významné pouze u nejvyššího lisovacího tlaku ($p = 0,0001$), kde došlo k výraznějšímu poklesu u koncentrace 1 %. Výsledky pro lisovací tlak 75,34 MPa jsou uvedeny v grafu č. 4.44. S přidáním Syloidu se v obou koncentracích u všech lisovacích tlaků hodnoty parametru A3 zvýšily ($p = 0,0001$). Rozdíly mezi 0,5 % a 1 % jsou závislé na lisovacím tlaku. Pro 37,67 MPa jsou hodnoty vyšší u 0,5 % ($p = 0,0005$), u dalších dvou tlaků jsou vyšší hodnoty A3 u 1 % ($p = 0,0282$ a $0,0003$). Výsledky pro 75,34 MPa jsou uvedeny v grafu č. 4.45.

V případě laktosy došlo u obou kluzných látek k poklesu hodnot parametru A3 v porovnání se samotným plnivem. U lisovacího tlaku 37,67 MPa ale nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Pro ostatní směsi $p = 0,0001 - 0,0018$. U stearanu hořečnatého klesají hodnoty parametru A3 s rostoucí koncentrací kluzné látky (výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.58). U směsi se Syloidem nejsou rozdíly mezi 0,5 % a 1 % tolik výrazné a u tlaku 37,67 MPa jsou hodnoty téměř shodné. U 75,34 MPa má nepatrně vyšší hodnotu 1% koncentrace (viz graf č. 4.59) a u 113,009 MPa ve A3 vyšší u 0,5% koncentrace.

U směsi hydrogenfosforečnanu vápenatého a stearanu hořečnatého u 1% koncentrace a tlaku 75,34 MPa došlo k velmi malému zvýšení parametru A3 (viz graf č. 4.72),

u ostatních směsí a lisovacích tlaků hodnoty parametru A3 klesly. Významný rozdíl je pouze u 37,67 MPa a 0,5 % a u 113,009 MPa v obou koncentracích ($p = 0,0001 - 0,0249$). Vliv stearanu hořečnatého je tedy závislý na lisovacím tlaku i koncentraci. U směsí se Syloidem došlo u 0,5% koncentrace ke snížení parametru ($p = 0,0004 - 0,0224$), zatímco u 1% koncentrace jsou hodnoty vyšší. Zvýšení je významné pouze u tlaku 75,34 MPa ($p = 0,0163$; viz graf č. 4.73). V případě tlaku 113,009 MPa je hodnota stejná, jako u samotného plniva.

Vliv kluzných látek na parametr A3 je závislý na typu použitého plniva a také na lisovacím tlaku. U mikrokrystalické celulosy dochází převážně ke zvýšení hodnot parametru A3 a tedy k většímu působení elasticky deformovaných částic na sebe navzájem. Přidaná kluzná látka pravděpodobně brání výraznějšímu vzniku vazeb mezi částicemi a nahromaděná elastická energie má tendence se uvolnit, čímž může ovlivnit další částice v systému. I když je vliv závislý na lisovacím tlaku, můžeme říci, že k výraznějšímu zvýšení došlo u směsí se Syloidem nebo u vyšší koncentrace kluzné látky. U laktosy došlo k poklesu parametru A3 vlivem kluzných látek. I zde svou roli hraje lisovací tlak a koncentrace kluzné látky. Můžeme říci, že k výraznějšímu poklesu došlo převážně u 1% koncentrace kluzné látky a u směsí se Syloidem. Křehké částice laktosy nejsou schopny překonat vrstvu kluzné látky na povrchu částic a vzájemné působení se tak vlivem těchto látek snižuje. Podobným způsobem ovlivňují kluzné látky také působení částic u hydrogenfosforečnanu vápenatého. I zde došlo k poklesu hodnot parametru A3. Vliv kluzných látek je zde ale menší než u celulosy nebo laktosy a výsledky jsou často statisticky nevýznamné.

6.6.4. Vliv kluzných látek na parametr P1

Parametr P1 charakterizuje první děj, při kterém elasticky deformované částice působí na nedeformované částice. Tento parametr nám vyjadřuje důsledek tohoto působení, tedy jak jsou nedeformované částice vlivem elasticity schopny se deformovat.

Nejvyšší hodnoty parametru P1 má mikrokrystalická celuloza. Pohybují se v rozmezí 1,558 MPa·s – 2,698 MPa·s v závislosti na lisovacím tlaku. Nižší hodnoty jsou u laktosy a to 0,709 MPa·s – 1,602 MPa·s a nejnižší jsou u hydrogenfosforečnanu vápenatého 0,205 MPa·s – 0,436 MPa·s (viz tabulky č. 4.14, 4.17 a 4.20). S rostoucím lisovacím tlakem

se hodnoty zvyšují. Částice mikrokrytalické celulosy působí vyšší elastickou energií než částice laktosy a hydrogenfosforečnanu, dopad na plasticitu je tedy u tohoto plniva nejvyšší. Laktosa a hydrogenfosforečnan mají pouze malou schopnost elastické deformace a výsledná plasticita je tak nízká. Hodnoty parametru P1 jsou ale obecně poměrně nízké. Nedeformované částice vlivem působení elastické síly podléhají pravděpodobně jak elastické tak i plastické deformaci. Plastická deformace ale zřejmě vyžaduje více energie a takto deformovaných částic vzniká méně.

Parametr P1 u mikrokrytalické celulosy není přidáním kluzné látky ovlivněn příliš výrazně. U směsí se stearanem hořečnatým se významný rozdíl zjistil pouze u tlaku 113,009 MPa u obou koncentrací ($p = 0,0110$ a $0,0002$). Také rozdíl mezi 0,5 % a 1 % není výrazný. Pouze u tlaku 113,009 MPa se vyšší hodnota zjistila u koncentrace 0,5 % ($p = 0,0001$). U směsí se Syloidem se při koncentraci 0,5 % hodnoty parametru P1 nepatrně zvýšily, ale významný rozdíl je pouze u tlaku 113,009 MPa ($p = 0,0001$). U 1% koncentrace se při nejnižším tlaku hodnota snížila ($p = 0,0223$), u ostatních směsí vzrostla, ale nárůst je malý. Pro 75,34 MPa jsou hodnoty znázorněny v grafech č. 4.46 a 4.47. Mezi koncentracemi 0,5 % a 1 % významný rozdíl není.

S přidáním stearanu hořečnatého k laktose dochází u většiny vzorků k poklesu parametru P1 ($p = 0,0001$). Výjimkou je 0,5% koncentrace a tlak 37,67 MPa, kde hodnota mírně vzrostla. Výsledky pro lisovací tlak 75,34 MPa jsou v grafu č. 4.60. Výraznější pokles se u prvních dvou tlaků zjistil u koncentrace 1 % kluzné látky, u tlaku 113,009 MPa je pokles větší u 0,5 % stearanu hořečnatého. Tento rozdíl je ale nevýznamný. U směsí se Syloidem došlo k poklesu hodnot u obou koncentrací při všech lisovacích tlacích ($p = 0,0001 - 0,0018$) v porovnání se samotnou laktosou. Výraznější pokles se zaznamenal u koncentrace 1 %. Výsledky pro tlak 75,34 MPa jsou uvedeny v grafu č. 4.61.

Hydrogenfosforečnan vápenatý ve směsi se stearanem hořečnatým vykazuje snížení parametru P1 pro koncentraci 0,5 %, ale významný rozdíl mezi směsí s kluznou látkou a samotným plnivem je pouze u lisovacího tlaku 113,009 MPa ($p = 0,0002$). U koncentrace 1 % došlo u tlaku 75,34 MPa k mírnému zvýšení hodnoty ($p = 0,0042$; viz graf č. 4.74), u ostatních tlaků jsou hodnoty nižší. K výraznějšímu poklesu došlo většinou po přidání 0,5 % stearanu hořečnatého, pouze u tlaku 37,67 MPa je hodnota vyšší u 1 %. U směsí obsahujících Syloid došlo u obou koncentrací a všech lisovacích tlaků ke

zvýšení hodnot parametru P1 v porovnání se samotným plnivem. Významný rozdíl se zjistil pouze u tlaku 75,34 MPa ($p = 0,0003$ a $0,0001$; viz graf č. 4.75). Vyšší hodnota se zjistila u 1 %.

Parametr P1 vyjadřuje výslednou plasticitu působení elasticky deformovaných částic na nedeformované částice a hodnoty proto mají podobnou závislost na přítomnosti kluzných látek jako hodnoty parametru A1. U mikrokrystalické celulosy dochází převážně ke zvýšení hodnot vlivem kluzných látek, ale vliv typu kluzné látky je závislý na použitém lisovacím tlaku i koncentraci a nelze tedy přesně určit, která z kluzných látek je výraznější. U laktosy došlo k poklesu hodnot. Kluzná látka zde tedy pravděpodobně brání plastické deformaci nedeformovaných částic. Hydrogenfosforečnan je nejméně ovlivněn přítomností kluzné látky ve směsi, ale je zde rozdíl v působení stearanu hořečnatého a Syloidu. Stearan hořečnatý brání vzniku vazeb a plastické deformaci vytvořením tenké vrstvy na povrchu částic.²²⁹ Syloid je hydrofilní látka a v porovnání se stearanem hořečnatým má také menší částice (viz obr. č. 5.5 a 5.6). Umožňuje zde zřejmě vznik vazeb ve větší míře než stearan hořečnatý. U Syloidu se zjistily také vyšší hodnoty parametru A1, které se odráží ve vyšší plasticitě.

6.6.5. Vliv kluzných látek na parametr P2

Parametr P2 charakterizuje druhý děj, ve kterém působí elasticky deformované částice na částice plasticky deformované. Parametr P2 vyjadřuje důsledek tohoto působení. Dochází zde k dotváření struktury plasticky deformovaných částic.

Nejvyšší hodnoty parametru P2 má mikrokrystalická celulóza. Pohybují se v rozmezí 11,504 MPa·s – 18,409 MPa·s v závislosti na lisovacím tlaku. U laktosy je to 5,863 MPa·s – 12,875 MPa·s a u hydrogenfosforečnanu vápenatého je rozmezí 2,877 MPa·s – 5,899 MPa·s (viz tabulky č. 4.14, 4.17 a 4.20). Parametr P2 odráží působení elasticky deformovaných částic na částice plasticky deformované a tak je jeho velikost spojena opět se schopností akumulovat elastickou energii, následně ji uvolnit a také se schopností plastické deformace materiálu. Jak již bylo zmíněno výše, mikrokrystalická celulóza je dobře elasticky i plasticky deformovatelný materiál, zatímco laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý mají menší schopnost akumulace elastické energie, protože jejich částice během lisování fragmentují. Tomu také odpovídají získané

výsledky. Obecně lze říci, že s rostoucím lisovacím tlakem se hodnoty parametru P2 zvyšují. Jsou také několikrát vyšší než hodnoty získané z prvního děje (parametr P1), i když působící elasticita je nižší (parametry A1, A2). Dochází zde pravděpodobně k dotváření struktury. Mohou vznikat nové interakce mezi částicemi, jako například vodíkové vazby nebo mechanické zahákování, které v tomto ději mohou zpevňovat strukturu.²³⁰

U mikrokrytalické celulosy se hodnoty parametru P2 s přidáním stearanu hořečnatého převážně zvýšily ($p = 0,0001 - 0,0292$). Pokles se zaznamenal pouze u tlaku 113,009 MPa a koncentrace 1 %, ale je statisticky nevýznamný. Při porovnání koncentrací 0,5 % a 1 % jsou hodnoty závislé na použitém lisovacím tlaku. 0,5% koncentrace má vyšší hodnoty u tlaků 37,67 MPa a 113,009 MPa. U tlaku 75,34 MPa je vyšší hodnota P2 u 1% koncentrace (viz graf č. 4.48). U směsi se Syloidem došlo ve všech případech ke zvýšení parametru P2 v porovnání se samotným plnivem ($p = 0,0001 - 0,0448$). Rozdíl mezi 0,5% a 1% koncentrací je ale významný pouze u tlaku 37,67 MPa ($p = 0,0232$), kde má vyšší hodnotu koncentrace 0,5 % Syloidu. Výsledky pro tlak 75,34 MPa jsou uvedeny v grafu č. 4.49.

U směsi laktosy došlo u obou použitých kluzných látek k poklesu parametru P2 v obou koncentracích u všech lisovacích tlaků ($p = 0,0001$) v porovnání se samotnou laktosou. U směsi se stearanem hořečnatým je při tlaku 113,009 MPa hodnota nepatrně vyšší u 1% koncentrace. U ostatních vzorků jsou vyšší hodnoty pro 0,5 % kluzné látky (výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.62). U směsi se Syloidem má u tlaku 37,67 MPa o málo nižší hodnoty 0,5% koncentrace, u ostatních tlaků je výraznější pokles u 1 % Syloidu výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.63). Ve většině případů pak k většímu poklesu došlo u směsi se Syloidem, pouze u tlaku 113,009 MPa má nižší hodnoty směs se stearanem hořečnatým.

Směsi hydrogenfosforečnanu vápenatého a stearanu hořečnatého vykazují v obou koncentracích u všech lisovacích tlaků pokles hodnot parametru P2 (výsledky pro 75,34 MPa viz graf č. 4.76). Rozdíly oproti samotnému plnivu jsou ale malé a významné pouze u koncentrace 0,5 % a tlaku 113,009 MPa a koncentrace 1 % a tlaků 37,67 MPa a 113,009 MPa ($p = 0,0001, 0,0032$ a $0,0008$). Ovlivnění kluznou látkou je tedy poměrně malé. Přesto můžeme nižší hodnoty sledovat většinu u 0,5% koncentrace kluzné látky. Syloid ovlivňuje hodnoty parametru P2 u hydrogenfosforečnanu vápenatého minimálně.

Významný rozdíl je pouze u tlaku 75,34 MPa a koncentrace 1 % ($p = 0,0024$; viz graf č. 4.77), kde došlo ke zvýšení parametru.

Hodnoty parametru P2 jsou v tomto případě spojeny s působením elasticky deformovaných částic na plasticky deformované částice (parametr A2). U mikrokrystalické celulosy dochází s přidáním kluzných látek převážně ke zvýšení parametru, ale vliv jednotlivých kluzných látek je do jisté míry ovlivněn lisovacím tlakem a koncentrací kluzné látky ve směsi. Přesto došlo ve většině případů k výraznějšímu nárůstu u směsi se Syloidem. Může to být způsobeno velikostí jeho částic, které jsou v porovnání s částicemi stearanu hořečnatého menší a umožní tak lepší přiblížení částic plniva a vznik vazeb. U laktosy se plasticita s přidáním kluzných látek snižuje. Částice laktosy s malou schopností akumulace elastické energie nejsou zřejmě schopny překonat vrstvu kluzné látky na povrchu částic a plasticita se tak mění jen málo a to tak, že se snižuje. Hydrogenfosforečnan vápenatý je kluznými látkami ovlivněn nejméně. Přesto u stearanu hořečnatého dochází k poklesu a u Syloidu ke zvýšení hodnot parametru P2, i když rozdíly jsou minimální. Částice Syloidu jsou také v porovnání se stearanem hořečnatým menší a prostorové bránění je nižší. Částice hydrogenfosforečnanu také během lisování fragmentují a vznikají zde nové povrchy, které nejsou pokryty kluznou látkou.²³¹ Fragmentace je zde pravděpodobně v takovém rozsahu, že vliv kluzné látky se u většiny vzorků neprojeví.

6.6.6. Vliv kluzných látek na parametr P3

Parametr P3 charakterizuje třetí děj, ve kterém dochází k interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem. Dopad na plasticitu je v tomto případě největší. Proto jsou hodnoty parametru P3 vysoké.

Nejvyšší hodnoty parametru P3 se zjistily u mikrokrystalické celulosy. V závislosti na lisovacím tlaku se pohybují v rozmezí 159,910 MPa·s – 313,783 MPa·s, u laktosy je to 72,802 MPa·s – 190,388 MPa·s a u hydrogenfosforečnanu vápenatého jsou hodnoty v rozmezí 42,129 MPa·s – 90,353 MPa·s (viz tabulky č. 4.14, 4.17 a 4.20). Stejně jako u předchozích modulů plasticity má vliv na hodnoty působící elasticita (parametr A3) a schopnost deformace plniva. U všech plniv ale platí, že i když je působící elasticita poměrně nízká, hodnoty plasticity jsou v tomto ději vysoké v porovnání

s předchozími ději (parametry P1 a P2). Elasticky deformované částice se mění pravděpodobně na plasticky deformované a dochází ke zpevnění struktury tablet. Elastická energie mikrokrytalické celulosy je poměrně vysoká a v porovnání s laktosou a hydrogenfosforečnanem vápenatým má i dobrou schopnost plastické deformace. Plasticita se následně projevuje ve vyšší pevnosti tablet.²³² Částice laktosy vytváří mezi sebou pouze slabé vazby a jsou schopny jen malé elastické deformace.^{96, 233} Výsledná plasticita je tak nižší. Hydrogenfosforečnan vápenatý je považován za křehký materiál, který během lisování fragmentuje a částice mezi sebou vytváří jen slabé vazby.²¹⁸ Částice tak na sebe působí jen málo a výsledná plasticita je nízká.

S přidáním stearanu hořečnatého k mikrokrytalické celuloze došlo u tlaku 113,009 MPa ke snížení hodnot v porovnání se samotnou celulosou, ale rozdíl je významný pouze u 1% koncentrace ($p = 0,0001$). U ostatních tlaků se hodnoty P3 zvýšily ($p = 0,0001 - 0,0033$). Při porovnání koncentrací 0,5 % a 1 % rozdíl závisí na lisovacím tlaku. U 0,5% koncentrace se vyšší hodnoty zjistily v případě tlaku 37,67 MPa a 113,009 MPa. U 1 % je vyšší hodnota u 75,34 MPa (viz graf č. 4.50). U směsi se Syloidem došlo ke zvýšení u obou koncentrací a všech tlaků ($p = 0,0001 - 0,0007$), ale rozdíl mezi 0,5 % a 1 % je opět závislý na lisovacím tlaku. U 0,5 % je vyšší hodnota při 37,67 MPa, u 1 % je to u 75,34 MPa (viz graf č. 4.51) a 113,009 MPa.

U laktosy došlo k poklesu parametru P3 u obou kluzných látek v obou koncentracích u všech lisovacích tlaků ($p = 0,0001$). U směsi se stearem hořečnatým jsou ve většině případů nižší hodnoty u 1 % kluzné látky, pouze u tlaku 113,009 MPa má nižší hodnotu 0,5 %, ale tento rozdíl není statisticky významný. U směsi se Syloidem je tomu naopak. Nižší hodnoty jsou většinou u 0,5 %, pouze u tlaku 113,009 MPa je nižší hodnota po přidání 1 % Syloidu. Ani zde ale není rozdíl významný. Výsledky pro lisovací tlak 75,34 MPa uvádí grafy č. 4.64 a 4.65.

U směsi hydrogenfosforečnanu vápenatého se stearem hořečnatým došlo u obou koncentrací a všech lisovacích tlaků k poklesu parametru P3 v porovnání se samotným plnivem. U koncentrace 0,5 % a tlaku 37,67 MPa nebo 1 % a 75,34 MPa není významný rozdíl (viz graf č. 80). Pro ostatní směsi $p = 0,0001 - 0,0115$. Rozdíly mezi 0,5 % a 1 % jsou závislé na lisovacím tlaku. Významný rozdíl se zjistil pouze u tlaku 75,34 MPa, kde má vyšší hodnotu 1 % (viz graf č. 4.78). U směsi se Syloidem došlo u koncentrace 0,5 % ke snížení parametru u všech tlaků. U tlaku 37,67 MPa není významný rozdíl. U 1 % došlo

u prvních dvou tlaků ke zvýšení parametru, u tlaku 113,009 MPa se hodnota snížila. U 37,67 MPa ale není významný rozdíl. Vyšší hodnoty se u směsí se Syloidem zjistily u 1% koncentrace. Výsledky pro lisovací tlak 75,34 MPa jsou uvedeny v grafu č. 4.79.

Parametr P3 má ze všech modulů plasticity nejvyšší hodnoty. I zde je ale vliv kluzných látek u jednotlivých plniv různý. U mikrokrytalické celulosy nelze přesněji určit, která z kluzných látek má výraznější vliv na hodnoty parametru P3. V obou případech došlo většinou ke zvýšení hodnot. Elastická energie je v obou případech dostatečně velká na to, aby překonala vrstvu kluzné látky na povrchu částic a mohlo docházet ke zpevnění struktury tablet. U laktosy se hodnoty naopak s přidáním kluzných látek snížily. Částice laktosy jsou schopny jen malé elastické deformace a vytváří mezi sebou pouze slabé vazby, kluzné látky brání tvorbě těchto vazeb a elasticita není natolik silná, aby její vrstvu na povrchu částic překonala. Hydrogenfosforečnan vápenatý je ovlivněn kluznými látkami nejméně. Dochází zde převážně k poklesu parametru P3. I v tomto případě nízká elasticita není zřejmě schopna překonat vrstvu kluzné látky na povrchu částic a nedochází tak k výrazné plastické deformaci. Rozdíl mezi stearanem hořečnatým a Syloidem je nejspíše způsoben rozdílnou velikostí jejich částic.

6.6.7. Vliv kluzných látek na radiální pevnost RPSR

Radiální pevnost tablet vylišovaných metodou stresové relaxace roste s rostoucím lisovacím tlakem. Je také ovlivněna přítomností kluzné látky ve směsi. Nejvyšší radiální pevnost se změnila u mikrokrytalické celulosy, dále potom u hydrogenfosforečnanu vápenatého a nejnižší pevnost má laktosa.

Hodnoty radiální pevnosti pro mikrokrytalickou celulosu jsou 2,368 MPa u lisovacího tlaku 37,67 MPa, 5,151 MPa u lisovacího tlaku 75,34 MPa a 6,896 MPa u lisovacího tlaku 113,009 MPa (viz tabulka č. 4.21). S přidáním kluzné látky dochází k poklesu pevnosti u většiny použitých lisovacích tlaků u obou kluzných látek v obou koncentracích. Výjimku tvoří pouze 0,5 % Syloidu u lisovacího tlaku 37,670 MPa, kde je hodnota pevnosti o málo vyšší. V tomto případě se ale nezjistil statisticky významný rozdíl mezi samotnou celulosou a 0,5% směsí se Syloidem. Hodnota radiální pevnosti také klesá s rostoucí koncentrací kluzné látky ve směsi. Nižší hodnoty se zjistily v obou případech pro 1 % (viz tabulka č. 4.21, grafy č. 4.52, 4.53). Pro všechny porovnávané

hodnoty je statistický význam $p = 0,0001$ nebo $0,0422$. Pokud porovnáme stearan hořečnatý a Syloid, pak výraznější pokles radiální pevnosti se zaznamenal u stearanu hořečnatého. Kluzná látka vždy vytváří na povrchu částic plniva vrstvu, která brání vzniku vazeb mezi částicemi a proto je pevnost tablet nižší.²³⁴ V případě stearanu hořečnatého je tento efekt výraznější. Jedná se o hydrofobní látku s většími částicemi než má Syloid a bránění vzniku interakcí je zde větší. Jedná se v podstatě o stejné ovlivnění pevnosti tablet jako u záznamu síla-dráha. Při porovnání radiální pevnosti získané ze záznamu síla-dráha a testu stresové relaxace je zřejmé, že vyšší pevnost mají tablety lisované s využitím testu stresové relaxace

Radiální pevnost pro samotnou laktosu je $0,213$ MPa u lisovacího tlaku $37,67$ MPa, $0,504$ MPa u lisovacího tlaku $75,34$ MPa a $0,817$ MPa u lisovacího tlaku $113,009$ MPa (viz tabulka č. 4.21). U laktosy nebylo pomocí použitého zařízení možné změřit radiální pevnost tablet s obsahem $0,5$ % a 1 % stearanu hořečnatého a $0,5$ % Syloidu lisovaných tlakem $37,67$ MPa. Tablety byly příliš „měkké“ a přístroj nebyl schopen zaznamenat drtící sílu. U ostatních směsí se stearanem hořečnatým došlo ke snížení pevnosti tablet. Pevnost klesá také s rostoucí koncentrací kluzné látky ve směsi. Nižší hodnoty byly tedy zjištěny u 1 % stearanu hořečnatého ($p = 0,0001$ a $0,0075$; viz graf č. 4.66). U směsí obsahujících $0,5$ % stearanu hořečnatého jsou hodnoty v porovnání se samotnou laktosou nižší, ale nebyl zde zjištěn statisticky významný rozdíl. U laktosy ve směsi se Syloidem došlo u koncentrace $0,5$ % převážně k poklesu pevnosti tablet. Při lisovacím tlaku $113,009$ MPa se hodnota mírně zvýšila. Syloid v koncentraci $0,5$ % nemá ale na radiální pevnost tablet statisticky významný vliv. U tablet s obsahem 1 % Syloidu došlo převážně ke zvýšení pevnosti tablet v porovnání s tabletami ze samotné laktosy ale významný rozdíl je pouze u tlaku $75,340$ MPa ($p = 0,0121$; viz graf č. 4.67). Pokud porovnáme hodnoty radiální pevnosti tablet lisovaných s využitím záznamu síla-dráha a testem stresové relaxace, pak vyšší hodnoty pevnosti se zjistily u tablet lisovaných s využitím testu stresové relaxace (viz tabulka č. 4.8 a 4.21.). Stearan hořečnatý snižuje pevnost tablet díky svým vlastnostem. Jedná se o hydrofobní látku, která brání vzniku interakcí mezi částicemi tím, že vytváří na povrchu částic plniva tenkou vrstvu. Syloid ovlivňuje radiální pevnost tablet z laktosy méně. Ve většině případů zde nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Snížení pevnosti probíhá podobně jako u stearanu hořečnatého. Syloid je ale hydrofilní kluzná látka

a v porovnání se stearanem hořečnatým má také menší částice. Bariéra pro přenos elastické energie je tak menší a také pokles pevnosti je menší. Zvýšení radiální pevnosti u tablet obsahujících Syloid ve většině případů námi měřených vzorků nemá statistický význam. Může k němu ale docházet, jak uvádějí Feikus et al.⁵⁴

Hodnoty radiální pevnosti u samotného hydrogenfosforečnanu vápenatého jsou 0,347 MPa u lisovacího tlaku 37,670 MPa, 0,779 MPa u lisovacího tlaku 75,340 MPa a 1,160 MPa u lisovacího tlaku 113,009 MPa (viz tabulka č. 4.21). Pevnost tablet z hydrogenfosforečnanu vápenatého je ze všech použitých plniv nejméně ovlivněna přítomností kluzné látky ve směsi. Ve většině případů nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Nízkou citlivost hydrogenfosforečnanu vápenatého ke kluzným látkám zjistili také Almaya et al., kteří zkoumali vliv kluzné látky na pevnost tablet z mikrokystalické celulosy, škrobu a hydrogenfosforečnanu vápenatého.¹⁷⁸ U našich vzorků hydrogenfosforečnanu vápenatého obsahujících stearan hořečnatý statistický význam není ani u jedné koncentrace kluzné látky ani u jednoho z lisovacích tlaků. Přesto můžeme pozorovat mírné zvýšení hodnot. Tablety se Syloidem mají nižší pevnost v porovnání se samotným plnivem, ale významný rozdíl se zjistil pouze u koncentrace 0,5 % u lisovacích tlaků 75,340 MPa a 113,009 MPa a koncentrace 1 % u lisovacího tlaku 113,009 MPa ($p = 0,0012 - 0,0126$). Při porovnání pevností tablet lisovaných s využitím záznamu síla-dráha a testu stresové relaxace jsou i zde vyšší hodnoty pevnosti u testu stresové relaxace. Rozdíly mezi nimi ale nejsou tak výrazné jako u předchozích plniv.

Rozdíly v pevnosti u tablet lisovaných s využitím záznamu síla-dráha a testem stresové relaxace jsou dány prodlevou. Energie nahromaděná v tabletě během lisování může působit pouze na další částice materiálu. Jejím uvolnění totiž brání stěny matrice a lisovací trny. Vlivem tohoto působení se mohou zpevňovat již vytvořené vazby, nebo mohou vznikat vazby nové. Vztah mezi pevností tablet a schopností tvorby vazeb potvrdili také Nakamura et al.²³⁵

7. Závěr práce

Záznam síla-dráha i test stresové relaxace se využívají pro hodnocení průběhu lisovacího procesu a viskoelastických vlastností tablet. Záznam síla-dráha charakterizuje celý průběh lisovacího procesu a na základě parametrů získaných z tohoto testu můžeme usuzovat na plastické i elastické vlastnosti materiálu i na výslednou pevnost tablet. Test stresové relaxace hodnotí fázi mezi lisováním a relaxací tablety. Během časové prodlevy může docházet k dotváření struktury tablety, což může mít opět vliv například na pevnost tablet. Tento test nám poskytuje podrobnější informace o průběhu lisování a chování látek během lisování. Díky parametrům testu stresové relaxace můžeme podrobněji sledovat viskoelastické chování materiálu, porovnávat jednotlivé materiály nebo sledovat vliv různých faktorů na plastické a elastické vlastnosti látek.

Kluzné látky ovlivňují již základní vlastnosti prášků, jako je například sypnost nebo Hausnerův poměr. Svůj vliv zde má ale také velikost a tvar částic použitého plniva, nebo případné nerovnosti na povrchu. Stearan hořečnatý zlepšuje sypnost u všech použitých plniv s rostoucí koncentrací ve směsi. U směsí se Syloidem se v některých případech u mikrokrystalické celulosy a laktosy sypnost mírně zhoršila. Hodnoty Hausnerova poměru nejsou přidáním kluzné látky ovlivněny tak výrazně. Kluzné látky hodnoty Hausnerova poměru buď snižují, nebo na ně nemají výrazný vliv. Celkově má tedy na sypnost látek a směsí výraznější a pozitivní vliv stearan hořečnatý. Syloid sypnost směsí ovlivňuje méně a v některých případech i negativně.

Vliv kluzných látek se projevil také na parametrech záznamu síla - dráha. Stearan hořečnatý snižuje hodnoty parametru E1. Snižuje tření a zlepšuje tak přeuspořádávání částic během lisovacího procesu. Vliv Syloidu je více závislý na použité lisovací síle, v některých případech došlo k mírnému zvýšení parametru E1. Energii E2 ovlivňují kluzné látky převážně negativně. Dochází k jejímu poklesu. Výrazněji tuto energii snižuje stearan hořečnatý. V případě směsi Syloidu a mikrokrystalické celulosy došlo ale ke zvýšení této energie, což můžeme považovat za pozitivní vliv vzhledem k soudržnosti a pevnosti tablet. Elastická energie E3 by neměla být příliš vysoká. Může zde docházet k přerušování vytvořených vazeb, což má následně negativní vliv na pevnost tablet. Tato energie je kluznými látkami ovlivněna nejméně. Stearan hořečnatý významně ovlivňuje

tuto energii pouze u hydrogenfosforečnanu vápenatého, kde došlo k jejímu zvýšení. Syloid snižuje energii E3 u mikrokrystalické celulosy a laktosy, u hydrogenfosforečnanu vápenatého nemá výrazný vliv. Celková energie lisovacího procesu je ovlivněna podobně jako jednotlivé dílčí energie. U mikrokrystalické celulosy a laktosy klesá celková energie s rostoucí koncentrací stearanu hořečnatého i Syloidu. Větší pokles se zjistil u stearanu hořečnatého. Hydrogenfosforečnan vápenatý je kluznými látkami ovlivněn jen málo a ve většině případů není vliv statisticky významný. S výslednou pevností tablet souvisí také plasticita Pl. U vyšší plasticity předpokládáme vyšší pevnost tablet. Stearan hořečnatý ovlivňuje plasticitu negativně. S jeho rostoucí koncentrací plasticita klesá. U směsí Syloidu a křehkých látek se u nižší lisovací síly plasticita zvyšuje, u vyšší síly klesá. U polymerní mikrokrystalické celulosy došlo ke zvýšení plasticity. Vliv kluzných látek na radiální pevnost tablet je ve většině případů negativní. Kluzné látky snižují pevnost tablet, ale míra ovlivnění závisí také na typu plniva. Stearan hořečnatý snižuje pevnost výrazněji u polymerní mikrokrystalické celulosy a laktosy, zatímco u hydrogenfosforečnanu vápenatého se výraznější snížení zjistilo u směsi se Syloidem. Ve směsi s laktosou má Syloid na pevnost tablet minimální vliv.

Vliv kluzných látek na parametry testu stresové relaxace je více závislý na typu plniva, použitém lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky. U polymerní mikrokrystalické celulosy stearan hořečnatý zvyšuje hodnoty parametru A1 u nižších lisovacích tlaků, při vyšším tlaku se hodnota snížila. U směsi se Syloidem dochází jak ke zvýšení, tak ke snížení hodnot. U laktosy klesají hodnoty parametru A1 ve směsi u obou kluzných látek. Výraznější snížení působí Syloid. Hydrogenfosforečnan vápenatý je ovlivněn převážně stearanem hořečnatým: s přidáním této kluzné látky se hodnoty A1 s rostoucí koncentrací kluzné látky zvyšují; Syloid zde nemá na tento parametr významný vliv. Vliv kluzných látek na parametr A2 je také závislý na typu použitého plniva i lisovacím tlaku. U mikrokrystalické celulosy se parametr s kluznou látkou převážně zvyšuje, u krystalických látek jako je laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý dochází naopak většinou k poklesu hodnot. Rozdíl mezi kluznými látkami je ale závislý na lisovacím tlaku a nejméně je tento parametr ovlivněn u hydrogenfosforečnanu vápenatého. Interakce mezi elasticky deformovanými částicemi (parametr A3) mikrokrystalické celulosy stearan hořečnatý i Syloid převážně zvyšují. U laktosy dochází

vlivem obou kluzných látek k poklesu jeho hodnot a u hydrogenfosforečnanu vápenatého hodnoty A3 klesají u směsí se stearanem hořečnatým, vliv Syloidu je závislý na koncentraci kluzné látky.

Vliv kluzných látek na moduly plasticity testu stresové relaxace je podobně jako u elastických parametrů závislý na typu použitého plniva, lisovacím tlaku i koncentraci kluzné látky. Stearan hořečnatý má vliv na parametr P1 pouze u mikrokrystalické celulosy, kde hodnoty zvyšuje, a laktosy, kde dochází k poklesu hodnot. Syloid naopak významněji ovlivňuje pouze křehké materiály. U laktosy hodnoty parametru P1 snižuje a u hydrogenfosforečnanu zvyšuje. Hodnoty parametru P2 se u mikrokrystalické celulosy zvyšují vlivem obou kluzných látek, výrazněji u směsí se Syloidem. U laktosy dochází naopak u obou kluzných látek k poklesu hodnot a hydrogenfosforečnan vápenatý má nižší hodnoty ve směsi se stearanem hořečnatým a převážně vyšší hodnoty ve směsi se Syloidem. Modul plasticity P3 se zvyšuje u směsí mikrokrystalické celulosy a obou kluzných látek a klesá u směsí laktosy s oběma kluznými látkami. Hydrogenfosforečnan vápenatý je v tomto případě ovlivněn jen málo a většinou rozdíly nejsou významné.

Radiální pevnost u tablet vylisovaných s využitím testu stresové relaxace je v porovnání s metodou síla-dráha u všech sledovaných plniv i jejich směsí s kluznou látkou vyšší. Vliv na to má především prodleva, během které dochází ke zpevnění tablety. U mikrokrystalické celulosy u obou kluzných látek klesá pevnost s rostoucí koncentrací kluzné látky. Pevnost tablet z laktosy ve směsi se stearanem hořečnatým se rovněž snižuje. Syloid pevnost laktosových tablet naopak zvýšil. Pevnost tablet z hydrogenfosforečnanu vápenatého je ovlivněna kluznými látkami nejméně. V naprosté většině zde nebyl zjištěn významný rozdíl mezi pevností tablet ze samotného plniva a jeho směsmi s kluznou látkou.

Proces lisování tablet je ovlivněn kombinací mnoha faktorů, které určují výsledné vlastnosti tablet. Záznam síla-dráha a test stresové relaxace jsou schopny poskytnout detailní popis chování materiálu během tohoto procesu a postihují také vliv různých faktorů na průběh lisování. Jejich vyhodnocení pomůže lépe pochopit proces lisování tablet a výsledky mohou být využity pro jeho optimalizaci. Vztahy mezi jednotlivými proměnnými jsou však komplikované a stejně tak i celkové určení jednoznačných závěrů. K přesnějšímu popisu závislostí by tak mohly přispět další experimenty.

8. Použitá literatura

1. Chalabala, M.; Rabišková, M.; Chalupová, Z.; Masteiková, R., Farmaceutické pomocné látky. In *Technologie léků*, 3. ed.; Komárek, P.; Rabišková, M., Eds. Galén: Praha, CZ, **2006**; pp 121-159.
2. Armstrong, N. A., Lubricants, Glidants, and Antiadherents. In *Pharmaceutical dosage forms:tablets*, 3rd ed.; Augsburger, L. L.; Hoag, S. W., Eds. Informa Healthcare USA, Inc.: New York, USA, **2008**; Vol. 2, pp 251-267.
3. Kottke, M. K.; Rudnic, E. M., Tablet dosage forms. In *Modern pharmaceuticals*, 4th ed.; Banker, G. S.; Rhodes, C. T., Eds. Marcel Dekker, Inc.: New York, **2002**; Vol. 121, pp 287-333.
4. Kakimi, K.; Niwa, T.; Danjo, K., Influence of compression pressure and velocity on tablet sticking. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2010**, *58* (12), 1565-1568.
5. Saniocci, I.; Sakmann, A.; Leopold, C. S., How suitable is the measurement of take-off forces for detection of sticking during direct compression of various ibuprofen tablet formulations? *Pharmaceutical Development and Technology* **2013**, *18* (1), 257-265.
6. Ines, S.; Albrecht, S.; Leopold, C. S., Evaluation of the suitability of various lubricants for direct compaction of sorbitol tablet formulations. *Journal of Excipients & Food Chemicals* **2013**, *4* (4), 169-182.
7. Český lékopis 2009 - doplněk 2014. Grada Publishing: Praha, CZ, **2014**; pp 362-363.
8. Shah, R. B.; Tawakkul, M. A.; Khan, M. A., Comparative evaluation of flow for pharmaceutical powders and granules. *AAPS PharmSciTech* **2008**, *9* (1), 250-258.
9. 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* **2009**, *188* (3), 295-300.
10. Hou, H.; Sun, C. C., Quantifying effects of particulate properties on powder flow properties using a ring shear tester. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *97* (9), 4030-4039.
11. Johansson, M. E.; Nicklasson, M., Investigation of the film formation of magnesium stearate by applying a flow-through dissolution technique. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1986**, *38* (1), 51-54.
12. Schwarz, E.; Fichtner, V.; Irlinger, B.; Haeusler, O., Influence of lubricants on the tableting and disintegration time of tablets made up of co-processed excipients vs. the physical blends. In *5th World meeting on Pharmaceuticals, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Geneva, **2006**.

13. Kuncahyo, I.; Choiri, S., The influence of magnesium stearate, purified talc and combination of both on ternary/quaternary interactive mixture of freely and poorly water-soluble drug *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2015**, *7* (1), 397-402.
14. Lakio, S.; Vajna, B.; Farkas, I.; Salokangas, H.; Marosi, G.; Yliruusi, J., Challenges in detecting magnesium stearate distribution in tablets. *AAPS PharmSciTech* **2013**, *14* (1), 435-444.
15. Yamamura, T.; Ohta, T.; Taira, T.; Ogawa, Y.; Sakai, Y.; Moribe, K.; Yamamoto, K., Effects of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazinone hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutics* **2009**, *370* (1-2), 1-7.
16. Jahn, T.; Steffens, K. J., Press chamber coating as external lubrication for high speed rotary presses: Lubricant spray rate optimization. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2005**, *31* (10), 951-957.
17. Otsuka, M.; Sato, M.; Matsuda, Y., Comparative evaluation of tableting compression behaviors by methods of internal and external lubricant addition: Inhibition of enzymatic activity of trypsin preparation by using external lubricant addition during the tableting compression process. *AAPS PharmSciTech* **2001**, *3* (3), art. no.-20.
18. Dawes, J.; Allenspach, C.; Gamble, J. F.; Greenwood, R.; Robbins, P.; Toba, M., Application of external lubrication during the roller compaction of adhesive pharmaceutical formulations. *Pharmaceutical Development and Technology* **2013**, *18* (1), 246-256.
19. Otsuka, M.; Yamane, I.; Matsuda, Y., Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technology* **2004**, *15* (4), 477-493.
20. Patel, S.; Kaushal, A. M.; Bansal, A. K., Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press. *Aaps PharmSciTech* **2007**, *8* (4).
21. Swaminathan, V.; Kildsig, D. O., Effect of magnesium stearate on the content uniformity of active ingredient in pharmaceutical powder mixtures. *AAPS PharmSciTech* **2002**, *3* (3), 27-31.
22. Český lékopis 2009 - doplněk 2014. Grada Publishing: Praha, CZ, **2014**; p 364.
23. van Veen, B.; Maarschalk, K. V.; Bolhuis, G. K.; Zuurman, K.; Frijlink, H. W., Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, *203* (1-2), 71-79.
24. Ohta, K. M.; Fujii, M.; Takei, T.; Chikazawa, M., Effect of geometric structure and surface wettability of glidant on tablet hardness. *International Journal of Pharmaceutics* **2003**, *262* (1-2), 75-82.
25. Kuno, Y.; Kojima, M.; Nakagami, H.; Yonemochi, E.; Terada, K., Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2008**, *69* (3), 986-992.

26. Bastos, M. D.; Friedrich, R. B.; Beck, R. C. R., Effects of filler-binders and lubricants on physicochemical properties of tablets obtained by direct compression: A 2(2) factorial design. *Latin American Journal of Pharmacy* **2008**, *27* (4), 578-583.
27. Český lékopis 2009 - doplněk 2014. Grada Publishing: Praha, CZ, **2014**; pp 351-353.
28. Late, S. G.; Yu, Y. Y.; Banga, A. K., Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **2009**, *365* (1-2), 4-11.
29. Alebiowu, G.; Adeagbo, A. A., Disintegrant properties of a paracetamol tablet formulation lubricated with co-processed lubricants. *Farmacia* **2009**, *57* (4), 500-510.
30. Uzunovic, A.; Vranic, E., Effect of magnesium stearate concentration on dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* **2007**, *7* (3), 279-283.
31. Rizk, S.; Guyot, J. C.; Duru, C.; Gaudy, D., Influence of lubricant properties on compression behaviour and drug dissolution rate of scleroglucan hydrophilic matrix. *International Journal of Pharmaceutics* **1995**, *126* (1-2), 57-63.
32. Sugisawa, K.; Kaneko, T.; Sago, T.; Sato, T., Rapid quantitative analysis of magnesium stearate in pharmaceutical powders and solid dosage forms by atomic absorption: Method development and application in product manufacturing. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2009**, *49* (3), 858-861.
33. Ajaykumar, B.; Ravi Babu, Y.; Sasikanth, K.; Aswini, G. L.; Srinivas, D., Study on influence of super disintegrants and lubricants on the dissolution rate of atenolol tablets. *Research Journal of Chemical and Environmental Sciences* **2013**, *1* (4), 52 - 55.
34. Katewongsa, P.; Phaechamud, T., Cetirizine dihydrochloride tablets comprising two different lubricants with highly loaded colloidal silicon dioxide. *Journal of Metals, Materials and Minerals* **2012**, *22* (2), 13-18.
35. Magnesium stearate. In *Handbook of pharmaceutical technology*, 7th ed.; Rowe, C. R.; Sheskey, J. P.; Cook, G. W.; Fenton, E. M., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2013**; pp 457-462.
36. Structural formula - magnesium stearate. http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB5330900.htm (accessed 19.2.2015).
37. Český lékopis 2009 - doplněk 2014. Grada Publishing: Praha, CZ, **2014**; pp 3112-3115.
38. Cheng, W. T.; Wang, S. L.; Lin, S. Y., Effect of moisture content on solid-state interaction at the interface between magnesium stearate and captopril. *Applied Surface Science* **2008**, *255* (5), 2782-2786.
39. Bracconi, P.; Andres, C.; Ndiaye, A., Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. *International Journal of Pharmaceutics* **2003**, *262* (1-2), 109-124.

40. Koivisto, M.; Jalonen, H.; Lehto, V. P., Effect of temperature and humidity on vegetable grade magnesium stearate. *Powder Technology* **2004**, *147* (1-3), 79-85.
41. Uchimoto, T.; Iwao, Y.; Takahashi, K.; Tanaka, S.; Agata, Y.; Iwamura, T.; Miyagishima, A.; Itai, S., A comparative study of glycerin fatty acid ester and magnesium stearate on the dissolution of acetaminophen tablets using the analysis of available surface area. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2011**, *78* (3), 492-498.
42. Perrault, M.; Bertrand, F.; Chaouki, J., An experimental investigation of the effect of the amount of lubricant on tablet properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2011**, *37* (2), 234-242.
43. Rashid, I.; Daraghmeh, N.; Al-Remawi, M.; Leharne, S. A.; Chowdhry, B. Z.; Badwan, A., Characterization of the impact of magnesium stearate lubrication on the tableting properties of chitin-Mg silicate as a superdisintegrating binder when compared to Avicel (R) 200. *Powder Technology* **2010**, *203* (3), 609-619.
44. Di Martino, P.; Joiris, E.; Martelli, S., Particle interaction of lubricated or unlubricated binary mixtures according to their particle size and densification mechanism. *Il Farmaco* **2004**, *59* (9), 747-758.
45. Colloidal silicon dioxide. In *Handbook of pharmaceutical excipients*, 7th ed.; Rowe, C. R.; Sheskey, J. P.; Cook, G. W.; Fenton, E. M., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, 2013; pp 198-201.
46. Jonat, S.; Hasenzahl, S.; Drechsler, M.; Albers, P.; Wagner, K. G.; Schmidt, P. C., Investigation of compacted hydrophilic and hydrophobic colloidal silicon dioxides as glidants for pharmaceutical excipients. *Powder Technology* **2004**, *141* (1-2), 31-43.
47. Český lékopis 2009 - doplněk 2014. Grada Publishing: Praha, CZ, **2014**; pp 3759-3760.
48. Evonik Industries AG - Brochure - Basic Characteristics and Applications of AEROSIL® products. <http://www.aerosil.com/product/aerosil/Documents/TB-11-Basic-Characteristics-of-AEROSIL-Fumed-Silica-EN.pdf> (accessed 1.4.2015).
49. Jonat, S.; Albers, P.; Gray, A.; Schmidt, P. C., Investigation of the glidant properties of compacted colloidal silicon dioxide by angle of repose and X-ray photoelectron spectroscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2006**, *63* (3), 356-359.
50. Jonat, S.; Hasenzahl, S.; Gray, A.; Schmidt, P. C., Mechanism of glidants: Investigation of the effect of different colloidal silicon dioxide types on powder flow by atomic force and scanning electron microscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, *93* (10), 2635-2644.
51. Muller, A. K.; Ruppel, J.; Drexel, C. P.; Zimmermann, I., Precipitated silica as flow regulator. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *34* (4-5), 303-308.
52. Syloid FP. <https://grace.com/food-and-beverage/en-US/tabletting-aids> (accessed 1.4.2015) (accessed 1.4.2015).

53. Syloid FP picture. <http://www.pharmtech.com/syloid%C2%AEfp-silica-excipients-%C2%97-more-just-silica> (accessed 1.4.2015).
54. Feikus, S.; Fekete, P.; Huszár, M., Study of effects of micronized silica on compaction properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, *25S1*, S103-S104.
55. Ondřejček, P.; Řehula, M.; Svačinová, P.; Stoniš, J.; Rabišková, M., Vliv nové kluzné látky Syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chemické listy* **2014**, *108* (7), 687-693.
56. Wang, Z. Y.; Sun, J.; Wang, Y. J.; Liu, X. H.; Liu, Y. H.; Fu, Q.; Meng, P.; He, Z. G., Solid self-emulsifying nitrendipine pellets: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, *383* (1-2), 1-6.
57. Syloid 244 FP. https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M298_Syloid244FPSilica_TechInfo.pdf (accessed 1.4.2015).
58. Syloid AL-1 FP. http://www.adymis.com/files/project_3641/GRACE_Davisil_Silica/M316_Syloid_AL1FP.pdf (accessed 1.4.2015).
59. Syloid. https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309a_Syloid_Tech_Note_EUver_LR.pdf (accessed 1.4.2015).
60. Sodium stearyl fumarate. In *Handbook of pharmaceutical excipients*, 7th ed.; Rowe, C. R.; Sheskey, J. P.; Cook, G. W.; Fenton, E. M., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2013**; pp 763-765.
61. Český lékopis 2009 - doplněk 2014. Grada Publishing: Praha, CZ, **2014**; p 3329.
62. Sodium stearyl fumarate formula. <http://www.chemnet.com/cas/fr/4070-80-8/Sodium-stearyl-fumarate.html> (accessed 1.4.2015).
63. Desai, D. S.; Rubitski, B. A.; Varia, S. A.; Newman, A. W., Physical interactions of magnesium stearate with starch-derived disintegrants and their effects on capsule and tablet dissolution. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *91* (2-3), 217-226.
64. Velasco, V.; MunozRuiz, A.; Monedero, C.; JimenezCastellanos, R., Force-displacement parameters of maltodextrins after the addition of lubricants. *International Journal of Pharmaceutics* **1997**, *152* (1), 111-120.
65. Mužíková, J.; Holubová, K., Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. *Chemické listy* **2013**, *107* (1), 66-70.
66. Muzikova, J.; Havova, S.; Ondrejcek, P.; Komersova, A.; Lochar, V., A study of tablets with a co-processed dry binder containing hypromellose and alpha-lactose monohydrate. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* **2014**, *24* (1), 100-104.
67. Talc. In *Handbook of pharmaceutical excipients*, 7th ed.; Rowe, C. R.; Sheskey, J. P.; Cook, G. W.; Fenton, E. M., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, 2013; pp 837-840.
68. Český lékopis 2009 - doplněk 2014. Grada Publishing: Praha, CZ, **2014**; pp 3857-3859.

69. Nkoumbou, C.; Villieras, F.; Njopwouo, D.; Ngoune, C. Y.; Barres, O.; Pelletier, M.; Razafitianamaharavo, A.; Yvon, J., Physicochemical properties of talc ore from three deposits of Lamal Pougue area (Yaounde Pan-African Belt, Cameroon), in relation to industrial uses. *Applied Clay Science* **2008**, *41* (3-4), 113-132.
70. Johnson, D. C.; Petru, A.; Azimi, P. H., Foreign-body pulmonary granulomas in an abuser of nasally inhaled drugs. *Pediatrics* **1991**, *88* (1), 159-161.
71. Flament, M. P.; Leterme, P.; Bizi, M.; Baudet, G.; Gayot, A., Study of talcs as antisticking agents in the production of tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2002**, *17* (4-5), 239-245.
72. Ribet, J.; Poret, K.; Arseguel, D.; Chulia, D.; Rodriguez, F., Talc functionality as lubricant: Texture, mean diameter, and specific surface area influence. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2003**, *29* (10), 1127-1135.
73. Bizi, M.; Flament, M. P.; Leterme, P.; Baudet, G.; Gayot, A., Relation between structural characteristics of talc and its properties as an antisticking agent in the production of tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2003**, *19* (5), 373-379.
74. Terada, K.; Yonemochi, E., Physicochemical properties and surface free energy of ground talc. *Solid State Ionics* **2004**, *172* (1-4), 459-462.
75. Uchimoto, T.; Iwao, Y.; Ikegami, Y.; Murata, T.; Sonobe, T.; Miyagishima, A.; Itai, S., Lubrication properties of potential alternative lubricants, glycerin fatty acid esters, to magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, *386* (1-2), 91-98.
76. Aoshima, H.; Miyagishima, A.; Nozawa, Y.; Sadzuka, Y.; Sonobe, T., Glycerin fatty acid esters as a new lubricant of tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **2005**, *293* (1-2), 25-34.
77. Ugurlu, T.; Turkoglu, M., Hexagonal boron nitride as a tablet lubricant and a comparison with conventional lubricants. *International Journal of Pharmaceutics* **2008**, *353* (1-2), 45-51.
78. Turkoglu, M.; Sahin, I.; San, T., Evaluation of hexagonal boron nitride as a new tablet lubricant. *Pharmaceutical Development and Technology* **2005**, *10* (3), 381-388.
79. Bani-Jaber, A.; Kobayashi, A.; Yamada, K.; Haj-Ali, D.; Uchimoto, T.; Iwao, Y.; Noguchi, S.; Itai, S., A newly developed lubricant, chitosan laurate, in the manufacture of acetaminophen tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **2015**, *483* (1-2), 49-56.
80. Röscheisen, G.; Schmidt, P. C., Preparation and optimization of l-leucine as lubricant for effervescent tablet formulations. *Pharmaceutica Acta Helveticae* **1995**, *70* (2), 133-139.
81. Rotthäuser, B.; Kraus, G.; Schmidt, P. C., Optimization of an effervescent tablet formulation using a central composite design optimization of an effervescent tablet formulation containing spray dried l-leucine and polyethylene glycol 6000 as lubricants using a central composite design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1998**, *46* (1), 85-94.

82. Adeagbo, A. A.; Alebiowu, G., Evaluation of cocoa butter as potential lubricant for coprocessing in pharmaceutical tablets. *Pharmaceutical Development and Technology* **2008**, *13* (3), 197-204.
83. Chalabala, M.; Rabišková, M.; Chalupová, Z.; Masteiková, R.; Vitková, M.; Gleich, S.; Wirth, Z., Léky jako aplikační systémy. In *Technologie léků*, Komárek, P.; Rabišková, M., Eds. Galén: Praha, CZ, **2006**; pp 191-310.
84. Hoag, W. S.; Dave, S. V.; Moolchandani, V., Compression and Compaction. In *Pharmaceutical dosage forms:tablets*, 3rd ed.; Augsburg, L. L.; Hoag, W. S., Eds. Informa Healthcare USA, Inc.: New York, USA, **2008**; Vol. 1, pp 555-630.
85. Joiris, E.; Di Martino, P.; Berneron, C.; Guyot-Hermann, A. M.; Guyot, J. C., Compression behavior of orthorhombic paracetamol. *Pharmaceutical Research* **1998**, *15* (7), 1122-1130.
86. Joshi, A. B.; Patel, S.; Kaushal, A. M.; Bansal, A. K., Compaction studies of alternate solid forms of celecoxib. *Advanced Powder Technology* **2010**, *21* (4), 452-460.
87. Santl, M.; Ilic, I.; Vrecer, F.; Baumgartner, S., A compressibility and compactibility study of real tableting mixtures: The impact of wet and dry granulation versus a direct tableting mixture. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *414* (1-2), 131-139.
88. Bacher, C.; Olsen, P. M.; Bertelsen, P.; Sonnergaard, J. M., Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation. *International Journal of Pharmaceutics* **2008**, *358* (1-2), 69-74.
89. Heckel, R. W., Density-pressure relationships in powder compaction. *Transactions of the Metallurgical Society of Aime* **1961**, *221* (4), 671-675.
90. Patel, S.; Kaushal, A. M.; Bansal, A. K., Mechanistic investigation on pressure dependency of Heckel parameter. *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, *389* (1-2), 66-73.
91. Bonacucina, G.; Cespi, M.; Misici-Falzi, M.; Palmieri, G. F., Mechanical characterization of pharmaceutical solids: A comparison between rheological tests performed under static and dynamic porosity conditions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2007**, *67* (1), 277-283.
92. Takeuchi, H.; Nagira, S.; Yamamoto, H.; Kawashima, Y., Die wall pressure measurement for evaluation of compaction property of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics* **2004**, *274* (1-2), 131-138.
93. Ellison, C. D.; Ennis, B. J.; Hamad, M. L.; Lyon, R. C., Measuring the distribution of density and tableting force in pharmaceutical tablets by chemical imaging. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2008**, *48* (1), 1-7.
94. Doelker, E.; Massuelle, D., Benefits of die-wall instrumentation for research and development in tableting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2004**, *58* (2), 427-444.

95. Koynov, A.; Akseli, I.; Cuitino, A. M., Modeling and simulation of compact strength due to particle bonding using a hybrid discrete-continuum approach. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *418* (2), 273-285.
96. Adolfsson, A.; Olsson, H.; Nystrom, C., Effect of particle size and compaction load on interparticulate bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterisation in butanol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1997**, *44* (3), 243-251.
97. Olsson, H.; Nystrom, C., Assessing tablet bond types from structural features that affect tablet tensile strength. *Pharmaceutical Research* **2001**, *18* (2), 203-210.
98. Adolfsson, S.; Caramella, C.; Nystrom, C., The effect of milling and addition of dry binder on the interparticulate bonding mechanisms in sodium chloride tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **1998**, *160* (2), 187-195.
99. Masuda, H.; Gotoh, k.; Higashitani, K.; Matsusaka, S., Adhesive force of a single particle. In *Powder technology*, Masuda, H.; Higashitani, K.; Yoshida, H., Eds. CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, **2007**; pp 157-170.
100. Li, Q.; Rudolph, V.; Weigl, B.; Earl, A., Interparticle van der Waals force in powder flowability and compactibility. *International Journal of Pharmaceutics* **2004**, *280* (1-2), 77-93.
101. Adolfsson, Å.; Gustafsson, C.; Nyström, C., Use of tablet tensile strength adjusted for surface area and mean interparticulate distance to evaluate dominating bonding mechanisms. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1999**, *25* (6), 753-764.
102. Sebhatu, T.; Alderborn, G., Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **1999**, *8* (4), 235-242.
103. Guo, Y. L.; Wu, P. Y., Investigation of the hydrogen-bond structure of cellulose diacetate by two-dimensional infrared correlation spectroscopy. *Carbohydrate Polymers* **2008**, *74* (3), 509-513.
104. Maarschalk, K. V.; Vromans, H.; Groenendijk, W.; Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F., Effect of water on deformation and bonding of pregelatinized starch compacts. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1997**, *44* (3), 253-260.
105. Adolfsson, A.; Nystrom, C., Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *132* (1-2), 95-106.
106. Mattsson, S.; Nystrom, C., The use of mercury porosimetry in assessing the effect of different binders on the pore structure and bonding properties of tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2001**, *52* (2), 237-247.
107. Maarschalk, K. V.; Zuurman, K.; Vromans, H.; Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F., Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *140* (2), 185-193.

108. Rasenack, N.; Muller, B. W., Crystal habit and tableting behavior. *International Journal of Pharmaceutics* **2002**, *244* (1-2), 45-57.
109. Podczeck, F., Rheology of pharmaceutical Systems. In *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, 2nd ed.; Swarbrick, J., Ed. Marcel Dekker AG: New York, USA, **2004**; pp 377-396.
110. Lázníčková, A.; Ďoubal, S.; Gasparič, J.; Dittrich, M., *Fyzikální chemie pro posluchače farmacie*. Karolinum: Praha, CZ, **2000**; pp 29-41.
111. Svoboda, E., Molekulová fyzika a termodynamika. In *Přehled středoškolské fyziky*, 1 ed.; Státní pedagogické nakladatelství: Praha, CZ, **1991**; pp 147-226.
112. Lum, S. K., Viscoelastic models. In *Pharmaceutical powder compaction technology*, 2nd ed.; Čelik, M., Ed. Informa Healthcare: London, UK, **2011**; Vol. 197, pp 9-27.
113. Kachrimanis, K.; Malamataris, S., "Apparent" Young's elastic modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipients. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, *21* (2-3), 197-207.
114. Larhrib, H.; Wells, J. I., Compression speed on polyethylene glycol and dicalcium phosphate tableted mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* **1998**, *160* (2), 197-206.
115. Nokhodchi, A.; Rubinstein, M. H.; Larhrib, H.; Guyot, J. C., The effect of moisture-content on the energies involved in the compaction of ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics* **1995**, *120* (1), 13-20.
116. Mir, V. G.; Heinamaki, J.; Antikainen, O.; Colarte, A. I.; Airaksinen, S.; Karjalainen, M.; Revoredo, O. B.; Nieto, O. M.; Yliruusi, J., Effects of moisture on tablet compression of chitin. *Carbohydrate Polymers* **2011**, *86* (2), 477-483.
117. Garr, J. S. M.; Rubinstein, M. H., Direct compression characteristics of xylitol. *International Journal of Pharmaceutics* **1990**, *64* (2-3), 223-226.
118. Ragnarsson, G., Force - displacement and network measurement. In *Pharmaceutical powder compaction technology*, 1st ed.; Alderborn, G.; Nyström, C., Eds. Marcel Dekker, Inc.: New York, USA, **1996**; pp 77 - 96.
119. de Blaey, C. J.; Polderman, J., Compression of pharmaceuticals II. Registration and determination of force-displacement curves usin a small digital computer. *Pharmaceutisch Weekblad* **1971**, *106*, 241-250.
120. Gu, Z. H.; Arnold, P. C.; McLean, A. G., Consolidation-related bulk density and permeability models for bulk solids. *Powder Technology* **1992**, *72* (1), 39-44.
121. Vachon, M. G.; Chulia, D., The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *177* (2), 183-200.

122. Wu, C. Y.; Ruddy, O. M.; Bentham, A. C.; Hancock, B. C.; Best, S. M.; Elliott, J. A., Modelling the mechanical behaviour of pharmaceutical powders during compaction. *Powder Technology* **2005**, *152* (1-3), 107-117.
123. Antikainen, O. K.; Yliruusi, J. K., New parameters derived from tablet compression curves. Part II. Force-displacement curve. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1997**, *23* (1), 81-93.
124. Kasa, P.; Bajdik, J.; Zsigmond, Z.; Pintye-Hodi, K., Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chemical Engineering and Processing* **2009**, *48* (4), 859-863.
125. Dürr, M.; Hanssen, D.; Harwalik, H., Kennzahlen zur Beurteilung der Verpreßbarkeit von Pulvern und Granulaten. *Pharm. Ind.* **1972**, *34*, 905-911.
126. Antikainen, O.; Yliruusi, J., Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. *International Journal of Pharmaceutics* **2003**, *252* (1-2), 253-261.
127. Stamm, A.; Mathis, C., Verpressbarkeit von Festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharmaceutica Technologica* **1976**, *22*, 7-16.
128. Szabo-Revesz, P.; Goczo, H.; Pintye-Hodi, K.; Kasa, P.; Eros, I.; Hasznos-Nezdei, M.; Farkas, B., Development of spherical crystal agglomerates of an aspartic acid salt for direct tablet making. *Powder Technology* **2001**, *114* (1-3), 118-124.
129. Podczeczek, F.; Revesz, P., Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *91* (2-3), 183-193.
130. Busignies, V.; Leclerc, B.; Porion, P.; Evesque, P.; Couarraze, G.; Tchoreloff, P., Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2006**, *64* (1), 66-74.
131. Akande, O. F.; Rubinstein, M. H.; Rowe, P. H.; Ford, J. L., Effect of compression speeds on the compaction properties of a 1:1 paracetamol microcrystalline cellulose mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main-compression. *International Journal of Pharmaceutics* **1997**, *157* (2), 127-136.
132. Belda, P. M.; Mielck, J. B., The difficulty in the assessment of the compression behaviour of powder mixtures: Double layer tablets versus arithmetic additivity rule. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2005**, *60* (1), 133-145.
133. Rahmouni, M.; Lenaerts, V.; Massuelle, D.; Doelker, E.; Leroux, J. C., Influence of physical parameters and lubricants on the compaction properties of granulated and non-granulated cross-linked high amylose starch. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2002**, *50* (9), 1155-1162.
134. Sahin, O.; Uzun, O.; Sopicka-Lizer, M.; Gocmez, H.; Kolemen, U., Dynamic hardness and elastic modulus calculation of porous SiAlON ceramics using depth-sensing indentation technique. *Journal of the European Ceramic Society* **2008**, *28* (6), 1235-1242.

135. Steffe, J. F., *Rheological methods in food proces engineering*. 2nd ed.; Freeman Press: USA, **1996**; pp 299-304.
136. Maarschalk, K.; Zuurman, K.; Vromans, H.; Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F., Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *International Journal of Pharmaceutics* **1997**, *151* (1), 27-34.
137. Zuurman, K.; Maarschalk, K. V.; Bolhuis, G. K., Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *179* (1), 107-115.
138. Markwood, W. H.; Spurlin, H. M., Residual stresses and strains in molded plastics. *Journal of Colloid Science* **1952**, *7* (3), 244-252.
139. Narayan, P.; Hancock, B. C., The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Materials Science and Engineering a-Structural Materials Properties Microstructure and Processing* **2003**, *355* (1-2), 24-36.
140. Ebba, F.; Piccerelle, P.; Prinderre, P.; Opota, D.; Joachim, J., Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2001**, *52* (2), 211-220.
141. Rees, J. E.; Tsardaka, K. D., Compaction stress-relaxation interpreted using a hyperbolic relation. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *92* (1-3), 137-141.
142. Peleg, M., Characterization of the stress relaxation curves of solid foods. *Journal of Food Science* **1979**, *44* (1), 277-281.
143. Bellido, G. G.; Hatcher, D. W., Asian noodles: Revisiting Peleg's analysis for presenting stress relaxation data in soft solid foods. *Journal of Food Engineering* **2009**, *92* (1), 29-36.
144. Galley, O.; Lovera, V.; Viana-Trecant, M.; Chulia, D.; Lacout, J. L.; Rodriguez, F., New models to explain the compaction and relaxation behaviour of some pharmaceutical excipients submitted to low strain. *Journal of Materials Science* **2000**, *35* (8), 2037-2046.
145. James Jr, L. K., Adsorbed layer of protein II. Film hysteresis and stress relaxation. *Journal of Colloid and Interface Science* **1968**, *28* (2), 260-265.
146. Kaur, L.; Singh, N.; Sodhi, N. S.; Gujral, H. S., Some properties of potatoes and their starches. I. Cooking, textural and rheological properties of potatoes. *Food Chemistry* **2002**, *79* (2), 177-181.
147. Rehula, M.; Adamek, R.; Spacek, V., Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets. *Powder Technology* **2012**, *217*, 510-515.
148. Adámek, R.; Řehula, M.; Rysl, T., Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chemické listy* **2011**, *105* (9), 691-969.

149. Chanda, M.; Roy, S. K., Plastic properties and testing. In *Plastics technology Handbook*, 4th ed.; Hudgin, E. D., Ed. CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, **2007**; pp 3-1 - 3-103.
150. Lum, S. K.; Duncan-Hewitt, W. C., Powder densification. 1. Particle-particle basis for incorporation of viscoelastic material properties. In *J Pharm Sci*, USA, **1999**; Vol. 88, pp 261-76.
151. Svačinová, P.; Řehula, M.; Ondrejček, P.; Rabišková, M., Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chemické listy* **2014**, 108 (6), 624 - 629.
152. Cespi, M.; Bonacucina, G.; Misici-Falzi, M.; Golzi, R.; Boltri, L.; Palmieri, G. F., Stress relaxation test for the characterization. of the viscoelasticity of pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2007**, 67 (2), 476-484.
153. Rees, J. E.; Rue, P. J., Time-dependent deformation of some direct compression excipients. *J Pharm Pharmacol* **1978**, 30 (10), 601-7.
154. Salem Sheikh M., F. J. T., Alkaysi H. N., Muhsin N. A., Stress relaxation of pharmaceutical powders. *Acta Pharm. Technol.* **1984**, 30, 312-316.
155. Eriksson, M.; Alderborn, G., The effect of original particle-size and tablet porosity on the increase in tensile-strength during storage of sodium-chloride tablets in a dry atmosphere. *International Journal of Pharmaceutics* **1995**, 113 (2), 199-207.
156. Peleg, M.; Moreyra, R., Effect of moisture on the stress relaxation pattern of compacted powders. *Powder Technology* **1979**, 23 (2), 277-279.
157. Del Nobile, M. A.; Chillo, S.; Mentana, A.; Baiano, A., Use of the generalized Maxwell model for describing the stress relaxation behavior of solid-like foods. *Journal of Food Engineering* **2007**, 78 (3), 978-983.
158. Pashley, D. H.; Agee, K. A.; Wataha, J. C.; Rueggeberg, F.; Ceballos, L.; Itou, K.; Yoshiyama, M.; Carvalho, R. M.; Tay, F. R., Viscoelastic properties of demineralized dentin matrix. *Dental Materials* **2003**, 19 (8), 700-706.
159. Hariharan, K.; Majidi, O.; Kim, C.; Lee, M. G.; Barlat, F., Stress relaxation and its effect on tensile deformation of steels. *Materials & Design* **2013**, 52, 284-288.
160. Maximov, J. T.; Duncheva, G. V.; Mitev, I. N., Modelling of residual stress relaxation around cold expanded holes in carbon steel. *Journal of Constructional Steel Research* **2009**, 65 (4), 909-917.
161. Chen, J. F.; Jiang, J. T.; Zhen, L.; Shao, W. Z., Stress relaxation behavior of an Al-Zn-Mg-Cu alloy in simulated age-forming process. *Journal of Materials Processing Technology* **2014**, 214 (4), 775-783.
162. Sinha, N. K.; Sinha, S., Stress relaxation at high temperatures and the role of delayed elasticity. *Materials Science and Engineering a-Structural Materials Properties Microstructure and Processing* **2005**, 393 (1-2), 179-190.

163. Sinha, N. K., Limitations of stress relaxation tests for determining stress dependence of strain rate at high temperatures. *Scripta Materialia* **2003**, 48 (6), 731-736.
164. Sinha, N. K., Viscous and delayed-elastic deformation during primary creep-using strain relaxation and recovery test. *Scripta Materialia* **2003**, 48 (10), 1507-1512.
165. Martin, G.; Barres, C.; Sonntag, P.; Garois, N.; Cassagnau, P., Co-continuous morphology and stress relaxation behaviour of unfilled and silica filled PP/EPDM blends. *Materials Chemistry and Physics* **2009**, 113 (2-3), 889-898.
166. Tang, J. M.; Tung, M. A.; Zeng, Y. Y., Characterization of gellan gels using stress relaxation. *Journal of Food Engineering* **1998**, 38 (3), 279-295.
167. Kim, H.; Venkatesh, G.; Fassihi, R., Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator. *International Journal of Pharmaceutics* **1998**, 161 (2), 149-159.
168. Armstrong, N. A.; Haines-Nutt, R. F., Elastic recovery and surface-area changes in compacted powder systems. *Powder Technology* **1974**, 9 (5-6), 287-290.
169. Di Martino, P.; Beccerica, M.; Joiris, E.; Palmieri, G. F.; Gayot, A.; Martelli, S., Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. *Journal of Crystal Growth* **2002**, 243 (2), 345-355.
170. Haware, R. V.; Tho, I.; Bauer-Brandl, A., Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets. *Powder Technology* **2010**, 202 (1-3), 71-77.
171. Maganti, L.; Çelik, M., Compaction studies on pellets I. Uncoated pellets. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, 95 (1-3), 29-42.
172. Kachrimanis, K.; Malamataris, S., Compact size and mechanical strength of pharmaceutical diluents. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, 24 (2-3), 169-177.
173. Sarkar, S.; Ooi, S. M.; Liew, C. V.; Tan, B. X.; Heng, P. W. S., Influence of disintegrants in different substrate physical form on dimensional recovery of multi-component tablet. *International Journal of Pharmaceutics* **2014**, 475 (1-2), 558-565.
174. Berggren, J.; Frenning, G.; Alderborn, G., Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, 22 (2-3), 191-200.
175. Český lékopis 2009 - doplněk 2014. Grada Publishing: Praha, CZ, 2014; pp 412 - 418.
176. Carr, R. L., Evaluating flow properties of solids. *Chemical Engineering* **1965**, 72, 163 - 168.
177. Kupka, K., *Statistické metody pro řízení a zlepšování jakosti, SPC a metodika Six Sigma*. TriloByte Statistical Software Ltd.: Pardubice, CZ, 2011.
178. Almaya, A.; Aburub, A., Effect of particle size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants. *Aaps Pharmscitech* **2008**, 9 (2), 414-418.

179. Syloid FP. <https://grace.com/food-and-beverage/en-US/tabletting-aids> (accessed 1.4.2015).
180. Kaerger, J. S.; Edge, S.; Price, R., Influence of particle size and shape on flowability and compactibility of binary mixtures of paracetamol and microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, *22* (2–3), 173-179.
181. Fitzpatrick, J. J.; Iqbal, T.; Delaney, C.; Twomey, T.; Keogh, M. K., Effect of powder properties and storage conditions on the flowability of milk powders with different fat contents. *Journal of Food Engineering* **2004**, *64* (4), 435-444.
182. Szalay, A.; Kelemen, A.; Pintye-Hódi, K., The influence of the cohesion coefficient (C) on the flowability of different sorbitol types. *Chemical Engineering Research and Design* **2015**, *93* (0), 349-354.
183. Liu, L. X.; Marziano, I.; Bentham, A. C.; Litster, J. D.; White, E. T.; Howes, T., Effect of particle properties on the flowability of ibuprofen powders. *International Journal of Pharmaceutics* **2008**, *362* (1-2), 109-117.
184. Abou-Chakra, H.; Tüzün, U., Microstructural blending of coal to enhance flowability. *Powder Technology* **2000**, *111* (3), 200-209.
185. Amidon, G. E.; Houghton, M. E., The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Research* **1995**, *12* (6), 923-929.
186. Fu, X. W.; Huck, D.; Makein, L.; Armstrong, B.; Willen, U.; Freeman, T., Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. *Particuology* **2012**, *10* (2), 203-208.
187. Morin, G.; Briens, L., The effect of lubricants on powder flowability for pharmaceutical application. *Aaps Pharmscitech* **2013**, *14* (3), 1158-1168.
188. Mehrotra, A.; Llusa, M.; Faqih, A.; Levin, M.; Muzzio, F. J., Influence of shear intensity and total shear on properties of blends and tablets of lactose and cellulose lubricated with magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics* **2007**, *336* (2), 284-291.
189. Podczek, F.; Miah, Y., The influence of particle size and shape on the angle of internal friction and the flow factor of unlubricated and lubricated powders. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *144* (2), 187-194.
190. Podczek, F.; Newton, J. M., Powder and capsule filling properties of lubricated granulated cellulose powder. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2000**, *50* (3), 373-377.
191. Zhou, Q.; Qu, L.; Gengenbach, T.; Denman, J. A.; Larson, I.; Stewart, P. J.; Morton, D. A. V., Investigation of the extent of surface coating via mechanofusion with varying additive levels and the influences on bulk powder flow properties. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *413* (1–2), 36-43.

192. Muñoz-Ruiz, A.; Villar, T. P.; Munoz, N. M.; Perales, M. C. M.; Jimenezcastellanos, M. R., Analysis of the physical characterization and the tabletability of calcium phosphate-based materials. *International Journal of Pharmaceutics* **1994**, *110* (1), 37-45.
193. Fix, I.; Steffens, K. J., Quantifying low amorphous or crystalline amounts of alpha-lactose-monohydrate using X-ray powder diffraction, near-infrared spectroscopy, and differential scanning calorimetry. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2004**, *30* (5), 513-523.
194. Landín, M.; Rowe, R. C.; York, P., Structural changes during the dehydration of dicalcium phosphate dihydrate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **1994**, *2* (3), 245-252.
195. Bansal, P.; Hall, M.; Realff, M. J.; Lee, J. H.; Bommarius, A. S., Multivariate statistical analysis of X-ray data from cellulose: A new method to determine degree of crystallinity and predict hydrolysis rates. *Bioresource Technology* **2010**, *101* (12), 4461-4471.
196. Chen, X.; Bates, S.; Morris, K. R., Quantifying amorphous content of lactose using parallel beam X-ray powder diffraction and whole pattern fitting. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2001**, *26* (1), 63-72.
197. Shinohara, K.; Oida, M.; Golman, B., Effect of particle shape on angle of internal friction by triaxial compression test. *Powder Technology* **2000**, *107* (1-2), 131-136.
198. Faqih, A. M. N.; Mehrotra, A.; Hammond, S. V.; Muzzio, F. J., Effect of moisture and magnesium stearate concentration on flow properties of cohesive granular materials. *International Journal of Pharmaceutics* **2007**, *336* (2), 338-345.
199. Yu, S.; Adams, M.; Gururajan, B.; Reynolds, G.; Roberts, R.; Wu, C. Y., The effects of lubrication on rollcompaction, ribbon milling and tableting. *Chemical Engineering Science* **2013**, *86*, 9-18.
200. Horio, T.; Yasuda, M.; Matsusaka, S., Effect of particle shape on powder flowability of microcrystalline cellulose as determined using the vibration shear tube method. *International Journal of Pharmaceutics* **2014**, *473* (1-2), 572-578.
201. Govedarica, B.; Ilic, I.; Sibanc, R.; Dreu, R.; Srcic, S., The use of single particle mechanical properties for predicting the compressibility of pharmaceutical materials. *Powder Technology* **2012**, *225*, 43-51.
202. Newton, J. M.; Alderborn, G.; Nystrom, C.; Stanley, P., The compressive to tensile-strength ratio of pharmaceutical compacts. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *93* (1-3), 249-251.
203. Galen, S.; Zavaliangos, A., Strength anisotropy in cold compacted ductile and brittle powders. *Acta Materialia* **2005**, *53* (18), 4801-4815.
204. Marechal, Y.; Chanzy, H., The hydrogen bond network in I-beta cellulose as observed by infrared spectrometry. *Journal of Molecular Structure* **2000**, *523*, 183-196.
205. Wu, J. S.; Ho, H. O.; Sheu, M. T., A statistical design to evaluate the influence of manufacturing factors on the material properties and functionalities of microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2001**, *12* (4), 417-425.

206. Nyström, C.; Alderborn, G.; Duberg, M.; Karehill, P.-G., Bonding surface area and bonding mechanism-two important factors for the understanding of powder comparability. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1993**, *19* (17-18), 2143-2196.
207. Pesonen, T.; Paronen, P., The effect of particle and powder properties on the mechanical properties of directly compressed cellulose tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1990**, *16* (1), 31-54.
208. Spillmann, A.; Sonnenfeld, A.; von Rohr, P. R., Flowability modification of lactose powder by plasma enhanced chemical vapor deposition. *Plasma Processes and Polymers* **2007**, *4*, S16-S20.
209. Carcabal, P.; Jockusch, R. A.; Hunig, I.; Snoek, L. C.; Kroemer, R. T.; Davis, B. G.; Gamblin, D. P.; Compagnon, I.; Oomens, J.; Simons, J. P., Hydrogen bonding and cooperativity in isolated and hydrated sugars: mannose, galactose, glucose, and lactose. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (32), 11414-11425.
210. Katikaneni, P. R.; Upadrashta, S. M.; Rowlings, C. E.; Neau, S. H.; Hileman, G. A., Consolidation of ethylcellulose - effect of particle size, press speed, and lubricants. *International Journal of Pharmaceutics* **1995**, *117* (1), 13-21.
211. Khanal, M.; Schubert, W.; Tomas, J., DEM simulation of diametrical compression test on particle compounds. *Granular Matter* **2005**, *7* (2-3), 83-90.
212. Busignies, V.; Mazel, V.; Diarra, H.; Tchoreloff, P., Role of the elasticity of pharmaceutical materials on the interfacial mechanical strength of bilayer tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **2013**, *457* (1), 260-267.
213. Ilic, I.; Govedarica, B.; Sibanc, R.; Dreu, R.; Srcic, S., Deformation properties of pharmaceutical excipients determined using an in-die and out-die method. *International Journal of Pharmaceutics* **2013**, *446* (1-2), 6-15.
214. Akseli, I.; Ladyzhynsky, N.; Katz, J.; He, X. R., Development of predictive tools to assess capping tendency of tablet formulations. *Powder Technology* **2013**, *236*, 139-148.
215. Akseli, I.; Stecula, A.; He, X. R.; Ladyzhynsky, N., Quantitative correlation of the effect of process conditions on the capping tendencies of tablet formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2014**, *103* (6), 1652-1663.
216. Malamataris, S.; Hatjichristos, T.; Rees, J. E., Apparent compressive elastic modulus and strength isotropy of compacts formed from binary powder mixes. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *141* (1-2), 101-108.
217. Ilic, I.; Kasa, P.; Dreu, R.; Pintye-Hodi, K.; Srcic, S., The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2009**, *35* (10), 1271-1280.
218. Arida, A., I; Al-Tabakha, M., M; Dababneh, B., F; Al-Jawad, F., H; Khanfar, M., S., Identification of the consolidation mechanisms of Emcompress. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences* **2008**, *1* (2), 111-125.

219. Castillo, S.; Villafuerte, L., Compactibility of ternary mixtures of pharmaceutical powders. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* **1995**, *70* (4), 329-337.
220. de Lourdes Garzón, M.; Villafuerte, L., Compactibility of mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics* **2002**, *231* (1), 33-41.
221. Busignies, V.; Tchoreloff, P.; Leclerc, B.; Hersen, C.; Keller, G.; Couarraze, G., Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. II. Compacts mechanical properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2004**, *58* (3), 577-586.
222. Muñoz-Ruiz, A.; Perales, M. C. M.; Antequera, M. V. V.; Villar, T. P.; Munozmunoz, N.; Jimenezcastellanos, M. R., Rheology and compression characteristics of lactose based direct compression excipients. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *95* (1-3), 201-207.
223. de Lourdes Garzón Serra, M. a.; Villafuerte Robles, L., Compactibility of agglomerated mixtures of calcium carbonate and microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics* **2003**, *258* (1-2), 153-163.
224. Busignies, V.; Tchoreloff, P.; Leclerc, B.; Besnard, M.; Couarraze, G., Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2004**, *58* (3), 569-576.
225. Shlieout, G.; Arnold, K.; Müller, G., Powder and mechanical properties of microcrystalline cellulose with different degrees of polymerization. *AAPS PharmSciTech* **2002**, *3* (2), 45-54.
226. Olsson, H.; Adolfsson, Å.; Nyström, C., Compaction and measurement of tablets in liquids with different dielectric constants for determination of bonding mechanisms—Evaluation of the concept. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *143* (2), 233-245.
227. Roberts, R. J.; Rowe, R. C.; York, P., The Poisson's ratio of microcrystalline cellulose. *International Journal of Pharmaceutics* **1994**, *105* (2), 177-180.
228. Picker, K. M., The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **1999**, *48* (1), 27-36.
229. Tay, T.; Das, S.; Stewart, P., Magnesium stearate increases salbutamol sulphate dispersion: What is the mechanism? *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, *383* (1-2), 62-69.
230. Battista, O. A.; Smith, P. A., Microcrystalline cellulose, the oldest polymer finds new industrial uses. *Industrial and engineering chemistry* **1962**, *54* (9), 20 -29.
231. Hentzschel, C. M.; Sakmann, A.; Leopold, C. S., Comparison of traditional and novel tableting excipients: Physical and compaction properties. *Pharmaceutical Development and Technology* **2011**, *17* (6), 649-653.

232. Mohammed, H.; Briscoe, B. J.; Pitt, K. G., The interrelationship between the compaction behaviour and the mechanical strength of pure pharmaceutical tablets. *Chemical Engineering Science* **2005**, *60* (14), 3941-3947.
233. Hauschild, K.; Picker, K., Evaluation of a new coprocessed compound based on lactose and maize starch for tablet formulation. *AAPS PharmSci* **2004**, *6* (2), 27-38.
234. van Veen, B.; Bolhuis, G. K.; Wu, Y. S.; Zuurman, K.; Frijlink, H. W., Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2005**, *59* (1), 133-138.
235. Nakamura, H.; Sugino, Y.; Watano, S., In-die evaluation of capping tendency of pharmaceutical tablets using force-displacement curve and stress relaxation parameter. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2012**, *60* (6), 772-777.

9. Autorské publikace

9.1.

Svačinová P., Řehula M., Ondrejček P., Rabišková M.: Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet; Chem. Listy 108, 624-629, 2014 (IF₂₀₁₄ 0,272)

POROVNÁNÍ DVOU METOD CHARAKTERIZUJÍCÍCH PROCES LISOVÁNÍ TABLET

PETRA SVAČINOVÁ, MILAN ŘEHULA, PAVEL
ONDREJČEK a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ

*Katedra farmaceutické technologie, Univerzita Karlova
v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Heyrov-
ského 1203, 500 05 Hradec Králové
milan.rehula@faf.cuni.cz*

Došlo 20.9.13, přepracováno 24.3.14, přijato 27.3.14.

**Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby
urychleného publikování.**

Klíčová slova: záznam síla-dráha, test stresové relaxace,
přímé lisování tablet, hydrogenfosforečnan vápenatý di-
hydrát, laktosa, mikrokrystalická celulóza

Úvod

Tablety vznikají lisováním částic nebo shluků částic v tabletovacím lisu. Při tomto procesu se působí na částice lisovací silou. Jednou z cest k rozkrytí průběhu lisovacího procesu je proto studium energií, uplatňujících se při vzniku tablety.

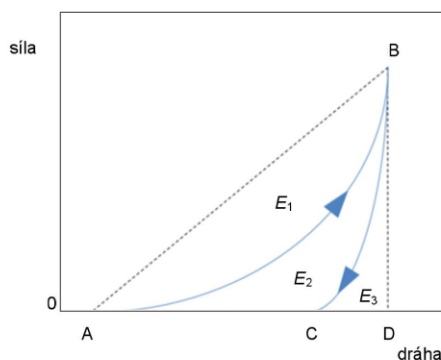
Vlastní lisování tablet je složitý proces, probíhající ve dvou fázích, ve fázi komprese a fázi relaxace. Komprese zahrnuje předlisování, elastickou deformaci a plastickou deformaci. Při předlisování se z lisovaného materiálu vytlačuje vzduch z interpartikulárních pórů a povrchy částic se dostávají do přímého kontaktu. Při elastické deformaci se vytlačuje vzduch z intrapartikulárních pórů a povrchy částic se do sebe reverzibilně vtlačují. Při snížení lisovací síly částice nabývají původní objem i tvar. Během plastické deformace dochází k fragmentaci částic a tvorbě vazeb mezi molekulami nebo částicemi. Tato deformace zodpovídá za výsledné fyzikální vlastnosti lisovaných tablet. Jedná se o nevratný proces. Z hlediska použité energie je nejnáročnější fáze plastické deformace. Druhá fáze lisovacího procesu vyjadřuje relaxaci tablety po ukončení působení lisovací síly. V této fázi dochází k nárůstu objemu tablety, eliminaci vytvořených vazeb a snižování pevnosti tablety.

Při hodnocení lisovacího procesu pomocí energií se používá několik metod. Univerzální metoda vychází ze záznamu síla-dráha a hodnotí dvě fáze lisovacího procesu, kompresi a relaxaci tablety. Při metodě stresové relaxace se hodnotí pouze mezifáze mezi kompresí a relaxací tablet. U všech uvedených metod se hodnotí elastické a plastické vlastnosti tabletovin a tablet. Získané parametry mají u jednotlivých metod rozdílný význam.

Starší metodou pro hodnocení lisovacího procesu je výpočet energií ze záznamu síla-dráha¹. Při této metodě se tabletovina lisuje v matici pomocí lisovacích trnů do dosažení předem určené lisovací síly. Po dosažení dané lisovací síly se okamžitě horní lisovací trn odlehčí a lisovací síla klesá na nulovou hodnotu. Tento proces je možno vyjádřit jako vztah lisovací síly a dráhy lisovacího trnu (obr. 1). Vzestupná větev AB vyjadřuje kompresi tabletovin, sestupná větev BC relaxaci tablety. Dále se bod B spojí pomocí přímek s body A a D. Získají se tři plochy E_1 , E_2 , E_3 . Tyto plochy vyjadřují energie v J.

Energií předlisování, spotřebované na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice² odpovídá parametr E_1 . Energií spotřebovanou lisovacím materiálem ve fázi komprese, tj. energii fáze elastické a plastické deformace, vyjadřuje parametr E_{lis} , který je součtem energií E_2 a E_3 . Energie E_2 je energie akumulovaná v tabletě po skončení lisovacího procesu. Také se označuje jako plastická energie. Energie E_3 vyjadřuje energii uvolněnou z tablety po skončení lisovacího procesu. Označuje se jako elastická energie. Součet energií E_1 , E_2 , E_3 je E_{max} a vyjadřuje celkovou energii, která se spotřebovává během celého lisovacího cyklu. Ze základních energií E_1 , E_2 , E_3 se odvozují další pro praxi velmi důležité parametry, jako faktor plasticity FP a faktor elasticity FE.

Faktor plasticity, jednotlivé energie a celkový profil záznamu síla-dráha jsou využívány především ke sledování vlastností jednotlivých lisovaných látek, jejich směsí a ke vzájemnému porovnávání chování látek během procesu lisování. Při studiu lisovacího procesu u plniv pro přímé lisování bylo podle profilu a energií záznamu síla-dráha zjištěno, že mikrokrystalická celulóza Avicel PH 102 je ve směsi schopna zlepšovat lisovatelnost ostatních plniv³. Z faktoru plasticity nebo elasticity můžeme usuzovat na schopnost deformace jednotlivých materiálů v závislosti na lisovacím tlaku⁴. Záznam síla-dráha lze také využít pro studium vlivu kluzných látek na proces lisování, na jednotlivé energie a na vlastnosti lisovaného materiálu⁵.



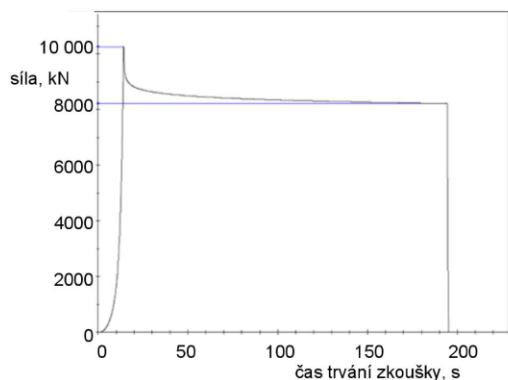
Obr. 1. Schéma záznamu síla-dráha

Při metodě stresové relaxace se tabletovina lisuje do dosažení požadované lisovací síly, poté se po určitou dobu udržuje postavení trnů konstantní a měří se pokles lisovací síly⁶ (obr. 2). Ze získané křivky závislosti lisovací síly na čase se vypočte parametr elasticity A a parametr plasticity P .

Test stresové relaxace je využíván v různých oblastech. V potravinářství byla tato metoda použita pro posouzení viskoelastických vlastností různých kultivarů brambor⁷ nebo pro zjišťování viskoelastického chování potravin s různou strukturou a složením (sýr, maso, chléb)⁸. V oblasti zpracování kovů se využívá ke sledování mechanických vlastností materiálu, mikrostrukturálního mechanismu zvyšování kujnosti nebo sledování deformace materiálu při změně teploty^{9,10}. Ve farmacii je test stresové relaxace využíván k charakterizaci viskoelastických vlastností různých látek nebo jejich směsí. Lze sledovat i působení různých faktorů ovlivňujících lisovací proces, jako je typ a množství použité kluzné látky, vlhkost nebo velikost částic lisovaného materiálu^{11–13}.

Pro popis testu stresové relaxace byla nejdříve využívána dvojexponenciální rovnice. Tuto rovnici ve své práci využil Laylin¹⁴, který se zabýval viskoelastickými vlastnostmi proteinů. Později byla popsána trojexponenciální rovnice, která nám dává přesnější popis dějů probíhajících během testu. Tato trojexponenciální rovnice byla použita např. v práci zabývající se viskoelasticitou plniv pro přímé lisování¹⁵.

Pro hodnocení energetické bilance lisovacího procesu byla vybrána tři modelová a po stránce chemické struktury a lisovatelnosti odlišná plniva pro přímé lisování tablet. Mikrokrytalická celulóza je organická látka s dobrou lisovatelností, naproti tomu organická pomocná látka laktosa a anorganická pomocná látka hydrogenfosforečnan vápenatý se vyznačují horšími lisovacími vlastnostmi. Lisování těchto pomocných látek bylo hodnoceno metodou využívající záznam síla-dráha a testem stresové relaxace. Získané parametry energií lisování uvedenými odlišnými metodami jsou navzájem porovnávány a hodnoceny



Obr. 2. Schéma záznamu stanovení stresové relaxace

z hlediska struktury testovaných pomocných látek. Toto porovnání metod a nový způsob interpretace získaných parametrů nám podává detailnější popis lisovacího procesu.

Experimentální část

Použité látky

V práci byla studována plniva mikrokrytalická celulóza Avicel PH 200 (MCC) od firmy FMC Europe N.V., Belgie, laktosa Lactochem Fine Crystals od firmy DFE Pharma, SRN a dihydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Emcompress od firmy JRS Group, Velká Británie. V názvech surovin se uplatňují zásady českého lékopisného názvosloví.

Charakterizace částic plniv

Objemy plniv pro výpočet Carrova indexu¹⁶ a Hausnerova indexu¹⁷ byly změněny na přístroji SVM 102 (Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN).

Příprava tablet

Tablety pro hodnocení parametrů záznamu síla-dráha a testu stresové relaxace byly lisovány v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko) v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky plniv měly hmotnost 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg. Tablety byly lisovány při nastavení přístroje: vzdálenost čelistí 117 mm, rychlost horního trnu 2 mm s⁻¹, předzatížení 2 N, při lisovací síle 10 kN. Pro stanovení testu stresové relaxace byly tablety lisovány s prodlevou 180 sekund. Z každého plniva bylo vylisováno a hodnoceno 20 tablet pro záznam síla-dráha a 20 tablet pro test stresové relaxace.

Výpočet faktoru plasticity a parametrů testu stresové relaxace

Pro výpočet faktoru plasticity ze záznamu síla-dráha byla použita rovnice¹⁸.

$$FP = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \cdot 100 \quad (1)$$

kde FP je faktor plasticity (%), E_2 je energie akumulovaná v tabletě po skončení lisovacího procesu (J) a E_3 je energie uvolněná z tablet po skončení lisovacího procesu (J).

Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byla použita rovnice¹⁹:

$$LT = A_1 \cdot e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 \cdot e^{-\frac{t}{T_3}} + A_0 \quad (2)$$

kde LT je lisovací tlak (MPa) v daném okamžiku v čase t

(s), A_{1-3} jsou parametry elasticity (MPa), A_0 je tlak, který v materiálu zůstane po prodlevě (MPa), T_{1-3} jsou relaxační konstanty udávající rychlost a strmost děje (s).

Pro výpočet plasticity byla použita rovnice⁷:

$$P_i = A_i \cdot T_i \quad (3)$$

kde P_i je plasticita (MPa s), A_i je parametr elasticity pro daný děj (MPa), T_i je relaxační konstanta pro daný děj (s).

Statistika

Základní data popisující záznam síla-dráha a test stresové relaxace byla získána použitím softwaru zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byl použit program OriginPro 7.5 (Originlab Corporation, Northampton, MA, USA). Všechna data byla dále statisticky zpracována v programu QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, Pardubice, ČR). Pro vyhodnocení vlivu typu plniva na parametr elasticity A_{1-3} a parametr plasticity P_{1-3} byl použit vícefaktorový test ANOVA ($P = 0,05$) a výsledky byly zpracovány do krabicových grafů.

Výsledky a diskuse

Cílem práce bylo porovnání dvou metod, které charakterizují proces formování tablet pomocí energetických parametrů, interpretovat jejich význam a pomocí těchto parametrů osvětlit průběh lisovacího procesu u modelových pomocných látek.

Na průběh lisování tablet mají vliv tokové vlastnosti lisovaných materiálů. Tokové vlastnosti se hodnotí dvěma

indexy uvedenými v Českém lékopise 2009 (cit.²⁰).

Získané hodnoty Hausnerova indexu se pohybovaly v rozmezí od 1,17 do 1,22, hodnoty Carrova indexu byly v rozmezí od 14,50 do 17,92. Tokové vlastnosti testovaných látek jsou podle lékopisných kritérií dobré nebo přiměřené. Tyto parametry mají komplexní význam pro sypanost a objemové změny tabletoviny, ke kterým dochází v průběhu lisovacího procesu.

Energetické parametry se hodnotily metodou vycházející ze záznamu síla-dráha bez prodlevy nebo s prodlevou 180 s. Druhou použitou metodou byla metoda stresové relaxace s novou interpretací parametrů, vycházející z teorie vzájemného působení částic.

Výsledky ze záznamu síla – dráha jsou uvedeny v tab. I a II.

Parametr E_1 vyjadřuje energii, která se spotřebuje během fáze předlisování na tření částic a na vytlačování vzduchu z interpartikulárních pórů. Jeho velikost závisí zřejmě na charakteru povrchu částic. Nejvyšších hodnot na úrovni 20 J bylo dosaženo u polymerní mikrokrytalické celulosy. Povrch částic této látky je zdrsňen jehličkami mikrokrytalické celulosy, ze kterých se uvedené plnivo vyrábí. Poloviční energie byla spotřebována u hydrogenufosforečnanu vápenatého. Nižší hodnoty energie jsou u tohoto plniva způsobeny zvrásněným povrchem s prohlubněmi. Nejnižší hodnotu energie E_1 na úrovni 7 J byla zjištěna u laktosy. Tato pomocná látka má tvarově pravidelné částice s hladkým povrchem. Proto také u této látky v první fázi lisovacího procesu bylo nejnižší tření mezi částicemi.

Parametr E_2 charakterizuje energii akumulovanou lisovanou tabletou po relaxaci tablety, tj. po skončení lisovacího procesu. Označuje se také jako plastická energie. Tento parametr zahrnuje energii fáze elastické a plastické deformace. Nejvyšší hodnotu daného parametru na úrovni

Tabulka I

Hodnoty energií ze záznamu síla-dráha bez prodlevy

Plnivo ^a	E_1 [J]	E_2 [J]	E_3 [J]	FP [%]
MCC	20,74±0,46	9,95±0,05	2,01±0,04	83,15±0,31
LAC	7,13±0,43	3,83±0,04	1,88±0,06	67,06±0,62
HPCa	10,13±0,69	3,19±0,04	1,84±0,03	63,38±0,41

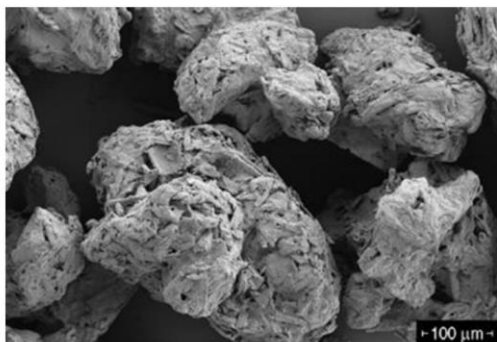
^aMCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenufosforečnan vápenatý

Tabulka II

Hodnoty energií ze záznamu síla-dráha s prodlevou

Plnivo ^a	E_{1P} [J]	E_{2P} [J]	E_{3P} [J]	FP _P [%]
MCC	23,48±0,64	9,90±0,08	1,29±0,03	88,48±0,24
LAC	7,75±0,36	4,06±0,05	1,58±0,05	71,95±0,75
HPCa	10,75±0,54	3,26±0,03	1,79±0,04	64,45±0,55

^aMCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenufosforečnan vápenatý



Obr. 3. SEM: Avicel PH-200, FMC Biopolymer. Zvětšení 200 \times ; napětí 3 kV, cit.²¹

téměř 10 J má mikrokrytalická celuloza. Hlavní podíl na této hodnotě tvoří energie potřebná na eliminaci intraparticulárních pórů v částicích (obr. 3)²¹. Naproti tomu u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého se spotřebuje oproti mikrokrytalické celuloze pouze asi třetina energie. Ta se spotřebuje hlavně na fragmentaci částic^{22,23}. Rovněž u tablet lisovaných s prodlevou byly zjištěny vyšší hodnoty parametru E_{2p} .

Třetím základním parametrem je E_3 . Charakterizuje energii, která se uvolní z tablety ve fázi její relaxace. Hodnoty této energie jsou velmi nízké a pohybují se v rozmezí od 2,01 do 1,84 J, klesají v pořadí mikrokrytalická celuloza, laktosa, hydrogenfosforečnan vápenatý. Překvapivý výsledek byl zjištěn u parametru E_{3p} u tablet, lisovaných s prodlevou 180 s. Oproti předchozímu stavu se hodnoty parametru ve výše uvedeném pořadí plniv zvyšují. Co může být příčinou daného zjištění? Obecně platí, že se zvyšováním parametru E_2 se zvyšuje plasticita, zvyšuje se počet vazeb a současně se snižuje elasticita materiálu, snižuje se parametr E_3 . V daném případě se během prodlevy u mikrokrytalické celulozy a laktosy oproti hydrogenfosforečnanu vápenatému zvyšoval počet vazeb, tablety byly více plastické a tím méně elastické ve fázi relaxace. U obou plniv se tvoří především vodíkové vazby oproti hydrogenfosforečnanu vápenatému, u kterého se tvoří pouze velmi slabé Van der Waalovy vazby²⁴.

Použití energií E_1 , E_2 a E_3 má jednu zásadní nevýhodu. Většinou se hodnotí materiály lisované při jedné lisovací síle. Při této síle se však jednotlivé materiály nacházejí v různé fázi lisovacího procesu. Za daného stavu je proto vhodnější použít poměrovou hodnotu, jako je faktor plasticity FP nebo faktor elasticity FE. V daném případě součet obou energií má hodnotu 100 % (obr. 4). Z praktického hlediska je výhodnější, když je u testované látky faktor plasticity FP větší a faktor elasticity FE menší. Z dodané energie se tak pro formulaci tablety využije více energie. Jak vyplývá z tab. I, faktor plasticity u sledovaných plniv klesá v pořadí mikrokrytalická celuloza, laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý. V případě tablet lisovaných

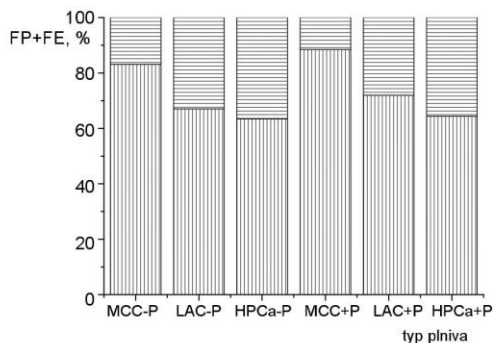
s prodlevou v důsledku vyšší akumulace lisovací energie je plasticita u všech vzorků vyšší.

Oproti metodě, založené na hodnocení záznamu siládráha, je test stresové relaxace jemnější metodou a důsledněji podchycuje změny při lisovacím procesu. Zachycuje změny, ke kterým dochází po ukončení fáze komprese v podmínkách, ve kterých je výška tablety konstantní a po stanovenou dobu dochází v tabletě ke vzrůstu plastické energie na úkor energie elastické. U předešlé metody se hodnotily stavy před a po prodlevě, při této metodě se hodnotí průběh prodlevy. V počátku prodlevy se v lisovaném materiálu nacházejí částice ještě nedeformované, částice ve stavu elastické deformace a částice ve stavu plastické deformace. Na své okolí mohou působit pouze částice ve fázi elastické deformace. Z původní křivky úbytku lisovací síly na čase se pomocí rovnice (2) získají tři křivky, které charakterizují tři souběžně probíhající děje. Význam a pořadí jednotlivých členů této rovnice vychází z velikosti parametru $1/T$. Výsledky jsou uvedeny v tab. III.

První děj vyjadřuje interakci mezi částicemi elasticky deformovanými a nedeformovanými a je charakterizován parametry A_1 a P_1 . Elasticky deformované částice uvolňují relativně hodně energie, dopad na vzrůst plasticity je ale velmi malý. Elasticita o velikosti 1 MPa odpovídá průměrné plasticitě o velikosti $0,39 \pm 0,06$ MPa s.

Druhý děj charakterizuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi a plasticky deformovanými částicemi a vyjadřuje se parametry A_2 a P_2 . U tohoto děje je odpovídající plasticita vyšší, než u prvního děje. Plasticita odpovídající 1 MPa elasticity je $4,92 \pm 1,62$ MPa s.

Poslední děj představuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem a je charakterizován parametry A_3 a P_3 . Vzniklá plasticita má proto nejvyšší hodnotu. Elasticita o velikosti 1 MPa odpovídá $69,81 \pm 9,42$ MPa s plasticity. Tento děj je nejdůležitější z hlediska formování tablety.



Obr. 4. Faktor plasticity FP a faktor elasticity FE u plniv: MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý, -P – plnivo bez prodlevy, +P – plnivo s prodlevou; ■ FE, ■ FP

Tabulka III
Hodnoty parametrů elasticity a plasticity z testu stresové relaxace

Plnivo ^a	A_1 [MPa]	P_1 [MPa s]	A_2 [MPa]	P_2 [MPa s]	A_3 [MPa]	P_3 [MPa s]
MCC	6,68±0,56	2,44±0,24	4,06±0,08	16,77±0,46	4,14±0,10	266,21±7,34
LAC	3,42±0,36	1,18±0,18	2,21±0,19	9,10±0,99	1,82±0,14	117,72±11,24
HPCa	0,85±0,03	0,29±0,01	0,61±0,03	4,16±0,42	0,76±0,06	61,33±8,57

^aMCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý

Mezi parametry elasticity A a parametry plasticity P existuje lineární vztah. S růstem elasticity lineárně vzrůstá v lisovaném materiálu i plasticita. Pro tři děje testu stresové relaxace byly zjištěny tyto vztahy:

$P_1 = 0,351A_1 + 0,131$ (MPa s) při korelačním koeficientu $r = 0,9820$,

$P_2 = 3,667A_2 + 1,403$ (MPa s) při korelačním koeficientu $r = 0,9911$,

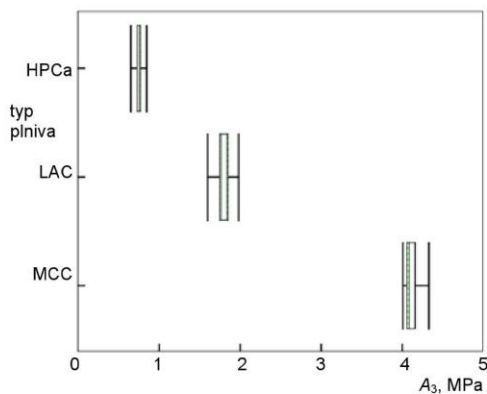
$P_3 = 61,150A_3 + 11,286$ (MPa s) při korelačním koeficientu $r = 0,9991$.

Pro vlastní hodnocení plasticity je nejdůležitější třetí děj s nejvyšší tvorbou vazeb mezi částicemi lisovaného materiálu (obr. 5 a 6). Nejnižší hodnoty parametru elasticity i plasticity ve třetím ději má hydrogenfosforečnan vápenatý. Toto plnivo má nízké elastické vlastnosti, částice při stlačování velmi ochotně fragmentují, rozpadají se na menší částice. S ohledem na nízkou elasticitu ve fázi časové prodlevy se po skončení komprese vytváří i velmi nízká plasticita, která vede ke tvorbě velmi slabých vazeb²⁴. Vyšší plasticitu měla laktosa. U tohoto plniva rovněž probíhá fragmentace částic, elasticita má ale ve srovnání s hydrogenfosforečnanem vápenatým vyšší hodnotu, a proto má tato látka i vyšší plasticitu. Částice laktosy spojují zřejmě silnější vazby. Nejvyšší plasticitu, vycházející

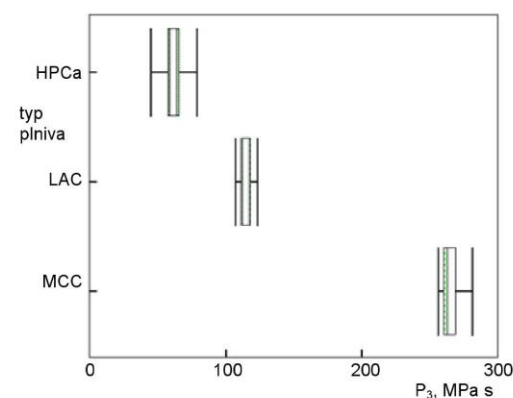
z polymerní podstaty plniva, vykazovala mikrokrytalická celuloza. Po požadovaném přiblížení makromolekulárních řetězců se ochotně vytvářejí silnější vodíkové vazby. Rovněž dochází k zahákování řetězců testované polymerní látky²⁵.

Základním cílem této práce bylo porovnat obě metody z hlediska vlivu struktury testovaných plniv na hodnoty plastické energie. Základem pro porovnání jsou výsledky testu stresové relaxace, především třetí proces, charakterizovaný parametrem plasticity P_3 . Dalším porovnávaným parametrem byl faktor plasticity FP_p , získaný ze záznamu síla-dráha po prodlevě 180 s. Mezi oběma parametry byl zjištěn lineární vztah (obr. 7). Za použitých podmínek měření předpokládáme platnost tohoto vztahu, který je možno vyjádřit rovnicí: $P_3 = 0,116FP_p + 57,732$ (MPa s) při korelačním koeficientu $r = 0,9992$.

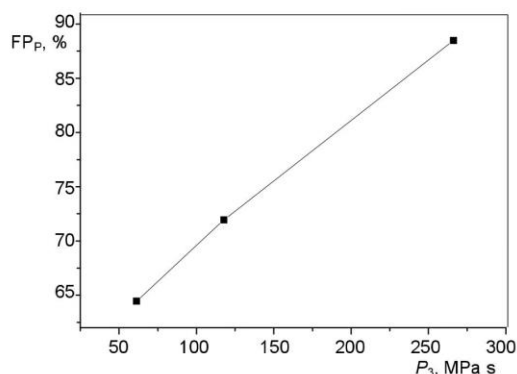
Metoda záznamu síla-dráha a metoda testu stresové relaxace jsou založeny na jiných principech a jsou využívány ve farmaceutické, potravinářské i technické praxi ke sledování různých vlastností materiálů. S využitím tří, po chemické stránce odlišných, modelových plniv jsem získala výsledky, ze kterých vyplývá, že obě metody jsou srovnatelné.



Obr. 5. Vztah mezi typem plniva a parametrem elasticity A_3 ; MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý



Obr. 6. Vztah mezi typem plniva a parametrem plasticity P_3 ; MCC – mikrokrytalická celuloza, LAC – laktosa, HPCa – hydrogenfosforečnan vápenatý



Obr. 7. Korelace mezi faktorem plasticity FP_p a parametrem plasticity P_s

Seznam použitých zkratk

A_i	parametry elasticity
A_0	tlak, který zůstane v materiálu po prodlevě
E_i	energetické parametry záznamu síla-dráha bez prodlevy
E_{iP}	energetické parametry záznamu síla-dráha s prodlevou
E_{iis}	energie spotřebovaná ve fázi komprese ze záznamu síla-dráha
E_{max}	celková energie lisovacího cyklu ze záznamu síla-dráha
FE	faktor elasticity
FP	faktor plasticity ze záznamu síla-dráha bez prodlevy
FP_p	faktor plasticity ze záznamu síla-dráha s prodlevou
HPCa	hydrogenfosforečnan vápenatý
LAC	laktosa
LT	lisovací tlak
MCC	mikrokrystalická celulóza
P_i	plasticita
T_i	relaxační konstanty

LITERATURA

- De Blaey J. C., Polderman J.: *Pharm. Weekbl.* 106, 57 (1971).
- Vachon M. G., Chulia D.: *Int. J. Pharm.* 177, 183 (1999).
- Kása P., Bajdik J., Zsigmond Z., Pintye-Hódi K.: *Chem. Eng. Process.* 48, 859 (2009).
- Antikainen O., Yliruusi J.: *Int. J. Pharm.* 252, 253 (2003).

- Velasco V., Munioz-Ruiz A., Monedero C., Jiménez-Castellanos R.: *J. Pharm.* 152, 111 (1997).
- Rees J. E., Tsardaka K. D.: *Int. J. Pharm.* 92, 137 (1993).
- Lovedeep K., Narpinder S., Navdeep S. S., Hardeep S. G.: *Food Chem.* 79, 177 (2002).
- Del Nobile M. A., Chillo S., Mentana A., Baiano A.: *J. Food Eng.* 78, 978 (2007).
- Hariharan K., Majidi O., Kim C., Lee M. G., Barlat F.: *Mater. Des.* 52, 284 (2013).
- Sinha N. K.: *Scr. Mater.* 48, 731 (2003).
- Ebba F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joseph Joachim J.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 52, 211 (2001).
- Peleg M., Moreyra R.: *Powder Technol.* 23, 277 (1979).
- Eriksson M., Alderborn G.: *Int. J. Pharm.* 113, 199 (1995).
- Laylin K.J.: *J. Colloid Interface Sci.* 28, 260 (1968).
- Adámek R., Řehula M., Rysl T.: *Chem. Listy* 105, 691 (2011).
- Carr R. L.: *Chem. Eng.* 72, 163 (1965).
- Hausner H. H.: *Int. J. Powder Metall.* 3, 7 (1967).
- Stamm A., Mathis C.: *Acta Pharm. Technol.* 22, 7 (1976).
- Řehula M., Adámek R., Špaček V.: *Powder Technol.* 217, 510 (2012).
- Český lékopis 2009*, Grada Publishing, a.s., Praha 2009.
- Rowe R. C., Sheskey P. J., Cook W. G., Fenton M. E. (ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7. vyd. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London 2012.
- Busignies V., Tchoreloff P., Leclerc B., Besnard M., Couarraze G.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 569 (2004).
- Kachrimanis K., Malamataris S.: *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 197 (2004).
- Çelik M.: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2. vyd. Infoma Healthcare, London 2011.
- Guo Y., Wu P.: *Carbohydr. Polym.* 74, 509 (2008).

P. Svačinová, M. Řehula, P. Ondřejek, and M. Rabišková (*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Comparison of Two Methods Characterizing the Tablet Pressing Process**

The present study evaluates the compression process of tablets containing microcrystalline cellulose, lactose or calcium hydrogenphosphate dihydrate. The evaluation used the force-displacement record and stress relaxation test. The obtained results also showed that both the methods based on different principles are comparable.

9.2.

Ondrejček P., Řehula M., Svačinová P., Stoniš J., Rabišková M.: Vliv nové kluzné látky Syloidu na lisování tablet léčivých přípravků; Chem. Listy 108, 687-693, 2014 (IF₂₀₁₄ 0,272)

VLIV NOVÉ KLUZNÉ LÁTKY SYLOIDU NA LISOVÁNÍ TABLET LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

PAVEL ONDREJČEK, MILAN ŘEHULA,
PETRA SVAČINOVÁ, JAN STONIŠ a MILOSLAVA
RABIŠKOVÁ

*Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta
v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského
1203, 500 05 Hradec Králové
milan.rehula@faf.cuni.cz*

Došlo 21.5.13, přepracováno 7.2.14, přijato 13.3.14.

**Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby
urychleného publikování.**

Klíčová slova: tablety, kluzné látky, mikronizovaný syntetický oxid křemičitý, stearan hořečnatý, stearylumarát sodný, mikrokrytalická celulóza, parametry rovnice lisování

Úvod

Po výrobu tablet je nezbytné použití kluzných látek. Bez těchto látek dochází k lepení tabletované směsi na lisovací trny a následně po krátké době lisování k zastavení tabletovacího lisu. Jsou to pomocné látky, které se ve fázi přípravy tabletované směsi adsorbují na povrchu zrněného prášku nebo částic pomocných nebo léčivých látek. Ve fázi násypu tabletované směsi z nasyčky do matrice snižují kluzné látky tření mezi částicemi navzájem nebo mezi částicemi a stěnou nasyčky. Důsledkem sníženého tření je rovnoměrné plnění matrice tabletovanou směsí a zajištění požadované hmotnostní nebo obsahové stejnoměrnosti lisovaných tablet. Ve fázi komprese tabletované směsi kluzné látky urychlují fázi předlisování, ve které se vytlačuje vzduch z mezičásticových prostor, dále zamezují přilepení lisovaných látek na lisovací trny a odvádějí teplo z lisované tablety do lisovací matrice. Ve fázi vysouvání tablety z matrice snižují tření mezi vysouvanou tabletou a matricí, zamezují tak víčkování tablet.

Klasickou a hojně používanou kluznou látkou je stearan hořečnatý, sumární vzorec $C_{36}H_{70}MgO_4$, molekulová hmotnost 591,2 (cit.¹). Splňuje výše uvedené funkce kluzných látek. Jeho nevýhodou je jeho hydrofobní charakter. Ten způsobuje snížení mechanické odolnosti tablet, prodlužuje dobu rozpadu tablet a zpomaluje rychlost uvolňování léčivých látek z tablet. Jako kluzná látka se používá v koncentraci 0,25 až 5 %. Teplotu tání má v rozmezí od 117 do 150 °C, při lisování tablet proto netaje. Strukturální vzorec stearanu hořečnatého je na obr. 1. Inkompatibilní je s léčivými látkami charakteru silných kyselin a zásad nebo

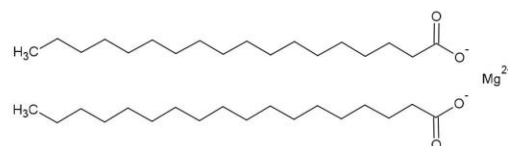
solemi železa. Tuto látku proto není možné použít u tablet s kyselinou acetylsalicylovou. Zároveň má nestandardní složení. Podle proveniencí může obsahovat rozdílné množství kyseliny stearové, která má nižší účinnost než stearan hořečnatý. Ve farmaceutické praxi se proto projevuje snaha nahradit tuto kluznou látku jinou, která by měla nižší negativní vliv na mechanické a biofarmaceutické charakteristiky tablet a na stabilitu lisované léčivé látky.

Mezi novější kluzné látky patří stearylumarát sodný, sumární vzorec má $C_{22}H_{39}NaO_4$, molekulovou hmotnost 390,5 (cit.¹). Používá se v koncentraci 0,5 až 2,0 %, tedy v koncentraci nižší než stearan hořečnatý. Má vyšší teplotu tání 224 až 245 °C. Strukturální vzorec stearylumarátu sodného je uveden na obr. 2. Vytváří méně inkompatibilit než stearan hořečnatý, interaguje např. s chlorhexidin acetátem. V porovnání se stearem hořečnatým umožňuje více hydrofilní stearylumarát sodný rychlejší absorpci vody do tablet². Rovněž doba rozpadu tablet je nižší u tablet se stearylumarátem sodným než stearem hořečnatým³. Tablety, ve kterých byl použit stearylumarát sodný, mají vyšší pevnost než tablety se stearem hořečnatým⁴. Dále se použitím stearylumarátu sodného místo stearanu hořečnatého zvyšuje rychlost uvolňování léčivé látky z tablet, nebo tobulek plněných granulátem potaženým kluznou látkou⁵. Síla potřebná k vytlačení tablety z matrice je ale nižší u stearanu hořečnatého než u stearylumarátu sodného⁶.

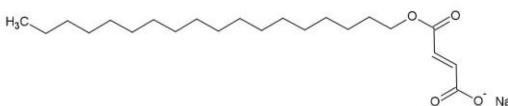
Novou kluznou látkou je Syloid 244 FP EU, mikronizovaný syntetický oxid křemičitý. Je to bílý sypek prášek bez chuti a zápachu. Průměrná velikost částic je 2,5 až 3,7 μm. Částice Syloidu mají velké množství povrchových a vnitřních pórů⁷ (obr. 3). Sto gramů Syloidu je schopno navázat do pórů až tři sta gramů kapalných látek⁸.

Jedná se o polyfunkční pomocnou látku. Syloid je možné použít jako nosiče léčivých látek, vysoušedlo, protispěškovou látku, nebo jako látku k potahování tablet. Může zvyšovat pevnost tablet, snižovat jejich oděr, a kapilárním efektem urychlovat rozpad tablet. V koncentraci 0,25 až 2,0 % se může použít jako kluzná látka.

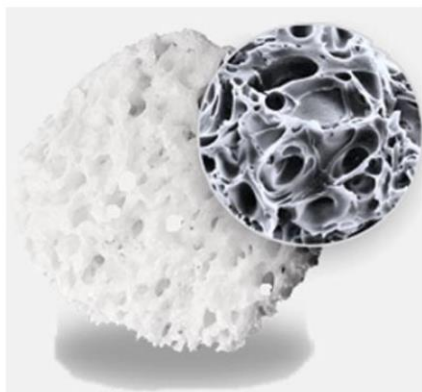
Poznatků o využití této pomocní látky je v odborné literatuře málo. Cílem této práce je porovnat klasickou



Obr. 1. Vzorec stearanu hořečnatého



Obr. 2. Vzorec stearylumarátu sodného



Obr. 3. Pórovitá struktura Syloidu 244 FP EU

kluznou látku stearan hořečnatý s modernějším stearyl-fumarátem sodným a novou kluznou látkou Syloidem 244 FP EU. Hodnocení bylo provedeno na základě porovnání parametrů rovnice lisování a pevnosti tablet, zjišťovaných metodou měření kinetiky drcení tablet.

Experimentální část

Použitá pomocné látky

V práci byla použita jako plniva mikrokrytalická celuloza Avicel PH 200 od firmy FMC Europe N.V., Belgie. Ve funkci kluzných látek byly testovány stearan hořečnatý a stearyl-fumarát sodný PRUV, obě od firmy JRS Pharma GmbH and Co. KG, SRN, a dále mikronizovaný syntetický oxid křemičitý Syloid 244 FP EU, firmy Grace GmbH and Co. KG, SRN. V názvech surovin se uplatňují zásady českého lékopisného názvosloví.

Příprava tabletovin

Směsi tabletovin obsahovaly mikrokrytalickou celulosu a kluzné látky stearan hořečnatý, stearyl-fumarát sodný nebo mikronizovaný syntetický oxid křemičitý v množství 0,0, 1,0 a 2,0 %. Homogenizace probíhala mísením 100 g směsi v mísící rychli o objemu 3,5 dm³ (Erweka GmbH, SRN) po dobu 5 min při rychlosti míchání 16 otáček za minutu.

Charakterizace částic tabletovin

Objemy tabletovin pro výpočet Carrova indexu^{9,10} a Hausnerova indexu^{10,11} byly změřeny na přístroji SVM 102 (Erweka GmbH, SRN).

Příprava tablet

Tablety pro hodnocení parametrů rovnice lisování byly lisovány z tabletovin v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Polsko) v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, SRN). Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností ± 0,5 mg. Tablety byly lisovány při tomto nastavení přístroje: vzdálenost čelistí 117 mm, rychlost horního trnu 2 mm s⁻¹, předzatižení 2 N, při padesáti lisovacích tlacích v rozmezí od 0,38 do 301,36 MPa. Zařízení u každé lisované tablety zaznamenávalo lisovací sílu a výšku lisovaného materiálu. Ze samotného plniva i jednotlivých směsí tabletovin bylo vylisováno a hodnoceno vždy 20 tablet.

Tablety pro hodnocení parametrů mechanické odolnosti byly lisovány za stejných podmínek, pouze byly lisovány při jednom lisovacím tlaku 75,34 MPa.

Výpočet parametrů rovnice lisování¹²

Pro výpočet parametrů rovnice lisování byla použita rovnice:

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

kde V je objem (mm³) při tlaku p (MPa), V_0 počáteční objem (mm³), A_i objemová redukce a $1/t_i$ rychlost příslušné fáze lisovacího procesu (MPa⁻¹) a V_∞ objem tabletovin při nekonečně vysokém tlaku (mm³).

Pro výpočet energetické náročnosti jednotlivých fází lisovacího procesu byla použita rovnice:

$$E_i = V_0 \cdot A_i \cdot t_i \quad (2)$$

kde E_i je energie příslušné fáze lisovacího procesu (mJ), V_0 počáteční objem (mm³), A_i objemová redukce a t_i parametr popisující rychlost (MPa) příslušné fáze lisovacího procesu.

Rovnice lisování rozděluje lisovací proces do tří dějů, které probíhají současně. První děj charakterizuje fázi předlisování tabletovin, druhý děj fázi elastické deformace částic a třetí fázi plastické deformace částic a tvorbu tablety.

Stanovení parametrů mechanické odolnosti tablet

Parametry mechanické odolnosti byly měřeny v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, SRN). Při měření byla použita měřicí hlava registrující maximální sílu 2,5 kN. Přístroj při měření zaznamenával dráhu drcícího trnu a sílu, při které došlo k prasknutí tablety. U každé skupiny tablet bylo měřeno 20 kusů. Mezi vylisováním tablet a drcením byla minimálně 24 h prodleva na relaxaci tablet.

Ze zjištěných sil potřebných pro rozdrčení tablety byla vypočítána radiální pevnost podle vzorce¹³:

$$\sigma = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (3)$$

kde σ je radiální pevnost (MPa), F síla potřebná pro rozdrčení tablety (N), d průměr tablety (mm) a h výška tablety (mm).

Statistické hodnocení experimentálních dat

K získání základních dat popisujících lisovací proces byl použit řídicí software zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, SRN). Pro zjištění a výpočet parametrů lisovací rovnice byl použit program OriginPro 7.5 (Originlab Corporation, MA, USA). Tato data byla poté statisticky hodnocena v programu QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, ČR). Pro hodnocení vlivu typu a koncentrace kluzné látky byl použit vícefaktorový test ANOVA ($P = 0,05$) a výsledky byly pro zvýšení přehlednosti zpracovány do krabicových grafů. Krabicový graf graficky zobrazuje minimální hodnotu, první kvartil, medián, třetí kvartil a maximální hodnotu sledovaného parametru.

Tabulka I

Objemové redukce pro jednotlivé fáze lisovacího procesu mikrokrytalické celulosy a jejich směsi s kluznými látkami

Směs	A_1	A_2	A_3
Tabletovina bez kluzné látky	0,172 ± 0,003	0,453 ± 0,001	0,374 ± 0,002
Stearylfulmarát sodný 1 %	0,166 ± 0,002	0,456 ± 0,001	0,377 ± 0,002
Stearylfulmarát sodný 2 %	0,150 ± 0,006	0,450 ± 0,003	0,399 ± 0,004
Stearan hořečnatý 1 %	0,155 ± 0,005	0,450 ± 0,002	0,394 ± 0,004
Stearan hořečnatý 2 %	0,136 ± 0,002	0,442 ± 0,002	0,421 ± 0,001
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	0,164 ± 0,010	0,446 ± 0,005	0,389 ± 0,006
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	0,155 ± 0,009	0,437 ± 0,005	0,407 ± 0,006

Tabulka II

Rychlosti objemových redukcí pro jednotlivé fáze lisovacího procesu mikrokrytalické celulosy a jejich směsi s kluznými látkami

Směs	$1/t_1$ [MPa ⁻¹]	$1/t_2$ [MPa ⁻¹]	$1/t_3$ [MPa ⁻¹]
Tabletovina bez kluzné látky	1,50 ± 0,06	0,092 ± 0,001	0,0075 ± 0,0001
Stearylfulmarát sodný 1 %	1,44 ± 0,04	0,089 ± 0,001	0,0072 ± 0,0001
Stearylfulmarát sodný 2 %	1,67 ± 0,09	0,084 ± 0,001	0,0070 ± 0,0002
Stearan hořečnatý 1 %	1,71 ± 0,07	0,083 ± 0,002	0,0069 ± 0,0001
Stearan hořečnatý 2 %	1,39 ± 0,06	0,073 ± 0,001	0,0063 ± 0,0001
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	1,60 ± 0,11	0,089 ± 0,002	0,0073 ± 0,0002
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	1,79 ± 0,13	0,087 ± 0,003	0,0072 ± 0,0002

Výsledky a diskuse

Charakterizace tabletovin

Získané hodnoty Hausnerova indexu se pohybovaly v rozmezí od 1,17 do 1,22, hodnoty Carrova indexu byly v rozmezí od 14,50 do 17,92. Oba indexy hodnotí tokové vlastnosti prachů a tabletovin. Podle hodnocení Českého lékopisu 2009 (cit.¹⁰) jsou tokové vlastnosti tabletovin dobré nebo průměrné.

Vliv kluzných látek na fázi předlisování částic

První fáze lisovacího procesu začíná dotykem horního trnu s povrchem lisovaného materiálu a končí přímým dotykem povrchů lisovaných částic. Během tohoto procesu dochází k přibližování částic, k redukci interpartikulárních pórů, přeuspořádání částic. Proces je doprovázen povrchovým třením částic.

S rostoucí koncentrací kluzných látek v tabletovinách se parametr A_1 snižuje (tab. I), zvyšuje se počet částic kluzných látek, které se adsorbují na povrchu částic mikrokrytalické celulosy. Zároveň dochází k vyplňování nerovností na povrchu částic plniva. Zlepšují se tak tokové vlastnosti směsi. Tabletovina s kluznými látkami vpravená do matrice zaujímá menší objem v důsledku obsahu men-

Tabulka III

Energetické hodnoty pro jednotlivé fáze lisovacího procesu mikrokrytalické celulosy a jejich směsi s kluznými látkami

Směs	E_1 [J]	E_2 [J]	E_3 [J]
Tabletovina bez kluzné látky	0,135 ± 0,005	5,816 ± 0,005	58,935 ± 0,444
Stearylfumarát sodný 1 %	0,130 ± 0,004	5,795 ± 0,006	58,999 ± 0,473
Stearylfumarát sodný 2 %	0,098 ± 0,004	5,854 ± 0,010	61,844 ± 1,413
Stearan hořečnatý 1 %	0,098 ± 0,004	5,823 ± 0,009	61,179 ± 0,970
Stearan hořečnatý 2 %	0,097 ± 0,005	6,000 ± 0,001	66,415 ± 0,856
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	0,117 ± 0,009	5,699 ± 0,001	61,300 ± 0,160
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	0,099 ± 0,006	5,700 ± 0,002	63,921 ± 0,124

šihho množství interpartikulárního vzduchu mezi částicemi plniva. S rostoucí koncentrací kluzné látky se současně se snižováním parametru A_1 zvyšuje rychlost objemové redukce (tab. II) a snižuje se spotřebovaná energie (tab. III). Pokud se jedná o hodnocení parametrů A_1 , ke stejnému závěru jsme dospěli při hodnocení Hausnerova indexu nebo Carrova indexu. S rostoucí koncentrací kluzné látky se hodnoty těchto indexů snižují.

Na proces předlisování má zásadní vliv typ kluzné látky. Základní a v praxi nejčastěji používanou kluznou látkou je stearan hořečnatý. Z výsledků vyplývá, že má nejlepší kluzné vlastnosti, má nejnižší hodnotu parametru A_1 a nejnižší spotřebu energie. Jeho nevýhodou je ovšem nízká rychlost redukce objemu. Stearan hořečnatý je hydrofobní látka. Naproti tomu stearylufumarát sodný je méně hydrofobní. Oproti stearanu hořečnatému má vyšší hodnotu parametru A_1 a současně daný děj spotřebovuje více energie. Rychlost redukce objemu je závislá na koncentraci kluzné látky. Při obsahu 1 % kluzné látky byla zjištěna vyšší rychlost redukce objemu u stearanu hořečnatého. Naproti tomu u směsi obsahující 2 % kluzné látky byla rychlost redukce objemu vyšší u stearylufumarátu sodného. Hlavní příčinou rozdílného chování uvedených kluzných látek ve fázi předlisování je rozdílná forma částic. Stearan hořečnatý tvoří jednotlivé jemné krystaly¹ o velkém povrchu 1,6 až 14,8 m² g⁻¹, stearylufumarát sodný vytváří aglomeráty plochých diskovitých částic o malém povrchu 1,2 až 2,0 m² g⁻¹. Forma aglomerátů způsobuje nižší kluzné vlastnosti. Třetí porovnanou kluznou látkou byl mikronizovaný syntetický oxid křemičitý. Jedná se o hydrofilní pomocnou látku. Svým působením na fázi předlisování tablet se více podobá stearylufumarátu sodnému. Má srovnatelnou hodnotu objemové redukce A_1 , která spotřebovuje méně energie. Má mírně zvýšenou rychlost redukce. Příčinou tohoto chování je kulovitý tvar částic kluzné látky.

Vliv kluzných látek na fázi elastické deformace částic

Druhý děj popisuje fázi elastické deformace částic. Částice se do sebe vtlačují, zmenšují svůj objem. Nedochozí však ke vzniku vazeb mezi povrchy částic. Při poklesu lisovacího tlaku částice nabývají původní objem. V případě částic polymerních plniv obsahujících póry se

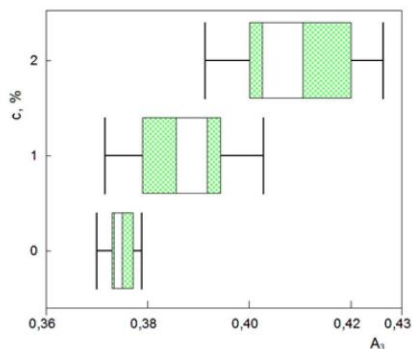
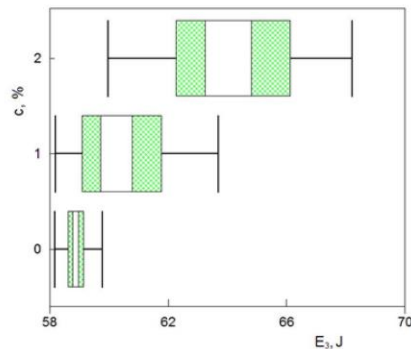
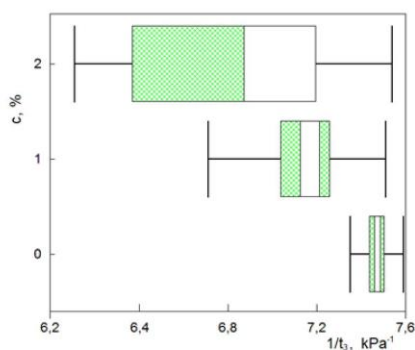
v této fázi lisovacího procesu vytlačuje vzduch z těchto intrapartikulárních pórů a póry zanikají.

S rostoucí koncentrací kluzných látek se snižuje objemová redukce A_2 (tab. I), a zákonitě se snižuje rychlost objemové redukce (tab. II) a zvyšuje se spotřebovaná energie (tab. III). Daný efekt se projevuje především při vzrůstu koncentrace kluzných látek od 1 do 2 %. Příčinu zjištěného stavu musíme hledat ve vlivu kluzných látek na redukcii vzduchu z intrapartikulárních pórů. U částic plniva bez kluzných látek nebo u částic plniva s 1 % kluzné látky je povrch částic plniva bez částic kluzné látky nebo jen omezeně kryt kluznou látkou. Ve fázi elastické deformace se proto může volně uvolňovat vzduch z intrapartikulárních pórů. V případě dvoupodcentního obsahu kluzných látek částice kluzných látek plně obalují povrch částic plniv. Daný obal zamezuje nebo ztěžuje únik vzduchu z intrapartikulárních pórů a tím snižuje hodnotu parametru A_2 .

Při studiu vlivu typu kluzné látky na fázi elastické deformace se může předpokládat, že oproti stearanu hořečnatému stearylufumarát sodný méně blokuje vytlačování vzduchu z intrapartikulárních pórů. V důsledku aglomerátové struktury částice kluzné látky nevytvorily na povrchu částic plniva souvislou vrstvu. Naopak tomu je v případě mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého. Jeho kulovité částice o velikosti kolem 5 μm plně pokrývají povrch částice plniva a tím zamezují úniku vzduchu z intrapartikulárních pórů plniva. Má proto nejnižší hodnotu parametru A_2 . Stearylufumarát sodný i mikronizovaný syntetický oxid křemičitý mají oproti stearanu hořečnatému vyšší rychlost objemové redukce a zároveň nižší spotřebu energie.

Vliv kluzných látek na fázi plastické deformace částic

Ve fázi plastické deformace částic se jednotlivé částice vtlačují do sebe, povrchy částic se přiblíží na vzdálenost, při které vznikají mezi povrchy částic interakce. U mikrokrytalické celulosy jako plniva se v této fázi lisovacího procesu uplatňují vodíkové vazby nebo vodíkové můstky. Jedná se zároveň o nejdůležitější fázi lisovacího procesu, během které se formuje tableta a její výsledné vlastnosti.

Obr. 4. Vliv koncentrace kluzné látky c na objemovou redukci fáze plastické deformace A_3 Obr. 6. Vliv koncentrace kluzné látky c na množství energie spotřebované ve fázi plastické deformace E_3 Obr. 5. Vliv koncentrace kluzné látky c na rychlost objemové redukce fáze plastické deformace $1/t_3$

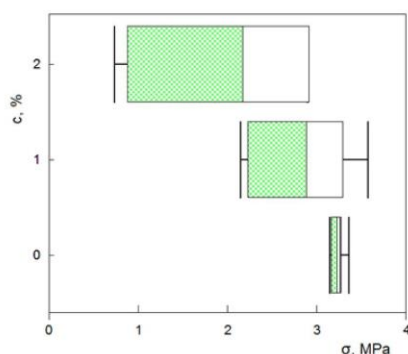
V této fázi lisovacího procesu se zvyšuje s rostoucí koncentrací kluzné látky objemová redukce (obr. 4 a tab. I). V případě samotného plniva bez kluzných látek částice plniva již neobsahují intrapartikulární póry, dochází pouze k přiblížení makromolekulárních řetězců a podle jejich přiblížení ke tvorbě vazeb. Proto také má parametr A_3 u samotné mikrokrytalické celulosy nejnižší hodnotu. Se stoupající koncentrací kluzné látky se zvyšuje obsah intrapartikulárního vzduchu v částicích plniva. Při vyšším lisovacím tlaku, než je ten, který se aplikuje ve fázi elastické deformace, se již v této fázi vytlačuje vzduch z intrapartikulárních pórů. Důsledkem jsou vyšší hodnoty parametrů objemové redukce. S rostoucí koncentrací kluzné látky v tabletovinách se při zvyšování parametru A_3 snižuje rychlost redukce (obr. 5) a zvyšuje použitá energie (obr. 6).

Stearylformarát sodný má na rozdíl od stearanu hořečnatého nižší hodnotu parametru objemové redukce A_3 . Vzhledem k aglomerátové struktuře částic této kluzné látky se větší část vzduchu z intrapartikulárních pórů vytlačila už ve fázi elastické deformace. Na hodnotu parametru A_3 má vliv nižší obsah intrapartikulárních pórů v částicích plniva a dále pouze menší přiblížení polymerních řetězců mikrokrytalické celulosy. S ohledem na neagregátový charakter částic měly stearan hořečnatý i mikronizovaný syntetický oxid křemičitý přibližně stejnou hodnotu parametru objemové redukce. U stearylformarátu sodného byla nejnižší hodnota parametru A_3 a současně i nejnižší energie. Při porovnání rychlosti objemové redukce u studovaných kluzných látek se zjistilo, že oproti stearanu hořečnatému mají stearylformarát sodný i mikronizovaný syntetický oxid křemičitý vyšší rychlost objemové redukce. Vzrůst rychlosti objemové redukce pravděpodobně souvisí s hydrofilitou kluzných látek. S rostoucí hydrofilitou roste rychlost objemové redukce, stoupá množství interakcí mezi kluznou látkou a plnivem a zvyšuje se počet vznikajících vodíkových vazeb.

Výsledkem plastické deformace je tvorba vazeb. Na jejich množství je možno usuzovat ze stanovení pevnosti tablet (tab. IV).

Při sledování vlivu koncentrace kluzné látky na pevnost tablet bylo potvrzeno obecně známé zjištění, že s rostoucí koncentrací kluzné látky se pevnost tablet snižuje (obr. 7 a tab. IV). Důvodem je sterické stínění částic kluzné látky, bránící v místě částice kluzné látky tvorbě vazeb mezi přilehajícími povrchy lisovaného materiálu. Z daného pohledu s rostoucí koncentrací kluzné látky se zvyšuje objemová redukce i dodaná energie, snižuje se rychlost objemové redukce a především se snižuje pevnost tablet.

Vliv typu kluzné látky na pevnost tablet přímo závisí na hydrofilitě molekuly kluzné látky. V daném případě se samotná kluzná látka může podílet na vzniku vazeb. S růstem počtu hydrofilních skupin dochází ke vzniku



Obr. 7. Vliv koncentrace kluzné látky c na radiální pevnost tablet σ

většího počtu vazeb mezi částicemi kluzné látky a mikrokrytalickou celulosou. Pevnost tablet proto stoupá v pořadí kluzných látek stearan hořečnatý, stearylumarát sodný, mikronizovaný syntetický oxid křemičitý (obr. 7).

Závěr

Z výsledků této práce vyplývá, že stearan hořečnatý je ze zkoumaných látek neaktivnější kluznou látkou. Nejvíce ze všech použitých kluzných látek ovlivňoval většinu sledovaných parametrů. Jeho použití je ale spojené s řadou nevýhod. Snižuje pevnost tablet, zvyšuje oděr a dobu rozpadu tablet. Je inkompatibilní s řadou léčiv.

Mikronizovaný syntetický oxid křemičitý a stearylumarát sodný byly méně aktivní kluzné látky a jejich ovlivnění lisovacího procesu bylo obdobné. V některých případech byla při použití 2 % koncentrace účinnost mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého srovnatelná s účinností stearanu hořečnatého. I přes nutnost použití vyšší koncentrace je použití mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého výhodné. Snižování pevnosti tablet je minimální a u některých tabletovin se může pevnost tablet dokonce zvyšovat¹⁴. Rychlosti redukce objemu ve všech fázích lisovacího procesu jsou při srovnání zkoumaných kluzných látek nejvyšší u mikronizovaného syntetického oxidu křemičitého.

Výsledky práce potvrdily, že mikronizovaný syntetický oxid křemičitý má jako kluzná látka oproti stearanu hořečnatému mnohé výhodné vlastnosti a je plně využitelný v průmyslové výrobě tablet.

Děkujeme firmě IMCD Czech Republic s.r.o. za poskytnutí vzorků Avicelu PH 200.

Tabulka IV

Hodnoty radiálních pevností tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy a jejich směsí s kluznými látkami

Směs	σ [MPa]
Tabletovina bez kluzné látky	$3,24 \pm 0,07$
Stearylumarát sodný 1 %	$3,09 \pm 0,05$
Stearylumarát sodný 2 %	$2,56 \pm 0,08$
Stearan hořečnatý 1 %	$2,20 \pm 0,03$
Stearan hořečnatý 2 %	$0,83 \pm 0,05$
Mikronizovaný oxid křemičitý 1 %	$3,31 \pm 0,12$
Mikronizovaný oxid křemičitý 2 %	$2,80 \pm 0,08$

Seznam zkratk

$1/t_i$	rychlost objemové redukce příslušné fáze lisovacího procesu [MPa^{-1}]
A_i	objemová redukce příslušné fáze lisovacího procesu
c	koncentrace kluzné látky [%]
d	průměr tablety [mm]
E_i	energetická náročnost příslušné fáze lisovacího procesu [mJ]
F	drtící síla [N]
h	výška tablety [mm]
σ	radiální pevnost [MPa]
t_i	parametr popisující rychlost příslušné fáze lisovacího procesu [MPa]
V	objem lisovaného materiálu [mm^3]
V_0	počáteční objem lisovaného materiálu [mm^3]
V_∞	objem lisovaného materiálu při nekonečně vysokém tlaku [mm^3]

LITERATURA

- Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press, New York 2006.
- Armstrong N. A., v knize: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Augsburger L. L., Hoag S. W., ed.), kap. 7. Informa Healthcare, New York 2008.
- Kuno Y., Kojima M., Nakagami H., Yonemochi E., Terada K.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 69, 986 (2008).
- Rizk S., Guyot J. C., Duru C., Gaudy D.: *Int. J. Pharm.* 126, 57 (1995).
- Desai D. S., Rubitski B. A., Varia S. A., Newman A. W.: *Int. J. Pharm.* 91, 217 (1993).
- Bolhuis G. K., Holzer A. W., v knize: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology* (Celik M., ed.), kap. 9. Informa Healthcare, London 2011.
- http://www.grace.com/engineeredmaterials/images/silica_particle_free.jpg, staženo 4. března 2013.
- W. R. Grace & Co.-Conn.: Datasheet – SYLOID® 244 FP EU. W. R. Grace & Co.-Conn., Columbia, MD, USA 2011: http://www.discoverysciences.com/uploadedFiles/Preparative_and_Process/

- M318_Syloid244FP_EU.pdf, staženo 4. března 2013.
9. Carr R. L.: Chem. Eng. 72, 163 (1965).
 10. *Český lékopis 2009*, Grada Publishing, a.s., Praha 2009.
 11. Hausner H. H.: Int. J. Powder Metall. 3, 7 (1967).
 12. Rysl T., Řehula M., Adámek R., Klemra P.: Chem. Listy 105, 634 (2011).
 13. Fell J. T., Newton J. M.: J. Pharm. Sci. 59, 688 (1970).
 14. Feikus S., Fekete P., Huszár M.: Europ. J. Pharm. Sci. 25S1, S103 (2005).

P. Ondřejček, M. Řehula, P. Svačinová, J. Stoniš, and M. Rabišková (*Department of Pharmaceutical Technology, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové*): **The Effect of a New Glidant Syloid on Pressing of Drug Tablets**

Glidants are important excipients in drug tablet production. They prevent sticking of the tablet components to the punches of the tablet press leading to its halt. Mg stearate, a classical hydrophobic glidant, has many negative properties, such as reduced tablet hardness, prolonged tablet disintegration and slowing down the drug release. It is also incompatible with strongly acid or alkaline drugs. A newer glidant Na stearyl fumarate and a new glidant Syloid (micronized synthetic amorphous silica gel) show better properties. The influence of the glidants on the parameters of the compaction equation at the stages of pre-compression and elastic and plastic deformation are studied. The effect of glidants on tablet hardness is evaluated as well. Syloid decreases the tablet hardness only very little and provides a higher rate of volume reduction in the compaction process.

9.3.

Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M., Rabišková M.: Tradiční plniva tablet ve funkci nanonosičů léčivých látek; Chem. Listy 107, 862-866, 2013 (IF₂₀₁₃ 0,196)

TRADIČNÍ PLNIVA TABLET VE FUNKCI NANONOSIČŮ LÉČIVÝCH LÁTEK

**PAVEL ONDREJČEK, PETRA SVAČINOVÁ,
MILAN ŘEHULA a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ**

*Katedra farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
rabiskom@faf.cuni.cz*

Došlo 1.3.13, přijato 6.6.13.

Klíčová slova: montmorillonit, halloysit, imogolit, řízené uvolňování léčiva, tkáňové inženýrství

Obsah

1. Úvod
2. Montmorillonit, imogolit a halloysit jako nosiče léčiv
3. Zvýšení biokompatibility minerálů
4. Závěr

1. Úvod

Jílové minerály (mstek, bentonit, kaolin, halloysit) z povrchově těžených jíltů se využívají po dlouhou dobu jako farmaceutické pomocné látky v perorálních i topických lékových formách. Mastek $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$, který může obsahovat i hlinité a železité ionty, se používal jako důležitá pomocná látka do tablet ve funkci plniva; v současné době se spíše přidává jako kluzná látka, mazadlo nebo antiadhezivní látka¹. Také kaolin $Al_2O_3 \cdot 2 SiO_2 \cdot 2 H_2O$ s velmi malou velikostí částic 0,6–0,8 μm se používal k podobným účelům². Vysoce porézní povrch umožnil jeho využití také jako adsorbentu nebo anti-diarhoické látky³. Bentonit, $Al_2O_3 \cdot 4 SiO_2 \cdot H_2O$ s příměsí hořečnatých nebo železitých iontů našel využití kromě perorálních lékových forem především ve formách topických. Jeho částice koloidních rozměrů jsou účinným stabilizátorem suspenzí a emulzí². V současné době se používá i jako diagnostická zobrazovací látka při magnetické rezonanci⁴. Jmenované minerály mají široké využití také v jiných průmyslových odvětvích pro své výhodné vlastnosti, jako jsou vysoká mechanická odolnost (automobilový průmysl), ochranná funkce (obalové materiály), ohnivzdorné vlastnosti (výroba kabelů), optické vlastnosti (elektronika) a další. V chemickém průmyslu se využívají např. při katalytických procesech nebo v koloidice⁵.

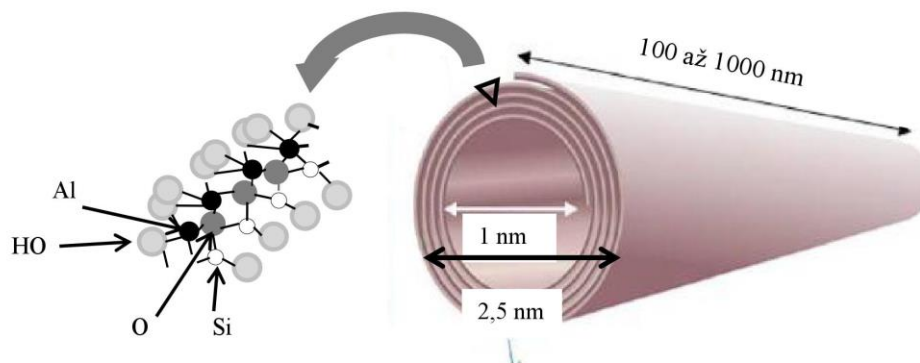
V několika posledních desetiletích se rozvíjí nanotechnologie a stoupá zájem o nanomateriály, které nachá-

zejí uplatnění v mnoha průmyslových aplikacích, včetně předmětů denní spotřeby. Vzhledem ke stoupající celosvětové produkci nanomateriálů, její nulové nebo velmi omezené regulaci a téměř neprobádanému vlivu těchto látek na životní prostředí⁶, dostávají se do popředí zájmu zejména nanomateriály dostupné, levné a nezatěžující životní prostředí. Tak byla díky rozvinutým mikroskopickým technikám odhalena zajímavá struktura některých jílových minerálů, např. montmorillonitu, imogolitu nebo halloysitu.

2. Montmorillonit, imogolit a halloysit jako nosiče léčiv

Montmorillonit je hlavní složkou bentonitu; tvoří jej velmi malé mnohvrstevné destičkové částice, jejichž povrch nese díky silanolovým SiOH skupinám záporný náboj. Vnitřní vrstvy obsahují hliník a hořečík, které mohou být zčásti vyměněny za jiné prvky, případně i větší molekuly, což umožňuje vznik anorganických i organických derivátů⁷. U posledně jmenovaných interkalátů dochází ke značnému rozšíření mezivrství a často také nárůstu specifického povrchu⁸. Pro uvedené schopnosti se tento minerál stal zajímavým pro včlenění molekul řady léčivých látek, např. aminokyselin L-tyrosinu, L-histidinu⁹, tímolol maleátu¹⁰, propranolol hydrochloridu¹¹, vitamínů B₁ nebo B₆ (cit.¹²), prokainamidu¹³, buspironu¹⁴, ranitidinu¹⁵, sodné soli diklofenaku¹⁶, lidokainu¹⁷ nebo 5-fluorouracilu¹⁸. Fotoprotektivního účinku montmorillonitu lze využít ke stabilizaci fotosenzitivních léčiv, např. piroxikamu, jehož degradaci vznikají produkty odpovědné za řadu jeho nežádoucích účinků¹⁹. Enkapsulační kapacita pro léčiva se popisuje v rozmezí 25–30 % (cit.²⁰).

Velmi zajímavá je struktura částic imogolitu a halloysitu. Imogolit $Al_2SiO_3(OH)_4$ byl poprvé objeven v roce 1962 v jílovém podílu sopečného popele nazývaného „imogo“ na ostrově Kjúšú v Japonsku²¹. Tento minerál má tvar dutých vrstvených nanotubulů (obr. 1) s vnitřním průměrem 1 nm, vnějším průměrem 2,5 nm a délkou polybujiící se od 100 do 1000 nm. Stěny tubuly jsou složeny ze srolovaného gibsitového plátu se silanolovými skupinami SiOH orientovanými do vnitřní části tubulů udělující vnitřnímu povrchu záporný náboj²³. Vnější povrch imogolitu tvoří amfoterní AlOH skupiny, proto se povrchový náboj mění v závislosti na pH okolního roztoku²¹. Tubuly jsou částečně uspořádané do svazků, které tvoří velmi pórovitý materiál s objemem pórů až 60 %, proto se používají jako účinné vysoušedlo²⁴. V kyselých roztocích s pH přibližně 3–5 je možné tubuly dispergovat působením ultrazvuku, zatímco při pH hodnotách nad 7,5 tubuly koagulují. Toto chování je pro ostatní jílové minerály zcela netypické²⁵. Nanotubuly imogolitu je možné syntetizovat. Vzniklé tu-

Obr. 1. Schematické znázornění struktury imogolitového nanotubulu (upraveno podle cit.²²)

buly mají větší průměr (o 10–15 %) než přírodní minerál. Jedna z prvních syntéz byla popsána v roce 1977 (cit.²³).

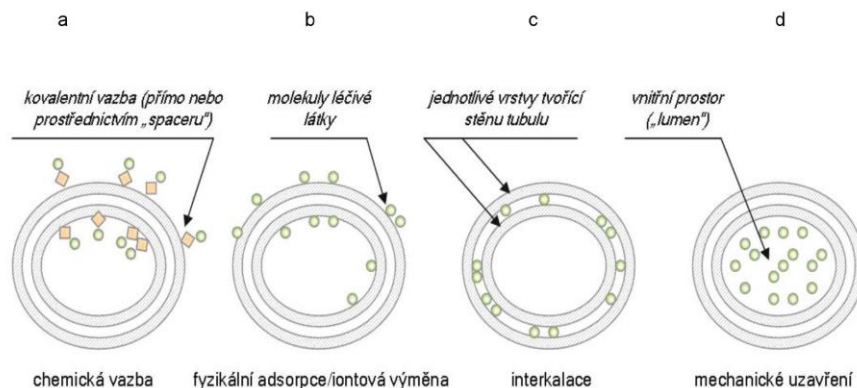
Podobně jako imogolit má také halloysit (synonymní název endelit) $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ tvar vrstvených dutých nanotubulů. Minerál byl pojmenován podle svého objevitele belgického geologa barona Omalia d'Halloya (1707 až 1785) Pierrem Berthierem, který popsal výskyt tohoto minerálu v oblasti Angleure v Belgii²⁵. Je součástí mnoha zvětralých hornin; kde se vyskytuje v různých tvarových modifikacích a hydratovaných formách²⁷. Nanotubuly mají větší rozměry než tubuly imogolitu s vnitřním průměrem 5 až 50 nm, vnějším průměrem 10–300 nm a délkou 0,1 až 20 μm (cit.^{28–30}) v závislosti na místě výskytu (obr. 2). Halloysit se vyskytuje v četných nalezištích, např. v Americe (USA, Brazílie), v Asii (Čína, Japonsko, Korea) i v Evropě (Francie, Španělsko a další); proces jeho těžby a izolování minerálu je však poměrně náročný proces, proto existuje poměrně málo komerčních dodavatelů halloysitu³². Halloysit vzniká přeměnou z kaolinu, tj. stáčením jeho destičkovitých vrstvených částic do dutých tubulů halloysitu s mnohvrstevnou stěnou při vhodných podmínkách zvětrávání³³. Na rozdíl od imogolitu jsou SiOH skupiny umístěny na vnějším povrchu tubulu a udělejí mu záporný náboj v širokém rozmezí pH (cit.^{34–36}), AlOH skupiny se nacházejí na vnitřním povrchu a okrajích dutých částic. Při pH menším než 8,5 nese vnitřek tubulů kladný náboj^{34,37}. Halloysit se může vyskytovat ve dvou formách: hydratované, ve které jednotlivé vrstvy stěny nanotubulu poutají vodu a vzdálenost mezi nimi je přibližně 10 Å, a dehydratované s vrstvami vzdálenými 7,2 Å. Počet vrstev ve stěně nanotubulu je 15–20. Hydratovaná forma přechází snadno ve formu dehydratovanou (např. vysušením při 90–150 °C), zatímco získat formu hydratovanou z dehydratované je obtížnější³⁸.

Struktura dutých vrstvených nanotubulů skýtá několik možností k navázání léčivých látek (obr. 3). Molekula

může být navázána kovalentní vazbou na stěnu povrchu tubulu buď přímo nebo prostřednictvím spojovací molekuly – spaceru³⁹ (a); další možností je fyzikální adsorpce na povrch, kdy se iont váže buď nespecificky prostřednictvím elektrostatických sil mezi pevným povrchem a hydratačnou vrstvou obalující iont, nebo specificky, kdy se iont spojuje přímo s pevným povrchem v aktivních polohách⁴⁰ (b); malé polární molekuly, např. glycerol nebo ureu, je možné včlenit mezi jednotlivé vrstvy stěny tubulu za vzniku interkalačních produktů⁴¹ (c) a také dutý prostor uvnitř tubulu skýtá možnost enkapsulace léčiva tzv. vakuovou metodou⁴² (d). Enkapsulační účinnost se pohybuje okolo 40 % (cit.³¹).

Práce zveřejňující navázání léčivých látek na halloysit zahrnují jak hydrofilní léčiva kationtové povahy, např. diltiazem hydrochlorid, propranolol hydrochlorid⁴³, oxytetracyklin hydrochlorid⁴⁴, tak i aniontové charakteru,

Obr. 2. Snímek halloysitových nanotubulů³¹



Obr. 3. Možnosti včlenění léčivých látek do struktury tubulárních systémů

např. sodná sůl diklofenaku³¹, stejně jako léčiva hydrofobní povahy, před jejichž enkapsulací je nutné minerál vhodně upravit (khellin)⁴⁴. Interkalaci byl připraven produkt s obsahem 20 % glycerolu jako účinné látky zabezpečující hydrataci pokožky pro topické aplikace⁴⁵. Uvolňování léčiv z nanotubulů je většinou prodloužené a závisí na rozpustnosti konkrétního léčiva v daném disolučním médiu. Dalšího zpomalení disoluce dobře rozpustných látek lze dosáhnout potažením tubulů vhodnými obaly, např. polyakrylát⁴³, chitosanem^{43,31}, polyethyleniminem⁴³ apod.

Pro vyšší tubulární enkapsulaci je možné vnitřní prostor nanotubulů zvětšit způsobem, který popisuje u halloysitových nanotubulů práce Abdullayeva a spol.⁴⁶. Hliník z vnitřní části lze odstranit pomocí kyseliny sirové. Průměr nanotubulů je tak možné zvětšit několikanásobně z původních přibližně 20 nm až na 73 nm při odstranění 65 % obsaženého hliníku. Vnější průměr tubulů zůstává při této úpravě zachován.

3. Zvýšení biokompatibility minerálů

Halloysit, imogolit a montmorillonit jsou prezentovány jako látky s dobrou biokompatibilitou^{47,48}. Perorální podání je bezpečné, nekumulují se v orgánech⁴⁹. Jejich biokompatibilitu je možné ještě zvýšit modifikací povrchu částic. Jak je z obr. 1 patrné, na vnitřním i vnějším povrchu nanotubulů obou minerálů se nachází OH skupiny, které umožňují navázání dalších látek. Obecně se popisuje pozitivní působení povrchově aktivních látek⁵⁰ nebo polyelektrolytů⁵¹. Buněčná toxicita sledovaná na různých buněčných kulturách⁵² prokázala vysokou biokompatibilitu a velmi nízkou cytotoxicitu. Je však třeba říci, že počet toxikologických studií, který by prokázal jednoznačnou bezpečnost podání těchto nosičů např. při parenterálním podání, je nezbytně nutný.

Zveřejněno bylo například navázání γ -aminopropyltriethoxysiloxanu na halloysitové nanotubuly⁵³, kdy v závislosti na předchozí úpravě minerálu je možné docílit navázání látky na vnější povrch tubulů, jejich vnitřní povrch, případně vznik sítě této látky uvnitř tubulů. Na takto modifikovaný povrch je možné navázat další látky, např. oligonukleotidy. Oligonukleotidy jsou slibnými léčivy pro genovou terapii některých nemocí včetně rakoviny, jejich nevýhodou je omezený vstup do buněk a degradovatelnost buněčnými nukleasami. Jako vhodný nosič se použil halloysit modifikovaný γ -aminopropyltriethoxysiloxanem, na nějž se navázaly oligonukleotidy značené fluoresceinem pro lepší identifikaci v buňkách. Vzniklý systém zajistil dobrý průnik léčiva do buněk i jeho významný účinek na nádorové buňky⁵⁴. Složené materiály z halloysitu a polyvinylalkoholu nebo halloysitu a polymethylmethakrylátu se studovaly pro možnost kultivace buněk typu osteoblastů a fibroblastů^{51,55}. Zjistila se silná adherence buněk k povrchu materiálu; buňky navíc vykazovaly v těchto podmínkách dobrý růst. Dosažené výsledky naznačují potenciální využití těchto materiálů v medicíně⁵⁶. Nedávno zveřejněná studie sledovala nanokompozitní materiál tvořený halloysitem, polymethylmethakrylátem a gentamycinem při terapii kostních defektů⁵⁷. Kostní cement vykazoval velmi dobrou přilnavost materiálu ke kostní tkáni. Pomalé uvolňování gentamycinu po dobu více než dvou týdnů zabezpečilo jeho vysokou protimikrobní aktivitu.

Halloysitové nanotubuly je možné využít i jako základ dendrimerů. Název dendrimer vychází z řeckého „dendron“, tj. strom. Na povrch nanotubulu, který funguje jako centrální jádro, je možné navázat větvené polymery i kopolymery a získat symetrické, přibližně kulovité částice různé struktury a velikosti⁵⁸. Na rozdíl od zesíťovaných aglomerátů a dalších asociátů mají dendrimery jednotnou molekulovou strukturu, kterou lze přesně řídit v rozmezí

5 až 20 nm. Je možné do nich uzavřít molekuly léčivých látek, které se k nim poutají nekovalentními vazbami (iontovými, vodíkovými, hydrofobními) a mohou tak tvořit vhodný mezičlánek ke kovalentně vázaným léčivům v polymerních konjugátech na jedné straně a fyzikálně uzavřeným léčivům v částicích na straně druhé.

4. Závěr

Biokompatibilní jílové minerály se ve farmacii používají jako osvědčené pomocné látky ve funkci plniv, stabilizátorů suspenzí, emulzí, látek zvyšujících viskozitu a látek gelotvorných. Nové studie objevily jejich unikátní strukturu a tvar a ty spolu s dobrou biokompatibilitou, nízkou cenou a snadnou dostupností staví tyto látky do popředí nejen farmaceutického výzkumu. V blízké době se očekává uplatnění těchto látek ve farmacii a medicíně, např. v lékových formách s řízeným uvolňováním léčiv, transportním lékových systémech nebo v tkáňovém inženýrství.

LITERATURA

- Kibbe A. H., v knize: *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C., ed.) 5. vyd. Pharmaceutical Press, London 2006.
- Palmieri A., v knize: *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C., ed.) 5. vyd. Pharmaceutical Press, London 2006.
- Guarino A., Lo Vecchio A., Pirozzi M. R.: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 5, 433 (2009).
- Komárek P., Rabišková M.: *Technologie léků*. Galén, Praha 2007.
- Rawtani D., Agrawal Y. K.: *Rev. Adv. Mater. Sci.* 30, 282 (2012).
- Sovová T., Kočí V.: *Chem. Listy* 106, 82 (2012).
- Ambrogì V., Latterini L., Nocchetti M., Pagano C., Ricci M.: *J. Mater. Chem.* 22, 22743 (2012).
- Mucha M., Pavlovský J., Herecová L., Miček D., Věžníková H.: *Chem. Listy* 106, 1140 (2012).
- Jakab I. N., Hernadi K., Měhn D., Kollár T., Pálinkó I.: *J. Mol. Structure* 651-653, 109 (2003).
- Joshi G. V., Kevadiya B. D., Patel H. A., Bajaj H. C., Jasra R. V.: *Int. J. Pharm.* 374, 53 (2009).
- Rojtanatanya S., Pongjanyakul T.: *Int. J. Pharm.* 383, 106 (2010).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Patel H. A., Ingole P. G., Mody H. M., Bajaj H. C.: *J. Biomater. Appl.* 25, 161 (2010).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Bajaj H. C.: *Int. J. Pharm.* 388, 280 (2010).
- Joshi G. V., Kevadiya B. D., Bajaj H. C.: *Microporous Mesoporous Mater.* 132, 525 (2010).
- Joshi G. V., Kevadiya B. D., Bajaj H. C.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36, 1046 (2010).
- Kevadiya B. D., Patel T. A., Joshi G. V., Abdi S. H. R., Bajaj H. C.: *Ind. J. Pharm. Sci.* 72, 732 (2010).
- Kevadiya B. D., Joshi G. V., Mody H. M., Bajaj H. C.: *Appl. Clay Sci.* 52, 364 (2011).
- Kevadiya B. D., Patel T. A., Jhala D. D., Joshi G. V., Bajaj H. C.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 81, 91 (2012).
- Ambrogì V., Latterini L., Nocchetti M., Pagano C., Ricci M.: *J. Mater. Chem.* 22, 22743 (2012).
- Banik N., Hussain A., Ramteke A., Sharmac H. K., Maji T. K.: *RSC Adv.* 2, 10519 (2012).
- Yamamoto K., Otsuka H., Wada S. I., Sohn D., Takahara A.: *Polymer* 46, 12386 (2005).
- Ma W., Yah W. O., Otsuka H., Takahara A.: *Beilstein J. Nanotechnol.* 3, 82 (2012).
- Ohashi F., Tomura S., Akaku K., Hayashi S.: *J. Mater. Sci.* 39, 1799 (2004).
- Ohrai Y., Gozu T., Yoshida S., Takeuchi O., Iijima S., Shigekawa H.: *Jpn. J. Appl. Phys.* 44, 5397 (2005).
- Farmer V. C.: US 4252779, on line (1981): www.freepatentsonline.com/4252779.
- Kloprogge J. T., Frost R. L.: *J. Raman Spectrosc.* 30, 1079 (1999).
- Joussein E., Petit S., Churchman J., Theng B., Righi D., Delvaux B.: *Clay Miner.* 40, 383 (2005).
- Price R. R., Gaber B. P., Lvov Y. M.: *J. Microencapsulation* 18, 713 (2001).
- Du M., Guo B., Jia D.: *Polym. Int.* 59, 574 (2010).
- Cavallaro G., Donato D. I., Lazzara G., Milioto S.: *J. Phys. Chem., C* 115, 20491 (2011).
- Krejčová K., Deasy P. B., Rabišková M.: *Čes. Slov. Farm.* 62, 28 (2013).
- Wilson I. R.: *Clay Miner.* 39, 1 (2004).
- Adamo P., Violante P., Wilson M. J.: *Geodema* 99, 295 (2001).
- Itami K., Fujitani H.: *Colloids Surf., A* 265, 55 (2005).
- Levis S. R., Deasy P. B.: *Int. J. Pharm.* 243, 125 (2002).
- Tari G., Bobos I., Gomes C. S. F., Ferreira J. M. F.: *J. Colloid Interface Sci.* 210, 360 (1999).
- Ariga K., Ji Q., McShane M. J., Lvov Y. M., Vinu A., Hill J. P.: *Chem. Mater.* 24, 728 (2012).
- Lvov Y. M., Shchukin D. G., Möhwald H., Price R. R.: *ACS Nano* 2, 814 (2008).
- Bianco A., Kostarelos K., Partidos C. D., Prato M.: *Chem. Commun.* 2005, 571.
- Herzogová L., Doušová B., Lhotka M., Machovič V., Schweigstillová J., Koloušek D.: *Chem. Listy* 106, 759 (2012).
- Tajima T., Suzuki N., Watanabe Y., Kanzaki Y.: *Chem. Pharm. Bull.* 53, 11 (2005).
- Kelly H. M., Deasy P. B., Ziaka E., Claffey N.: *Int. J. Pharm.* 274, 167 (2004).
- Levis S. R., Deasy P. B.: *Int. J. Pharm.* 253, 145 (2003).
- Price R. R., Gaber B. P., Lvov Y. M.: *J. Microencapsulation* 18, 713 (2001).
- Suh Y. J., Kil D. S., Chung K. S., Abdullayev E., Lvov Y. M., Montagt D.: *J. Nanosci. Nanotechnol.*

- 11,661 (2001).
46. Abdullayev E., Joshi A., Wei W., Zhao Y., Lvov Y. M.: *ACS Nano* 6, 7216, (2012).
 47. Zhou W. Y., Guo B., Liu M., Liao R., Rabie B. M., Jia D.: *J. Biomed. Mater. Res., Part A* 93, 1574 (2010).
 48. Zhang L., Wang T., Liu P.: *Appl. Surf. Sci.* 2555, 2091 (2008).
 49. Baek M., Lee J.-A., Choi S.-J.: *Mol. Cell. Toxicol.* 8, 95 (2012).
 50. Kondej D., Sosnowski T. R.: *Inhal. Toxicol.* 25, 77 (2013).
 51. Vergaro V., Lvov Y. M., Leporatti S.: *Macromol. Biosci.* 12, 1265 (2012).
 52. Vergaro V., Abdullayev E., Lvov Y. M., Zeitoun A., Cingolani R., Rinaldi R., Leporatti S.: *Biomacromolecules* 11, 820 (2010).
 53. Yuan P., Southon P. D., Liu Z., Green M. E. R., Hook J. M., Antill S. J., Kepert C. J.: *J. Phys. Chem.* 112, 15742 (2008).
 54. Shi Y. F., Tian Z., Zhang Y., Shen H. B., Jia N. Q.: *Nanoscale Res. Lett.* 6, 608 (2011).
 55. Ishikawa K., Akasaka T., Yawaka Y.: *J. Biomed. Nanotechnol.* 6, 59 (2010).
 56. Liu M., Li W., Rong J., Zhou W. Y.: *Colloid Polym. Sci.* 290, 895 (2012).
 57. Wei W., Abdullayev E., Hollister A., Mills D., Lvov Y. M.: *Macromol. Mater. Eng.* 297, 645 (2012).
 58. Mu B., Zhao M., Liu P.: *J. Nanopart. Res.* 10, 831 (2008).

P. Ondrejček, P. Svačinová, M. Řehula, and M. Rabišková (*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Traditional Tablet Fillers as Nanocarriers of Drugs**

Clay minerals such as talc, bentonite or kaolin have been used as pharmaceutical excipients for quite a long time. Recently, small size and interesting structure of their components such as montmorillonite and halloysite or newly discovered imogolite, became interesting as inexpensive and environment-friendly nanomaterials. In addition to their use in industry, they seem to be promising drug nanocarriers. The present review describes the recent research of their utilization in controlled drug release and outlines their potential use as biocompatible materials in medicine and tissue engineering.

10. Přednášky

- Stoniš J., Šklubalová Z., Ondrejček P., Svačinová P., Hurychová H.: Formulační aspekty orodispergovatelých tablet; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Pokroky v lékových formách, Brno, 3. 9. 2015
- Svačinová P., Ondrejček P., Stoniš J., Jirásková J., Rabišková M.: Influence of lubricants on viscoelastic properties of tablets; 5. postgraduální a 3. postdoktorandská vědecká konference FaF UK, 4. 2. 2015
- Ondrejček P., Svačinová P., Stoniš J., Jirásková J., Rabišková M.: Compressibility of pellets made from microcrystalline cellulose; 5. postgraduální a 3. postdoktorandská vědecká konference FaF UK, 4. 2. 2015
- Stoniš J., Šklubalová Z., Ondrejček P., Svačinová P.: Development of orodispersible tablets I: Introduction study; 5. postgraduální a 3. postdoktorandská vědecká konference FaF UK, 4. 2. 2015
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M., Kupka K.: Assembling and evaluating tablet compaction equations for pharmaceutical manufacturing quality control; Quality and Productivity Research Conference 2013, Niskayuna, NY, USA, 5. - 7. 7. 2013
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Studium vlivu kluzných látek na parametry plasticity a elasticity; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Praha, 15. 1. 2013
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Effect of fillers and lubricants on the parameters of the compaction equation; 3. postgraduální a 1. postdoktorandská vědecká konference FaF UK, Hradec Králové, 30. 1. 2013

- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Studium vlivu kluzných látek na hodnoty parametrů lisovací rovnice; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Praha, 15. 1. 2013
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Characterization of the compressing proces using tablet pressing energy and stress relaxation; 2. Fakultní postgraduální vědecká konference, Hradec Králové, 31. 1. 2012
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Hodnocení procesu lisování tablet testem stresové relaxace a záznamem „Síla-dráha“; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Praha, 24. 1. 2012
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Modelling of the process of tablet compression using parameters of compaction equation; 2. Fakultní postgraduální vědecká konference, Hradec Králové, 31. 1. 2012
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Vliv formulačních faktorů na parametry rovnice lisování; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Praha, 24. 1. 2012

11. Posterové prezentace

- Svačinová P., Ondrejček P., Stoniš J., Jirásková J., Rabišková M., Šklubalová Z.: Evaluation of the influence of lubricants on the viscoelastic properties of tablets using the stress relaxation test; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Brno, 3. 9. 2015

- Ondrejček P., Svačinová P., Stoniš J., Rabišková M.: Evaluation of compressibility of the tableting mixtures using the compaction equation; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Brno, 3. 9. 2015

- Stoniš J., Šklubalová Z., Ondrejček P., Svačinová P., Hurychová H.: Evaluation of water absorption rate of tablets by using Enslin-Neff device; Pracovní den sekce Technologie léků České farmaceutické společnosti ČSL JEP, Brno, 3. 9. 2015

- Svačinová P., Řehula M., Ondrejček P., Rabišková M.: Evaluation of compressibility of pharmaceutical fillers using stress relaxation test and force - displacement record; 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Portorož, Slovinsko 18. - 20. 9. 2014

- Ondrejček P., Svačinová P., Stoniš J., Řehula M., Rabišková M.: Effects of a new glidant Syloid on the tablet compaction process; 10th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology, Portorož, Slovinsko 18. - 20. 9. 2014

12. Abstrakty

- Svačinová P., Řehula M., Ondrejček P., Rabišková M.: Evaluation of compressibility of pharmaceutical fillers using stress relaxation test and force - displacement record; *Farmaceutski vestnik* 2014, 65 (S), 223-224, ISSN 0014-8229
- Ondrejček P., Svačinová P., Stoniš J., Řehula M., Rabišková M.: Effects of a new glidant Syloid on the tablet compaction process; *Farmaceutski vestnik* 2014, 65 (S), 223-224, ISSN 0014-8229
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Influence of different types of fillers on the parameters of plasticity and elasticity; *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae* 2014, 43-44, 104-105. ISSN 1210-9495
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Effect of fillers and lubricants on the parameters of the compaction equation; *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae* 2014, 43-44, 103. ISSN 1210-9495
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Studium vlivu kluzných látek na parametry plasticity a elasticity; *Česká a slovenská farmacie* 2013, 62 (1), 54. ISSN 1210-7816
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Studium vlivu kluzných látek na hodnoty parametrů lisovací rovnice; *Česká a slovenská farmacie* 2013, 62 (1), 54. ISSN 1210-7816
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Hodnocení procesu lisování tablet testem stresové relaxace a záznamem „Síla-dráha“; *Česká a slovenská farmacie* 2012, 61 (1-2), 64. ISSN 1210-7816

- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Vliv formulačních faktorů na parametry rovnice lisování; “; *Česká a slovenská farmacie* 2012, 61 (1-2), 64. ISSN 1210-7816
- Svačinová P., Ondrejček P., Řehula M.: Characterization of the compressing proces using the tablet pressing energy and stress relaxation. *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae* 2012, 42, 82-83. ISSN 1210-9495
- Ondrejček P., Svačinová P., Řehula M.: Modelling of the process of tablet compression using the parameters of compaction equations. *Folia Pharmaceutica Universitatis Carolinae* 2012, 42, 83-84. ISSN 1210-9495

13. Granty

- TAČR - projekt TA01010128 (2011-2015) - Výzkum lyofilizovaných tablet pro alergénové vakcíny; spoluřešitel; probíhající projekt.
- Rozvojový projekt - Vybrané metody farmaceutické technologie (2016-2018); spoluřešitel; schválený projekt
- FRVŠ - projekt 10/G3/ UF FFaHK (2013) - Zavedení nové úlohy na hodnocení lisovatelnosti tablet do speciálních praktických cvičení z farmaceutické technologie; hlavní řešitel; projekt přijatý k financování a 26. 2. 2013 bez výhrad obhájen.
- GAUK - projekt č. 572112 (2012) - Modelování procesu lisování tablet pomocí parametrů rovnic lisování; hlavní řešitel; projekt nebyl přijatý k financování.
- GAUK - projekt č. 666712 (2012) - Charakterizace procesu lisování tablet při využití energií lisování a stresové relaxace; spoluřešitel; projekt nebyl přijatý k financování.

