

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE**



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Stanovení plasticity u hydrogenfosforečnanu
vápenatého dihydrátu

Determining the plasticity of calcium hydrogen phosphate

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

Hradec Králové, 2008

Pavla Hořínková

Poděkování patří především doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odbornou pomoc, cenné připomínky a zkušenosti a jeho doktorandovi Mgr. Romanu Adámkovi za všestrannou ochotu a pomoc při měření i zpracování diplomové práce. Děkuji také laborantce paní L. Svobodové a ostatním členům katedry farmaceutické technologie za ochotu a shovívavost.

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

Vlastnoruční podpis:

Obsah

1. Úvod	6
2. Teoretická část	8
2.1. Elasticita a plasticita.....	9
2.2. Metody pro měření elasticity a plasticity z creep testů - testů tečení.....	10
2.3. Studium plasticity a elasticity látek pomocí stress relaxation - relaxace napětí.....	14
2.4. Faktory ovlivňující relaxaci napětí.....	20
2.4.1. Vliv vlhkosti tabletoviny.....	20
2.4.2. Vliv kluzných látek.....	21
2.4.3. Vliv velikosti částic.....	21
2.4.4. Vliv rychlosti lisování.....	21
2.5. Úkol práce.....	23
3. Experimentální část	24
3.1. Použité suroviny.....	25
3.2. Použité přístroje a zařízení.....	25
3.3. Příprava látky k lisování a stanovení elastického odskoku.....	27
3.4. Příprava a stanovení testu relaxace napětí.....	28
3.4.1. Stanovení plasticity jednobodovou metodou F_{minA}	29
3.4.2. Stanovení plasticity jednobodovou metodou F_{minB}	30
3.4.3. Stanovení plasticity pomocí plochy – metoda F_{pl}	31
3.4.4. Stanovení plasticity pomocí jednoparametrické rovnice.....	32
4. Tabulky a grafy	34
4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	35
4.2. Tabulky.....	36
4.3. Grafy.....	43
5. Diskuse	50
5.1. Hodnocení elasticity u hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu metodou elastických odskoků.....	51
5.2. Hodnocení plasticity pomocí relaxace napětí.....	52
5.2.1. Hodnocení plasticity pomocí parametru F_{minA}	52
5.2.2. Hodnocení plasticity pomocí parametru F_{minB}	53
5.2.3. Hodnocení plasticity pomocí parametru F_{pl}	53
5.2.4. Hodnocení plasticity pomocí jednoparametrické rovnice.....	53

<i>5.2.5. Zjištění celkové plasticity materiálu</i>	53
6. Závěr	54
7. Souhrn	56
8. Literatura	59

1. Úvod

Tablety jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčiv a pomocných látek (tabletoviny), disperzní systém plynné fáze (vzduchu) ve fázi tuhé, ve kterém obsah vzduchu (pórovitost) může být velmi malý¹).

Tablety patří k nejpoužívanější lékové formě dnešní doby. Důvodem pro velké rozšíření a oblibu této lékové formy je jednoduchá aplikace a tím i spolupráce pacienta, ale i poměrně nenáročná výroba. Aby si však tableta udržela své požadované vlastnosti od svého vzniku až po použití pacientem, musí být dostatečně mechanicky odolná a zároveň schopná se v požadovaném časovém období rozpadnout a uvolnit léčivou látku. Tableta je z velké části tvořena směsí pomocných látek a jen nepatrným procentem účinné látky, proto hlavně právě pomocné látky ovlivňují výsledné plastoelastické vlastnosti konečného výlisku. Výběrem pomocných látek je tedy možné zásadně ovlivnit chování tabletoviny při lisování, v konečném důsledku tedy při výrobě, a tím chování v podmínkách *in vivo*. Dalším důležitým aspektem výroby je použitá lisovací síla a délka jejího působení na tabletu při procesu lisování - také těmito faktory lze ovlivnit vlastnosti produktu.

2. Teoretická část

2.1. Elasticita a plasticita

Elasticita čili elastická deformace je děj plně reversibilní a časově nezávislý, při kterém se silou nebo tlakem deformované těleso vrací do původního tvaru²). Elastické vlastnosti jsou vysvětlovány přítomností vazeb mezi jednotlivými entitami látky, a to jednak silnými primárními silami - iontové, kovalentní, kovové, a dále slabšími sekundárními silami - van der Waalsovy síly nebo vodíkové vazby. Ve fázi elastické deformace se zmíněné vazby mezi entitami pouze natahují, po dosažení fáze plastické deformace nastávají v těchto nevratné změny³). Působící tlak má v případě elasticity za následek pouze pružné deformace a po skončení působení tlaku nabývá těleso počátečních vlastností. Pokud ale síla, která působí na těleso, překročí hodnotu, která je označována jako mez pružnosti, tak po ukončení tlaku nedochází k obnově původního tělesa - nastává tedy jeho trvalá deformace, mluvíme o plastické deformaci⁴). Až k dosažení této síly reaguje materiál jen pružně. Jedná se o časově závislý děj - čím déle působí tlak na těleso, tím více nevratných změn v materiálu proběhne a těleso poté zůstává v deformovaném tvaru. Běžná tělesa jsou kombinací plastických a elastických vlastností projevujících se v různé míře dle složení jednotlivých těles⁵). Takzvané plastoelastické vlastnosti pomocných látek a jejich směsí mají potom zásadní význam pro vytvoření tablety procesem lisování.

Lisovací proces začíná nasypáním tabletoviny, tedy směsi práškovitých a granulovaných léčivých látek a pomocných látek¹), do matrice a pohybem horního lisovacího trnu dolů. Při prvním kontaktu trnu s povrchem tabletoviny za nízkých tlaků dochází pouze ke změně povrchového uspořádání částic a ke snížení objemu čili zvýšení hustoty. Toto vzniká následkem vyplnění interpartikulárního prostoru, tedy posunu menších částic mezi větší a zmenšení vzdáleností mezi částicemi. Nedochází ale ještě k žádné deformaci, u velmi dobře lisovatelných systémů může již toto stádium vést ke vzniku stabilních soudržných výliseků. Při určitém tlaku již nemají částice dále působící síle kam ustupovat, začínají se intrapartikulárně deformovat, výlisek se dále zahušťuje a přechází do stadia elastické deformace. Pokud bychom v tento moment lisování ukončili, částice by se vrátily zpět do své původní polohy. Zde má závislost mezi zatěžováním a odlehčováním materiálu lineární charakter. Dalším zvyšováním tlaku dojde k plastické deformaci, která je charakterizována trvalými změnami a fixací tvaru tablety. Částice opouštějí svoje původní uspořádání a tak bývá plastická deformace doprovázena i fragmentací částic, změnami krystalické mřížky a vznikem nových mezipovrchů. Plastická deformace se projevuje i zvýšením teploty⁶). Hiestand považuje za podstatu plastické deformace vznik vazeb mezi

částicemi⁷). Trvalá deformace potom dává vznik kompaktní tabletě.

Neexistuje tabletovina, která by vykazovala pouze jeden děj, existuje ale široká paleta látek - od vysoce elastických, přes křehké, až po plastické. Absolutní plasticita by sice zaručila vysokou mechanickou odolnost tablety, ale na druhou stranu by se tableta velice obtížně rozpadala. Proto je v souboru vlastností potřeba i určitá část elasticity, která zajistí vznik pórů, umožní lepší nasávání tekutiny a tím i rozpadávání. Důležitý je tedy správný poměr plastoelastických vlastností. K určování plastoelasticity tablet existuje bezpočet metod. Jednou z těchto možností, méně však obvyklých, jsou creep testy a studium vlastností látek pomocí relaxace napětí.

2.2. Metody pro měření elasticity a plasticity z creep testů - testů tečení

Creep testy, neboli testy tečení, se jeví jako nepostradatelný zdroj informací o chování materiálů. Creep test spočívá v tom, že při lisování tabletoviny dosáhneme určitého lisovacího tlaku, který potom udržujeme po danou časovou jednotku a během ní sledujeme deformační odezvu materiálu. Výstup takových testů je možno zaznamenat ve třech formách: křivky deformace-čas pod vybranými konstantními tlaky; křivky obnovení po odstranění tlaku; křivky závislosti času na působení tlaku potřebného k prasknutí materiálu- hodnotí se pod různými tlaky⁸). Pomocí creep experimentů můžeme hodnotit právě také plastickou deformaci a opožděnou elastickou deformaci⁹). Tsardaka a Rees⁹) lisovali čtyři různé materiály - Avicel PH 102, Starch 1500, bezvodou laktózu a Emcompress - až do tlaku 40 MPa a tento tlak nechali působit po dobu 60s. Pro porovnání plastoelastických vlastností lisovaných materiálů potom podle následujících vztahů zjišťovali tzv. creep compliance $J(t)$:

$$J(t) = \varepsilon/\sigma \quad (1.0)$$

kde ε = deformace, σ = konstantní napětí, t = čas.

Deformací ε je myšlena změna výšky nebo objemu tablety v intervalu počínajícím momentem dosažení maximálního tlaku a končící stavem na konci stanovené časové prodlevy.

$$\varepsilon = \Delta l/l_0 \quad (1.1)$$

kde Δl je relativní změna délky a l_0 původní stav.

S časem samozřejmě takto vyjádřená deformace roste. Výsledná křivka se skládá z lineární části vyjadřující plastický tok a z části zakřivené, vyjadřující elastickou deformaci opožděnou, na obr. 2.0 křivka „a“. Na elastických deformacích okamžitých a opožděných, čili retardovaných, závisí také struktura tablety. Retardovanou elastickou deformaci pod konstantním tlakem $J_v(t)$ lze pomocí creep testů také kvantifikovat. V práci je vyobrazena jako křivka „b“ na obr. 2.0. Výpočet je odvozen ze vztahu 1.0:

$$J_v(t) = J(t) - k_1 * t \quad (1.2)$$

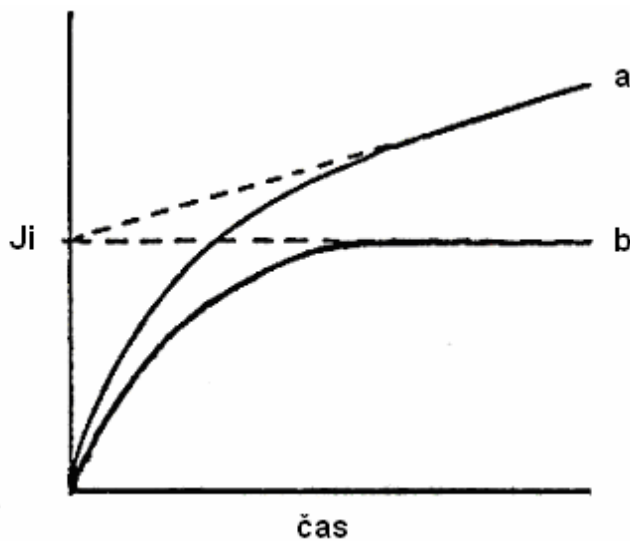
kde k_1 je směrnice lineární části křivky „a“. Veličina $1/k_1$ je zdánlivá viskozita.

$J_v(t)$ s časem roste a blíží se k asymptotě J_i :

$$J_v(t) = J_i * \exp*(-k_2/t) \quad (1.3)$$

Výraz J_i vyjadřuje bod na ose y, což je opožděná elastická deformace v nekonečném čase, směrnice k_2 je měřítkem zpoždění této deformace, vysoká hodnota znamená nízkou elasticitu.

Obr. 2.0: Křivky „creep compliance“, vysvětlení v textu.



Naměřené hodnoty výše uvedených veličin autorů Tsardaky a Reese jsou zobrazeny v tab. 3.0:

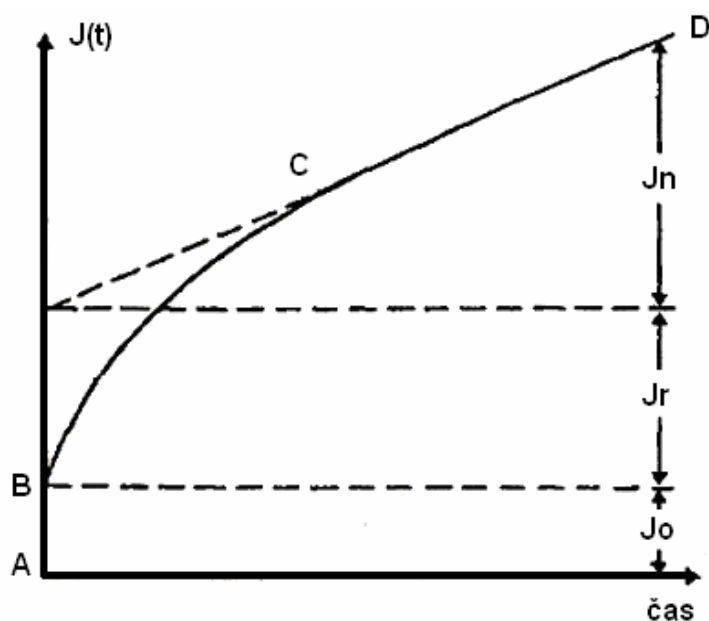
Tab. 3.0:

	Avicel PH 102	Škrob 1500	Laktóza anhydrid	Emcompress
$1/k_1$ (MPas)	$3,4 \times 10^8$	$2,6 \times 10^8$	$1,6 \times 10^9$	$6,4 \times 10^9$
J_i (1/MPa)	$6,7 \times 10^{-7}$	$8,1 \times 10^{-7}$	$1,8 \times 10^{-7}$	$2,7 \times 10^{-8}$
k_2 (s)	1,52	1,75	1,05	0,82

Avicel a škrob mají větší hodnoty J_i než křehčí laktóza a emcompress. Také mají větší k_2 , tj. menší míru elastické deformace. Naopak zdánlivá viskozita (k_1) je u Avicelu a škrobu menší než u ostatních dvou, což potvrzuje lepší plasticitu. Autoři této práce se domnívají, že posouzení zdánlivé viskozity, která je spíše nižší, ve vztahu ke směrnici k_2 , která je spíše vyšší, ukazuje na schopnost materiálu poddat se plastické deformaci a uvolnit elastické napětí během kompresní a dekompresní fáze lisování.

Podrobnější rozbor typické creep křivky opět podle Tsardaky a Reese¹⁰), ale v jiné práci, je na obr. 2.1, který vyjadřuje závislost celkové creep compliance $J(t)$ na čase. Oblast AB zobrazuje okamžitou elastickou deformaci J_0 jakožto odpověď na aplikovaný tlak, hodnota $1/J_0$ (obr. 2.1) vyjadřuje elastický modul G_0 . Tato počáteční část creep křivka je následována regionem opožděné elastické deformace – J_r . Poslední, lineární region CD ukazuje pokračující plastickou deformaci spojenou s plastickým tokem. Extrapolovaná část této přímky protíná osu y v bodě, kde začíná plastický tok v čase 0. J_n se nazývá Newtonova compliance.

Obr. 2.1: Rozdělení celkové compliance $J(t)$ na čase při konstantním tlaku.



Autoři Tsardaka a Rees¹⁰⁾ opět porovnávali běžná plniva podle zdánlivé viskozity $1/k_1$ a dospěli k podobným závěrům jako u předešlé práce. Nejméně plastický byl Emcompress, uhličitán sodný a bezvodá laktóza, plastičtější pak chlorid sodný, mikrokrystalická celulosa a nejvýraznější plastické vlastnosti vykazoval škrob. Autoři se ale více zaměřili na význam použité veličiny $1/k_1$. Zjistili, že během creep testu tato veličina roste a kvantifikuje odpor materiálu k plastické deformaci. Při lisování dochází ke snižování porozity a ke zmenšování volných prostorů v tabletovině. Zdánlivá a relativní hustota roste, a tím se zvyšuje i odpor materiálu vůči působící síle, která nutí částičky lisované látky pronikat do stále menších interpartikulárních prostorů a pórů. Látky, které mají již na počátku lisování vysokou hustotu, se tedy hůře lisují a mají i větší zdánlivou viskozitu $1/k_1$, což je podpořeno výsledky autorů – nejhůře lisovatelný Emcompress s vysokou sypnou hustotou, nejlépe mikrokrystalická celulosa a škrob, které mají hustotu nízkou.

Titíž autoři porovnávali jiné látky pomocí veličiny J_0 – okamžitá elastická odpověď. Pokud v materiálu během creep testu probíhá dlouhá pomalá elastická deformace, bude J_0 dosahovat větších hodnot a naopak zdánlivá viskozita $1/k_1$ menších, což nám napovídá, že testovaná látka je spíše plastičtější. Výsledky jsou uvedeny v tab. 3.1.

Tab. 3.1:

Materiál	$1/k_1$ (MPas)	J_0 (MPa ⁻¹)
Starch 1500	0,4 ⁹	1,3
Emcompress	17,6 ⁹	0,3
Paracetamol: frakce <i>nad 45 μm</i>	20,4 ⁹	0,1
<i>15-45 μm</i>	13,5 ⁹	0,2
<i>pod 15 μm</i>	9,9 ⁹	0,4
Kyselina acetylsalicylová	0,7 ⁹	2,5

Nejmenší hodnotu zdánlivé viskozity má škrob, následovaný kyselinou acetylsalicylovou, nejvíce elastická je frakce paracetamolu nad velikost částic 45 μm. Podle J_0 je nejplastičtější kyselina acetylsalicylová a až po ní škrob, nejelastičtější je opět frakce paracetamolu s největšími částicemi. Právě na jednotlivých frakcích paracetamolu je patrné, jak se s velikostí částic mění plastoelastické vlastnosti. Čím menší je částice, tím roste plasticita, zdánlivá viskozita $1/k_1$ klesá a okamžitá elastická odpověď J_0 stoupá.

Creep test, v našem případě tedy působení konstantní síly na tabletu, nám pomáhá od sebe oddělit tři hlavní děje při lisování – okamžitou a opožděnou elastickou deformaci a plastický tok. Tuto metodu lze ale také využít zkráceně - po dobu 30s udržovat maximální lisovací tlak a zaznamenávat změnu ve výšce tablety¹¹):

$$\text{Relaxace} = [(H_p - H_t) / H_t] \times 100\% \quad (1.4)$$

kde H_p je výška tablety při maximálním tlaku a H_t výška po 30 s pod maximálním tlakem. Čím větší je výsledná hodnota, tím více látka zmenšila svůj objem během působení maximálního tlaku, a tím je tedy plastičtější.

2.3. Studium plasticity a elasticity látek pomocí stress relaxation - relaxace napětí

Podrobujeme-li materiály výzkumu, zjišťujeme, že mnoho z nich, zejména z rodiny polymerů, se projevuje chováním závislým na čase, a to ve vztahu ke vkládanému zatížení a změně délky. Sledovat chování lisované látky lze i opačně – při stálé deformaci pozorovat změnu sil v tabletě. Materiály, které mají uspokojivé lisovací vlastnosti, podléhají jevu, kterému říkáme stress relaxation neboli relaxace napětí. Dosáhneme-li při lisování maximální lisovací síly a zastavíme trn (objem tablety zůstává stejný), můžeme sledovat exponenciální

pokles síly. Relaxace napětí je definována jako změna působící síly na čase, kdy deformaci tělesa udržujeme konstantní¹²⁾). Při tomto testu ideálně elastické materiály nerelaxují vůbec - síla neklesá, ideálně plastické látky by okamžitě relaxovaly, např. u plastoelastických kapalin napětí klesá k nule, a plastoelastické pevné látky postupně uvolňují napětí do určité rovnováhy o hodnotě větší než nula. Coleho *et al*¹³⁾ vysvětluje mechanismus tohoto děje jako plastický tok do prázdných intersticiálních prostor, kde se částice dále přeuspořádávají a vytváří se nové vazby mezi nimi. Pokud je relaxace napětí příliš vysoká nebo příliš nízká, nevznikne vhodný výlisek. Jestliže je pokles síly malý, tableta má v sobě mnoho elastické energie a hrozí víčkování - tableta se po vylišování rozpadne na dno a víčko⁶⁾). Naopak, pokud by byl pokles síly příliš veliký, tableta by nejspíš nebyla pórovitá a špatně by se rozvolňovala.

Rozsah relaxace závisí na množství energie uložené v tabletě během lisování a dále také na formování vazeb¹⁴⁾). Stupeň relaxace je ovlivněn i velikostí částic a krystalů. Již dříve bylo prokázáno, že vzduch obsažený v tabletě může způsobovat potíže s víčkováním a dokonce snižovat relaxaci. Materiály se sklonem k víčkování mají obvykle také nízké procento relaxace.

Pro hodnocení relaxace napětí existuje několik metod. Jsou to metody jednobodové, exponenciální a linearizační. Na hodnotu relaxace napětí může mít obecně vliv mnoho faktorů, jako jsou velikost tlaku, použitého k lisování, délka časové prodlevy nebo i rozměry trnů nebo rychlost lisování.

1) Metody jednobodové

a) Cole *et al*¹³⁾ použili ve své práci nejjednodušší metodu porovnání látek pomocí relaxace napětí - prosté srovnání velikostí poklesu sil během prodlevy. Zkoumané materiály byly lisovány k maximálnímu tlaku 14,3 MPa, délka intervalu byla 120 s. Největší pokles tlaku, a to o 6 MPa, byl zaznamenán na konci prodlevy u chloridu sodného i chloridu draselného, obě látky byly vyhodnoceny z hlediska plasticity jako téměř totožné. Následoval citrát draselný - pokles o 2,5 MPa, a nejméně plastická byla laktóza - pokles pouze o 2 MPa.

V porovnání s ostatními látkami se laktóza mnohem více fragmentuje, plastický tok probíhá jen v malé míře a to i během testu relaxace. Při fragmentaci vzniká veliká spousta kontaktních bodů mezi částčkami a lisovací tlak je tímto právě rozprostřen na velkou plochu, takže tlak mezi dvěma plochami je relativně malý. Vzniklé vazby jsou pak také slabé a plastická

deformace v těchto bodech minimální.

Rees a Tsardaka¹⁵⁾ použili stejnou metodu, ale s jiným vyhodnocením. Zkoumané látky dolisovali k maximální síle 2 kN, pak následovala prodleva 300s. Nezaznamenávali pak velikost poklesu síly, ale sílu, která v tabletě zůstala. Nejnižší hodnotu zaznamenal Emcompress, ve kterém zůstalo 1,95 kN, pak bezvodá laktóza – 1,80 kN. Tradičně vysokou hodnotu měl Avicel PH 102 – 1,55 kN, a nejlépe lisovatelný byl škrob Starch 1500, v němž zůstalo 1,50 kN síly.

b) Ebba et al¹⁶⁾ hodnotili relaxaci napětí podle níže uvedeného vzorce:

$$\text{Relaxace napětí (\%)} = 100 * [F_{\max} - F(t)] / F_{\max} \quad (1.5)$$

kde F_{\max} je maximální síla a $F(t)$ síla na konci měřeného intervalu. Výsledná hodnota vyjadřuje v procentech množství síly, o kolik poklesla F_0 . Protože není stanovena délka prodlevy a síla se s časem asymptoticky blíží k nule, výsledek bude silně záviset právě na zvoleném časovém intervalu. Čím více poklesne síla během prodlevy, tím větší procento relaxace získáme a látku bereme jako plastičtější.

c) Relaxaci tablety můžeme také jednoduše vypočítat z následujícího vztahu:

$$\text{Relaxace (\%)} = \delta P / P_{(0)} \quad (1.6)$$

kde δP je síla naměřená po 30 s relaxace a $P_{(0)}$ maximální aplikovaný tlak¹⁷⁾. Výsledkem je zde síla v procentech, která v tabletě zůstala po určeném časovém intervalu. Čím je zde výsledné procento nižší, tím je materiál plastičtější. Čím je nižší síla v tabletě na konci prodlevy, tím více se jí spotřebovalo na přeuspořádání a zpevnění struktury a tím méně síla naruší po vysunutí tablety z matrice již vzniklé vazby.

d) Narayan a Hancock¹⁸⁾ hodnotí plastoelastické vlastnosti materiálů poměrem CS_{\max}/CS_0 , přičemž CS_{\max} je maximální lisovací síla a CS_0 síla, která je detekována na konci prodlevy, kdy byl trn držen v konstantní výšce - jedná se o metodu opačnou než u bodu b). Autoři podle hodnoty výše uvedeného poměru rozdělují materiály na křehké - poměr CS_{\max}/CS_0 se pohybuje okolo hodnoty 1, a poddajné (plastické) - poměr CS_{\max}/CS_0 je vyšší než 1,3. Není bohužel zdůvodněno, co je příčinou tohoto rozdělení, ani jak dlouhá byla časová prodleva. Avicel PH 102 má tuto hodnotu 1,31; mannitol 1,38; laktóza monohydrát 1,13 a fosforečnan vápenatý dihydrát 1,00. Nejplastičtější podle této metody je mannitol, nejméně plastický fosforečnan. Nabízí se řešení, že čím větší je rozdíl mezi CS_{\max} a CS_0 , tím více síly

se spotřebovalo na plastický tok a změnu vnitřní struktury, tím i na zvýšení pevnosti tablety.

Jednobodové metody pro určování relaxace napětí jsou výhodné v jejich snadném provedení, které poskytne jasný výsledek porovnatelný mezi různými látkami. Nevýhodou zůstává, že jinak zvolená délka prodlevy nebo jiné nastavení parametrů lisování u různých autorů ztěžuje porovnání výsledků mezi různými pracemi.

2) Metoda exponenciální

Rees a Rue¹⁹⁾ se zabývali chováním několika farmaceutických plniv při relaxaci napětí po dobu 360 s. Podle poklesu síly během prodlevy byly srovnávány mikrokrystalická celulóza, bezvodá laktóza, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého – firemním názvem Emcompress, chlorid sodný a modifikovaný škrob. Maximální dosažený tlak byl okolo 20kN. Podle očekávání byl zaznamenán nejnižší pokles síly u látek, které se během lisování hodně fragmentují. U Emcompressu byla síla na konci prodlevy pouze o 10% nižší než maximální síla. Následovala bezvodá laktóza - pokles síly o 16%. Výraznější pokles síly byl naopak u plasticky se deformujících látek, například chlorid sodný (pokles o 28%). Nejlépe dopadla mikrokrystalická celulóza a škrob, u obou látek došlo během prodlevy k poklesu síly o 32%. Výsledky podporují názor, že plastická deformace závisí na čase, tedy u plastických látek během prodlevy pokračuje plastický tok a síly v tabletě klesá. U křehkých látek zřejmě během prodlevy již k žádným velkým změnám nedochází. Autoři si ale ještě všimli jiné důležité věci - graf závislosti poklesu síly na čase odpovídá Maxwelllovu tělesu 30 s po dosažení maximální síly. Tento model se skládá z pružiny a pístu zařazených do série. Pružina představuje elastické vlastnosti a píst plastické. Takovému modelu odpovídá vzorec:

$$F(t) = F_{max} \exp\left(-\frac{t}{t_0}\right) \quad (1.7)$$

kde $F(t)$ je síla v čase t a F_{max} maximální síla v čase 0, t_0 je časová konstanta.

Casahoursat *et al.*²⁰⁾ zjistili, že člen $F_{max}\exp(-kt)$ je sumou dvou, tří nebo čtyř exponenciálních členů, jejichž počet je funkcí plasticity materiálu. Dále autor uvádí, že tři nebo více exponenciálních členů je možné snadno vypočítat pro materiály s vysokým stupněm plasticity.

$$F(t) = F_{\infty} + [A \exp(\alpha t) + B \exp(\beta t) + C \exp(\gamma t) + \dots + D \exp(\delta t)] \quad (1.8)$$

kde $F(t)$ je síla v čase t , F_∞ je síla, která v tabletě zůstává po relaxaci, A - D konstanty, α , β , γ a δ [s^{-1}] jsou časové konstanty každého relaxačního děje.

Výše napsanou rovnici lze napsat v obecnějším tvaru:

$$F(t) = F_\infty + \sum_{i=1}^n F_i \exp\left(-\frac{t}{\eta_i}\right) \quad (1.9)$$

kde η_i vyjadřuje pístit Maxwellova tělesa.

Zaznamenaná síla $F(t)$ v závislosti na čase prudce klesá a více či méně se přibližuje k asymptotické hodnotě, která závisí na vlastnostech materiálu. $F(t)$ reprezentuje elastickou část lisovaného materiálu.

Popsání křivky relaxace napětí trojexponenciální rovnicí nám dává cenné informace o proběhlém ději. Ihned vidíme, že se děj skládá ze tří různých zároveň běžících dějů, které jsou vyjádřeny jednotlivými členy rovnice. Běžné znaky tříparametrového chování nebo plastoelastického chování standardních pevných látek jsou počáteční elastická odpověď na použitou nebo eliminovanou zátěž, opožděná elastická odpověď a trvalá deformace během plastického toku. Z velikosti hodnoty t_0 jako parametru rovnice můžeme posuzovat strmost konkrétního děje oproti ostatním a také rychlost přiblížení k asymptotické hodnotě. Konstanty A , B atd. před exponenty (rov. 1.8) ukazují, jakou měrou se ten který děj zasloužil o pokles síly za daný čas. Tímto způsobem můžeme porovnávat látky mezi sebou a zjišťovat, které typy dějů u nich převažují.

Lovedeep et al²¹) použili rovnici k posouzení plastoelastických vlastností různých kultivarů brambor rovnicí 1.10.

$$\sigma(t) = \varepsilon_0(E_0 + E_1e^{-t/T_1} + E_2e^{-t/T_2} + E_3e^{-t/T_3}) \quad (1.10)$$

Přičemž platí, že:

$$T_i = \eta_i / E_i \quad (1.11)$$

kde σ = napětí; ε_0 = konstantní deformace; E_i = elastický modul (Pa); η_i = modul plasticity (Pas), t = skutečný čas (s), T_i = časová konstanta (s)

Manas a Salil²²) popisují v své knize zjednodušenou variantu rov. 1.10, vynechávají člen ε_0 a E_0 (rov. 2.2), nicméně popis a význam členů rovnice je naprosto shodný.

$$\sigma(t) = E_1 e^{-t/T_1} + E_2 e^{-t/T_2} + E_3 e^{-t/T_3} \quad (1.12)$$

Rovnice 1.13 je potom snadno použitelná k výpočtu elastických a plastických modulů z testů relaxace napětí.

3) Metoda linearizační

Relaxaci napětí je však také možné vyjádřit docela odlišným způsobem, dle Pelegova modelu²³⁾ interpretace chování tabletoviny. Tento model podle následující rovnice linearizuje závislost klesajícího tlaku na čase:

$$\frac{P_{(0)}t}{P_{(0)} - P_{(t)}} = k_1 + k_2t \quad (1.13)$$

kde $P_{(0)}$ je maximální tlak, $P_{(t)}$ tlak v čase t , k_1 (s) konstanta vyjadřující rychlost snížení tlaku na začátku relaxace a k_2 je bezrozměrná konstanta, která reprezentuje elastické chování materiálu.

Při grafickém provedení se vynáší závislost levé strany rovnice na osu y a pravé strany na osu x . V případě, že je $k_1 = 0$, všechno napětí z tablety se uvolňuje, materiál je tedy jen plastický. Jestliže je $k_1 > 0$, v materiálu zůstává zbytkové napětí a pokud tam je i v čase blízkém se nekonečnu, tak mluvíme o plastoelastické kapalině nebo pevné látce. Látky čistě plastické by měly mít $k_2 = 1$, zatímco ideálně elastická látka, která tedy vůbec nerelaxuje, by měla k_2 blízké se nekonečnu. Autor soudí, že je tento model vhodný pro relaxační křivku se třemi až čtyřmi exponenciálními členy. Tato metoda byla určena ke zjišťování relaxace napětí u potravin a autor dále nevysvětluje, jak se vypočítávají výše zmíněné konstanty.

Rees a Tsardaka¹⁵⁾ provedli linearizaci relaxace napětí jednodušeji. Prvním krokem bylo vynesení závislosti $F_{\max} - F_t$ na čase t do grafu. Tím vznikla hyperbola, kterou je možné matematicky vyjádřit rovnicí. Pokud do grafu vyneseme člen takovéto rovnice t/dF na t , kde $dF = F_{\max} - F_t$, získáme přímku, jejíž směrnici můžeme porovnávat mezi různými materiály. Látka je tím plastičtější, čím menší jsou obsažené částice. Další možností srovnání látek je přímo při stejném lisovacím tlaku, a to buď dle velikosti poklesu relaxační síly dF (N) a nebo na tento pokles síly přepočtený na časovou jednotku - dF/t (Ns^{-1}). Tyto hodnoty jsou tím vyšší, čím je materiál plastičtější. Z rovnice hyperboly lze získat i hodnotu poločasu poklesu síly, tj. čas, za který ubývající síla klesne o polovinu.

Tato linearizace je výhodná z hlediska její jednoduchosti, výsledná přímka prochází

počátkem. Dalším pozitivem je to, že u různých látek stačí pouze porovnat velikosti směrnic, ze kterých již můžeme usuzovat na plastoelastické vlastnosti té které látky.

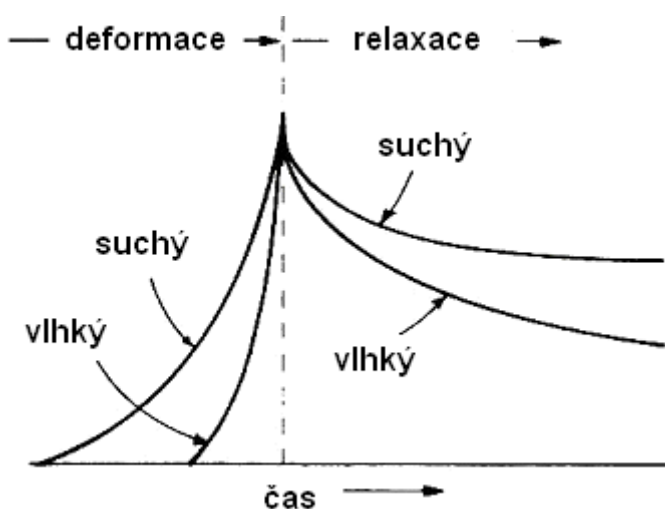
2.4. Faktory ovlivňující relaxaci napětí

Kromě vlastností lisované látky ovlivňují velikost poklesu síly během relaxace napětí i ostatní faktory. Znatelně působí např. vlhkost tabletoviny, přítomnost látek kluzných nebo adsorbčních, různá velikost částic tabletoviny i látky samé apod.

2.4.1. Vliv vlhkosti tabletoviny

Peleg a Moreyra²⁴⁾ sledovali vliv vlhkosti na relaxaci u písku, sacharózy a u práškových otrub. Otruby jsou definovány jako obalové částice zrna se zbytky endospermu a klíčků, rozeznávají se otruby hrubé a jemné²⁵⁾. Jak očekávali, byly vlhčí prachy lépe deformovatelné než prachy suché (obr. 2.2), taktéž relaxace napětí byla výraznější. U vlhčích materiálů je potřeba více času k dosažení nastavené síly, protože prodělávají část relaxace již během deformační fáze. Při konstantní deformaci je pak vlastně relaxace napětí odrazem fyzikálních změn v tabletovině. Je-li materiál vlhčí, dochází k vnitřnímu toku a přeuspořádání kapalinových můstků (zejména u písku a krystalické sacharózy - zde je voda ve formě kapalinového filmu - kromě kapalinových můstků se uplatňují i kapilární síly). V případě částecek otrub voda působí jako plastifikátor.

Obr. 2.2. Vliv vlhkosti materiálu na fázi lisování a následnou relaxaci.



2.4.2. Vliv kluzných látek

Ebba *et al*¹⁶⁾ zkoumali vliv různých kluzných látek na relaxaci dvou směsí. Směs A se skládala z laktózy (80%) a kukuřičného škrobu (15%). Směs B z laktózy (45%), natrosolu (10%) a calipharmu (40%). K těmto směsím se přidal buď magnézium stearát (Mgst), talkem nebo precirool. Z pokusů bylo zjištěno, že směsi s Mgst lze popsat rovnicí se třemi (směs B) nebo čtyřmi (směs A) exponenciálními členy, zatímco všechny směsi s talkem nebo s precirolem stačilo popsat dvěma exponenciálními členy. Podle Casahoursata²⁰⁾ největší exponenciální člen odpovídá časové konstantě (α, s^{-1}), podle její velikosti můžeme usuzovat na lisovatelnost materiálu. Potvrzují to získané výsledky, nejvyšší hodnotu α dosahovaly směsi s Mgst a tyto zároveň měly i největší relaxaci vyjádřenou v %, byly tedy nejsnadněji lisovatelné. Dalším poznatkem bylo, že počet exponenciálních členů rovnice popisující relaxaci není v přímém vztahu k plastoelasticitě materiálu. Rovnice směsi A s Mgst obsahovala čtyři exponenciální členy, rovnice směsi B pouze tři členy. Přidání lubrikantu k tabletovině obecně snižuje tření mezi částicemi a zvyšuje expanzní práci. Dochází ke snížené akumulaci napětí uvnitř výlisku, zároveň ale kluznou látkou potažené částičky tabletoviny nemohou během plastické deformace tak snadno tvořit vazby. Pokud se křehké částičky fragmentují, vytváří se nové vazebné plochy, které škodlivý účinek kluzné látky omezují.

2.4.3. Vliv velikosti částic

Eriksson a Alderborn²⁶⁾ při lisování chloridu sodného použili prodlevu dokonce 20 min, po tuto dobu byly vzdálenosti trnů konstantní. Autoři lisovali tři různé velikostní frakce NaCl: 20-40 μm , 90-150 μm a 425-500 μm . Relaxace byly u těchto frakcí téměř shodné, vliv velikosti částic na deformaci byl tedy malý. Dále ani po 20 min pokles síly na čase neskončil, ale byl již minimální. Důležitým zjištěním bylo, že pokles síly je doprovázen malou redukcí porozity tablety a zvýšením její pevnosti. Během relaxace napětí musí tedy v tabletě pokračovat strukturální změny, tvorba nových vazeb. Plastický tok není ukončen fází klasického lisování. Vliv velikosti částic nebyl pozorován.

2.4.4. Vliv rychlosti lisování

Rees a Tsardaka¹⁵⁾ sledovali u čtyř různých typů plniv vliv rychlosti lisování na pokles síly během 300 s prodlevy. Emcompress, bezvodá laktóza, mikrokrystalická celuloza a pšeničný škrob byly lisovány rychlostí horního trnu buď 10 nebo 50 mm/min. Obecně vedlo

u všech čtyřech látek pětinašobné zvýšení rychlosti pohybu trnu ke zvýšení působení elastických sil v tabletě během prodlevy. Toto navýšení elastických sil v tabletě bylo překvapivě velice malé u škrobu a celulosy, které obecně mají výrazné plastické vlastnosti. Zato u Emcompressu byla elastická síla, která zůstala v tabletě na konci prodlevy, o 10 % vyšší při větší rychlosti lisování (50mm/min), u laktózy dokonce téměř o 20 %. Autoři to vysvětlují tím, že tyto fragmentující materiály prodělávají plastickou deformaci v daleko delším časovém intervalu než škrob nebo celuloza, nestihnou se proto deformovat a následkem toho v jimi tvořených tabletách zůstává více elastických sil.

2.5. Úkol práce

V souvislosti s řešením problematiky teorie lisování tablet na katedře Farmaceutické technologie Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové byl úkol této práce rozčleněn na tyto dílčí problémy:

1. Hodnocení elasticity u dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého metodou využívající elastických odskoků.
2. Hodnocení plasticity pomocí testů relaxace napětí.

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, komerčním názvem Emcompress

Výrobce: Rettenmaier, Rosenberg, SRN

Číslo šarže: 1048

3.2. Použité přístroje a zařízení

Lisovací zařízení

Lisovací zařízení se skládá z dvoudílného pláště, matrice a dvou lisovacích trnů - horního a dolního.

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

Materiálový testovací stroj v tlaku a tahu T1 – FRO 50

Přístroj se používá pro zkoušení materiálu v tahu a tlaku a to při síle od 0 do 50 kN. Vzdálenost čelistí i rychlost zatěžování silou je nastavitelná. Přístroj byl použit jako lisovací.

Nastavení: rychlost cyklu 2 mm/s
rychlost předzatížení 2 mm/s
předzatížení 2 N
vzdálenost čelistí 117 mm

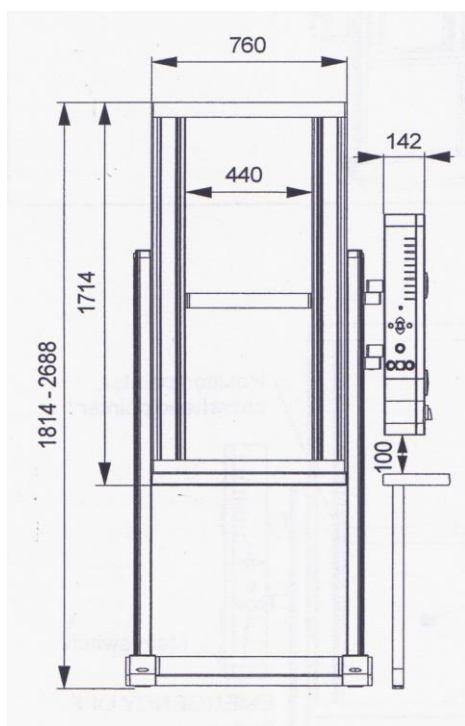
Výrobce: Zwick GmbH and Co, Ulm, Německo

Výškoměr DIGIMATIC HEIGHT GAGE typ HDS

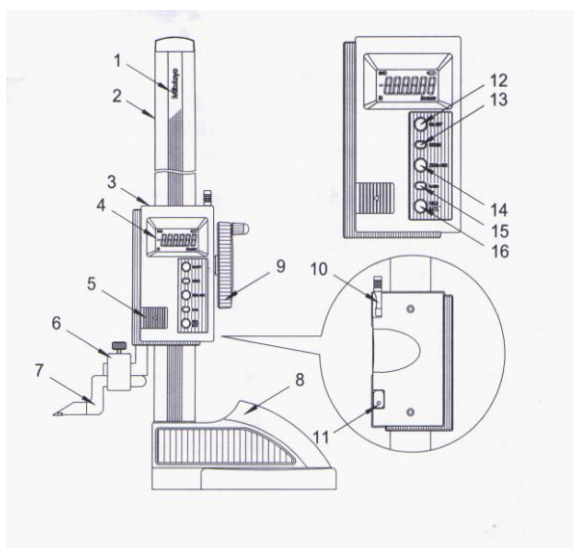
Přístroj slouží k měření výšky tablety s přesností na 0,01 mm

Výrobce: Mitutoyo, Japonsko

Obr. č. 2.3: Příklad pro zkoušení pevnosti materiálu v tahu a tlaku



Obr. č. 2.4: Výškoměr digimatic Height Gage HDS



3.3. Příprava látky k lisování a stanovení elastického odskoku

Pro pokus bylo odváženo vždy 500,0 mg zkoušené látky (Emcompressu) s přesností na 1,0 mg. Každá z navážek byla kvantitativně převedena do matrice lisovacího přístroje. Před lisováním se látka v matrici lisovacího zařízení podrobila dobře směřovanému pohybu a tím mírně snížila svůj objem. Byl zasunut lisovací trn a tento zafixován. Poté bylo lisovací zařízení vloženo mezi čelisti lisu. Po nastavení požadované lisovací síly byl spuštěn posun čelistí směrem k sobě. Ihned po vylisování tablety byla ve výškoměru zjištěna výška lisovacího zařízení s tabletou ještě uvnitř a ze známých hodnot velikosti lisovacího zařízení byla poté odečtena výška samotné tablety. Bylo použito deset lisovacích sil v šesti sériích – celkem bylo tedy vylisováno šedesát tablet.

Jednotlivé lisovací síly (kN):

0,25; 0,50; 1,00; 2,00; 3,00; 4,00; 5,00; 7,50; 10,00; 15,00 (kN)

Což odpovídá lisovacímu tlaku (MPa):

1,41; 2,83; 5,66; 11,32; 16,98; 22,64; 28,30; 42,44; 56,58; 84,89 (MPa)

Rychlost lisování byla 2 mm/s a stejnou hodnotu měla i rychlost předzatížení. Samotné předzatížení mělo hodnotu 2 N. Po vylisování každé tablety byl pomocí softwarového programu na běžném počítači, který byl připojen k lisovacímu přístroji, vyhodnocen výsledek. Pro další zpracování se použil program Origin Professional 7.5 a Microsoft Excel.

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

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

H_0 výška tablety při nulovém tlaku po vylisování

H_{MAX} výška tablety při maximálním lisovacím tlaku

Ze získaných výsledků byla dále zjištěna závislost $\frac{H_0 - H_{MAX}}{H_{MAX}} = LT / E$

Tento vztah se častěji vyskytuje ve tvaru $LT = E \cdot \varepsilon$ kde E je Youngův modul pružnosti, ε vyjadřuje deformaci tělesa – poměr změny výšky ku původní výšce: $\varepsilon = \Delta l / l_0$.

3.4. Příprava a stanovení testu relaxace napětí

Ze zkoušené látky byly stejným způsobem připraveny navážky a tyto byly převedeny do matrice lisovacího zařízení, která byla sklepnuta a do níž byl zasunut horní a dolní lisovací trn a následně byla vložena mezi čelisti lisu. Byla nastavena požadovaná síla. Po dosažení požadované síly byl dosažený objem tablety ještě udržen po dobu 180 sekund. Lisovací přístroj změřil výšku tablety pod lisovacím tlakem a po vyjmutí tablety z přístroje byla změřena výška tablety v matrici. Bylo použito osmnáct lisovacích sil v šesti sériích. Celkově tedy bylo vylisováno 108 tablet.

Jednotlivé lisovací síly (kN):

0,10; 0,25; 0,50; 0,75; 1,00; 1,50; 2,00; 2,50; 3,00; 3,50; 4,00; 4,50; 5,00; 7,50; 10,00; 20,00; 30,00 (kN)

Což odpovídá lisovacímu tlaku (MPa):

0,56; 1,42; 2,83; 4,24; 5,66; 8,49; 11,32; 14,15; 16,98; 19,80; 22,64; 25,46; 28,30; 42,44; 56,58; 84,89; 113,17; 169,76 (MPa)

Parametry lisování byly shodné s předešlým experimentem - rychlost cyklu a rychlost předzatížení 2 mm/s, hodnota předzatížení 2 N, prodleva na požadované hodnotě síly při zatížení 180 sekund. Po vylisování byl opět vytvořen protokol pomocí softwaru a tím byly získány grafy závislosti síly na čase pro každou tabletu.

Pro další zpracování výsledků byl použit program Xpert V 9.01 (výsledky zde byly numericky i graficky zpracovány), Origin Professional 7.5 (zde byly vytvořeny rovnice křivky grafu) a Microsoft Excel.

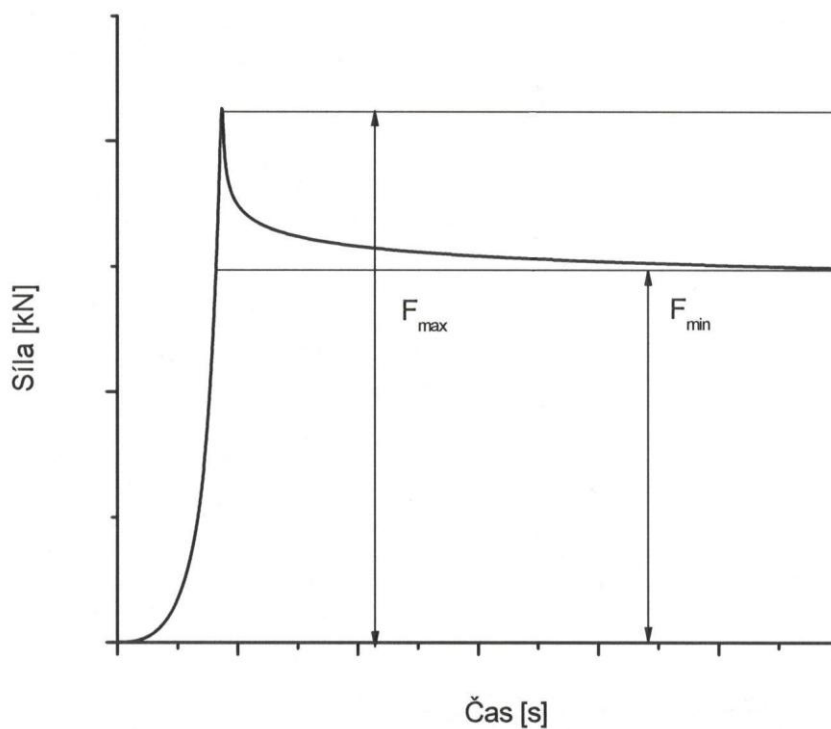
Pro stanovení plasticity byly použity tři jednobodové metody. První byla založena na podílu nejvyšších a nejnižších, druhá na odečtu nejvyšších a nejnižších sil a u třetí byly integrací

zjištěny plochy pod a nad křivkou. Dále byla stanovena plasticita pomocí jednoparametrického hodnocení křivky síla-čas.

3.4.1. Stanovení plasticity jednobodovou metodou $F_{min}A$

Metoda $F_{min}A$ je vyjádřena podílem maximální síly a síly na konci časové prodlevy, to je 180 s. Tableta byla lisována do určeného nastaveného tlaku, který označujeme F_{max} . V tomto bodě byl trn lisovacího stroje zastaven a nastala 180 s dlouhá prodleva. Sílu, detekovanou na konci této prodlevy, označujeme F_{min} . Výsledkem je tedy podíl F_{max} a F_{min} . Vypočtená hodnota musí být větší nebo rovna jedné. Případ rovnosti jedné je čistě hypotetický, jednalo by se totiž o ideálně elastickou látku.

Obr.č. 1.5: Metoda $F_{min} A$



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

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

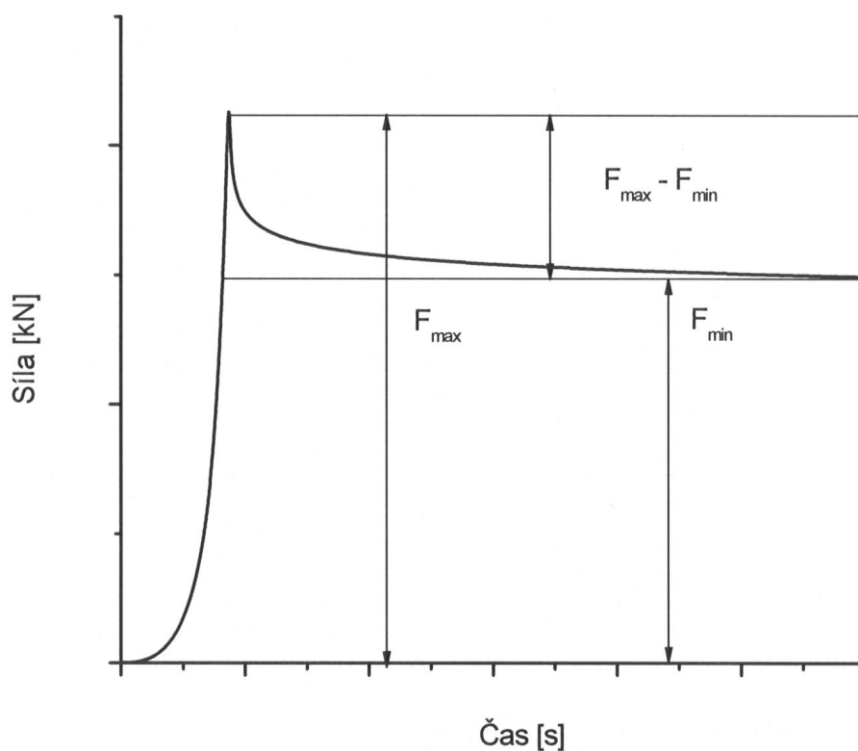
F_{\max} maximální dosažená lisovací síla (kN)

F_{\min} síla, zůstávající v tabletě po časové prodlevě 180 s (kN)

3.4.2. Stanovení plasticity jednobodovou metodou $F_{\min B}$

Metoda $F_{\min B}$ je založena na podílu mezi hodnotou detekované síly po 180 s a hodnotou maximální dosažené síly. K výpočtu jsou použity stejné hodnoty, jako u metody $F_{\min A}$, avšak v jiném poměru.

Obr. č. 1.6 : Metoda $F_{\min B}$



Vzorec pro výpočet hodnot metody FminB:

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

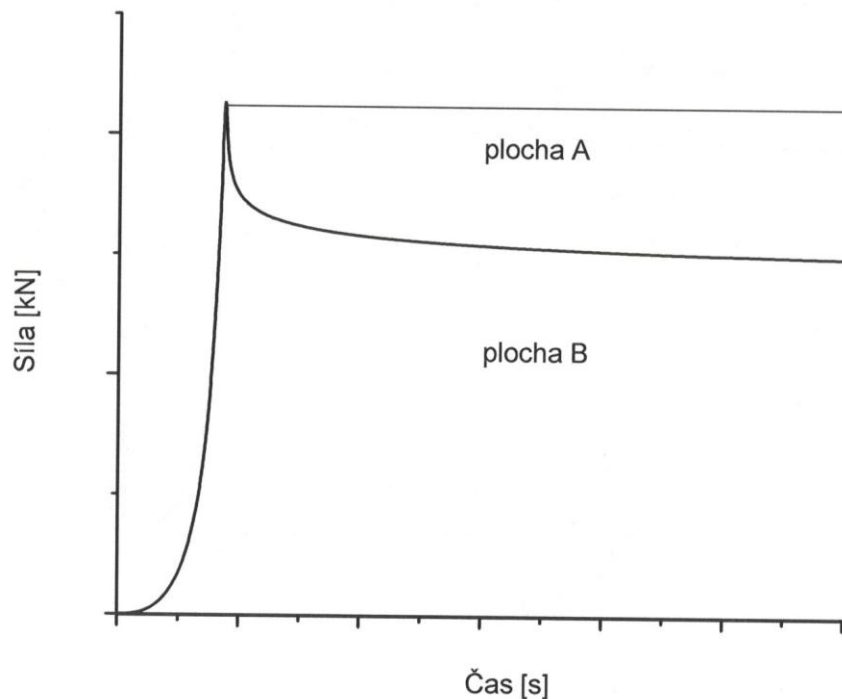
F_{\min} síla po čase 180 sekund (kN)

F_{\max} maximální lisovací síla (kN)

3.4.3. Stanovení plasticity pomocí plochy - metoda Fpl

Metoda Fpl je na rozdíl od dvou předchozích metod založena na výpočtu poměru plochy nad křivkou a celkové plochy. Poměr plochy nad křivkou vzhledem k oběma plochám poskytuje informace o plasticitě materiálu. Čím je poměrná hodnota větší, tím je látka plastičtější. Jednotlivé plochy byly vypočteny pomocí programu Origin Professional 7.5.

Obr.č. 1.7: Metoda Fpl



Vzorec pro výpočet hodnot metody PL:

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

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

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

3.4.4. Stanovení plasticity pomocí jednoparametrické rovnice

Křivka závislosti poklesu lisovacího tlaku za časovou jednotku během prodlevy byla matematicky proložena jednoparametrickou klesající exponenciální rovnicí pomocí programu Origin Professional 7.5. Dále popsán výpočet a metoda je převzata od Manase a Salila²²).

Rovnice křivky má obecný tvar:

$$LT = A_1 * e^{(-T/t_1)} + y_0$$

Pomocí programu Origin byly vypočteny hodnoty jednotlivých parametrů:

LT.....lisovací tlak na ose x (MPa)

Apokles tlaku na ose y za časovou jednotku (MPa)

t.....relaxační konstanta (s)

Treálný čas (s)

y₀.....tlak na ose y, ke kterému se v nekonečném čase křivka limitně blíží (MPa)

Pro výpočet plasticity touto metodou byla použita relaxační konstanta *t*, která byla vynásobena hodnotou modulu elasticity.

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

A pokles tlaku za časovou jednotku (MPa)

E modul elasticity rovný A (MPa)

P modul plasticity (MPa.s)

t relaxační konstanta (s)

Touto metodikou byla získána tzv. zbytková plasticita. Do grafu byla vynesena závislost P/LT na LT a získaná křivka byla zintegrována. Tím byla získána hodnota P_c , která vyjadřuje celkovou plasticitu studované látky.

4. Tabulky a grafy

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

a	= velikost poklesu tlaku během prodlevy (MPa.s)
EO	= elastický odskok
Fmax	= maximální síla (MPa)
Fmin	= síla v čase 180 sekund (MPa)
FminA	= úbytek síly (Fmax/Fmin)
FminB	= úbytek síly ((Fmax-Fmin)/Fmax)
Fpl	= podíl ploch (A/[A+B])
H ₀	= výška tablety při nulovém tlaku po vylisování (mm)
H _{MAX}	= výška tablety při maximálním tlaku (mm)
LT	= lisovací tlak (MPa)
P	= plasticita (MPas)
p _{lA}	= plocha nad křivkou (MPa.s)
p _{lB}	= plocha pod křivkou (MPa.s)
s	= směrodatná odchylka
t	= časová relaxační konstanta (s)
X	= průměrná hodnota

Tabulky

Tabulka 3.2: Hodnocení elasticity metodou elastického odskoku

LT (MPa)	H_0 (mm)		H_{max} (mm)		EO
	X	s	X	s	
1,8417	0,0440	0,0051	3,9727	0,0350	0,0111
3,4650	0,0850	0,0055	3,5683	0,0108	0,0238
7,0245	0,1148	0,0043	3,1668	0,0130	0,0363
14,7453	0,1737	0,0053	2,7730	0,0077	0,0626
22,6151	0,2187	0,0053	2,5663	0,0108	0,0852
30,3184	0,2337	0,0053	2,4113	0,0063	0,0969
37,6107	0,2762	0,0112	2,2888	0,0104	0,1207
55,0914	0,3820	0,0037	2,0480	0,0103	0,1865
71,4317	0,4558	0,0049	1,8925	0,0085	0,2409
102,6563	0,6113	0,0011	1,6320	0,0111	0,3746

Tabulka 3.3: Hodnocení plasticity metodou FminA

LT (MPa)	Fmax (MPa)		Fmin (MPa)		FminA
	X	s	X	s	
0,5659	0,8500	0,0115	0,6829	0,0517	1,2446
1,4147	1,8417	0,0321	1,5463	0,0946	1,1911
2,8294	3,4650	0,0195	2,9418	0,1319	1,1779
4,2441	5,2014	0,0336	4,5319	0,1381	1,1477
5,6589	7,0245	0,0560	5,9673	0,2847	1,1772
8,4883	10,8641	0,0767	9,8815	0,2046	1,0994
11,3177	14,7453	0,1313	13,4570	0,3546	1,0957
14,1472	18,6366	0,1855	17,3085	0,1477	1,0767
16,9766	22,6151	0,1979	21,1729	0,2129	1,0681
19,8060	26,4410	0,2152	24,6966	0,4422	1,0706
22,6354	30,3184	0,1538	28,6249	0,1159	1,0592
25,4649	33,9944	0,3039	32,1751	0,2665	1,0565
28,2943	37,6107	0,2200	35,5531	0,1977	1,0579
42,4415	55,0914	0,4892	52,3535	0,7028	1,0523
56,5886	71,4317	0,5249	68,3426	0,6575	1,0452
84,8829	102,6563	0,6481	98,8566	0,7961	1,0384
113,1772	133,1379	0,5749	129,0071	0,5667	1,0320
169,7658	192,5293	0,3696	187,6961	0,4527	1,0257

Tabulka 3.4: Hodnocení plasticity metodou FminB

LT (MPa)	Fmax (MPa)		Fmin (MPa)		FminB
	X	s	X	s	
0,5659	0,8500	0,0115	0,6829	0,0517	0,1965
1,4147	1,8417	0,0321	1,5463	0,0946	0,1604
2,8294	3,4650	0,0195	2,9418	0,1319	0,1510
4,2441	5,2014	0,0336	4,5319	0,1381	0,1287
5,6589	7,0245	0,0560	5,9673	0,2847	0,1505
8,4883	10,8641	0,0767	9,8815	0,2046	0,0904
11,3177	14,7453	0,1313	13,4570	0,3546	0,0874
14,1472	18,6366	0,1855	17,3085	0,1477	0,0713
16,9766	22,6151	0,1979	21,1729	0,2129	0,0638
19,8060	26,4410	0,2152	24,6966	0,4422	0,0660
22,6354	30,3184	0,1538	28,6249	0,1159	0,0559
25,4649	33,9944	0,3039	32,1751	0,2665	0,0535
28,2943	37,6107	0,2200	35,5531	0,1977	0,0547
42,4415	55,0914	0,4892	52,3535	0,7028	0,0497
56,5886	71,4317	0,5249	68,3426	0,6575	0,0432
84,8829	102,6563	0,6481	98,8566	0,7961	0,0370
113,1772	133,1379	0,5749	129,0071	0,5667	0,0310
169,7658	192,5293	0,3696	187,6961	0,4527	0,0251

Tabulka 3.5: Hodnocení plasticity metodou Fpl

LT (MPa)	pl A (MPa.s)		pl B (MPa.s)		Fpl
	X	s	X	s	
0,5659	25,4221	6,6773	127,5760	8,5156	0,1662
1,4147	45,3627	12,0375	286,1506	15,2902	0,1368
2,8294	84,3955	19,1786	539,3072	21,5841	0,1353
4,2441	107,5376	22,2827	828,7223	21,3737	0,1149
5,6589	167,9203	44,6805	1096,4821	44,2534	0,1328
8,4883	158,3882	29,4575	1797,1479	32,4182	0,0810
11,3177	208,5054	37,4012	2445,6493	59,1551	0,0786
14,1472	216,9434	13,7622	3137,6380	26,5251	0,0647
16,9766	235,3794	7,0493	3835,3473	37,2151	0,0578
19,8060	283,5147	47,1552	4475,8671	72,7990	0,0596
22,6354	274,0447	12,0678	5183,2648	22,1691	0,0502
25,4649	293,5665	15,8486	5825,4309	47,8283	0,0480
28,2943	331,7522	8,7541	6438,1698	36,6964	0,0490
42,4415	437,3583	36,0364	9479,0971	120,9852	0,0441
56,5886	487,2756	27,9884	12370,4323	116,0486	0,0379
84,8829	602,4009	49,0844	17875,7276	138,0385	0,0326
113,1772	650,7499	12,5756	23314,0746	101,6366	0,0272
169,7658	762,9468	16,3495	33892,3210	75,9743	0,0220

Tabulka 3.6: Hodnocení plasticity jednoparametrickou rovnicí

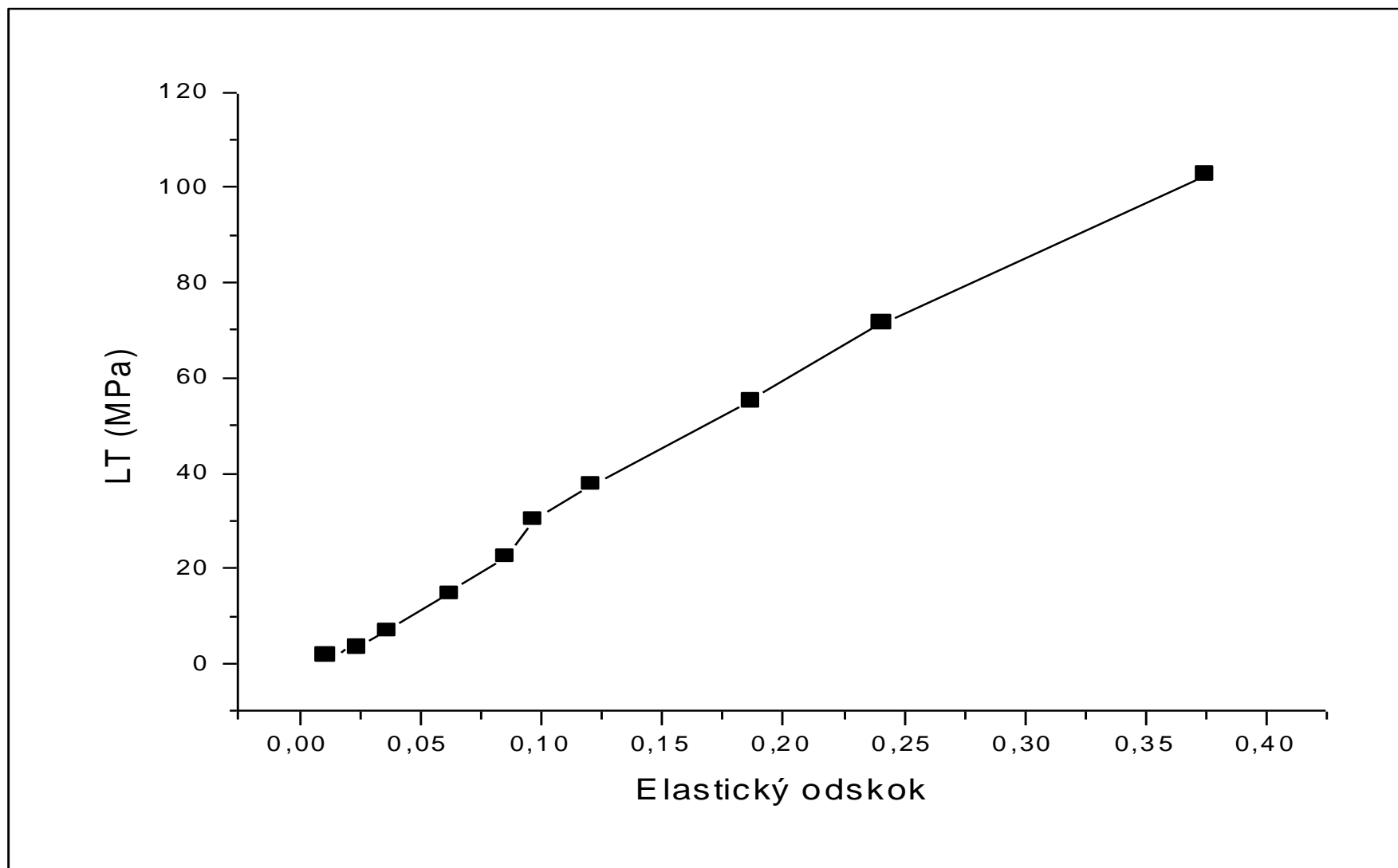
LT (MPa)	A (MPa)		t (s)		P (MPa.s)	
	X	s	X	s	X	s
0,5659	0,0907	0,0224	48,5074	15,3230	4,1410	0,6372
1,4147	0,1559	0,0491	42,6073	7,2641	6,3429	1,0786
2,8294	0,2583	0,0742	22,6331	2,1410	5,7836	1,5077
4,2441	0,3351	0,0988	23,7800	1,4624	8,0023	2,5684
5,6589	0,5731	0,1882	25,6485	1,4829	14,6799	4,9220
8,4883	0,5081	0,1154	23,4399	0,8656	11,9189	2,7862
11,3177	0,6662	0,1381	21,5609	0,5167	14,3125	2,6506
14,1472	0,6882	0,0778	19,9752	1,2537	13,8294	2,4976
16,9766	0,7418	0,0300	19,9895	0,9745	14,8378	1,0964
19,8060	0,9116	0,1860	19,7206	0,7996	18,1022	4,5037
22,6354	0,9114	0,0112	20,8963	0,8369	19,0390	0,6359
25,4649	0,9723	0,0253	20,5398	0,8754	19,9547	0,6108
28,2943	1,0830	0,0363	19,9479	2,4906	21,6870	3,3529
42,4415	1,4982	0,1290	22,4056	0,9905	33,5216	2,5997
56,5886	1,6994	0,0868	22,3836	1,0663	37,9824	1,5923
84,8829	2,1017	0,1610	22,8535	0,5912	47,9443	2,5100
113,1772	2,3128	0,0294	23,8032	0,4529	55,0429	0,6972
169,7658	2,7728	0,0725	24,4371	0,2538	67,7467	1,3447

Tabulka 3.7: Tabulka pro výpočet celkové plasticity

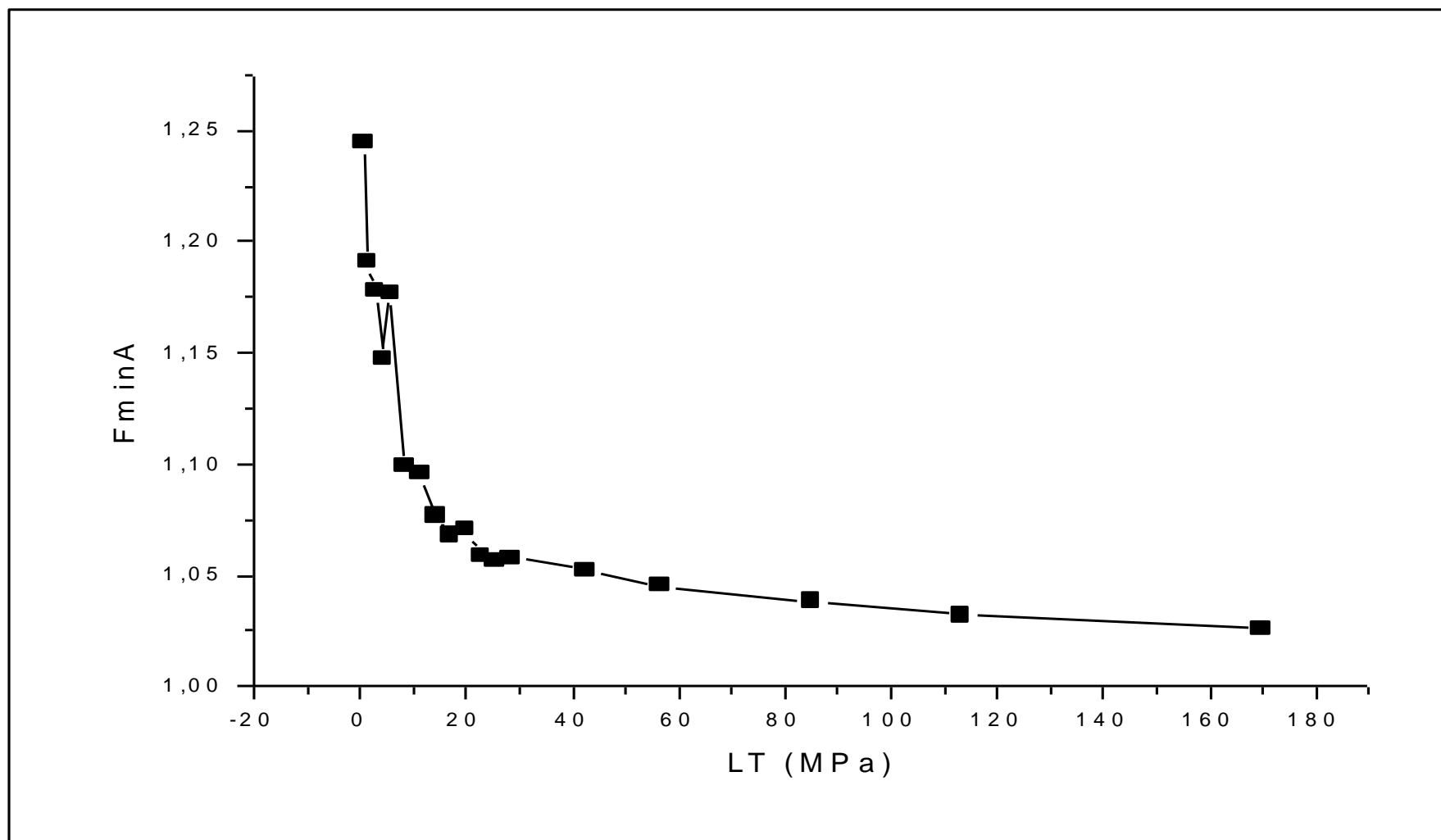
LT (MPa)	P (MPa.s)	P/LT (s)
0,5659	4,1410	7,3175
1,4147	6,3429	4,4836
2,8294	5,7836	2,0441
4,2441	8,0023	1,8855
5,6589	14,6799	2,5941
8,4883	11,9189	1,4042
11,3177	14,3125	1,2646
14,1472	13,8294	0,9775
16,9766	14,8378	0,8740
19,8060	18,1022	0,9140
22,6354	19,0390	0,8411
25,4649	19,9547	0,7836
28,2943	21,6870	0,7665
42,4415	33,5216	0,7898
56,5886	37,9824	0,6712
84,8829	47,9443	0,5648
113,1772	55,0429	0,4863
169,7658	67,7467	0,3991

Grafy

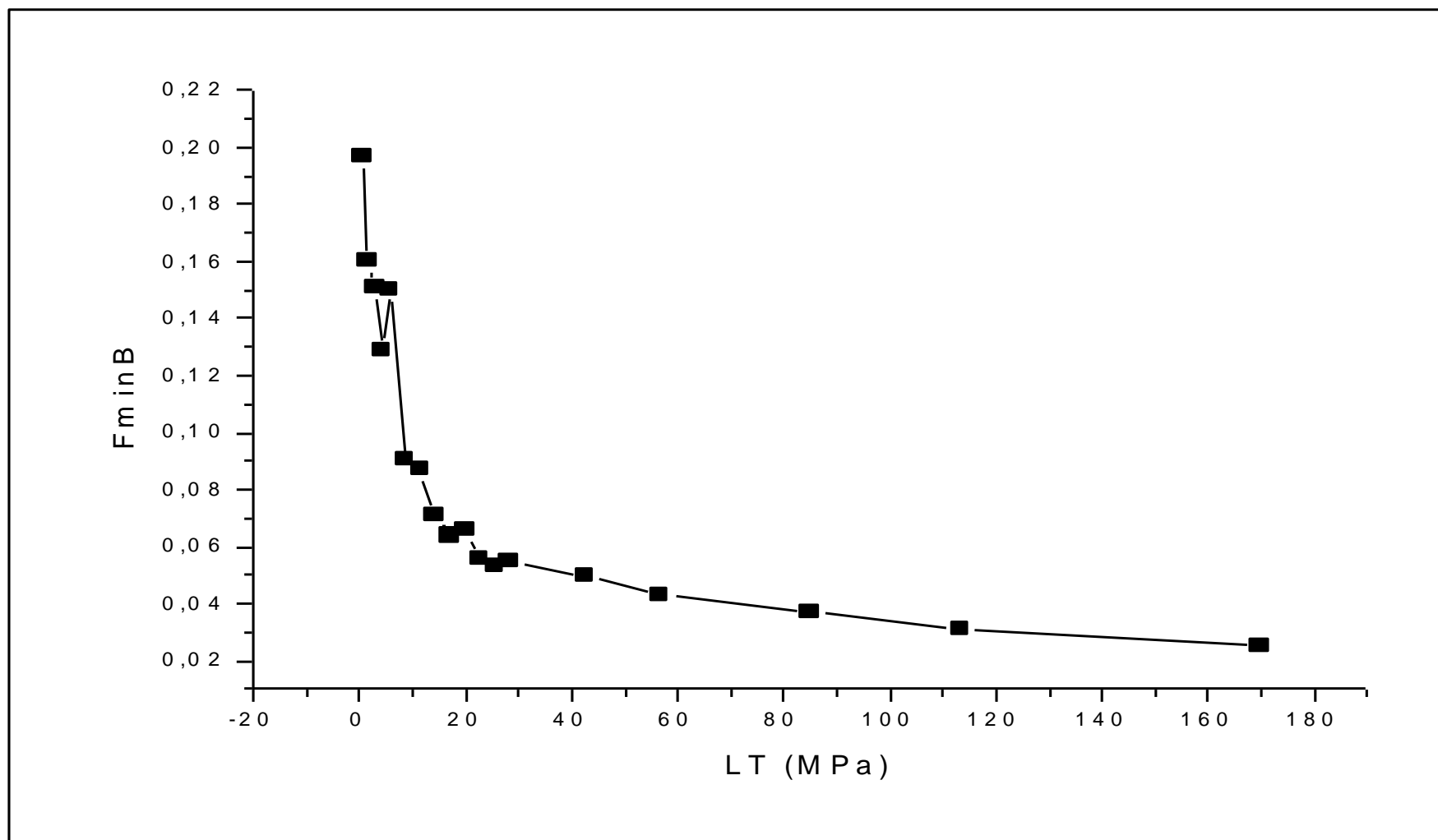
Graf č. 4.0: Závislost lisovacího tlaku na elastickém odskoku



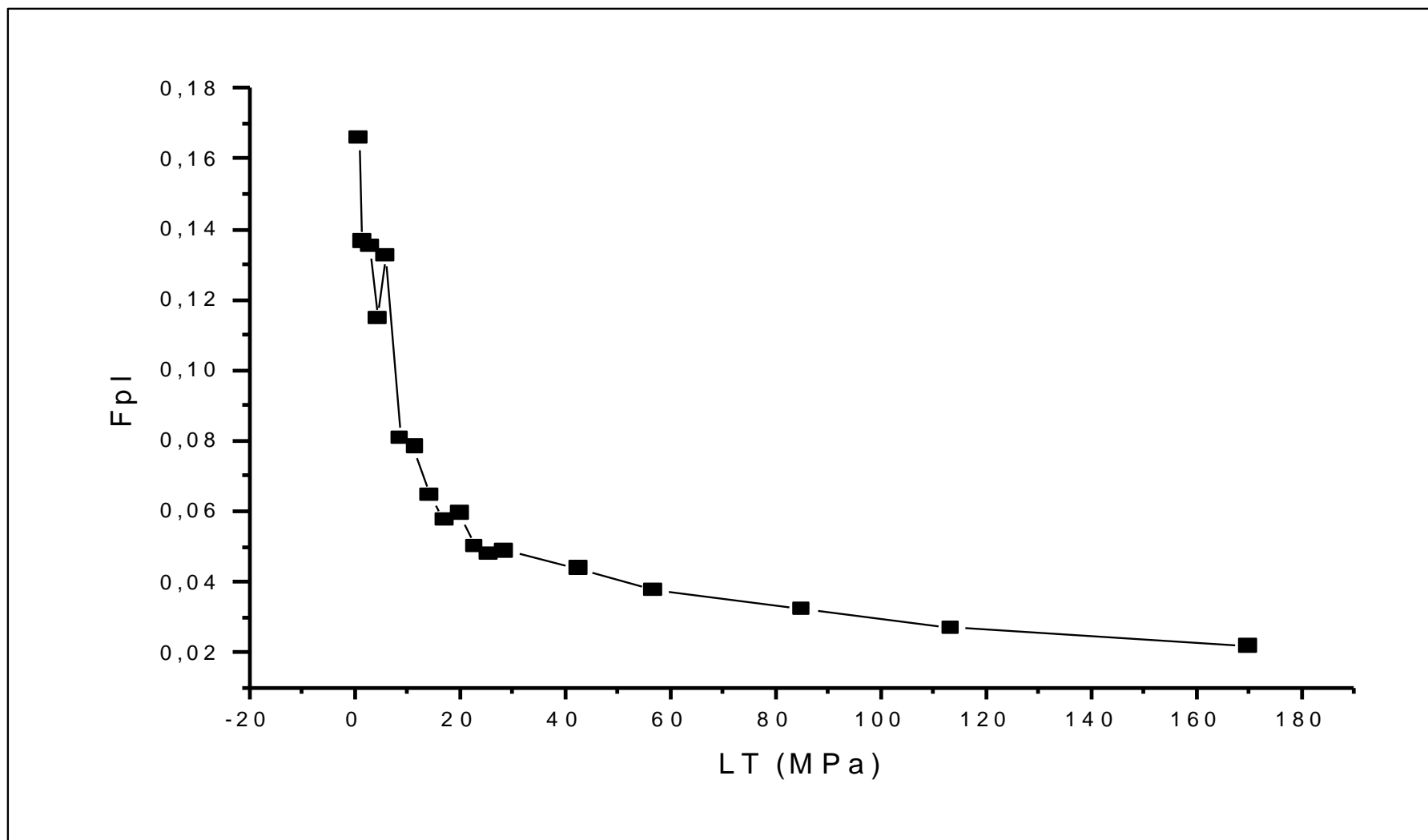
Graf č. 4.1: Vliv lisovacího tlaku na hodnotu F_{minA}



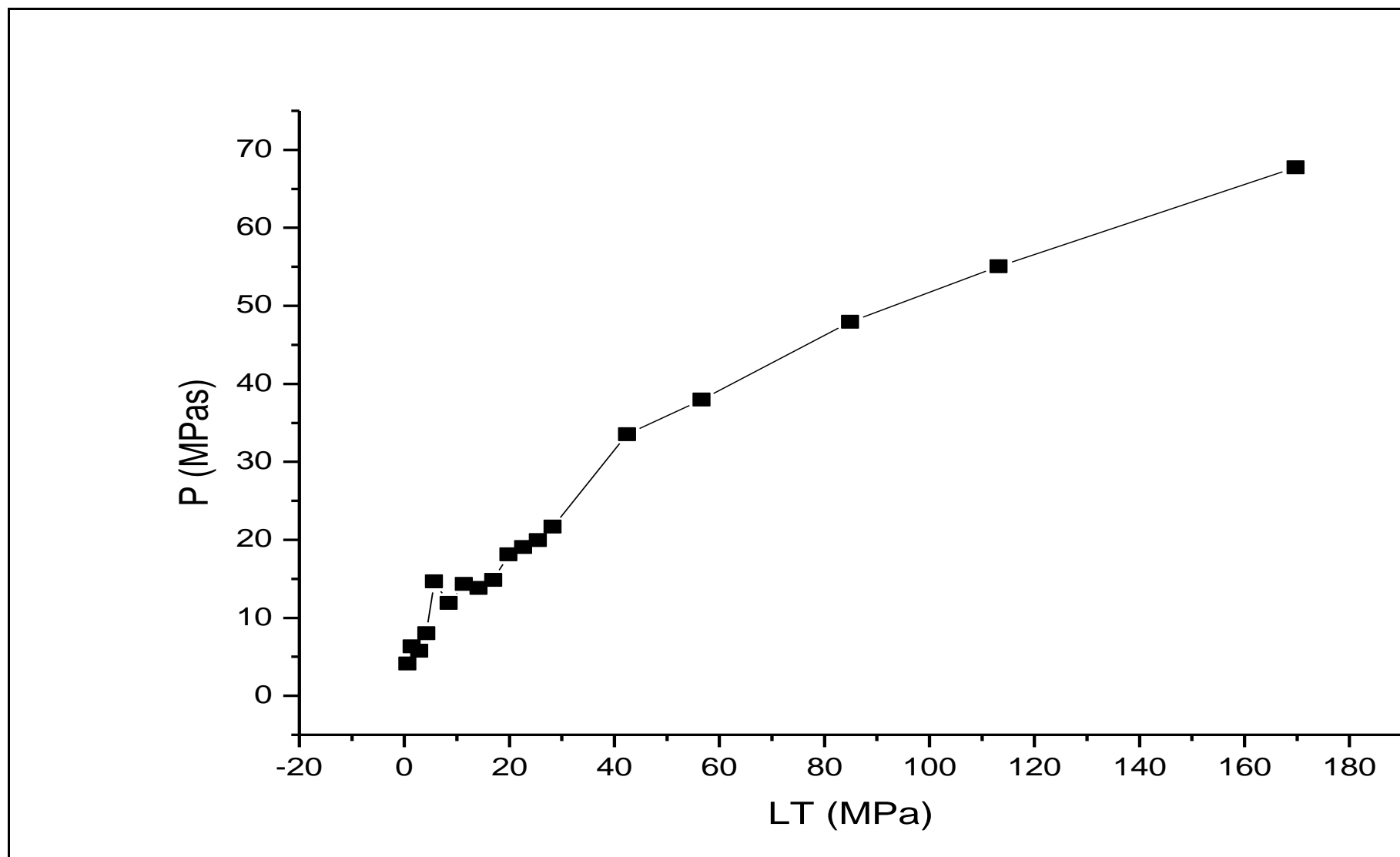
Graf č. 4.2: Vliv lisovacího tlaku na hodnotu F_{minB}



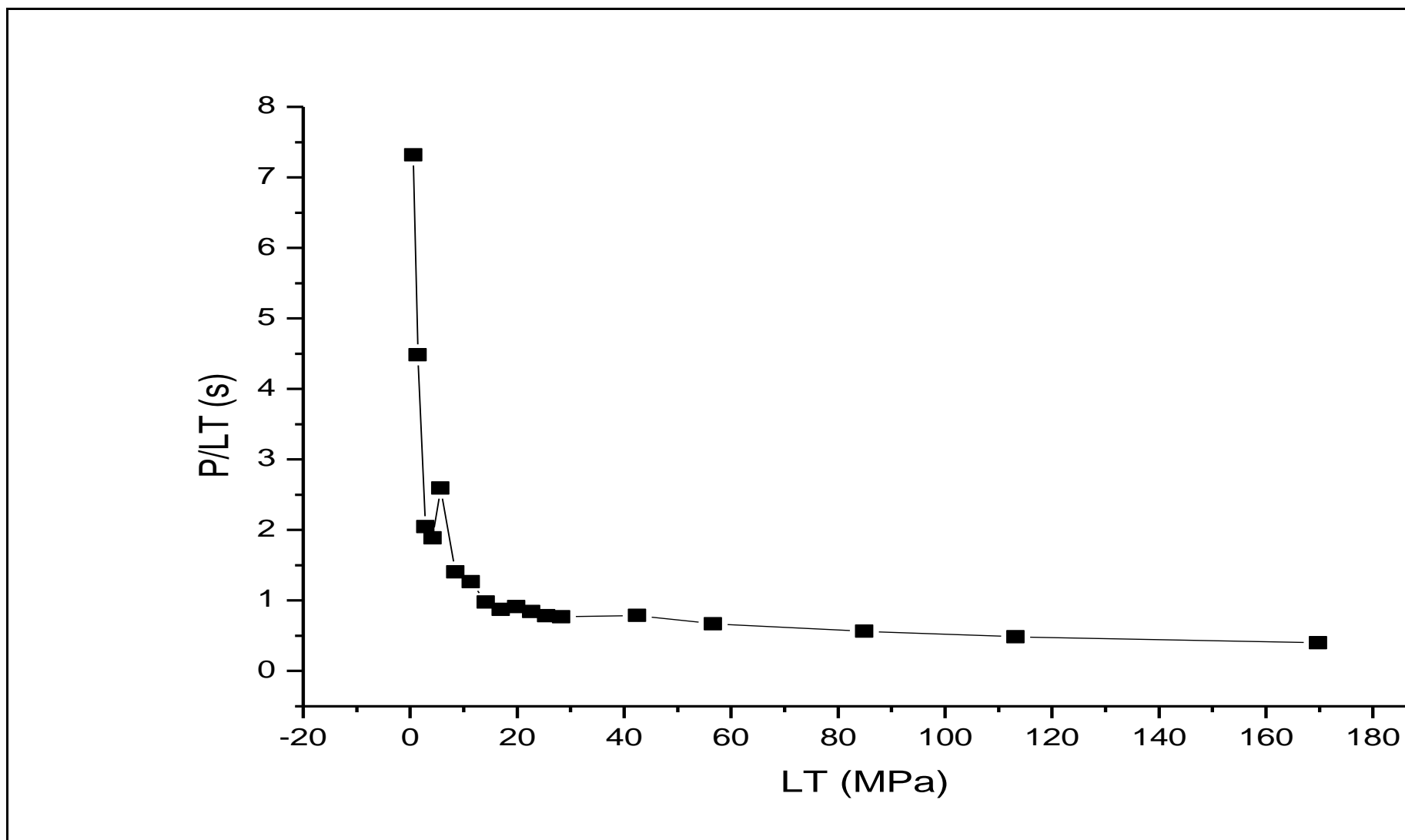
Graf č. 4.3: Vliv lisovacího tlaku na hodnotu F_{pl}



Graf č. 4.4: Závislost plasticity na lisovacím tlaku



Graf č. 4.5: Závislost P/LT na LT



5. Diskuze

5.1. Hodnocení elasticity u hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu metodou elastických odskoků

Lisovací tlak ve fázi elastické deformace ovlivňuje různým způsobem chování lisovaných částic. Jedna skupina částic setrvává stále v původním volném stavu, část se nachází v oblasti elastické deformace a část je již deformována plasticky. Částice, které nejsou tlakem trvale ovlivněny a nacházejí se v oblasti elastické deformace, mají určité vnitřní pnutí a mají tendence vrátit se zpátky do původního stavu, čili obnovit svůj objem. Tyto částice, působící elastickými silami, způsobují vlastní dilataci tablety po dolisování. Skupina částic, která dosáhla oblasti plastické deformace, je držena nově vzniklými vazbami, plastická deformace zabraňuje dilataci a podílí se na pevnosti tablety.

Elasticita materiálu, na níž se podílejí částice, které se nacházejí ve stavu elastické deformace, je vyjádřena Youngovým modulem pružnosti, přesněji parametrem elastického odskoku E . Se snižující elasticitou se zvyšuje hodnota Youngova modulu. U Emcompressu je tato hodnota $E = 288,080 \text{ MPa}$.

Výsledky, které byly doposud publikovány, a využívají elastického odskoku, jsou zkoumány pouze při jednom lisovacím tlaku a porovnávají se u různých látek. V oblasti mechaniky tuhých látek se elastický odskok rovná v podstatě poměrnému prodloužení. Proto je možné využít elastický odskok pro výpočet Youngova modulu pružnosti. Základem odvození je Hookův zákon, který je možno vyjádřit rovnicí :

$$LT = E \times \varepsilon \text{ (MPa)}$$

LT.....lisovací tlak (MPa)

EYoungův modul pružnosti v tlaku

εelastická deformace;

$$\varepsilon = \Delta l / l_0$$

Δl je velikost odskoku tablety, l_0 je výška tablety při maximálním tlaku.

Získané výsledky pro výpočet Youngova modulu pružnosti (elasticity) jsou uvedeny v tabulce 3.2 a v grafu číslo 4.0, na ose x jsou vyneseny velikosti odskoků, na ose y lisovací tlak. Tato závislost je proložena přímkou, která je vyjádřena rovnicí:

$$x = 288,080 * y - 1,001$$

při korelačním koeficientu 0,99605.

Youngův modul pružnosti je směrnici této přímky.

5.2. Hodnocení plasticity pomocí relaxace napětí

Při testu relaxace napětí se materiál vylisuje do předem nastaveného lisovacího tlaku a po určitý časový interval se sleduje pokles síly při konstantním objemu lisovacího prostoru. Na počátku lisovacího procesu jsou všechny částice jen zanedbatelně ovlivněny elektrostatickými silami. Po ukončení lisování v určitém tlaku se část částic nachází ve volném stavu, část ve fázi elastické deformace a část ve fázi plastické deformace. V době prodlevy se ve fázi plastické deformace stav volných částic, ani částic plasticky deformovaných, dále nemění, mění se pouze počet částic ve fázi elastické deformace, z nichž část může přecházet do fáze plastické deformace a menší část z nich může přecházet i zpět do stavu volného. Touto metodou se získává křivka, kterou je možno různými způsoby hodnotit. Kdybychom takto po teoretické úvaze získali křivku rovnoběžnou s osou x, vyjadřovala by 100% elastický materiál, pokud by byla křivka rovnoběžná s osou y, materiál by byl 100% plastický. Čím je tedy křivka strmější, tím charakterizuje plastičtější materiál a čím blíže je křivka ose x, tím je materiál elastičtější.

5.2.1. Hodnocení plasticity pomocí parametru $F_{\min A}$

Získané výsledky pro výpočet této metody jsou uvedeny v tabulce č. 3.3 a v grafu č. 4.1. Z grafu vyplývá, že vytvořená závislost má charakter jednoparametrické exponenciály, jejíž obecný tvar je následující:

$$F_{\min A} = A * \exp^{-x/t} + y_0$$

Výsledná rovnice má pak tvar:

$$F_{\min A} = 0,1966 * \exp.(-x/8,9265) + 1,0408$$

při korelačním koeficientu 0,95857.

5.2.2. Hodnocení plasticity pomocí parametru F_{minB}

Získané výsledky pro výpočet této metody jsou uvedeny v tabulce č. 3.4 a v grafu č. 4.2. Z grafu opět vyplývá, že vytvořená závislost má charakter jednoparametrické exponenciály.

Rovnice má tvar:

$$F_{minB} = 0,1542 * \exp(-x/10,1164) + 0,0379$$

při korelačním koeficientu 0,9619.

5.2.3. Hodnocení plasticity pomocí parametru F_{pl}

Pro tuto metodu jsou získané výsledky uvedeny v tabulce č. 3.5 a v grafu č. 4.3. Z grafu vyplývají totožné závěry, daná závislost má opět charakter jednoparametrické exponenciály.

Rovnice má tvar:

$$F_{pl} = 0,1312 * \exp(-x/11,1573) - 0,0326$$

při korelačním koeficientu 0,9627.

5.2.4. Hodnocení plasticity pomocí jednoparametrické rovnice

Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 3.6 a v grafu č. 4.4. Je zřejmé, že zbytková plasticita stoupá v celém rozsahu použitých lisovacích tlaků.

5.2.5. Celková plasticita materiálu

Hodnoty zbytkové plasticity byly vyděleny lisovacím tlakem (P/LT) a tyto poměry se vynesly v závislosti na lisovacím tlaku, viz graf 4.5. Takto získaný graf byl zintegrován a výsledná vypočtená hodnota celkové plasticity je 700,5167 MPa.s.

6. Závěr

Výsledky naměřené a vypočtené v této práci nám poskytují informace o plastoelastických parametrech hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu.

1) Youngův modul pružnosti pro lisovací tlaky v rozmezí 1,415 – 84,883 MPa je 288,080 MPa.

2) Z výsledků testů relaxace napětí vyplynuly následující vztahy:

$$F \min A = 0,1966 * \exp(-x/8,9265) + 1,0408$$

$$F \min B = 0,1542 * \exp(-x/10,1164) + 0,0379$$

$$Fpl = 0,1312 * \exp(-x/11,1573) - 0,0326$$

3) Hodnocení pomocí jednoparametrické rovnice ukázalo, že zbytková plasticita stoupá v celém rozsahu použitých lisovacích tlaků.

4) Celková plasticita hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu je 700,5167 MPa.s.

5) S poklesem Youngova modulu pružnosti a se vzrůstem plasticity P_c roste lisovatelnost materiálu.

7. Souhrn

Souhrn:

Nezbytným předpokladem pro lisovatelnost materiálů jsou jejich plastoelastické vlastnosti. Existuje mnoho metod jejich určení. Během lisovacího procesu můžeme ze záznamu síla - dráha vypočítat elastickou a plastickou energii, popřípadě energii tření částic.

Ze změření dilatace tablety po dolisování lze vypočítat Youngův modul pružnosti. Test relaxace napětí lze využít pro výpočet plasticity tabletoviny. Při tomto testu získáme hodnoty metod F_{minA} , F_{minB} , F_{pl} a parametry jednoparametrické rovnice popisující pokles tlaku během relaxace napětí. V této práci byly hodnoceny plastoelastické vlastnosti hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu metodami výše uvedenými vyjma energií. Takto získané výsledky jsou Youngův modul pružnosti, jehož hodnota činí 288,080 MPa, a celková plasticita P_c , jejíž hodnota je 700,5167 MPa.s. Čím je tato hodnota vyšší, tím je materiál lisovatelnější a plastičtější.

Abstract:

The essential condition for a compaction of materials are their viscoelastic properties. There are many methods how to determine them. During a compaction process we can obtain elastic and plastic energies or energy of particle friction from a force-displacement record. After compaction the Young's modul of elasticity can be calculated from the tablet dilatation's values. The stress relaxation test is used for working out the plasticity of a compacted material. Using this test we get values of the methods F_{minA} , F_{minB} , F_{pl} and parameters of first order equation describing the pressure decrease during the stress relaxation. The viscoelastic properties of calcium hydrogenphosphate dihydrate were evaluated in this work by above mentioned methods except for energies. The results obtained by these methods were 288,080 MPa for the Young's modul of elasticity and 700,5167 MPa.s for the total plasticity P_c . The greater this value is, the better compaction properties the material has.

8. Literatura

1. Chalabala, M. et al.: Technologie léků. Praha, Galén, 1997, s. 425 – 428.
2. Brittain, H. G.: Physical characterization of pharmaceutical solids. New York, Marcel Dekker Inc., 1995, s. 288.
3. Armstrong, N. A., Haines-Nutt, R. F.: Elastic recovery and surface-area changes in compacted powder systems. *J. Pharm. Pharmacol.* 24, 1974, s. 135 – 136.
4. Swarbrick, J.: Encyclopedia of pharmaceutical technology, second edition. New York, Marcel Dekker, 2004, s. 377.
5. Lázníčková, A, Ďoubal, S., Gasparič, J., Dittrich, M.: Fyzikální chemie pro posluchače farmacie II. díl. Praha, Karolinum, 2000, s. 29.
6. Řehula, M.: Tuhé lékové formy. In: Kurz pro kvalifikované osoby výrobců léčivých přípravků. Praha, IPVZ, 2002, s. 1-5.
7. Hiestand, E. N.: Principles, tenets and notions of tablet bonding and measurements of strength. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 1997, s. 229-242.
8. Peleg, M.: A Model for creep and early failure. *Mat. Sci. Eng.* 40, 1979, s. 197-205.
9. Tsardaka, K. D., Rees, J. E.: Plastic deformation and retarded elastic deformation of particulate solids using creep experiments. *Pharm. Res.* 5(10), 1988, s. S236.
10. Tsardaka, K. D., Rees, J. E.: Apparent viscosity of particulate solids determined using creep analysis. *Powder Tech.* 76, 1993, s. 221-224.
11. Malamataris, S., Bin-Baie, S., Pilpel, N.: Plasto-elasticity and tableting of paracetamol. *J. Pharm. Pharmacol.* 36, 1984, s. 616-617.
12. Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S.: Pharmaceutical dosage forms: Disperse systems. Vol. 1., second edition. New York, Marcel Dekker Inc. 1996, s. 168.
13. Cole, E. T., Rees, J. E., Hersey, J. A.: Relation between compaction data for some crystalline pharmaceutical material. *Pharm. Acta Helv.* 50 (8), 1975, s. 28-32.
14. Maarschalk, K. V., Zuurman, K., Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.: Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *Int. J. Pharm.* 151, 1997, s. 27-34.

15. Rees, J. E., Tsardaka, K. D.: Compaction stress relaxation interpreted using a hyperbolic relation. *Int. J. Pharm.* 92, 1993, s. 137-141.
16. Ebba, F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joachim J.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 52, 2001, s. 211-220.
17. 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. *J. Mat. Sci.* 35, 2000, s. 2037-3046.
18. Narayan, P., Hancock, B. C., The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mat. Sci. Eng. A355*, 2003, s. 24 – 36.
19. Rees, J. E., Rue, P. J.: Time dependent deformation of some direct compression excipients. *J. Pharm. Pharmacol.* 30, 1978, s. 601-607.
20. Casahoursat, L., Lemagnen, G., Larrouture, D., 1998. The use of stress relaxation trials to characterize tablets capping. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 14, 1998, s. 2179-2199.
21. Lovedeep, K., Narpinder, S., Navdeep, S. S., Hardeep, S. G.: Some properties of potatoes and their starches I. Cooking, textural and rheological properties of potatoes. *Food Chem.* 79, 2002, s. 177-181.
22. Manas, Ch., Salil, K., R.: *Plastics technology handbook*. CRC Press, New York, 2007, s. 260.
23. Peleg, M.: Characterization of the stress relaxation curves of solid foods. *J. Food Sci.* 44, 1979, s. 277.
24. Peleg, M., Moreyra, R.: Effect of moisture on the stress relaxation pattern of compacted powders. *Powder Tech.* 23, 1979, s. 277-279.
25. Brandová, H., Fejtek, P., Chrobáková, E., Křehla, L., Lavičková, M., Léblová, A., Pfliegerová, E.: *Encyklopedický slovník*. Odeon – encyklopedický dům, Praha, 1993, s. 791.

26. 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. *Int. J. Pharm.* 113, 1995, s. 199-207.