

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Stanovení lisovatelnosti mikrokrystalické celulosy a
stearanu hořečnatého

Determining the compression behaviour of
microcrystalline cellulose and magnesium stearate

Diplomová práce

Hradec Králové, 2011

Petra Smékalová

V úvodu práce bych ráda poděkovala Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za odborné vedení, pomoc a cenné připomínky při zpracování této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat paní Lence Svobodové za ochotu a vstřícnost, se kterou se mi věnovala při vypracování jednotlivých úkolů.

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

datum:

podpis:

Zadání diplomové práce

Cílem této diplomové práce je charakterizování viskoelastických vlastností mikrokrystalické celulosy a směsí mikrokrystalické celulosy a použité kluzné látky - stearanu hořečnatého pomocí záznamu síla-dráha a výpočtu relaxace tablety.

Práce se dále zabývá metodami pro hodnocení viskoelastivity tablet ze záznamu síla-dráha a faktory ovlivňujícími viskoelasticitu u tablet jako je vliv plastifikátoru, obsahu vlhkosti a rychlosti lisování, vliv lubrikantu, pojiv, metody přípravy vzorků a vliv lisování.

Základní úkol této práce, energetické hodnocení lisovacího procesu, byl rozdělen na jednotlivé body:

- Vliv lisovacích tlaků na energie lisování
- Vliv lisovacích tlaků na relaxaci tablety
- Vliv koncentrace kluzné látky na energie lisování
- Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci tablety

Výsledkem práce je zjištění vlivu lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na energie lisování a relaxaci tablety. Parametry E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} s růstem lisovacího tlaku rostou. Parametr Pl a relaxace tablety s růstem lisovacího tlaku nejprve stoupá, po dosažení maxima klesá. Parametr E_1 , E_2 , E_{lis} a Pl klesá s rostoucí koncentrací kluzné látky. S rostoucí koncentrací kluzné látky se parametr E_3 nejprve zvyšuje, dále se nemění. Relaxace tablety se zvyšuje s rostoucí koncentrací kluzné látky.

Abstrakt

Diplomová práce se zabývá charakterizací lisovacího procesu sledováním viskoelastických vlastností lisovaného materiálu.

Teoretická část práce charakterizuje zkoumané látky - mikrokrystalickou celulosu a stearan hořečnatý. Také popisuje metody pro hodnocení viskoelastivity tablet ze záznamu síla-dráha a faktory ovlivňující viskoelasticitu u tablet.

Cílem experimentální části práce bylo charakterizovat viskoelastické vlastnosti mikrokrystalické celulosy a směsí mikrokrystalické celulosy s kluznou látkou stearanem hořečnatým o různých koncentracích kluzné látky pomocí záznamu síla-dráha a výpočtu relaxace tablety. Ze směsí plniva mikrokrystalické celulosy s kluznou látkou stearanem hořečnatým o koncentraci kluzné látky v rozmezí 0 % - 2,50 % se lisovaly tablety s použitím přístroje T1 – FRO 50 při jedenácti lisovacích tlacích v rozsahu 1,9 MPa až 113,0 MPa. U tablet se ihned po vylisování změnila jejich výška a průměr, po 24 hodinách se měření zopakovalo. Měřením se zjistily viskoelastické parametry E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , Pl a objemy tablet po vylisování v čase 0 a po 24 hodinách.

Výsledkem této práce bylo zjištění vlivu lisovacího tlaku a koncentrace kluzné látky na energie lisování a relaxaci tablety. Parametry E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} s růstem lisovacího tlaku rostou. Parametr Pl a relaxace tablety s růstem lisovacího tlaku nejprve stoupá, po dosažení maxima klesá. Parametr E_1 , E_2 , E_{lis} a Pl klesá s rostoucí koncentrací kluzné látky. Naopak parametr E_3 se nejprve zvyšuje, dále se nemění. Relaxace tablety se zvyšuje s rostoucí koncentrací kluzné látky.

Abstract

This thesis deals with the characterisation of a specific compression process by monitoring the viscoelastic properties of pressed material.

The theoretical part of the thesis describes the substances – microcrystalline cellulose and magnesium stearate. It also describes methods for the assessment of tablet viscoelasticity using the force-displacement diagram and factors influencing the viscoelasticity of tablets.

The aim of the experimental part of the work is to characterise the viscoelastic properties of microcrystalline cellulose as well as a mixture of microcrystalline cellulose and magnesium stearate lubricant of various lubricant concentrations using the force-displacement diagram and calculation of tablet relaxation. Tablets were pressed from a mixture of aggregates of microcrystalline cellulose and magnesium stearate lubricant using a T1-FRO 50 machine at 11 molding pressures in the range of 1,9 -113,0 MPa with lubricant concentration in the range of 0 % - 2,50 %. The height and diameter of each tablet were measured immediately after pressing and the measurements were repeated 24 hours later. Measurements determined viscoelastic parameters E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , and $P1$, and the volumes of the tablets, both at time 0 and after 24 hours.

The result of the study was to determine the effect of pressing pressure and lubricant concentration on pressing energy and tablet relaxation. Parameters E_1 , E_2 , E_3 , and E_{lis} increase with increasing pressing pressure. With increasing pressing pressure, parameter $P1$ and tablet relaxation first increase, then reach a maximum and decrease. Parameters E_1 , E_2 , E_{lis} and $P1$ decrease with increasing lubricant concentration. In contrast, parameter E_3 increases at first and then remains constant. Tablet relaxation increases with increasing lubricant concentration.

Obsah

1. ÚVOD	8
2. TEORETICKÁ ČÁST	9
2.1. CHARAKTERIZACE MIKROKRISTALICKÉ CELULOSY (MCC).....	9
2.2. CHARAKTERIZACE STEARANU HOŘEČNATÉHO (MS)	10
2.3. VISKOELASTICITA U TABLET	11
2.3.1. <i>Metoda pro hodnocení viskoelasticity tablet ze záznamu síla-dráha</i>	11
2.3.2. <i>Faktory ovlivňující viskoelasticitu u tablet</i>	16
2.3.2.1. Vliv plastifikátoru	16
2.3.2.2. Vliv obsahu vlhkosti a rychlosti lisování	17
2.3.2.3. Vliv lubrikantu	19
2.3.2.4. Vliv pojiv	21
2.3.2.5. Vliv metody přípravy vzorků	24
2.3.2.6. Vliv lisování.....	26
2.4. ÚKOL PRÁCE.....	33
3. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	34
3.1. POUŽITÉ SUROVINY	34
3.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ.....	34
3.3. POSTUP PRÁCE.....	36
3.3.1. <i>Stanovení viskoelasticity ze záznamu síla-dráha</i>	36
3.3.2. <i>Stanovení elastického odskoku</i>	37
3.4. VYHODNOCENÍ ZÍSKANÝCH DAT.....	39
4. TABULKY A GRAFY	40
4.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM.....	40
4.2. TABULKY	41
4.3. GRAFY.....	49
5. DISKUZE	68
5.1. VLIV LISOVACÍCH TLAKŮ NA ENERGIE LISOVÁNÍ.....	68
5.1.1. <i>Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E_1</i>	68
5.1.2. <i>Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E_2</i>	68
5.1.3. <i>Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E_3</i>	68
5.1.4. <i>Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E_{lis}</i>	68
5.1.5. <i>Vliv lisovacích tlaků na energii lisování Pl</i>	69
5.2. VLIV LISOVACÍCH TLAKŮ NA RELAXACI TABLETY.....	69
5.3. VLIV KONCENTRACE KLUZNÉ LÁTKY NA ENERGIE LISOVÁNÍ.....	69
5.3.1. <i>Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E_1</i>	69
5.3.2. <i>Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E_2</i>	70
5.3.3. <i>Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E_3</i>	70
5.3.4. <i>Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E_{lis}</i>	70
5.3.5. <i>Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování Pl</i>	70
5.4. VLIV KONCENTRACE KLUZNÉ LÁTKY NA RELAXACI TABLETY	70
6. ZÁVĚR	71
6.1. VLIV LISOVACÍCH TLAKŮ NA ENERGIE LISOVÁNÍ.....	71
6.2. VLIV LISOVACÍCH TLAKŮ NA RELAXACI TABLETY	71
6.3. VLIV KONCENTRACE KLUZNÉ LÁTKY NA ENERGIE LISOVÁNÍ	71
6.4. VLIV KONCENTRACE KLUZNÉ LÁTKY NA RELAXACI TABLETY	71
7. LITERATURA	72

1. Úvod

Tablety jsou nejrozšířenější lékovou formou. Jsou to tuhé, mechanicky pevné, tvarově určité výlisky z práškových nebo granulovaných léčivých a pomocných látek. Mezi výhody této lékové formy patří přesnost dávkování, jednoduchá a pohodlná aplikace, dlouhodobá stálost, možnost prolongace účinku léčivé látky a relativně dobrá biologická dostupnost. Výroba tablet se provádí lisováním, využívá se schopnosti volně nasypných práškových nebo granulovaných látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku. Dokonale zvládnutá technologie výroby tablet je plně mechanizovaná a automatizovaná.

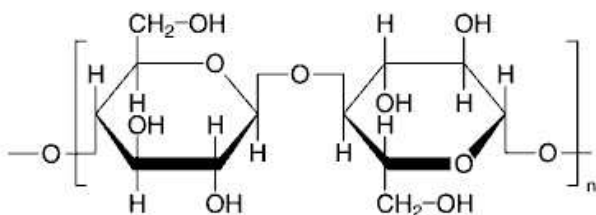
Snahou v poslední době je vyjádření lisovacího procesu pomocí matematických modelů. Používají se rovnice lisování, vyjadřující závislost výšky tablety na lisovacím tlaku. Další metodou je zjišťování viskoelasticity lisovaného materiálu. K tomuto účelu se používá záznam síla-dráha, výpočet relaxace tablety, test Stress relaxation a metoda na stanovení kinetiky drcení tablet.

Cílem této práce bylo charakterizovat viskoelastické vlastnosti mikrokrystalické celulosy s kluznou látkou stearanem hořečnatým pomocí záznamu síla-dráha a výpočtu relaxace tablety.

2. Teoretická část

2.1. Charakterizace mikrokrystalické celulosy (MCC)

MCC je polysacharid s molekulovou hmotností ≈ 36000 a strukturním vzorcem:



Komerční názvy: Avicel PH, Celex, Emcocel, Fibrocel, Vivapur

MCC je čištěná, částečně depolymerovaná celuloza, která se vyskytuje jako bílý krystalický prášek bez chuti a bez zápachu, složený z pórovitých částic. Je komerčně dostupná v různých velikostech částic a stupních vlhkosti, které se liší vlastnostmi a použitím. K definovaným fyzikálním vlastnostem MCC patří hustota, velikost částic, index lomu, rozpustnost, teplota tání a specifický povrch. MCC je hygroskopická, při uchovávání v dobře uzavřených nádobách je stálá.

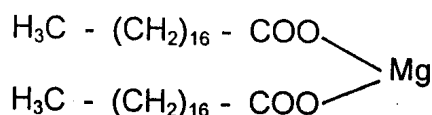
MCC se široce využívá ve farmacii, zejména jako plnivo a pojivo při přípravě orálních tablet a kapslí, při vlhké granulaci a pro přímé lisování. MCC je nejlepší pomocnou látkou pro přímé lisování tablet, protože má největší schopnost zhušťování a vytváření pevných výlisků. Její vynikající zhušťovatelnost vyplývá z dobré rovnováhy mezi vysokou plasticitou a viskoelasticitou a malou křehkostí. Navíc má lubrikační a desintegrační vlastnosti, které jsou užitečné při tabletování. Používá se rovněž v kosmetice a potravinářství.

Vyrábí se řízenou kyselou hydrolyzou α -celulosy, získanou z vláknitých rostlinných materiálů. Následně se produkt čistí filtrací a sprejově se suší. Různé druhy mikrokrystalické celulosy, které se komerčně vyrábějí, se liší ve způsobu výroby, velikosti částic, vlhkosti, tokových a dalších fyzikálních vlastnostech. Druhy s větší velikostí částic mají obecně lepší tokové vlastnosti. Druhy s nízkou vlhkostí se používají pro materiály citlivé na vlhkost.

MCC je s léčivy kompatibilní, inkompatibility nejsou známé. Z hlediska toxicity je bezproblémová, obecně se považuje za netoxický a nedráždivý materiál. (1), (2), (3)

2.2. Charakterizace stearanu hořečnatého (MS)

Je to směs hořečnatých solí různých mastných kyselin, převážně kyseliny stearové a kyseliny palmitové a malých množství ostatních mastných kyselin. MS má molekulovou hmotnost 591,34 a strukturní vzorec:



Synonyma: magnesium-stearát, hořečnatá sůl kyseliny stearové

MS je bílý nebo téměř bílý velmi jemný lehký prášek, na omak mastný. Je prakticky nerozpustný ve vodě a v ethanolu bezvodém. Má slabou vůni kyseliny stearové a charakteristickou chuť.

MS se široce využívá ve farmacii, kosmetice a potravinářství. V koncentraci 0,25 - 5,0 % se používá především jako mazadlo při výrobě tablet a kapslí. Stearan hořečnatý má hydrofobní charakter a může zpomalit disoluci léčivé látky z pevné lékové formy, k přípravě je proto používána nejnižší možná koncentrace. MS také zvyšuje křehkost tablet.

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

MS je nekompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa. Z hlediska toxicity je netoxický při perorálním podání, jedná se o široce používaný farmaceutický excipient. (4), (5)

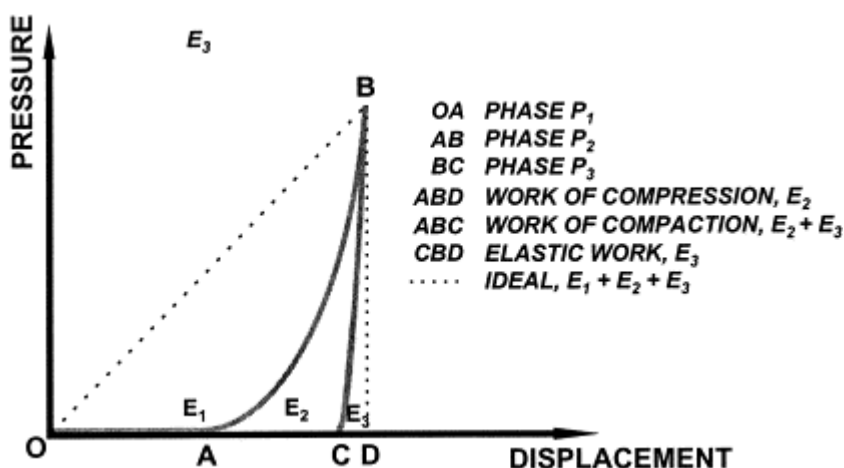
2.3. Viskoelastická u tablet

2.3.1. Metoda pro hodnocení viskoelastické tablet ze záznamu síla-dráha

M. G. Vachon a D. Chulia (6) sledovali zhušťování dvousložkových směsí při lisování tablet. Ve studii použili Avicel PH-101, monohydrát α -laktosy a bezvodý teofylin na přípravu binárních směsí v různých hmotnostních poměrech. Mnoho autorů se pokusilo popsat stádia lisování tablet. Shoda názorů existuje, pokud jde o následující definice fází: počáteční uspořádání částic nebo zrn, rozdělení zrn na primární částice v případě, že se jedná o agregáty, fragmentaci částic, jejich plastické deformace a elastické deformace. Pro charakterizaci lisování tablet se zdá výhodné použití energetických parametrů lisovacího procesu.

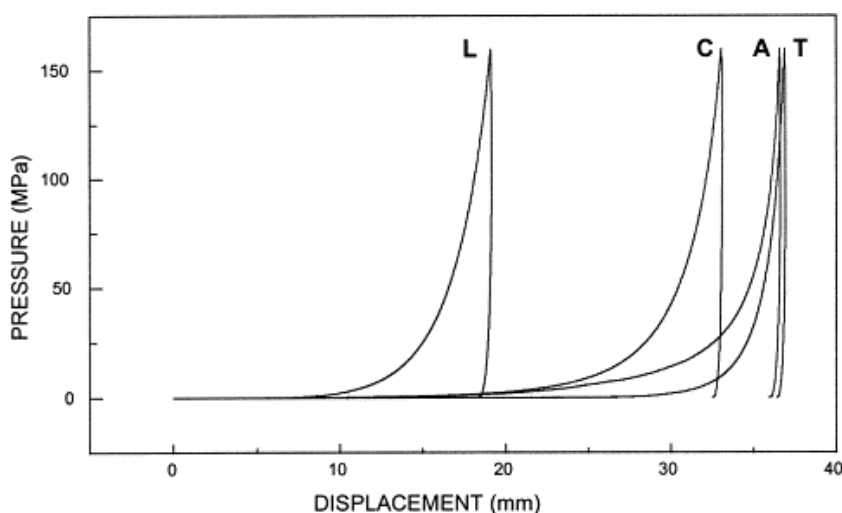
Lisovací proces můžeme rozdělit do 3 fází. Během fáze P_1 dochází k přeskupování a přibližování částic prášků bez měřitelného zvýšení lisovacího tlaku. Fáze P_2 je charakterizovaná zvýšením lisovacího tlaku k požadovanému maximu, dochází k plastické deformaci částic. Fáze P_3 je významná kvůli elastické rozpínivosti částic. Hodnocení lisovacího procesu je možné na základě záznamu síla-dráha pomocí energií lisování. E_1 odpovídá energii, jež byla při lisování vynaložena na tření, E_2 odpovídá energii spotřebované na vlastní tvorbu tablety a E_3 je energie uvolněná z tablety po vylisování v důsledku elastické deformace.

Součet všech energií, tedy $E_1 + E_2 + E_3 = E_{\text{ideal}}$ (celkově vynaložená energie).



Hodnocení lisovacího procesu na základě záznamu síla-dráha pomocí energií lisování

Při porovnání vzorků se ukázalo, že 1. fáze přeskupování částic a zhutňování je u laktosy relativně krátká. Podstatné snížení objemu během lisování ukázal Avicel PH-101 a bezvodý teofylin. Avicel se odchýlil od nulového tlaku před teofylinem, což se zdá být v důsledku jeho podlouhlých jehlicovitých částic, které se vzájemně proplétají a omezují plastickou deformaci částic. Vzorek Cellactosy vykazuje výrazný odklon od profilu laktosy směrem k Avicelu, to ukazuje, že i 25% obsah mikrokrytalické celulosy ve vzorku má výrazný vliv na mechanické vlastnosti materiálu.



Záznam závislosti síla-dráha při lisování: (A) Avicel, (C) Cellactosa, (L) Laktosa, (T) Teofylin

Jednotlivé vzorky a jejich dvousložkové směsi se lisovaly při tlaku 160 MPa, hodnoty energií ze záznamu síla-dráha se potom vzájemně porovnály. Energie vynaložená na tření při lisování a energie spotřebovaná na tvorbu tablety byly nejnižší u teofylinu, nejvyšší u binární směsi 25A75L (25 % Avicel + 75 % laktosa). Nejnižší energii E_3 měla binární směs 3T6A (30 % teofylin + 60 % Avicel), nejvyšší E_3 měla laktosa.

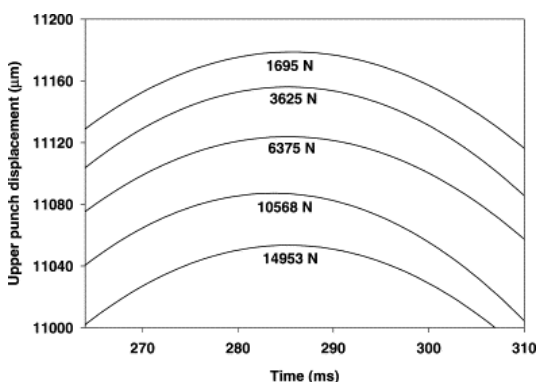
Finští vědci (7) Osmo Antikainen a Jouko Yliruusi se zabývali chováním farmaceutických prášků během lisování s využitím záznamu síla-dráha. Cílem této studie bylo vyjádření tendence látek k plastické deformaci, fragmentaci a elasticitě pomocí číselných hodnot, které by byly porovnatelné mezi různými látkami. Rovněž byla sledována závislost těchto hodnot na použitém lisovacím tlaku. Díky nové

vylepšené metodě, která umožnila odstranění šumu při měření, bylo dosaženo nejen přesných výsledků měření dráhy, ale i informací o plastické a elastické deformaci.

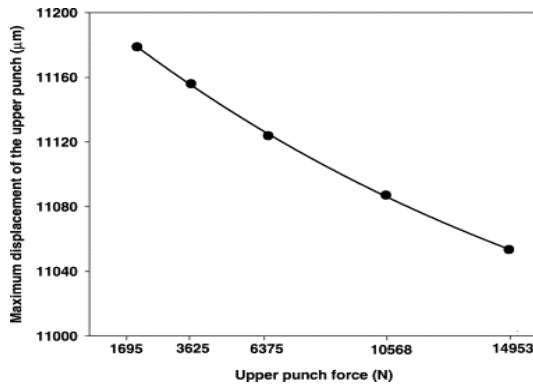
Materiály použité při lisování: monohydrát α -laktosy, 2 druhy mikrokrystalické celulosy (Avicel PH-101 a PH-200), kukuřičný škrob a dihydrát fosforečnanu vápenatého (Calipharm) se lišily svými mechanickými vlastnostmi. Mikrokrystalická celuloza a škrob se vyznačují plastickými vlastnostmi, monohydrát α -laktosy a dihydrát fosforečnanu vápenatého podléhají fragmentaci. Stlačování materiálu dále ovlivňuje teplota, rychlost lisování a velikost částic. Ke zkoušeným látkám se přidal stearan hořečnatý jako mazadlo a směsi se mísily 5 minut v mísiči. Tablety se lisovaly na výstředníkovém tabletovacím lisu s upevněným spodním a horním trnem a ručně plněnou maticí.

Měření síly na výstředníkovém tabletovacím lisu je velmi citlivé a přesné, změny menší než 0,1 % se odhalí velmi snadno. Více problematické je měření dráhy trnu, kde je přesnost často kolem 10 μm . Při lisování konstantní rychlostí se dráha horního trnu jako funkce času blízko maxima použité síly podobá parabole. Tvar křivky závislosti síla-dráha je ovlivněn vlastnostmi použitého materiálu, typem tabletovacího lisu a jeho nastavením. Nastavení tabletovacího lisu musí být při všech měřeních stejné, aby bylo možné porovnat lisovací křivky rozdílných excipientů.

V této studii se matrice plnila ručně, což umožnilo konstantní nastavení přístroje při všech lisováních. Z toho důvodu byly rozdíly ve tvaru lisovacích křivek ovlivněny pouze vlastnostmi použitých materiálů. Obrázek č. 1 ukazuje, že maximální dráha horního trnu klesá s rostoucím lisovacím tlakem v důsledku dodatečné deformace v přístroji. Na obrázku č. 2 jsou vyznačeny stejné hodnoty maxima dráhy trnu jako funkce lisovací síly. Maximální dráha trnu zde exponenciálně klesá s rostoucím lisovacím tlakem.



Obr. č. 1: Dráha horního trnu jako funkce času při pěti různých lisovacích tlacích



Obr. č. 2: Hodnoty maximální dráhy horního trnu jako funkce lisovací síly

Při lisování dochází k elastické a plastické deformaci, která bývá doprovázena drcením částic. Významný je použitý lisovací tlak, kdy maximální lisovací tlak je dosažen před maximální dráhou trnu. Drcení částic závisí pouze na lisovacím tlaku, ne na čase.

Z křivky závislosti síla-dráha se vypočítal faktor plasticity (PF) materiálu jako poměr 2 ploch (prací) podle vzorce:

$$PF = W_1 / (W_1 + W_2) \times 100 \quad (\%)$$

W_1plocha podléhající relaxaci tablety ve fázi lisování

W_2plocha, která zůstává pod W_1 v oblasti křivky závislosti síla-dráha

Faktor elasticity (EF) se vypočítal jako:

$$EF = (s_{max} - s_{0d}) / (s_{max} - s_0) \times 100 \quad (\%)$$

s_{max}maximální dráha horního trnu

s_0 dráha horního trnu když je síla zaznamenána první

s_{0d}dráha horního trnu během fáze dekomprese, kdy se síla snížila k nule

Faktor elasticity a faktor plasticity, které jsou závislé na použitém tlaku, se zkoumaly při lisovacím tlaku 50 - 250 MPa, nejčastěji používaném při tabletování. Hodnoty PF u všech materiálů exponenciálně klesají s rostoucím lisovacím tlakem. Je proto možné vyjádřit změnu PF jako funkci tlaku podle vztahu:

$$PF(P) = P \cdot e^{-v \cdot P}$$

Pl.....teoretické maximum plasticity při nulovém lisovacím tlaku

V_ppoměr, při kterém plasticita klesá s rostoucím lisovacím tlakem

Hodnoty EF u mikrokystalické celulosy a kukuřičného škrobu nejprve exponenciálně klesají při vzrůstajícím lisovacím tlaku, dokud nedosáhnou minima, a potom lineárně rostou spolu s lisovacím tlakem. EF u dihydrátu fosforečnanu vápenatého a laktosy roste s vzrůstajícím lisovacím tlakem. Závislost EF na lisovacím tlaku se musí vyjádřit pomocí kombinace exponenciální (0 pro dihydrát fosforečnanu vápenatého a laktosu) a lineární funkce jako:

$$EF(P) = El_1 e^{-v_{deg} P} + v_{incr} P + El_0$$

$El_0 + El_1$teoretická elasticita při nulovém lisovacím tlaku

v_{deg}poměr, při kterém elasticita klesá při nízkém lisovacím tlaku

v_{incr}poměr, při kterém elasticita roste při vysokém lisovacím tlaku

Při lisovacím tlaku klesajícím k nule se hodnoty PF blíží maximu. Naproti tomu s rostoucím lisovacím tlakem hodnoty PF směřují k nule. Jako nejméně plastický materiál při nízkém lisovacím tlaku se ukázal Calipharm, který se následně deformuje drcením. Ostatní materiály při nízkém tlaku ukázaly vysoké hodnoty PF, ale laktosa se s vzrůstajícím tlakem zařadila mezi materiály křehké, snadno se drtící. Avicel PH-101 měl nejvyšší hodnoty plasticity při vysokém tlaku. Důvodem nejprve klesající a potom rostoucí elasticity u mikrokystalické celulosy a kukuřičného škrobu je pravděpodobně vzduch, který je uvězněn v tabletách. U těchto materiálů hrozí významné riziko víčkování tablet na vysokorychlostním rotačním tabletovacím lisu. Nejnížší hodnoty elasticity se zjistily u Avicel PH-101 při lisovacím tlaku 89,3 MPa a Avicel PH-200 při tlaku 90,8 MPa, pro vytvoření pevných tablet z mikrokystalické celulosy bylo nutné použít nízký lisovací tlak. Nejvyšší elasticita se zjistila u kukuřičného škrobu, obzvlášť při vysokém lisovacím tlaku (kukuřičný škrob netvoří pevné tablety při tlaku pod 78 MPa). Elasticita laktosy rostla nejrychleji se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Tato metoda umožnila pomocí číselných hodnot porovnat plasticitu, fragmentaci a elasticitu různých materiálů.

Tchoreloff, P. et al. (8) se zabývali lisovatelností farmaceutických excipientů a jejich binárních směsí. Vybrané materiály byly: mikrokrystalická celulóza (Vivapur 12), laktosa (Fast Flo) a bezvodý fosforečnan vápenatý (A TAB). Excipienty se lišily svými vlastnostmi. Pro Vivapur 12 je charakteristická plastická deformace, A TAB podléhá fragmentaci a Fast Flo se svými vlastnostmi řadí mezi ně. Binární směsi Vivapur 12/A TAB, Vivapur 12/Fast Flo a A TAB/Fast Flo se připravily v hmotnostním poměru 20:80 %, 35:65 %, 50:50 %, 65:35 %, 80:20 %. Tablety se lisovaly pomocí lisu při lisovacím tlaku v rozmezí 20 – 280 MPa. S využitím křivky závislosti síla-dráha se sledovaly energie lisování.

Proces lisování je možné rozdělit do 3 kroků. 1. krok odpovídající přeskupování částic je nejnižší u Fast Flo a nejvýznamnější pro Vivapur 12. Přestože byl k výrobě tablet použitý stejný objem prášku i stejný lisovací tlak, dráha horního trnu tabletovacího lisu byla výrazná u Vivapur 12 v důsledku přeskupování vazeb a plastické deformace. Dráhy horního lisovacího trnu se u všech lisovaných směsí nacházely mezi těmito dvěma čistými látkami. Nejblíže k sobě byly dráhy směsí A TAB/Fast Flo a nejdále Vivapur 12/A TAB.

Ze záznamu síla-dráha se studovala specifická energie [$J \times g^{-1}$]. Nejnižší specifickou energii pro výrobu tablet ukázal A TAB, střední hodnoty pak Fast Flo. Na výrobu tablety spotřeboval nejvíce energie Vivapur 12.

2.3.2. Faktory ovlivňující viskoelasticitu u tablet

2.3.2.1. Vliv plastifikátoru

C. D. Melia et al. (9) zkoumali vlastnosti vysokomolekulární hydroxypropylmethylcelulosity (HPMC) a její ovlivnění plastifikátory. HPMC s vysokou molekulovou hmotností je tvrdší, méně plastická a vyžaduje vyšší lisovací tlak při lisování než HPMC s nízkou molekulovou hmotností. Cílem studie bylo zhodnotit vliv plastifikátorů na lisování a vlastnosti tablet vysokomolekulární HPMC. Testovaly se obvyklé plastifikátory: propylenglykol (PG), glycerol (GLY), dibutylsebakát (DBS) a triacetin (TRI). Granulát pro výrobu tablet se připravil vlhkou granulací, použila se HPMC s obsahem plastifikátorů nebo neplastifikovaná HPMC. Během lisování se sledovala teplota přeměny, tlak k dosažení plastické deformace, rychlost deformace a plastická

energie, která se spotřebuje na vytvoření tablety. U vyrobených tablet se hodnotila pevnost a elastický odskok, který se měřil po 24 hodinách.

Lisování směsí HPMC s PG vedlo k výraznému snížení tlaku potřebného k dosažení plastické deformace, tlak se snížil na 26 - 32 % hodnot zjištěných u neplastifikované HPMC. Dále došlo ke zvýšení rychlosti deformace a snížení teploty přeměny o 137 °C. Směsi s GLY umožnily snížení tlaku potřebného k dosažení plastické deformace o 30 % oproti neplastifikované HPMC, teplota přeměny se snížila o 68 °C. Oproti tomu DBS a TRI sice účinně snížily tlak k dosažení plastické deformace, ale teplota přeměny se snížila jen nepatrně. Navíc byla rychlost přeměny nižší než u samotné HPMC. Rychlost deformace klesala v pořadí HPMC s PG > HPMC s GLY > samotná HPMC > HPMC s TRI > HPMC s DBS. Výzkum také odhalil, že při lisování plastifikované HPMC se spotřebuje méně energie než u neplastifikované. Shrnutím těchto informací se zjistilo, že HPMC s PG vykázala nejlepší výsledky. Dále se hodnotila pevnost tablet a elastický odskok. Při lisovacím tlaku do 70 MPa byly tablety s obsahem PG pevnější oproti ostatním plastifikátorům, kde byla pevnost tablet nižší než u samotné HPMC. S rostoucím lisovacím tlakem nad 70 MPa vykazovala HPMC s PG konstantní pevnost tablet okolo 3 MPa, zatímco u samotné HPMC pevnost stále rostla. Elastický odskok se snižoval s rostoucím lisovacím tlakem, u HPMC byla jeho hodnota kolem 10 %, u HPMC s PG 15 % a u ostatních plastifikátorů 30 - 50 %.

Přestože hydrofobní plastifikátory vedly k redukci tlaku, není jejich využití výhodné z důvodu významného snížení pevnosti tablet a zvýšení elastického odskoku. Jako nejvýhodnější plastifikátor se projevil PG.

2.3.2.2. Vliv obsahu vlhkosti a rychlosti lisování

Vliv obsahu vlhkosti a rychlosti lisování tablet ibuprofenu na vysouvací sílu, plastickou a elastickou energii sledoval M. H. Rubinstein et al. (10) Tablety se lisovaly z předem připravených vzorků práškového ibuprofenu s obsahem vlhkosti v rozmezí 0 % - 10 % w/w. Autoři zjistili, že zvýšení obsahu vlhkosti tablet vede k výraznému snížení síly potřebné na vysunutí tablety při všech lisovacích rychlostech. Tablety se méně lepí na stěnu matrice, navíc tenká vrstva vody v matrici působí během lisování jako mazadlo.

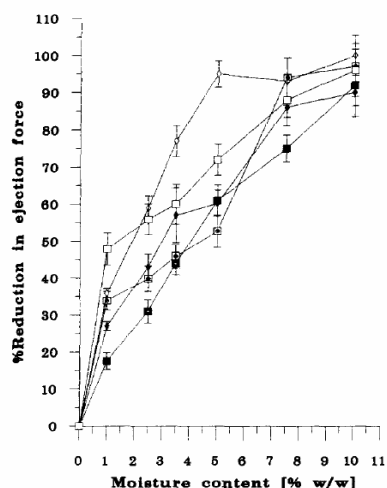
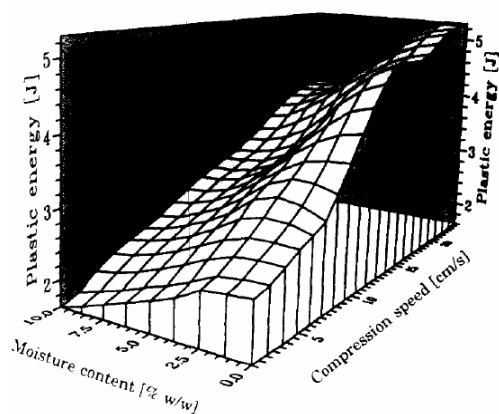


Fig. 2. Effect of moisture content on percent reduction of ejection force at varying speeds (maximum force, 10 kN): (□) 15 mm/s, (■) 25 mm/s, (○) 66 mm/s, (◆) 140 mm/s, (△) 240 mm/s. Maximum standard deviation, ± 7.89 .

Obr. č. 3: Vliv obsahu vlhkosti na snížení vysouvací síly při různých lisovacích rychlostech

Nárůst plastické energie s rostoucím obsahem vlhkosti až do 2,5 % w/w je připisován silnějším interakcím mezi částicemi. Následné snížení plastické energie při vyšším obsahu vlhkosti je vysvětlováno snížením interakcí mezi částicemi v důsledku oddělení částic ibuprofenu vysokou vlhkostí. Plastická energie se zvyšuje s lisovací rychlostí, jak je patrné na obrázku č. 4.



Obr. č. 4: Vztah mezi obsahem vlhkosti, lisovací rychlostí a plastickou energií tablet ibuprofenu

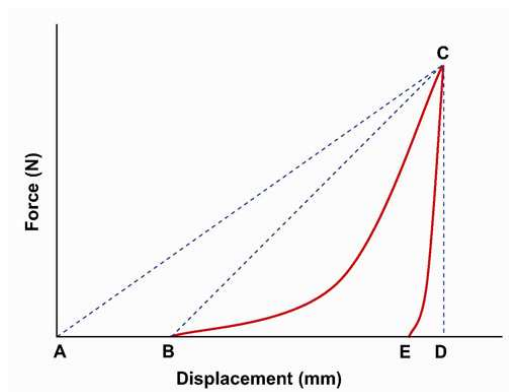
Elastická energie klesá s rostoucím obsahem vlhkosti až do 2,5 % w/w díky silným vazbám mezi částicemi. Se zvyšující se vlhkostí nad 2,5 % w/w dochází k následnému zvýšení elastické energie vlivem přítomnosti více vrstev vody na povrchu

částic, které zeslabují interakce mezi částicemi. S rostoucí lisovací rychlostí se elastická energie zvyšuje v důsledku zkrácení času pro vytvoření vazeb mezi částicemi.

Výsledky studie naznačily, že energie lisování jsou významně ovlivněny obsahem vlhkosti a rychlostí lisování. Bylo zjištěno, že vlhkost snižuje sílu potřebnou k vysunutí tablety z matrice.

2.3.2.3. Vliv lubrikantu

Skupina indických vědců (11) zkoumala lubrikační potenciál 2 vzorků stearanu hořečnatého ve směsi obsahující 92 % fosforečnanu vápenatého (křehký materiál) a 8 % mikrokrystalické celulosy (plastický materiál). Směsi obsahující 0,2 % zkoumaného mazadla se mísily 10, 20 a 30 minut při 20 ot./min k odlišení jeho účinnosti. Tablety s hmotností 300 mg se vyrobily konstantní lisovací silou 13,8 kN na rotačním tabletovacím lisu. Rychlost výroby tablet byla nastavena na 10,7, 13,8 a 17,5 ot./min. Hodnotil se záznam síla-dráha, síla-čas a vysunutí tablety. Také se sledoval vliv doby mísení a rychlosti výroby tablet na lubrikační účinek u obou vzorků. Funkce vzorků stearanu hořečnatého se sledovala v počáteční fázi přeskupování částic a fázi vysunutí tablety. Lisovací proces se hodnotil na základě záznamu síla-dráha pomocí energií lisování.



Obr. č. 5: Lisovací proces na základě záznamu síla-dráha

Trojúhelník ACD popisuje mechanickou energii (energií lisování), trojúhelník BCD teoretickou energii (energií lisování vyjma počáteční fáze zhušťování, AB). Křivka BCD představuje celkovou energii, křivka BCB energii tření (způsobená třením mezi částicemi a mezi částicemi a stěnou matrice, tj. rozdíl mezi teoretickou a celkovou energií). Křivka CDE popisuje elastickou energii (uvolní se jako důsledek elastické

deformace během fáze odlehčení), plastickou energii vyjadřuje křivka BCE. Počáteční fázi lisování, přeskupování částic při nízkém lisovacím tlaku vyjadřuje index zhuštění (PI) a index tření (FI).

$$PI = 1 - (\text{teoretická energie} / \text{mechanická energie})$$

$$FI = 1 - (\text{celková energie} / \text{teoretická energie})$$

Hodnoty PI se zvyšovaly s dobou mísení u obou vzorků, vzorek I měl vždy vyšší hodnoty než vzorek II. Energie zhuštění (PE) se zjistila jako plocha trojúhelníku ABC ze záznamu síla-dráha. Hodnoty FI a PE se snižovaly s rostoucí dobou mísení u obou vzorků, vzorek I měl vždy nižší hodnoty než vzorek II. Index zhuštění (PI), index tření (FI) a energie zhuštění (PE) odvozené ze záznamu síla-dráha ukázaly, že vzorek I stearanu hořečnatého má lepší účinky než vzorek II. Nižší hodnoty plochy pod křivkou (AUC) vypočtené ze závislosti síla-čas rovněž potvrdily lepší lubrikační účinky vzorku I stearanu hořečnatého. Hodnoty AUC se u obou vzorků snižovaly s rostoucí dobou mísení. Také porovnání sil potřebných k vysunutí tablety ukázalo lepší účinky vzorku I. Nižší hodnoty síly potřebné k vysunutí tablety byly výsledkem vyšší rychlosti výroby tablet a delší doby mísení.

Studie prokázala lepší lubrikační účinek vzorku I stearanu hořečnatého. Rozdíl v účinnosti těchto 2 vzorků stearanu hořečnatého je přisuzován rozdílnosti jejich vlastností jako je velikost částic, tvar a specifický povrch.

Vliv mazadel na lisování tablet z maltodextrinů zkoumal V.Velasco et al. (12) Cílem této studie bylo zhodnocení lisovacích vlastností maltodextrinů M510 a M150 po přidání mazadla při různých podmínkách stejně tak jako posouzení vhodnosti a spolehlivosti parametrů odvozených ze závislosti síla-dráha. Ve studii se použily 2 excipienty pro přímé lisování: Maltrin M150 a Maltrin M510 a 3 mazadla: stearan hořečnatý, PRUV a PRECIROL. Sledovaly se parametry lisování ve vztahu k použitým mazadlům a podmínkám pokusu jako je koncentrace mazadla, doba mísení vzorků a použitý tlak. Excipienty se mísily v časech 2 a 10 minut a koncentracích 0,5, 1 a 2 % stearanu hořečnatého, PRUV a PRECIROL pomocí asymetrického kuželového mísiče. Tablety se lisovaly na jednotrnovém tabletovacím lisu při tlaku 50, 100 a 200 MPa.

Podle použitých podmínek se vzorky označily jako: A (0,5 % mazadla, 2 min mísení tabletoviny), B (0,5 %, 10 min), C (1 %, 2 min), D (1 %, 10 min), E (2 %, 2 min) a F (2 %, 10 min). Skupiny tablet lisované při různých lisovacích tlacích se rozlišily jako: 1 (200 MPa), 2 (100 MPa) a 3 (50 MPa). Data se analyzovala užitím studentského t-testu a analýzy odchylek ANOVA.

Všechna mazadla zvýšila E_3 , což je v souladu s myšlenkou, že mazadla zvyšují elastické vlastnosti materiálů, a proto předchází hromadění napětí v tabletách, které způsobuje problémy jako je víčkování tablet. Při porovnání lisovacích parametrů obou maltodextrinů po přidání mazadla se zjistilo, že hodnoty E_3 nebyly rozdílné. Rovněž hodnoty E_2 vypočtené z rozdílu energie potřebné na lisování a E_3 nebyly statisticky odlišné. Plasticita M510 byla vyšší než M150 bez přidání mazadla, ale tento rozdíl zmizel po jeho přidání. Ačkoli M150 měl větší kapacitu pro vytvoření výlisku než M510, ukázal vyšší tření v průběhu lisování. Přidání mazadla vedlo ke snížení tření a zvýšení E_3 .

Tablety M510 mají nejnižší E_3 a tření s PRUV a stearamem hořečnatým, tato mazadla ukázala vyšší E_2 než PRECIROL. Ukázalo se, že se PRECIROL ve srovnání s ostatními mazadly liší malou velikostí a ve studii obsadil více míst mezi částicemi. Vliv koncentrace mazadla a doba mísení vzorků byly proměnlivé a rozdílné pro oba maltodextriny v důsledku mírné necitlivosti ukázané M150. Čím vyšší byl použitý tlak, tím vyšší byly hodnoty E_2 a E_3 ukazující lineární regresí. Studie plasticity ve vztahu k použitému tlaku ukázala, že tlak nad 100 MPa je limitní hranicí plastické deformovatelnosti těchto maltodextrinů.

Výsledky studie ukázaly, že u směsí M150 a stearamu hořečnatého byly nejnižší hodnoty E_3 u vzorku F3, nejvyšší u vzorku D1. E_2 byla nejnižší u vzorku C3 a nejvyšší u vzorku D1. U směsí M510 a stearamu hořečnatého byly nejnižší hodnoty E_3 u vzorku A3, nejvyšší u vzorku D1. E_2 byla nejnižší u vzorku F3 a nejvyšší u vzorku A1. Tření může být využito jako parametr k rozlišení excipientů ze stejné skupiny po přidání mazadla. Významné nejsou jen vlastnosti mazadla, ale důležitou roli hraje také charakter excipientu.

2.3.2.4. Vliv pojiv

Charakterizací lisovacích vlastností různých viskozitních tříd ethylcelulosity se zabýval S. M. Upadrashta et al. (13) Ethylcelulosa se jako inertní, hydrofobní polymer

široce používá při tabletování. Má funkci pojiva, dále se využívá pro tvorbu lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva a pro přímé lisování. Cílem této studie je popis různých viskozitních tříd ethylcelulosity při tabletování a podpora jejího použití pro přímé lisování. Ve studii autoři použili 4 viskozitní třídy ethylcelulosity: 10, 20, 45 a 100 cp. Tablety s hmotností 200 mg se lisovaly na jednotnovém tabletovacím lisu s použitím lisovací síly 2 - 12 kN s přírůstkem po 2 kN. Zjišťovala se tvrdost tablet, skutečná hustota, bod tání a skupenské teplo tání. Na vyhodnocení získaných výsledků se využily 4 různé analýzy:

- závislost pevnosti tablet na lisovací síle
- Heckelova analýza pro fázi vysunutí tablety
- výpočty energií ze závislosti síla-dráha
- závislost síla-čas

Maximální lisovací síla, rozměry vyrobených tablet a porozita se analyzovaly z Heckelova vztahu:

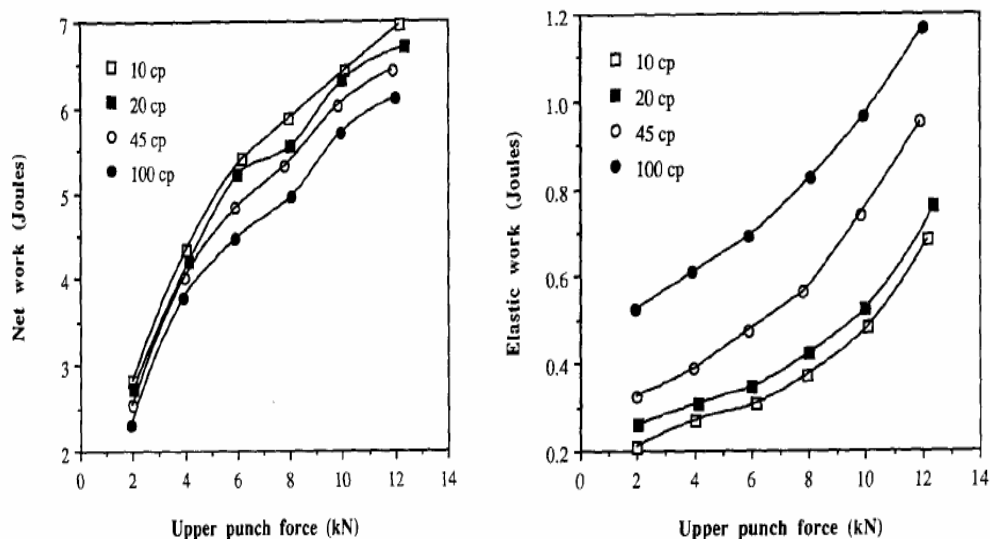
$$\ln(1 / (1 - D)) = KP + A$$

D.....relativní hustota

P.....tlak

K, A.....konstanty

S rostoucí viskozitou a molekulovou hmotností ethylcelulosity se zvyšovala její skutečná hustota a bod tání. Tvrdost tablet rostla spolu s použitým lisovacím tlakem v celé studii a také v pořadí viskozity 100 cp < 45 cp < 20 cp < 10 cp. Zvyšující se lisovatelnost tablet se snižující se viskozitou je způsobena sníženým uspořádáním polymeru a nižší molekulovou hmotností. Lisovatelnost tablet ethylcelulosity klesala v pořadí viskozity 10 cp > 20 cp > 45 cp > 100 cp, což ukazuje, že nižší viskozitní třídy ethylcelulosity jsou snáze stlačitelné a deformovatelné než vyšší viskozitní třídy. Ze závislosti síla-dráha se zjistila E_2 , E_3 a celková energie potřebná na lisování jako součet $E_2 + E_3$. Na obrázku č. 6 je patrný vliv viskozity na energetickou bilanci při výrobě tablet. S rostoucí viskozitou ethylcelulosity klesá energie akumulovaná v tabletě E_2 a roste elastická energie E_3 .



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

K. Kolter a D. Flick (14) studovali vliv suchých pojiv: kopolyvidonu (Kollidon VA 64), povidonu (Kollidon 30), mikrokrystalické celulosy (Avicel PH-101), hydroxypropylmethylcelulosy (HPMC) 2910 (Pharmacoat 606) a maltodextrinu (Maldex 18) na výrobu tablet. Ve studii se testoval se ve vodě nerozpustný fosforečnan vápenatý a rozpustný vitamin C. Skupiny tablety s hmotností 500 mg a průměrem 12 mm se vyrobily na rotačním tabletovacím lisu KORCH PH 106 s použitím 3 lisovacích tlaků. Obsah suchého pojiva se u obou skupin pohyboval mezi 5 a 15 %.

S rostoucí koncentrací pojiva došlo u všech tablet ke zlepšení mechanických vlastností, zejména zvýšení pevnosti a snížení oděru. Vlastnosti suchých pojiv ovlivňuje především velikost částic, povrchová struktura a plasticita. Ideální pojivo by mělo mít malou velikost částic, vysokou plasticitu a velký povrch. Po přidání 0,5 % stearanu hořečnatého se lisovalo na jednotrnovém tabletovacím lisu. Hodnoty plasticity tablet se zjišťovaly ze záznamu síla-dráha. Plasticita (PL) se potom vyjádřila jako poměr plastické energie (E_2) a celkové energie ($E_2 + E_3$) podle vztahu:

$$PL = [(plastická\ energie)/(celková\ energie)] \times 100 (\%)$$

Při lisovacím tlaku 25 kN klesala plasticita zkoumaných pojiv v pořadí Kollidon VA 64 (96 %), Avicel PH-101 (92 %), Kollidon 30 (78 %) a HPMC 2910 (60 %). Zdaleka nejvyšší účinnost projevil Kollidon VA 64 díky malé velikosti částic (průměrná velikost 43 μm) a polymerizované vinylacetátové jednotce, která způsobuje vyšší

měkčnost a plasticitu než má Kollidon 30. Ke zvýšení účinku Kollidonu VA 64 také přispívá jeho struktura, která umožňuje pokrýt větší povrch částic pojiva.

Výroba tablet s fosforečnanem vápenatým byla obtížná z důvodu jeho špatných lisovacích vlastností, ke zlepšení došlo po přidání suchého pojiva. Vzhledem ke špatné lisovatelnosti vitamínu C vykazovaly tablety s jeho obsahem podobné chování, nízká pevnost se zvýšila přidáním pojiva. Ve studii prokázal Kollidon VA 64 výjimečné mechanické vlastnosti překonávající Kollidon 30, Avicel PH-101, HPMC 2910 a mnoho dalších pojiv.

2.3.2.5. Vliv metody přípravy vzorků

Jean-Christophe Leroux et al. (15) studovali lisovací vlastnosti granulovaného a negranulovaného zesíteného škrobu a vliv fyzikálních parametrů a kluzných látek na lisovací proces. Zesítený škrob s vysokým obsahem amylosy (CLA, Contramid) je pregelatinizovaný zesítený hydroxypropylškrob obsahující 70 % amylosy a 30 % amylopektinu. Používá se k přímému lisování pro přípravu tablet s řízeným uvolňováním a implantátů.

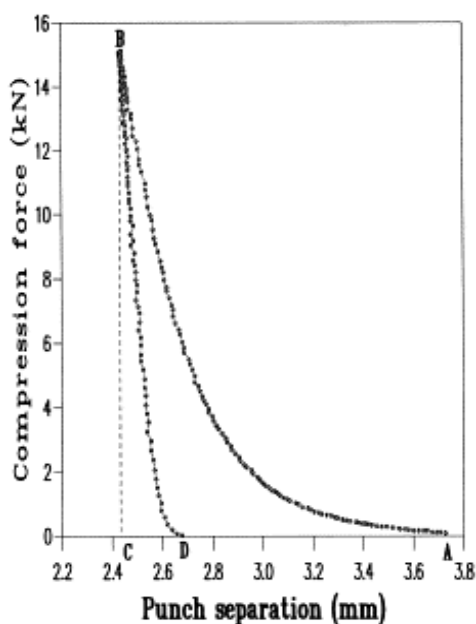
V této práci autoři sledovali lisovací vlastnosti granulátu připraveného vlhkou granulací a negranulovaného CLA, tokové vlastnosti a lisovací charakteristiky tabletované směsi (lisovatelnost, zhušťování a práci lisování) a dále mechanickou pevnost tablet vyrobených na jednotrnovém tabletovacím lisu tlakem 150 MPa. Energie potřebná na lisování, plastická energie, elastická energie, index plasticity a energie z tření se odvodily ze záznamu síla-dráha pořízeného během lisovacího cyklu. Elastický odskok se hodnotil u tablet po 24 hodinách. Pomocí Heckelovy rovnice se stanovilo zhušťování CLA.

Studie ukázala, že vlhká granulace zlepšuje tokové vlastnosti a lisovatelnost CLA, ale současně se snižuje pevnost vzniklých tablet. Výsledky studie ukázaly, že CLA je plasticky se deformující materiál. Index plasticity a tlak potřebný k dosažení plastické deformace odpovídal pregelatinizovanému škrobu a byl nezávislý na velikosti částic, % jemných částic a přítomnosti kluzných látek-stearanu hořečnatého a koloidního oxidu křemičitého. Pevnost granulovaného CLA byla nezávislá na velikosti částic v rozmezí 75 – 500 μm , ale mírně klesla při zvýšení podílu jemných částic < 75 μm u negranulovaného CLA. Hodnoty E_3 , E_2 a energie vynaložené na tření byly během lisování výrazně vyšší u negranulovaného CLA, zatímco hodnoty elastického odskoku a

porozity zůstaly relativně vysoké i po granulaci. Rovněž se projevil samolubrikační efekt granulovaného CLA, který chybí u negranulovaného CLA. Vliv kluzných látek a obsahu vlhkosti na lisovací proces ukázal, že voda a koloidní oxid křemičitý usnadnily zpevnění CLA, zatímco stearan hořečnatý měl na pevnost tablet opačný vliv.

Metodami krystalizace, přípravou krystalů paracetamolu a jejich lisovacími vlastnostmi se zabýval James L. Ford et al. (16) Krystalizační techniky ovlivňují vlastnosti krystalů-jejich tvar, polymorfii a velikost. Již v dřívějších studiích se zjistilo, že různé typy krystalů téže látky se liší svými fyzikálně-mechanickými vlastnostmi, zejména rychlostí disoluce, tokovými vlastnostmi a lisovatelností. Autoři připravili ochlazením nasyceného vodného roztoku paracetamolu z 65 °C na 25 °C hranolovité mnohostěnné krystaly paracetamolu. Tenké deskovité krystaly se získaly přidáním horkého koncentrovaného roztoku paracetamolu v ethanolu do vody o teplotě 3 °C. Infračervená spektroskopie, rentgenová prášková difrakce a diferenční skenovací kalorimetrie potvrdily, že jsou tyto dvě krystalické formy strukturálně podobné a nejedná se o polymorfní modifikace.

Při lisování krystalických forem se měřila elastická a plastická energie, elastický odskok a rychlost přeměny. Tablety s hmotností 400 mg se lisovaly rychlostí 10, 50, 100 a 250 mm/s až do maximální lisovací síly 30 kN. Energie lisování se hodnotily pomocí záznamu síla-dráha:



Obr. č. 7: Hodnocení energií lisování pomocí záznamu síla-dráha

Plocha pod křivkou CBD odpovídá elastické energii, plastickou energii vyjadřuje plocha pod křivkou ABD. Vliv lisovací síly na objem tablety se stanovil pomocí Heckelova vztahu. Z důvodu víčkování a křehkosti vyrobených tablet paracetamolu nebylo možné provést měření tablet mimo matrici. Proto se elastický odskok každé tablety v matrici vypočítal podle vztahu:

$$\% \text{ Elastický odskok} = [(H - H_c)/H_c] \times 100$$

H_cvýška tablety při maximálním lisovacím tlaku

Hvýška tablety po odstranění lisovacího tlaku

Výsledky studie ukazují, že kombinace ethanolu a vody jako krystalizačního rozpouštědla spolu s nízkou krystalizační teplotou (3° C) vede ke vzniku tenkých deskovitých krystalů paracetamolu. V případě, že jedna z těchto podmínek chybí, vznikají hranolovité mnohostěnné krystaly paracetamolu. Extrémně křehké tablety se sklonem k víčkování vznikají lisováním obou typů krystalů při všech lisovacích tlacích, vyjma nejnižších lisovacích rychlostí. Mnohostěnné krystaly ukázaly při lisování vyšší hustotu než deskovité krystaly. U obou typů krystalů se s rostoucí lisovací rychlostí zvyšoval tlak potřebný k dosažení plastické deformace. Plastické materiály následně ukazují vyšší hodnoty rychlosti přeměny. Zjištěná data ukázala, že plastičtější mnohostěnné krystaly jsou více citlivé na změny lisovací rychlosti než křehké deskovité krystaly. Vypočtené hodnoty rychlosti přeměny byly 27 % pro mnohostěnné a 13 % pro deskovité krystaly, což svědčí o větší fragmentaci deskovitých krystalů. U tablet vyrobených z tenkých deskovitých krystalů se zjistily vyšší hodnoty elastické energie a elastického odskoku, což naznačuje, že tyto krystaly podléhají méně plastické deformaci během lisování než mnohostěnné krystaly.

2.3.2.6. Vliv lisování

Autoři Stephen W. Hoag a Syed A. Altaf (17) se zabývali deformacemi, které ovlivňují dráhu trnu Stokesova B2 rotačního tabletovacího lisu užitím katetometru. Deformace se ukázala elastická pro horní i dolní sestavu lisovacího válce. Na výrobu tablet autoři použili hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (Emcompress) a mikrokrystalickou celulosu (Avicel PH-101). Před lisováním se stěna matrice natřela

20% (w/v) roztokem stearanu hořečnatého v propanolu, alkohol se před lisováním vypařil.

Zjištěná data ukazují, že při lisovacím tlaku 50 - 250 MPa podléhal Stokesův B2 tabletovací lis elastické deformaci. Elastickou deformaci bylo možné popsat pomocí dvou různých elastických konstant (jedna pro horní a druhá pro dolní sestavu lisovacího válce), které byly nezávislé na fázi lisování i nastavení spodního trnu. Elastické konstanty odrážejí konstrukci lisu, jejich hodnoty získané v této studii jsou specifické pro Stokesův B2 tabletovací lis.

<i>Konstanta</i>		<i>Horní trn</i>	<i>Dolní trn</i>
Compliance (k)	(m/kN) ($\times 10^{-5}$)	1,18	1,95
Hookova (Y)	(kN/m) ($\times 10^{-4}$)	8,58	5,18

Na základě geometrie hlavy trnu se lisování tablet rozdělilo na fázi zatížení, prodlevy a odlehčení. Přechod mezi těmito fázemi nastává, když se lisovací válec dostává na plochou část hlavy lisovacího trnu nebo z ploché části dolů, potom začíná nebo končí fáze prodlevy. Svislá dráha trnu (z) pro zatížení (l_d) a odlehčení (u_l) může být vypočtena podle vztahů:

$$z_{l_d} = z_{\max} - [(r_1 + r_2)^2 - (r_3 \sin \omega t + x_2)^2]^{1/2}$$

$$z_{u_l} = z_{\max} - [(r_1 + r_2)^2 - (r_3 \sin \omega t - x_2)^2]^{1/2}$$

Během fáze prodlevy (d_w), kdy je lisovací válec na ploché části hlavy lisovacího trnu, je svislá dráha trnu konstantní: $z_{d_w} = z_{\max} + r_1 + r_2$

- r_1poloměr lisovacího válce
- r_2poloměr zakřivení hlavy trnu
- r_3poloměr matrice
- x_2poloměr plochy hlavy trnu
- ωúhlová rychlost
- z_{\max}maximální dráha trnu
- tčas

Autoři sledovali také práci lisování (W), která byla vypočtena z plochy pod křivkou závislosti síla-dráha. Pro stanovení deformace tabletovacího lisu se elastický

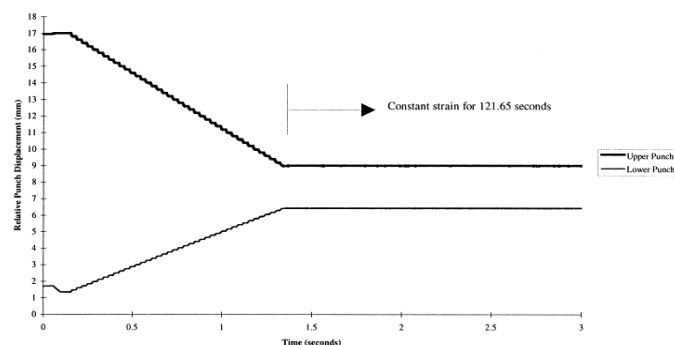
odskok odečetl od výše uvedených rovnic. Výsledkem je 6 upravených rovnic, které jsou potřebné k výpočtu horní (up) a dolní (lr) dráhy trnu pro všechny fáze lisování:

	<i>Fáze zatížení</i>	<i>Fáze prodlevy</i>	<i>Fáze odlehčení</i>
<i>Horní trn</i>	$z = z_{ld} - k_{up}F_{zz}$	$z = z_{dw} - k_{up}F_{zz}$	$z = z_{ul} - k_{up}F_{zz}$
<i>Dolní trn</i>	$z = z_{ld} - k_{lr}F_{zz}$	$z = z_{dw} - k_{lr}F_{zz}$	$z = z_{ul} - k_{lr}F_{zz}$

F_{zz}síla, kterou působí trn

Práce lisování ukázala, že deformace lisu absorbuje energii během fáze zatížení a následně uvolňuje tuto energii v lisovacím cyklu. Rychlost, kterou lis ukládá a uvolňuje elastickou energii, závisí z části na viskoelastických vlastnostech tablet.

Cílem studie amerických vědců (18) bylo zjistit a zhodnotit termodynamické vlastnosti jako je teplo, práce a změny vnitřní energie lisovacího procesu použitím „lisovacího kalorimetru“. Přizpůsobením kalorimetru na tabletovací stroj bylo možné určit práci a energii lisování ze závislosti síla-dráha a rovněž popsat probíhající teplotní změny. Na výrobu tablet se použil Acetaminophen (APAP), Avicel PH-102 (AV), Emcompress (EMC), Laktosa (LACT), škrob 1500 (STR) s velikostí částic 150 - 200 μm a polyethylen (PE) s velikostí částic 212 - 300 μm . Lisování prášků se provádělo s konstantním napětím, tj. konstantním postavením trnů s časovou prodlevou 121,65 s (obr. č. 8), narozdíl od ostatních studií, kde se používala konstantní síla. Dráha horního trnu byla 8 mm a spodního trnu 5 mm. Rychlost vysunutí tablety byla nastavena na 200 mm/s. Síla potřebná k posunutí trnu na požadovanou dráhu je funkcí deformace lisovaného materiálu.



Obr. č. 8: Postavení horního a dolního trnu při lisování

Práce tabletovacího lisu je mechanická energie z elastické deformace trnů, která je odvozená ze závislosti síla-dráha. Vypočítává se ze vztahu:

$$W = \int F \times \Delta X$$

F.....použitá síla
 ΔXdráha

Pro odvození celkové práce lisování (TWC) bylo nutné změřit několik parametrů.

$$TWC = \left(\int_{X=0}^{X_{\max(\text{up})}} F_{\text{up}} dX_{\text{up}} \right) + \left(\int_{X=0}^{X_{\max(\text{lp})}} F_{\text{lp}} dX_{\text{lp}} \right)$$

$F_{\text{up}}, F_{\text{lp}}$síly horního a dolního trnu

$X_{\text{up}}, X_{\text{lp}}$dráhy horního a dolního trnu

$X = 0$ je vzdálenost mezi trny, když je zaznamenán počáteční tlak

$X_{\max(\text{up})}, X_{\max(\text{lp})}$ jsou dráhy horního a dolního trnu zaznamenané při maximální použité síle

Celková práce lisování každého trnu zahrnuje práci tření a práci způsobenou elastickou deformací trnu při lisování. Podle výše uvedené rovnice $W = \int F \times \Delta X$ se stanovuje rovněž práce odlehčení, práce na vysunutí tablety a práce z tření.

Ukázalo se, že zvýšení pevnosti v tahu je funkcí rostoucí lisovací síly. Při zvyšující se lisovací síle dochází k drcení křehkých materiálů nebo toku plastických materiálů. Výsledkem je větší kontakt mezi částicemi, který podporuje možné zvýšení počtu vazeb. Proto se práce a teplo udávají jako funkce použité lisovací síly od 5 do 30 kN, nebo jako funkce porozity. Porozita je měřítkem všech intra- a interpartikulárních prázdných ploch v tabletě. Procento porozity (% E) se vypočítává ze vztahu:

$$\% E = 100 \times [1 - (V_t/V_c)] = 100 \times [1 - (H_t/H_c)]$$

V_tobjem tablety s nulovou pórovitostí

V_cobjem tablety

H_ttloušťka tablety s nulovou pórovitostí

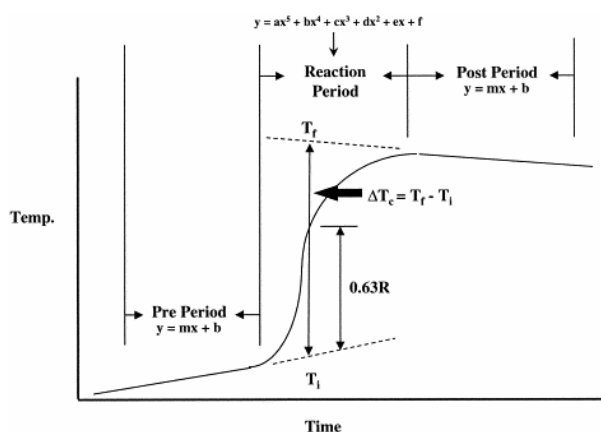
H_ctloušťka tablety

Procento pevné látky (% S) se vypočítává ze vztahu:

$$\% S = 100 - \% E$$

Ve studii se zjistilo, že práce lisování se zvyšuje více u plastických materiálů (AV, STR) než u křehkých (EMC, LACT). Nejnižší práci lisování ukázal APAP díky elastickým vlastnostem. Pomocí nového přístupu zkoumání vlivu obsahu pevné látky na práci lisování se ukázalo, že práce lisování při obsahu 75 % pevné látky klesá v posloupnosti: AV > EMC > LACT > STR > APAP. AV ukázal větší práci lisování (30 J) než křehké materiály jako LACT (20 J) a EMC (23 J). AV má při lisování charakteristický plastický tok, umožňuje větší stlačení, tedy větší ΔX , a tudíž vykazuje vyšší práci pro lisování. Ačkoli je STR další plasticky se deformující materiál, vykazuje při obsahu 75 % pevné látky práci lisování jen 13 J, což je méně než pro EMC i LACT. APAP kvůli snadné stlačitelnosti tvoří tablety s obsahem pevné látky 85 – 88 % při lisovací síle 8 - 10 kN.

K výrazným teplotním změnám při lisování tablet dochází během reakční periody. Teplota roste při lisování nebo vysunutí tablety, anebo klesá v průběhu odlehčení. Termogram na obrázku č. 9 vyjadřuje teplotní změny při exotermní reakci, tj. lisování a vysunutí tablety. Stejným způsobem se zkoumají teplotní změny během endotermní reakce, tj. odlehčení.



Obr. č. 9: Schéma teplotních změn při výrobě tablet

Měrné tepelné kapacity lisovaných materiálů se zjistily pomocí kalorimetru Seiko, model DSC120. Tablety se lisovaly lisovacím tlakem 30 kN. Množství tepla jako elektrická práce se stanovilo užitím odporového topidla a měřením vzrůstu teploty podle vztahu:

$$W_{\text{elect}} = V \times I \times t = (V^2/R) \times t$$

- V.....napětí
- I.....proud
- R.....odpor
- t.....čas

Teplo lisování je výsledkem vazeb vzniklých z použité energie, tedy práce lisování. Lisování tablet považujeme kvůli vzniku vazeb za exotermní proces. Teplo lisování klesá v pořadí AV > LACT > STR. Výsledky ukázaly, že AV tvoří více vazeb nebo pevnější vazby než LACT, která tvoří více vazeb než STR. Rychlost vytváření vazeb je funkcí lisovací síly a liší se mezi různými materiály. APAP se sklonem k víčkování dokazuje vzhledem k nejnižší hodnotě tepla lisování nižší počet pevných vazeb. Teplo lisování při obsahu 75 % pevné látky klesá v pořadí: AV > EMC > LACT > STR, což dokazuje, že křehké materiály tvoří více vazeb nebo silnější vazby než plastické materiály. Při obsahu 85 % pevné látky klesá teplo lisování v pořadí: EMC > LACT > AV > STR.

Změna vnitřní energie, tj. energie lisování (ΔE_c), je výsledkem použité práce (W_c) a uvolněného tepla (Q_c) během lisování:

$$\Delta E_c = W_c + Q_c$$

Při 75% obsahu pevné látky je pořadí negativní energie lisování EMC, AV, LACT. To ukazuje, že křehké materiály (EMC) tvoří při lisování větší počet vazeb nebo pevnější vazby než plastické materiály (AV). STR vykazoval pozitivní energii lisování při obsahu 89 % pevné látky, což je důsledkem odpařování vlhkosti z vazeb. Při obsahu 85 % pevné látky je pořadí energie lisování EMC, LACT, AV a APAP. S rostoucí lisovací silou u všech materiálů roste obsah pevné látky a rovněž negativní energie lisování. To je v důsledku zvýšení kontaktu částic jako vytvoření dalších vazeb.

V navazující studii (19) se Mark T. DeCrosta et al. zabývali hodnocením tepla, práce a změn vnitřní energie v oblasti odlehčení a vysunutí tablety lisovacího procesu. Použité materiály i způsob výroby tablet byly stejné jako v předchozím experimentu. Výroba tablet zahrnuje fázi lisování (trny se přibližují směrem k sobě), odlehčení (trny se od sebe vzdalují) a vysunutí tablety (spodní trn se pohybuje nahoru a vysouvá tabletu z matrice).

Pozitivní práce odlehčení se zjistila u všech materiálů. Udává zmenšení objemu a nebo zhutnění tablety. Křehké materiály jako LACT a EMC ukázaly největší práci odlehčení, plastické/samomazné materiály AV a STR ukázaly nejnižší. Pokud má tableta dostatek elasticity, může se po přerušení působení síly na trny roztáhnout. Elastické zotavení může způsobit přerušení vazeb, tedy pozitivní (+) teplo odlehčení, nebo se mohou tvořit vazby, tedy negativní (-) teplo odlehčení.

Kromě APAP vykázaly všechny materiály negativní teplo odlehčení. Pozitivní hodnoty APAP ukazují přerušeni vazeb během odlehčení jako důsledek jeho vysoce elastické povahy.

Změna vnitřní energie při odlehčení (ΔE_{un}) je výsledkem použité práce (W_{un}) a uvolněného nebo absorbovaného tepla (Q_{un}) během odlehčení: $\Delta E_{un} = W_{un} + Q_{un}$

Přerušeni vazeb vede k absorpci tepla, tedy pozitivní (+) hodnotě Q. Vytvoření vazeb vede naopak k uvolnění tepla, tedy negativní (-) hodnotě Q. Při lisování různými silami ukázal APAP a EMC pozitivní změny vnitřní energie. Negativní změny vnitřní energie zjištěné pro STR, LACT a AV se staly pozitivní s rostoucí lisovací silou.

Práce potřebná k vysunutí tablety z matrice vzrůstala u křehkých materiálů s rostoucí lisovací silou, zatímco nižší hodnoty pro AV, STR a APAP zůstaly stejné.

Negativní hodnoty vnitřní energie při vysunutí tablety se zjistily u LACT a EMC, což ukazuje na vytvoření vazeb. Přibližně nulové hodnoty vnitřní energie při vysunutí tablety u STR a AV ukazují, že nedošlo ke vzniku a přerušeni vazeb.

Stanovením tepla a práce lisovacího procesu 3 běžných farmaceutických excipientů - Avicelu PH-101, bezvodé laktosy a škrobu 1500 pomocí experimentálního přístrojového vybavení se zabýval D. E. Wurster et al. (20) Lisování se provádělo pomocí hydraulického laboratorního lisu Carver, Model C. Teplo lisování bylo nezávisle zjištěno použitím dvou různých teplotních čidel. Wolframový drát se umístil do práškovém vzorku a dva termistory za tenký plát v dolní stěně horního trnu. Práce lisování se určila pomocí snímače dráhy a snímače síly horního a dolního trnu.

Z výsledků je patrné, že práce lisování byla vyšší u plastických materiálů (Avicel PH-101, škrob) než u křehkých materiálů (laktosa). Avicel PH-101 umožnil největší stlačení během lisování, tudíž vykazoval vyšší práci pro lisování. Teplo lisování klesalo v pořadí Avicel PH-101 > laktosa > škrob. Teplotní změny při lisování u všech sledovaných excipientů ukázaly exotermní průběh reakce.

Tato studie popsala lisování excipientů pomocí přístrojového vybavení umožňujícího určit teplo a práci lisovacího procesu. Na základě získaných výsledků se ukázalo, že tento systém poskytuje užitečný nástroj pro charakterizování a kvantifikaci lisovacího procesu. Přestože tepla lisování získaná oběma tepelnými čidly nebyla stejná, pořadí stanovené čidly ve vzorku a trnu byly shodné.

2.4. Úkol práce

Základní úkol této práce, energetické hodnocení lisovacího procesu, byl rozdělen na jednotlivé dílčí body:

- Vliv lisovacích tlaků na energie lisování
- Vliv lisovacích tlaků na relaxaci tablety
- Vliv koncentrace kluzné látky na energie lisování
- Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci tablety

3. Experimentální část

3.1. Použité suroviny

Mikrokryсталická celulóza Flocel 102

Výrobce: GUJARAT MICROWAX PVT. LTD.

Místo: Gujarat, Indie

Šarže: GUJ/DRUGS/G1099

Vzhled: bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek (3)

Magnesii stearas – stearan hořčnatý

Výrobce: neuveden

Šarže: 480409

Atest: 775810

Vzhled: bílý nebo téměř bílý velmi jemný lehký prášek, na omak mastný (5)

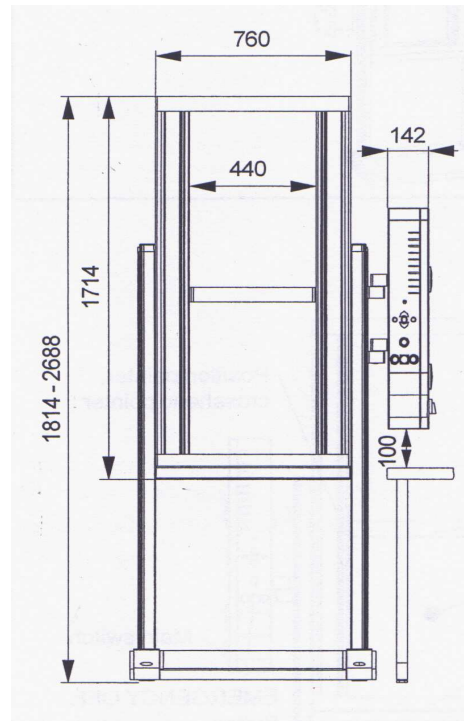
3.2. Použité přístroje a zařízení

Přístroj pro zkoušení pevnosti materiálů v tlaku a tahu T1 – FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, Německo

Popis: Zařízení vyvíjí sílu v tlaku a tahu v rozsahu 0 až 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování destrukční silou. K přístroji byl připojen počítač, používal se program TestExpert. Přístroj je možné využít pro lisování tablet a také pro měření pevnosti tablet.

Obrázek č. 10: Příklad T1 – FRO 50 (21)



Lisovací přípravek

Výrobce: Machine Factory Group Adamus HT, Štětín, Polsko

Popis: Lisovací přípravek se skládá z dvoudílného pláště, matrice, horního a dolního lisovacího trnu.

Číselníkový úchylkoměr Mitutoyo absolute 543-681B

Výrobce: Mitutoyo Corp., Kawasaki, Japonsko

Popis: Příklad se skládá z mikrometrického šroubu a digitálního displeje. Byl použit k měření výšky a průměru tablet.

Krychlový mísič Erweka AR 401

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Popis: Nerezová krychle s délkou hrany cca 200 mm a s regulační jednotkou, která umožňuje plynulé nastavení otáček.

Analytické váhy HR-120 A&D Company

Výrobce: A&D Company, Japonsko

Popis: Váhy umožňují navážít vzorek v rozmezí 10 mg až 120 g s přesností na 0,1 mg.

3.3. Postup práce

3.3.1. Stanovení viskoelastivity ze záznamu síla-dráha

Směsi mikrokrytalické celulosy a stearanu hořečnatého byly připraveny pomocí krychlového mísiče Erweka AR 401. Koncentrace kluzné látky ve směsích byla 0; 0,5; 1; 1,5; 2 a 2,5 %. Mísení probíhalo 20 minut při nastavení 105 otáček.

Tablety se lisovaly na přístroji pro zkoušení pevnosti v tlaku a tahu T1 – FRO 50. Do matrice byl nejprve zasunut spodní lisovací trn, který byl fixován zajišťovací částí. Potom byl do matrice kvantitativně přenesen vzorek o hmotnosti 0,500 g s přesností navážky ± 2 mg. Vzorek byl v matrici mírně sklepán a následně byl zasunut horní lisovací trn. Tímto způsobem byla naplněná matrice vložena mezi čelisti lisu T1 – FRO 50.

Na tabletovacím lisu byly před lisováním tablet nastaveny parametry lisování: předzatížení 2 N, rychlost předzatížení 2 mm/s, rychlost cyklu 2 mm/s a lisovací tlaky 1,9; 3,8; 7,5; 15,0; 22,6; 30,1; 37,7; 56,5; 75,3; 94,2; 113,0 MPa.

Po uvedení přístroje do provozu byl sledován pohyb horní čelisti a následně horního lisovacího trnu směrem dolů. Po vylisování tablety nastaveným lisovacím tlakem se horní čelist lisu automaticky oddálila. Nakonec byl vyjmut lisovací pří-

pravek, byla odstraněna zajišťovací část a tlakem na horní lisovací trn byla tableta vytlačena ven.

Pro každý lisovací tlak a koncentraci kluzné látky bylo připraveno 10 tablet. Z měření byl získán záznam síla-dráha, ze kterého se zjistily viskoelastické parametry lisovacího procesu, tedy E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} a Pl . Příklad protokolu je na obrázku č. 11. Výsledky jsou uvedeny v části Tabulky a grafy.

3.3.2. Stanovení elastického odskoku

U každé tablety se ihned po vylisování změřila její výška a průměr číselníkovým úchylkoměrem, po 24 hodinách se měření zopakovalo. Z naměřených hodnot byl pro každou tabletu vypočítán objem po vysunutí z matrice (V_0) a po 24 hodinách (V_{24}) podle vzorce:

$$V = (\pi \times D^2 \times h) / 4$$

D.....průměr tablety

h.....výška tablety

Následně se spočítala relaxace tablety R podle vzorce:

$$R = (V_{24} - V_0) / V_0 \times 100 (\%)$$

V_{24}objem tablety po 24 hodinách

V_0objem tablety ihned po vylisování

Vypočítané hodnoty jsou uvedeny v části Tabulky a grafy.

Zk. parametry:

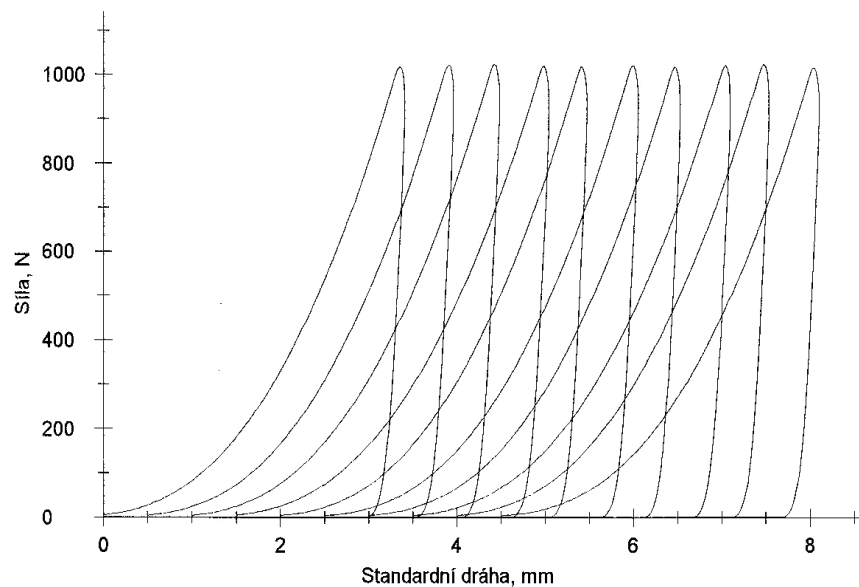
Zákazník :
 Zkoušel(a) :

Materiál : Flocel 102
 Zkušební systém :

Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Výška pružiny mm	E _{max} Nm	Elis Nm	EP %	PI %	k kN/mm
1	1017,13	3,35	0,554	1,040	0,108	111,86	1,70	1,15	32,55	90,59	0,031
2	1021,58	3,41	0,591	1,039	0,109	111,84	1,74	1,15	34,00	90,55	0,028
3	1022,72	3,43	0,584	1,061	0,107	111,95	1,75	1,17	33,33	90,87	0,029
4	1019,13	3,49	0,595	1,078	0,105	112,02	1,78	1,18	33,46	91,16	0,030
5	1016,81	3,43	0,595	1,043	0,103	111,96	1,74	1,15	34,18	91,01	0,025
6	1020,10	3,51	0,629	1,055	0,104	112,05	1,79	1,16	35,16	91,03	0,022
7	1016,10	3,47	0,613	1,046	0,101	111,98	1,76	1,15	34,84	91,19	0,023
8	1019,97	3,54	0,626	1,076	0,104	112,13	1,81	1,18	34,68	91,21	0,027
9	1022,64	3,47	0,603	1,070	0,101	111,98	1,77	1,17	33,99	91,38	0,027
10	1015,14	3,55	0,644	1,056	0,100	112,03	1,80	1,16	35,76	91,36	0,021

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Výška pružiny mm	E _{max} Nm	Elis Nm	EP %	PI %	k kN/mm
x	1019,13	3,46	0,603	1,057	0,104	111,98	1,76	1,16	34,20	91,03	0,026
s	2,74	0,06	0,026	0,015	0,003	0,09	0,03	0,01	0,95	0,29	0,003
v	0,27	1,82	4,28	1,39	2,86	0,08	1,81	1,21	2,78	0,32	13,32

3.4. Vyhodnocení získaných dat

Vyhodnocení získaných dat se provedlo pomocí metody analýzy průměru podle Otta (22). Z hodnot lisovacích tlaků a koncentrací kluzné látky byla vypočítána celková průměrná hodnota X pro parametry E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI a R . Také byla vypočítána celková průměrná hodnota směrodatné odchylky S . Ke zhodnocení statisticky významných rozdílů mezi jednotlivými hodnotami se vypočítaly regulační meze (RM).

Regulační meze pro lisovací tlaky (RM_{LT}) byly vypočítány podle vzorce:

$$RM_{LT} = X \pm s_{LT} \times 2,73$$

$$s_{LT} = S/\sqrt{6}$$

Regulační meze pro koncentrace kluzné látky (RM_C) byly vypočítány podle vzorce:

$$RM_C = X \pm s_C \times 2,46$$

$$s_C = S/\sqrt{11}$$

V této práci se hodnotily parametry E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} , PI a R . Pro každý parametr se vypočítala hodnota X , S , RM_{LT} , RM_C .

Získané hodnoty jsou uvedeny v tabulce:

	X	S	RM_{LT}	RM_C
E₁	9,26531818	0,31677879	0,35305561	0,2349605
E₂	6,16587879	0,03801515	0,04236856	0,02819652
E₃	1,23518182	0,00987879	0,01101009	0,00732727
E_{lis}	7,40121212	0,04151515	0,04626938	0,03079253
PI	86,625	0,17242424	0,19216989	0,12789015
R	1,02138553	0,399869241	0,4456614	0,29659018

4. Tabulky a grafy

4.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

DRM	dolní regulační mez
E_1	energie předlisování tablety [J]
E_2	energie akumulovaná v tabletě (plastická energie) [J]
E_3	energie uvolněná z tablety po vylisování (elastická energie) [J]
E_{lis}	energie spotřebovaná na vylisování tablety [J]
HRM	horní regulační mez
Pl	plasticita [%]
R	relaxace tablety, elastický odskok [%]
R (grafy)	korelační koeficient
s	směrodatná odchylka určitého parametru
S	celková průměrná hodnota směrodatné odchylky
x	průměrná hodnota určitého parametru vypočítaná z 10 tablet o určité koncentraci kluzné látky připravených za působení určitého lisovacího tlaku
X	celková průměrná hodnota určitého parametru

4.2. Tabulky

Tabulka č. 1: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet bez obsahu kluzné látky

0,00%	E1		E2		E3		Elis		EP		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9 MPa	0,061	0,013	0,162	0,003	0,022	0,001	0,18	0	24,84	3,77	88,24	0,46
3,8 MPa	0,217	0,016	0,409	0,007	0,049	0,001	0,46	0,01	32,08	1,46	89,32	0,3
7,5 MPa	0,603	0,026	1,057	0,015	0,104	0,003	1,16	0,01	34,2	0,95	91,03	0,29
15,0 MPa	1,761	0,12	2,675	0,02	0,224	0,006	2,9	0,02	37,75	1,57	92,27	0,19
22,6 MPa	3,449	0,103	4,332	0,018	0,365	0,005	4,7	0,02	42,33	0,71	92,24	0,11
30,1 MPa	5,575	0,205	5,846	0,022	0,526	0,004	6,37	0,02	46,65	0,89	91,75	0,05
37,7 MPa	7,965	0,187	7,123	0,035	0,723	0,005	7,85	0,03	50,37	0,63	90,78	0,09
56,5 MPa	14,565	0,331	9,934	0,032	1,344	0,01	11,28	0,03	56,35	0,59	88,08	0,08
75,3 MPa	22,233	0,47	12,153	0,055	2,167	0,011	14,32	0,06	60,82	0,5	84,87	0,07
94,2 MPa	30,452	0,478	14,02	0,041	3,232	0,033	17,25	0,07	63,83	0,35	81,27	0,13
113,0 MPa	38,871	0,763	15,687	0,099	4,44	0,041	20,13	0,1	65,88	0,44	77,94	0,2

Tabulka č. 2: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet s obsahem 0,5 % kluzné látky

0,50%	E1		E2		E3		E1s		EP		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9 MPa	0,037	0,01	0,124	0,003	0,02	0,001	0,14	0	20,36	4,51	85,89	0,41
3,8 MPa	0,14	0,007	0,324	0,007	0,046	0,001	0,37	0,01	27,43	0,9	87,58	0,4
7,5 MPa	0,422	0,049	0,88	0,022	0,102	0,002	0,98	0,02	29,98	2,2	89,59	0,24
15,0 MPa	1,193	0,079	2,3	0,05	0,23	0,002	2,53	0,05	32,02	1,06	90,92	0,21
22,6 MPa	2,341	0,084	3,877	0,029	0,374	0,003	4,25	0,03	35,5	0,71	91,2	0,1
30,1 MPa	3,85	3,85	5,355	0,063	0,541	0,007	5,9	0,06	39,47	1,37	90,83	0,19
37,7 MPa	5,735	0,18	6,679	0,049	0,737	0,006	7,42	0,05	43,6	0,66	90,06	0,11
56,5 MPa	11,185	0,469	9,422	0,043	1,381	0,008	10,8	0,05	50,85	1,01	87,22	0,07
75,3 MPa	17,63	0,547	11,644	0,076	2,241	0,017	13,89	0,09	55,93	0,75	83,86	0,06
94,2 MPa	28,792	1,2164	13,449	0,055	3,335	0,025	16,78	0,06	61,7	6,14	80,13	0,14
113,0 MPa	32,317	0,625	14,887	0,087	4,617	0,03	19,5	0,11	62,36	0,41	76,33	0,11

Tabulka č. 3: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet s obsahem 1 % kluzné látky

1,00%	E1		E2		E3		Elis		EP		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9 MPa	0,043	0,006	0,126	0,003	0,02	0	0,15	0	22,81	2,21	86,28	0,25
3,8 MPa	0,13	0,01	0,32	0,009	0,046	0,001	0,37	0,01	26,12	1,1	87,44	0,27
7,5 MPa	0,412	0,031	0,856	0,015	0,102	0,002	0,96	0,02	30,04	1,47	89,33	0,17
15,0 MPa	1,24	0,102	2,252	0,02	0,227	0,003	2,48	0,02	33,29	1,72	90,86	0,14
22,6 MPa	2,345	0,111	3,76	0,027	0,374	0,003	4,13	0,03	36,18	0,95	90,94	0,11
30,1 MPa	3,871	0,19	5,22	0,029	0,544	0,01	5,76	0,03	40,15	1,13	90,56	0,19
37,7 MPa	5,518	0,373	6,504	0,086	0,738	0,008	7,24	0,09	43,2	1,39	89,8	0,12
56,5 MPa	10,703	0,232	9,176	0,041	1,379	0,01	10,56	0,04	50,34	0,54	86,93	0,11
75,3 MPa	16,805	0,354	11,344	0,062	2,254	0,02	13,6	0,07	55,27	0,53	83,43	0,13
94,2 MPa	23,907	0,645	13,078	0,056	3,324	0,023	16,4	0,06	59,3	0,62	79,73	0,13
113,0 MPa	31,22	0,695	14,576	0,059	4,656	0,029	19,23	0,07	61,87	0,52	75,79	0,11

Tabulka č. 4: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet s obsahem 1,5 % kluzné látky

1,50%	E1		E2		E3		Elis		EP		PJ	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9 MPa	0,039	0,008	0,123	0,004	0,02	0,001	0,14	0	21,21	2,94	85,98	0,51
3,8 MPa	0,142	0,014	0,322	0,01	0,046	0,001	0,37	0,01	27,76	1,85	87,55	0,39
7,5 MPa	0,422	0,035	0,837	0,021	0,102	0,002	0,94	0,02	30,98	1,71	89,14	0,3
15,0 MPa	1,282	0,084	2,236	0,048	0,227	0,004	2,46	0,05	34,21	1,15	90,79	0,27
22,6 MPa	2,393	0,105	3,709	0,048	0,371	0,005	4,08	0,04	36,95	0,92	90,9	0,2
30,1 MPa	3,969	0,191	5,184	0,043	0,536	0,003	5,72	0,04	40,95	1,04	90,63	0,08
37,7 MPa	5,606	0,217	6,4	0,051	0,735	0,006	7,14	0,05	43,98	0,81	89,7	0,08
56,5 MPa	11,003	0,382	9,116	0,051	1,382	0,009	10,5	0,05	51,16	0,78	86,84	0,1
75,3 MPa	16,813	0,579	11,285	0,06	2,255	0,018	13,54	0,07	56,06	0,74	83,35	0,08
94,2 MPa	23,616	0,931	12,942	0,075	3,334	0,023	16,28	0,09	59,18	0,9	79,51	0,12
113,0 MPa	30,553	0,546	14,427	0,053	4,665	0,041	19,09	0,08	61,54	0,43	75,56	0,14

Tabulka č. 5: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet s obsahem 2 % kluzné látky

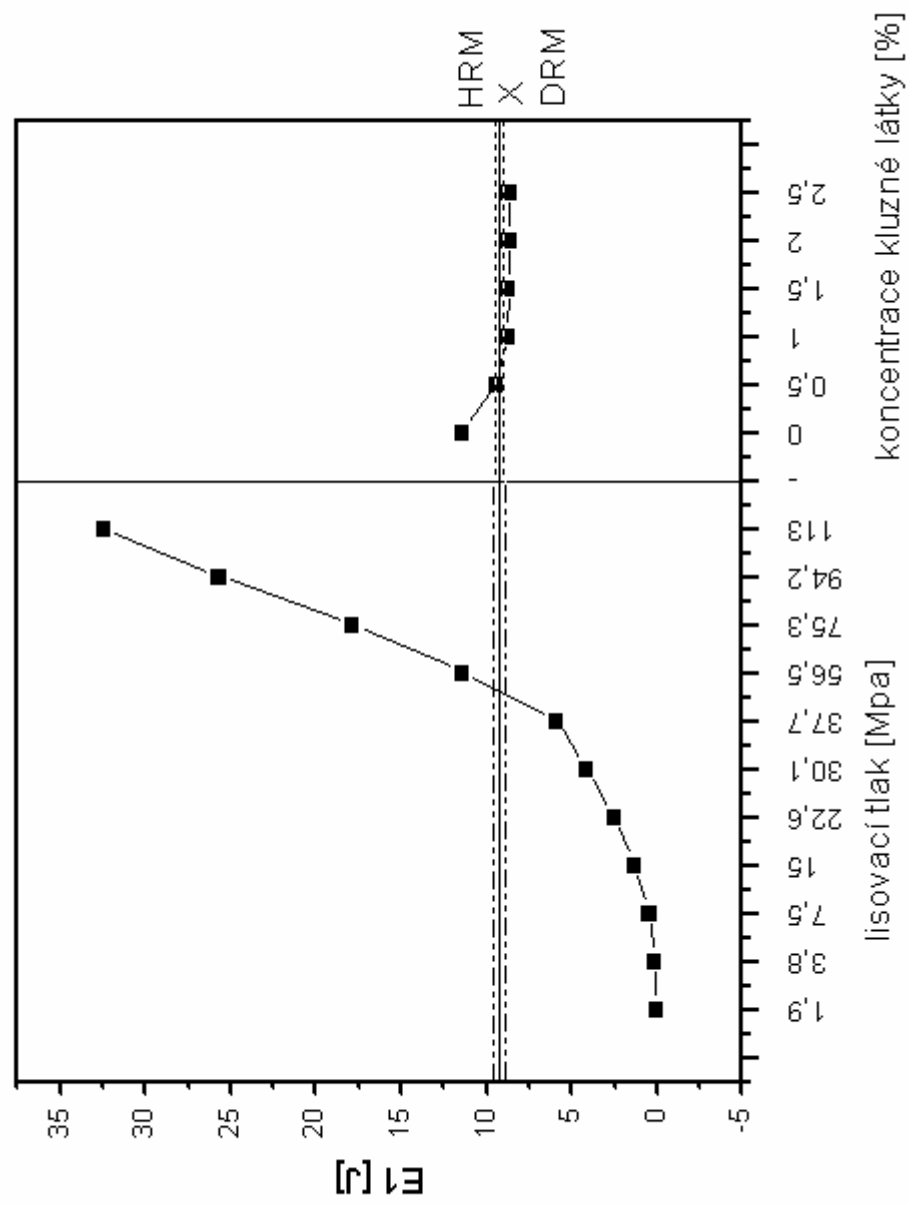
2,00%	E1		E2		E3		Elis		EP		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9 MPa	0,038	0,007	0,123	0,004	0,02	0,001	0,14	0	20,75	2,64	85,9	0,39
3,8 MPa	0,125	0,013	0,31	0,004	0,045	0,001	0,36	0	26,02	1,79	87,24	0,23
7,5 MPa	0,404	0,029	0,821	0,012	0,101	0,001	0,92	0,01	30,43	1,34	89	0,17
15,0 MPa	1,125	0,05	2,147	0,024	0,228	0,004	2,37	0,02	32,14	0,83	90,41	0,15
22,6 MPa	2,263	0,158	3,607	0,047	0,371	0,005	3,98	0,05	36,23	1,36	90,68	0,16
30,1 MPa	3,757	0,176	5,068	0,041	0,533	0,006	5,6	0,05	40,13	0,97	90,49	0,07
37,7 MPa	5,403	0,217	6,332	0,03	0,732	0,005	7,06	0,03	43,32	0,92	89,63	0,07
56,5 MPa	10,537	0,295	8,962	0,022	1,373	0,008	10,34	0,03	50,47	0,69	86,71	0,06
75,3 MPa	16,969	0,186	11,197	0,043	2,251	0,012	13,45	0,04	55,79	0,31	83,26	0,1
94,2 MPa	23,643	0,493	12,903	0,057	3,339	0,025	16,24	0,07	59,27	0,43	79,44	0,11
113,0 MPa	30,904	0,485	14,315	0,087	4,666	0,033	18,98	0,1	61,95	0,36	75,42	0,14

Tabulka č. 6: Vliv lisovacích tlaků na viskoelastické parametry tablet s obsahem 2,5 % kluzné látky

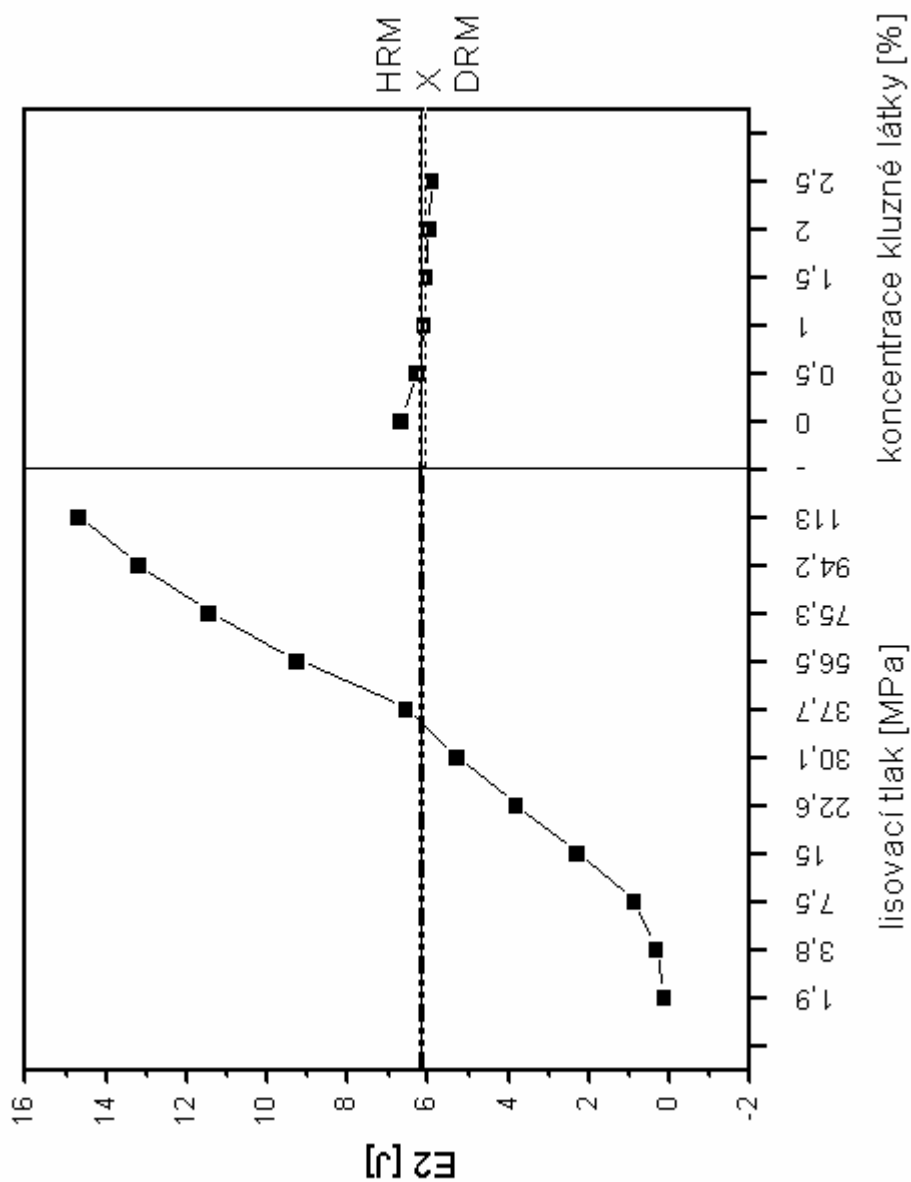
2,50%	E1		E2		E3		Elis		EP		PI	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
1,9 MPa	0,036	0,007	0,121	0,002	0,02	0	0,14	0	20,2	2,6	85,97	0,3
3,8 MPa	0,13	0,017	0,307	0,007	0,046	0,001	0,35	0,01	26,84	2,35	86,92	0,33
7,5 MPa	0,397	0,05	0,823	0,019	0,101	0,001	0,92	0,02	29,95	2,56	89,09	0,27
15,0 MPa	1,215	0,088	2,141	0,024	0,226	0,003	2,37	0,02	33,88	1,5	90,46	0,16
22,6 MPa	2,304	0,145	3,616	0,04	0,373	0,005	3,99	0,04	36,58	1,28	90,65	0,11
30,1 MPa	3,689	0,131	4,986	0,037	0,541	0,004	5,53	0,04	40,01	0,8	90,21	0,09
37,7 MPa	5,293	0,249	6,248	0,051	0,743	0,006	6,99	0,05	43,07	1	89,38	0,07
56,5 MPa	10,487	0,447	8,936	0,093	1,375	0,008	10,31	0,1	50,4	0,89	86,66	0,09
75,3 MPa	16,729	0,533	11,001	0,045	2,247	0,017	13,25	0,06	55,8	0,75	83,04	0,08
94,2 MPa	23,865	0,667	12,727	0,052	3,354	0,023	16,08	0,07	59,73	0,63	79,14	0,08
113,0 MPa	30,772	0,795	14,125	0,066	4,68	0,039	18,81	0,09	62,06	0,54	75,11	0,14

4.3. Grafy

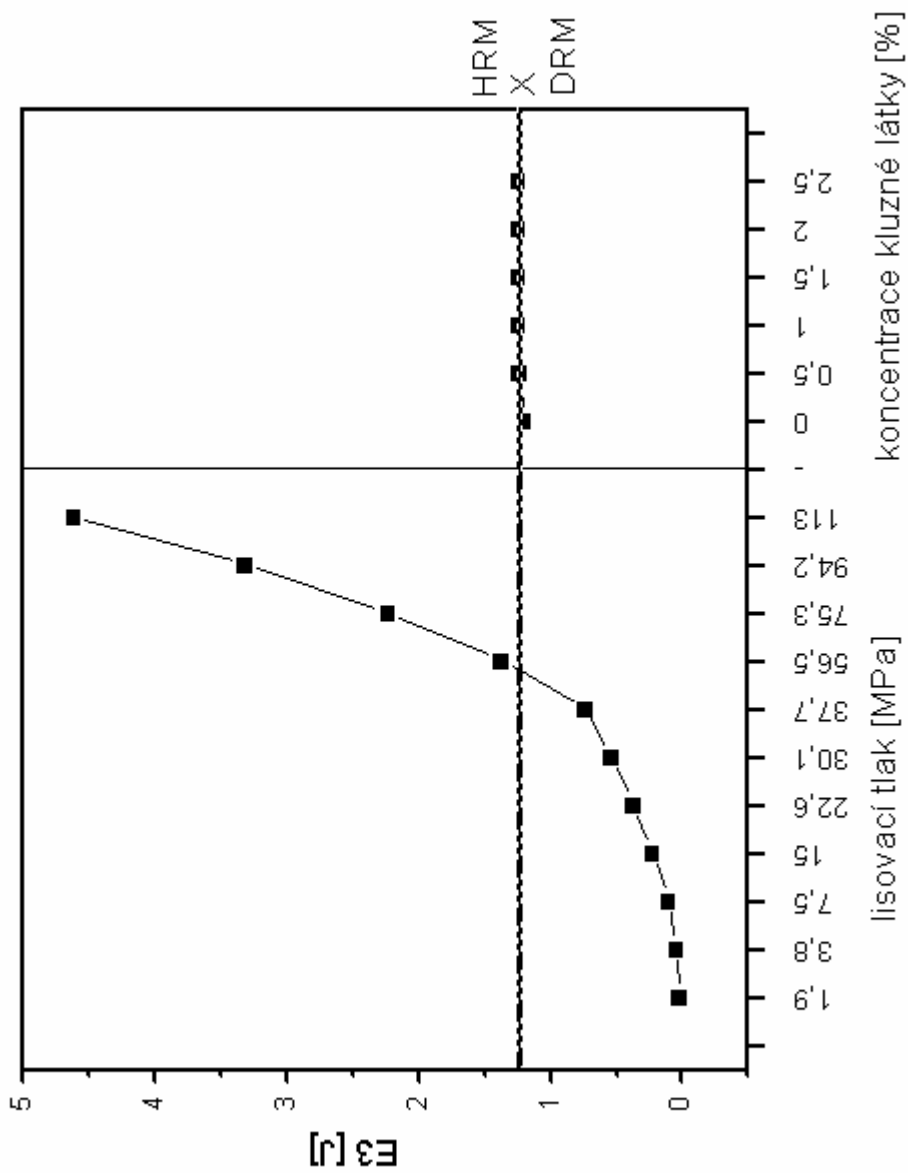
Graf 1: Závislost E1 na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



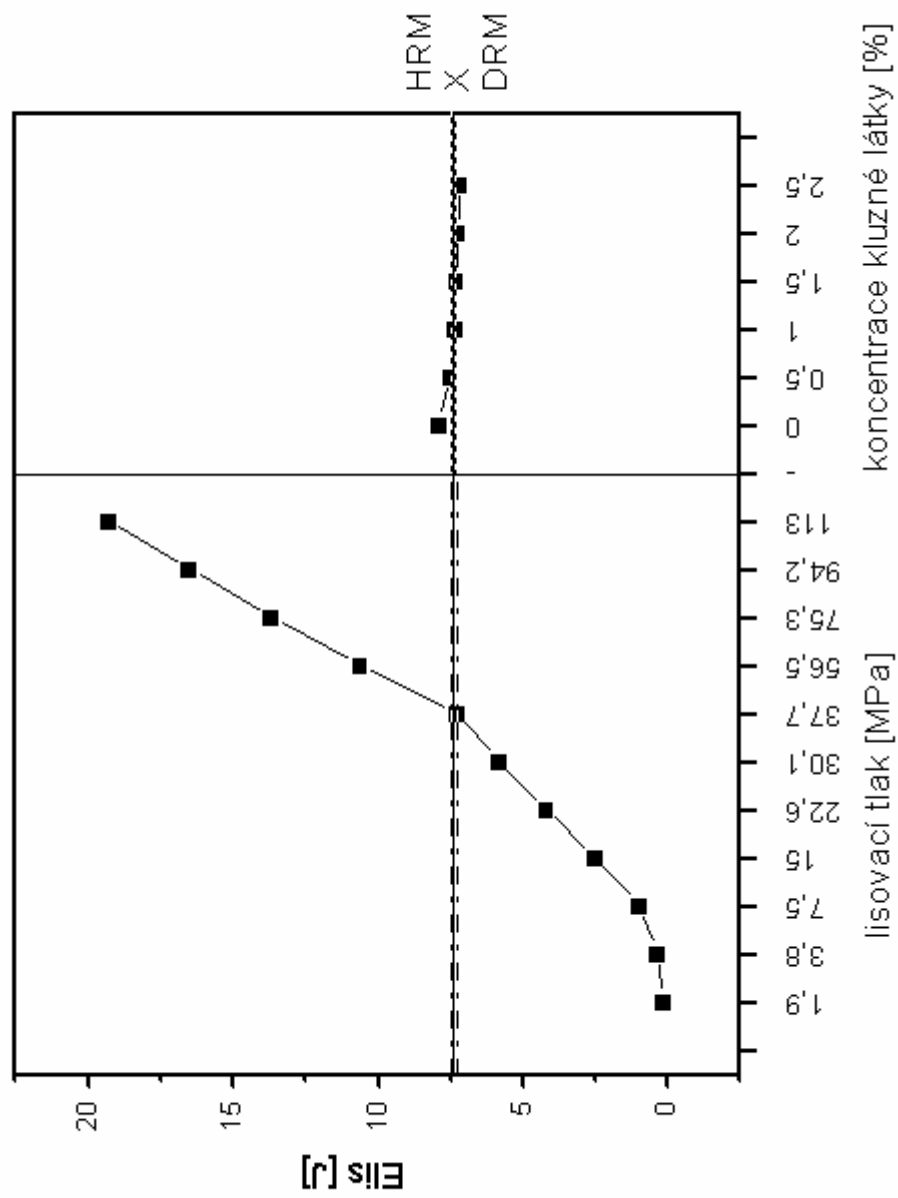
Graf 2: Závislost E2 na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



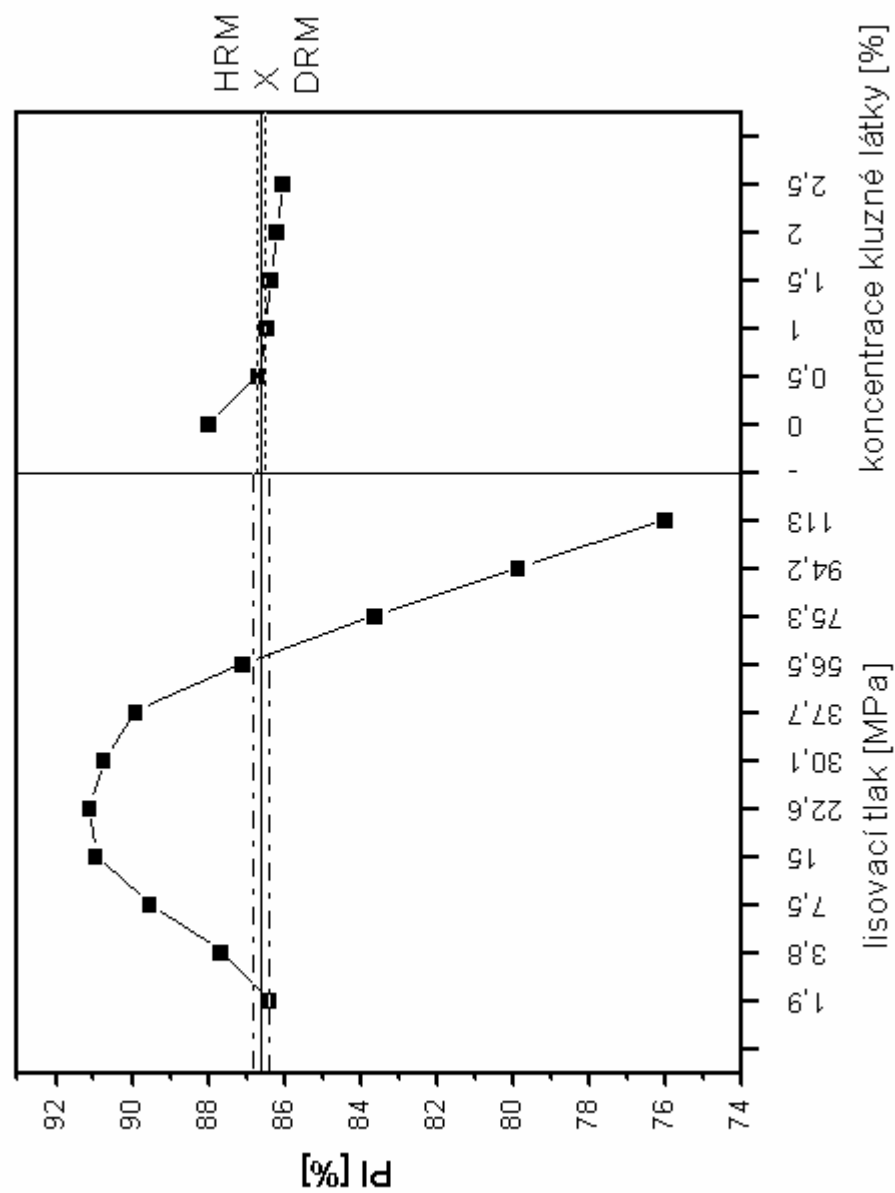
Graf 3: Závislost E3 na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



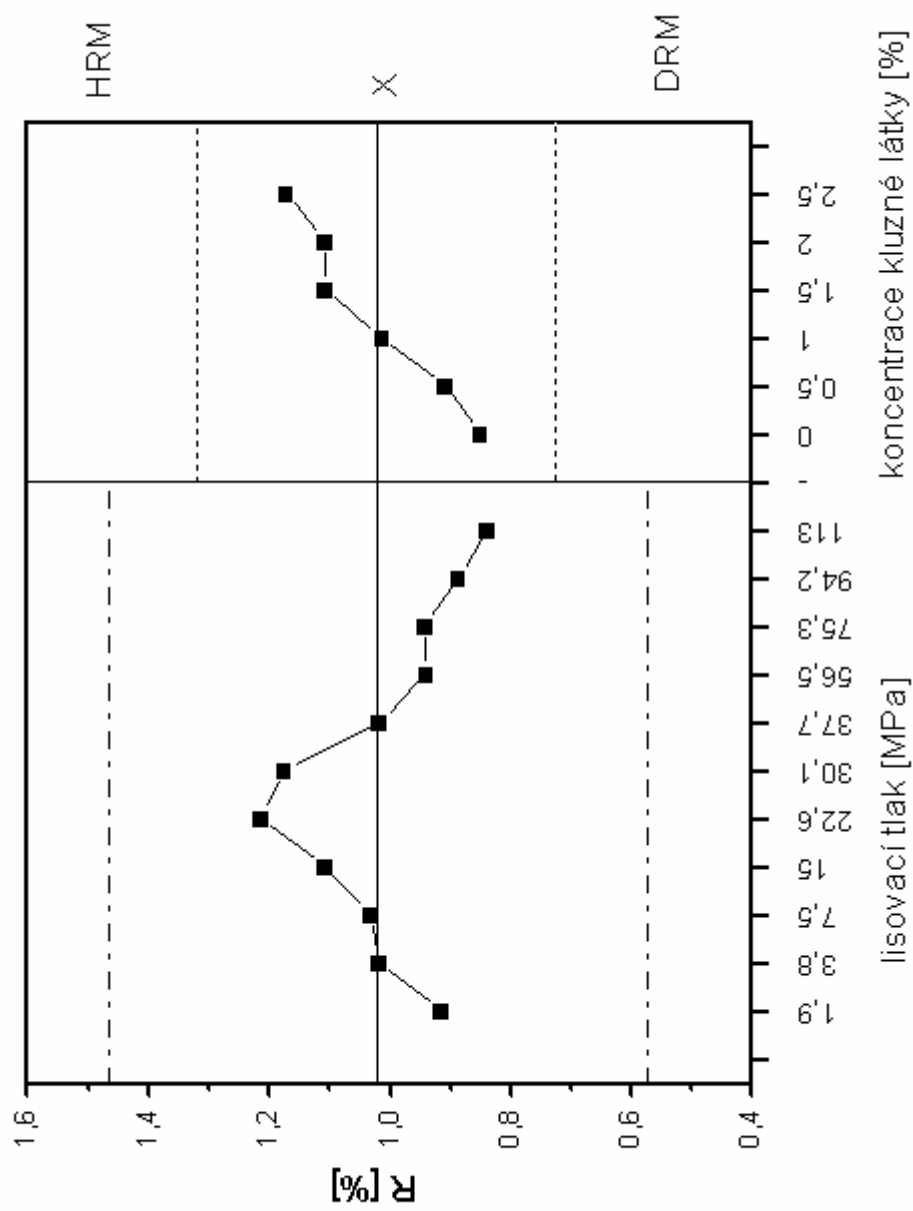
Graf 4: Závislost Elis na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



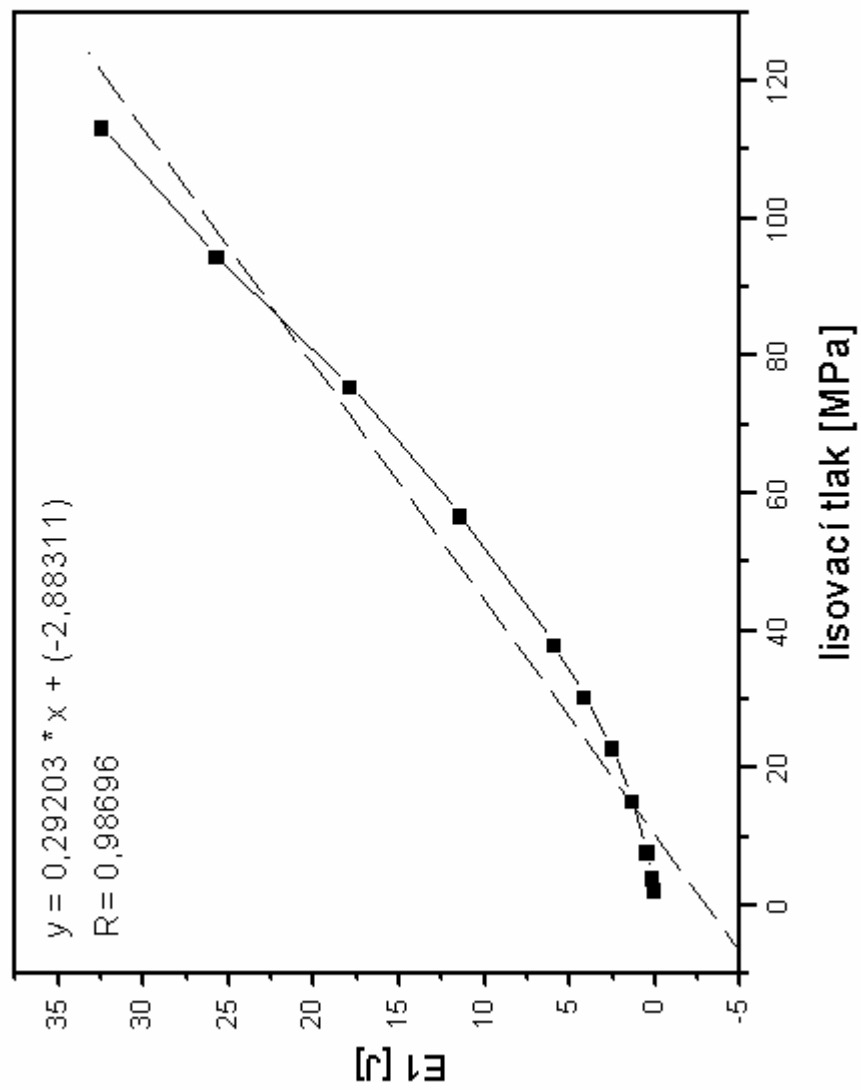
Graf 5: Závislost PI na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



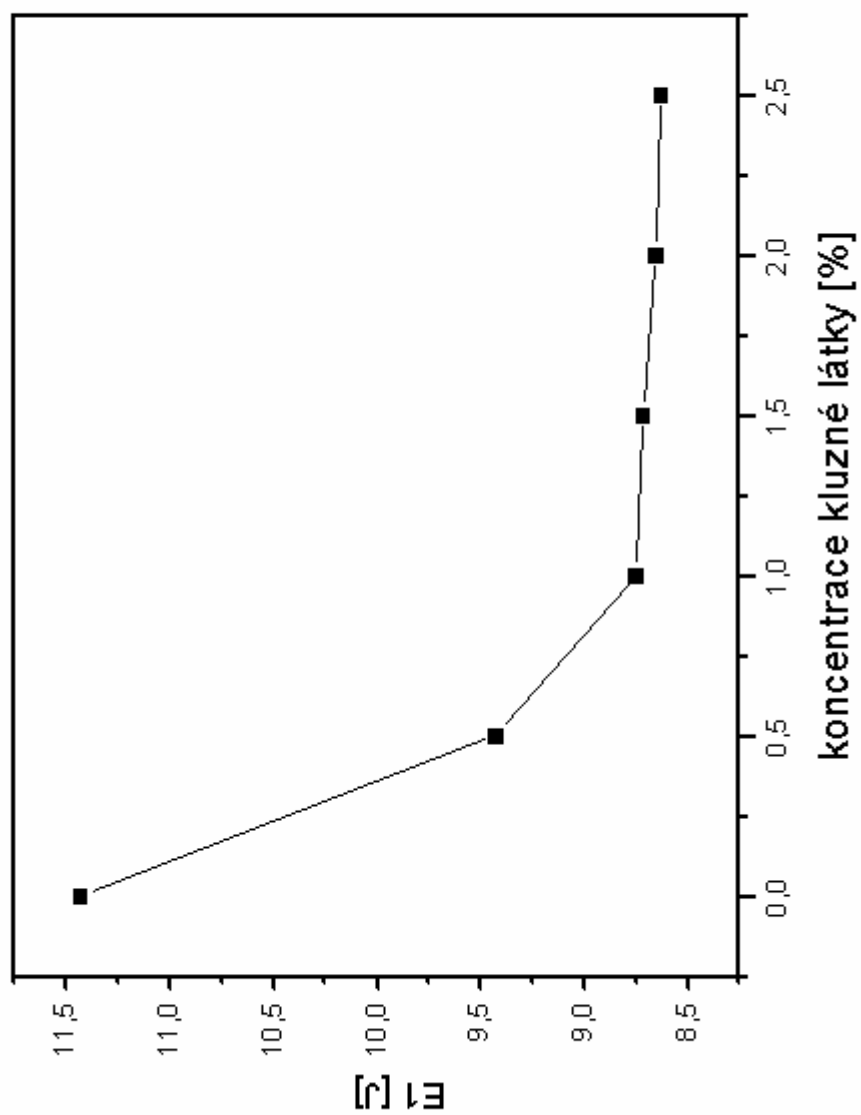
Graf 6: Závislost R na lisovacím tlaku a koncentraci kluzné látky



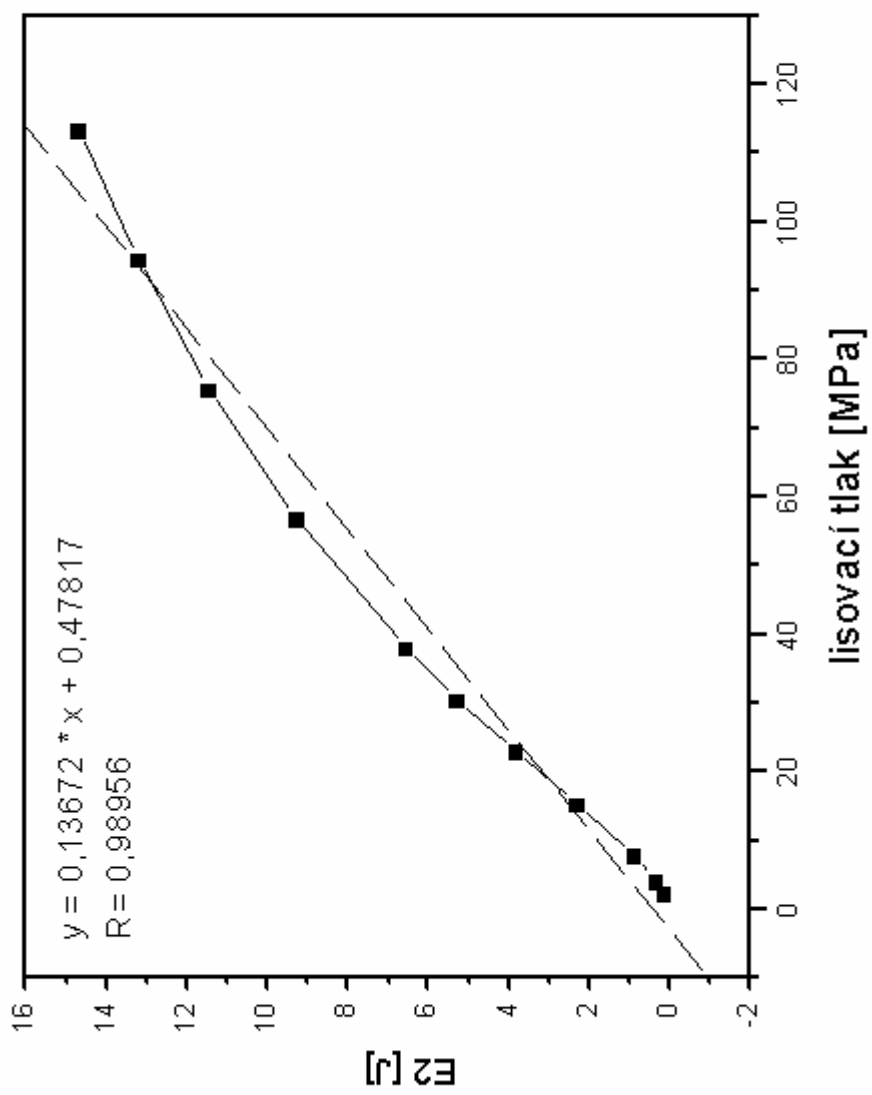
Graf 7: Závislosť E1 na lisovacom tlaku



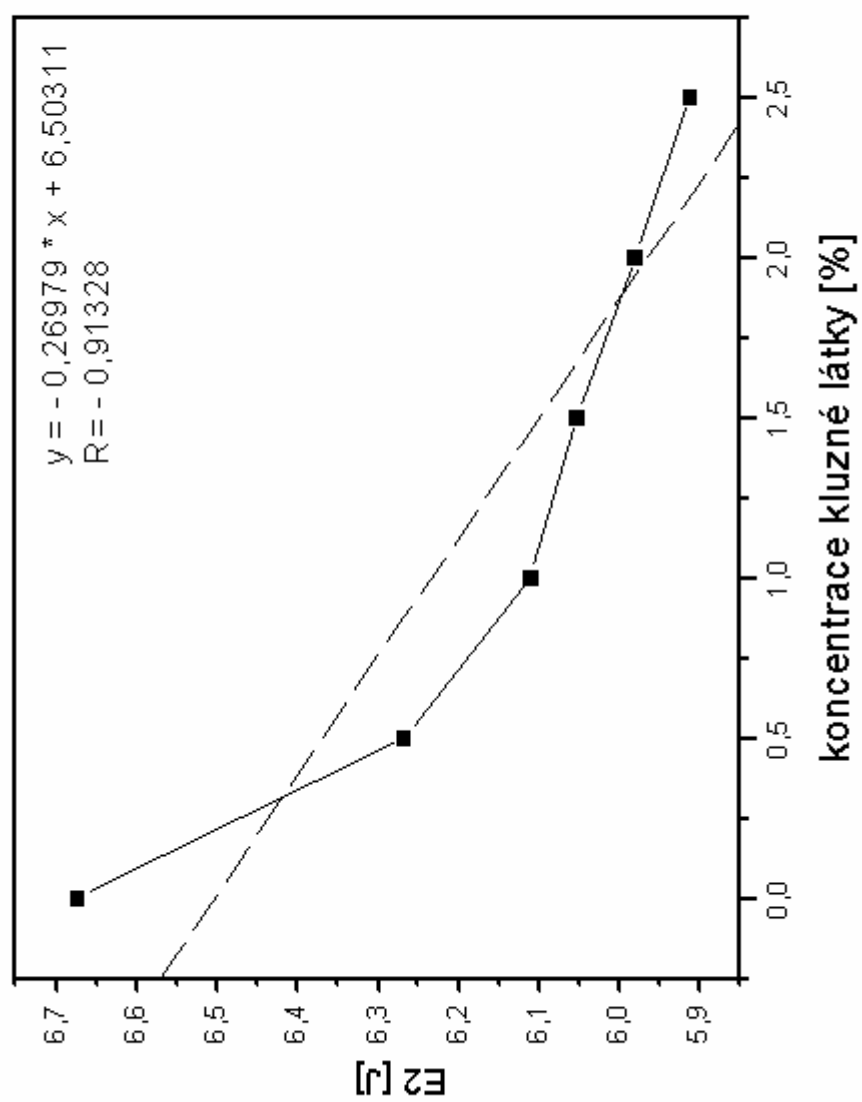
Graf 8: Závislost E1 na koncentraci kluzné látky



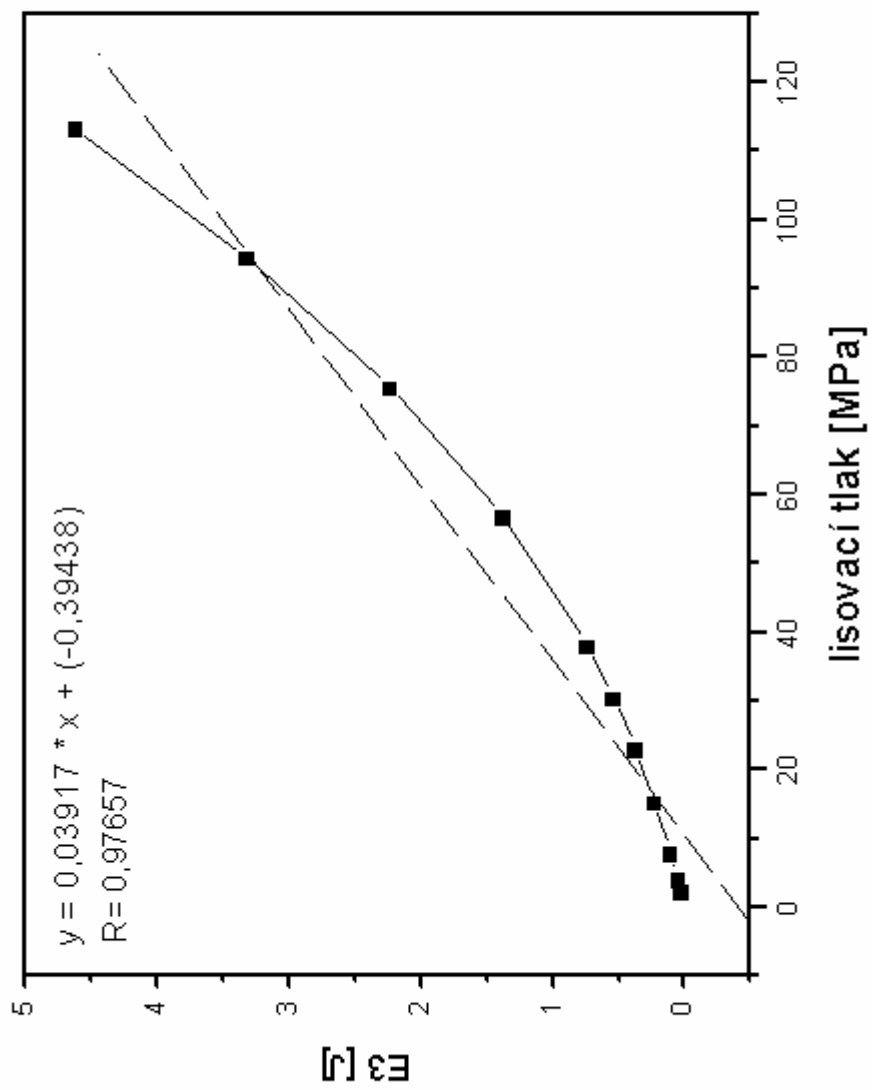
Graf 9: Závislost E2 na lisovacím tlaku



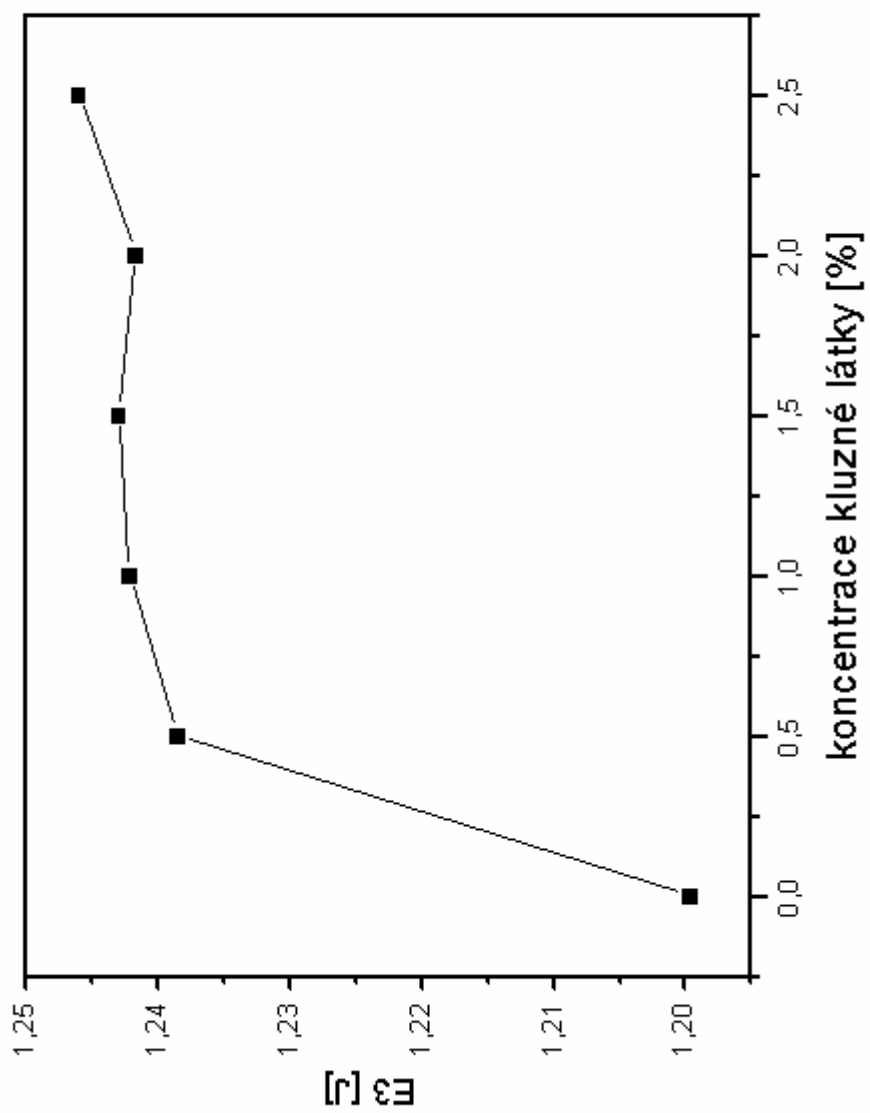
Graf 10: Závislost E2 na koncentraci kluzné látky



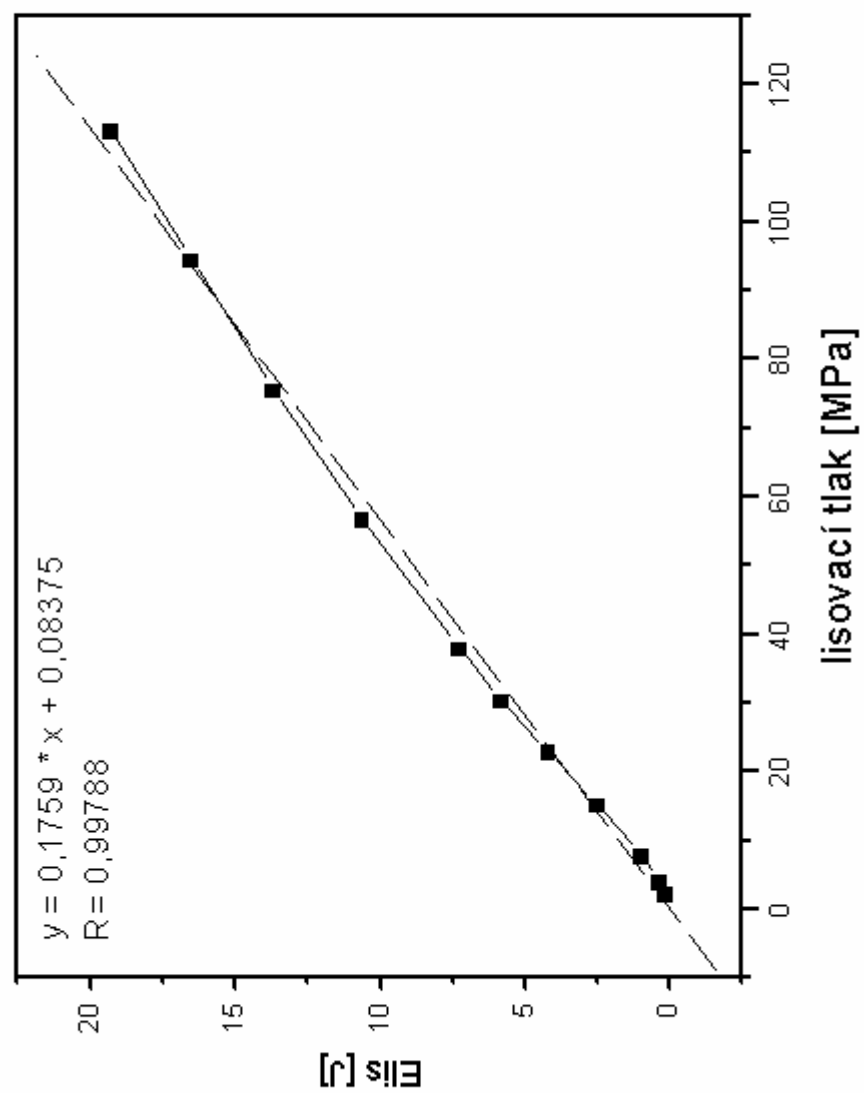
Graf 11: Závislost E3 na lisovacím tlaku



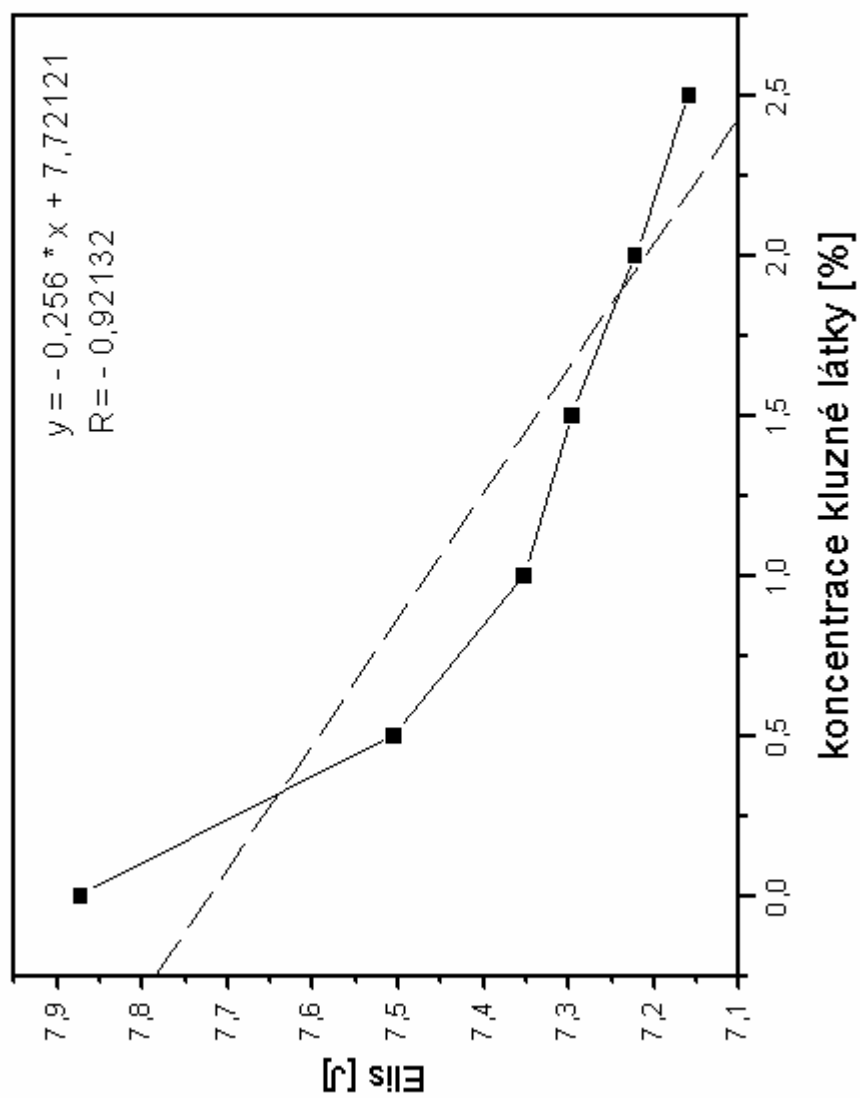
Graf 12: Závislost E3 na koncentraci kluzné látky



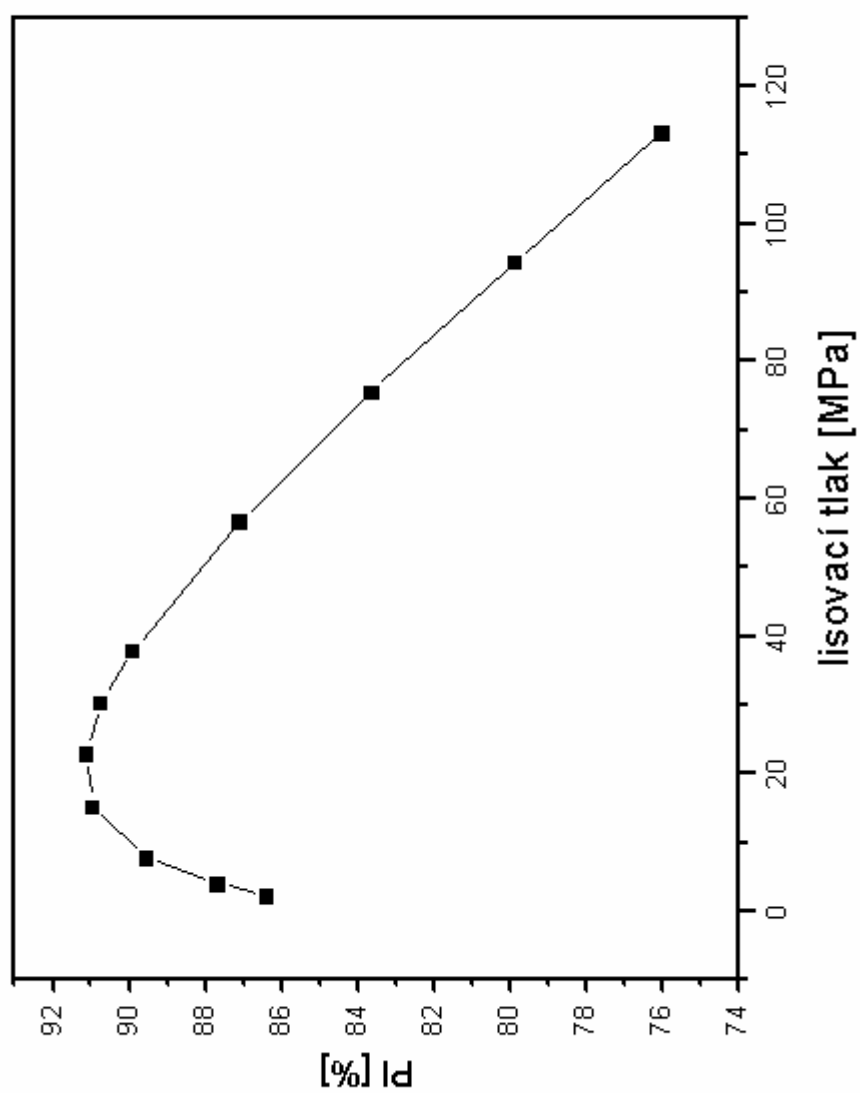
Graf 13: Závislost Elis na lisovacím tlaku



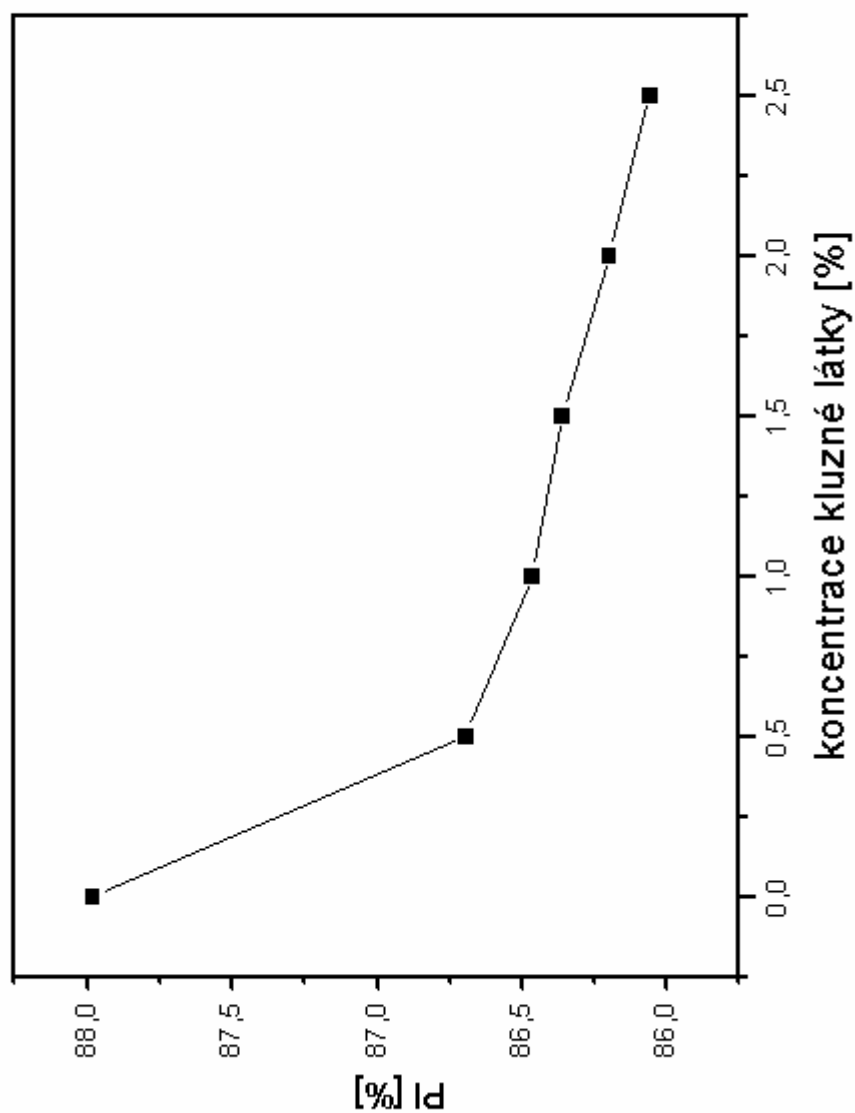
Graf 14: Závislost Elis na koncentraci kluzné látky



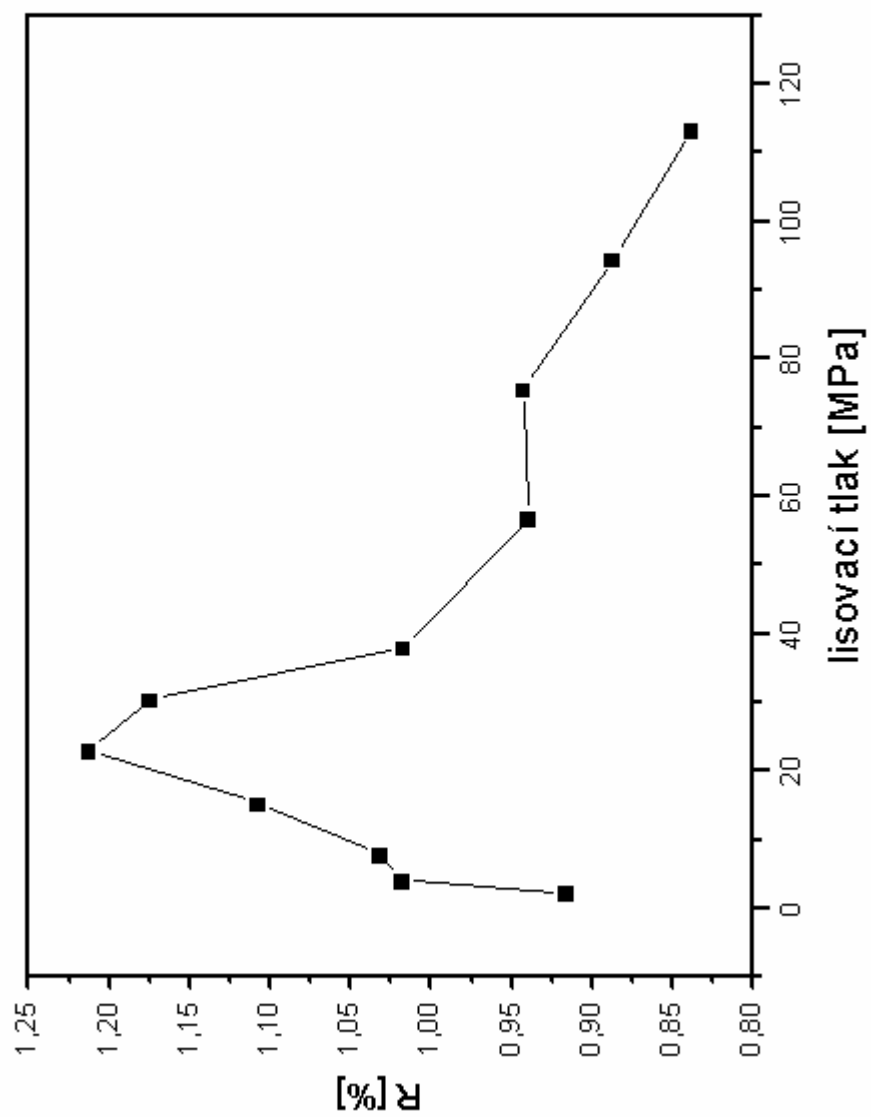
Graf 15: Závislost PI na lisovacím tlaku



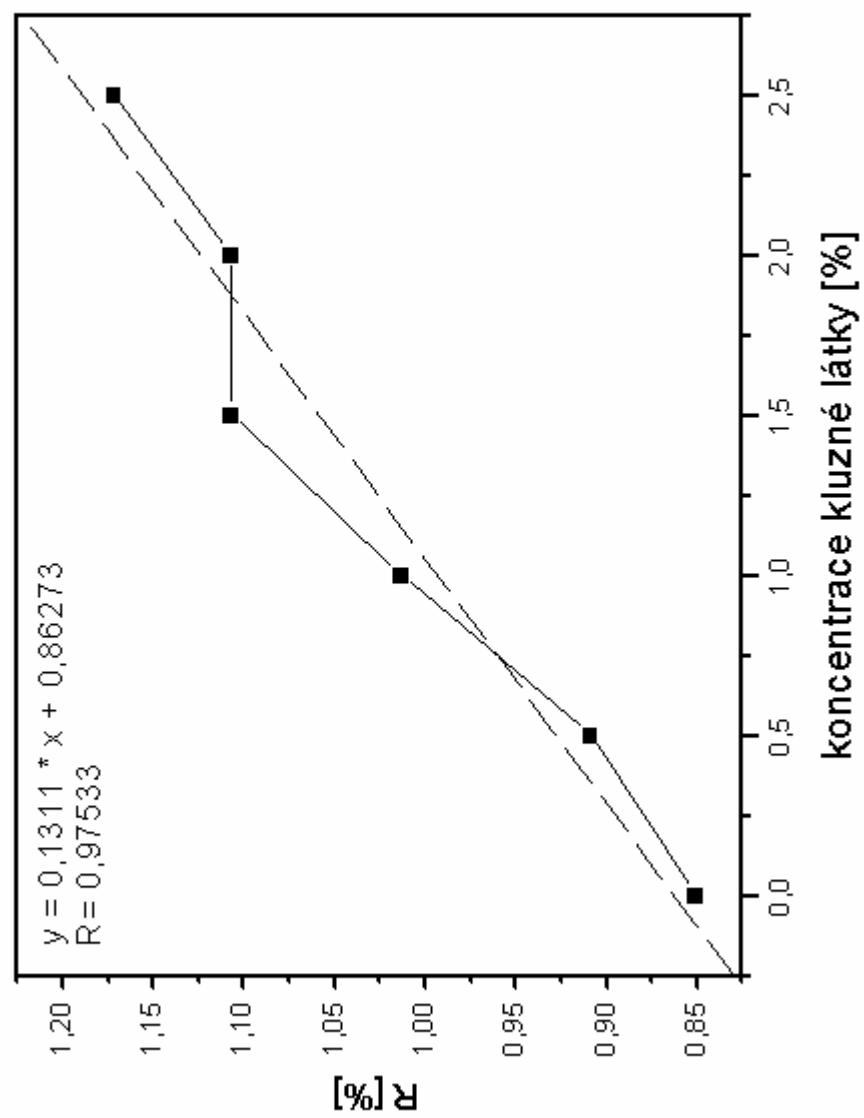
Graf 16: Závislost PI na koncentraci kluzné látky



Graf 17: Závislost R na lisovacím tlaku



Graf 18: Závislost R na koncentraci kluzné látky



5. Diskuze

5.1. Vliv lisovacích tlaků na energie lisování

V této práci se studoval vliv různých lisovacích tlaků na parametry E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} a Pl .

5.1.1. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E_1

Parametr E_1 vyjadřuje energii předlisování tabletoviny. Získané výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6. Závislost E_1 na lisovacím tlaku je znázorněna v grafech 1 a 7. Výsledky ukazují, že s růstem lisovacího tlaku se hodnota parametru E_1 zvyšuje. Nebyl zjištěn lineární vztah.

5.1.2. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E_2

Parametr E_2 vyjadřuje energii, která je akumulovaná v tabletě po vylisování. Získané výsledky jsou zaznamenány v tabulkách č. 1 – 6. Závislost parametru E_2 na lisovacím tlaku je znázorněna v grafech 2 a 9. Výsledky ukazují, že s rostoucím lisovacím tlakem se parametr E_2 statisticky významně zvyšuje, vlastní závislost není lineární.

5.1.3. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E_3

Parametr E_3 vyjadřuje energii, která se uvolní z tablety po dokončení lisovacího procesu v důsledku elastické deformace. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 3 a 11. Grafy ukazují, že s růstem lisovacího tlaku se parametr E_3 statisticky významně zvyšuje a že daná závislost nemá lineární průběh.

5.1.4. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování E_{lis}

Parametr E_{lis} je součet energií E_2 a E_3 , tedy energie, která zůstává po vylisování akumulovaná v tabletě (E_2), a energie, která se z tablety po dokončení lisovacího procesu uvolní (E_3). E_{lis} vyjadřuje energii, která se spotřebuje na vylisování tablety. V tabulkách č. 1 – 6 jsou uvedeny získané výsledky. Závislost E_{lis} na lisovacím tlaku ukazují grafy 4 a 13. Z výsledků vyplývá, že s růstem lisovacího tlaku se parametr E_{lis}

statisticky významně zvyšuje. Závislost E_{lis} na lisovacím tlaku je lineární, lze ji vyjádřit rovnicí $y = 0,1759 * x + 0,08375$. Korelační koeficient $R = 0,99788$.

5.1.5. Vliv lisovacích tlaků na energii lisování Pl

Parametr Pl vyjadřuje podíl energií lisování $E_2 / (E_2 + E_3) \times 100$ (%). Parametr Pl je tedy vyjádřen v procentech. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 5 a 15. S růstem lisovacího tlaku od 1,9 MPa do 22,6 MPa se parametr Pl zvyšuje. Při dalším vzrůstu lisovacího tlaku ke 113 MPa parametr Pl podstatně klesá. Do lisovacího tlaku 22,6 MPa se parametr E_2 zvětšuje oproti součtu E_2+E_3 a naopak při hodnotách lisovacího tlaku nad 22,6 MPa se parametr E_2 zmenšuje.

5.2. Vliv lisovacích tlaků na relaxaci tablety

Relaxace tablety vyjadřuje změnu objemu tablety po 24 hod. od vylisování tablety. Zjištěné výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 7 a v grafech 6 a 17. Relaxace tablety se s růstem lisovacího tlaku zvyšuje až do lisovacího tlaku 22,6 MPa, kdy dosahuje maxima. Při dalším růstu lisovacího tlaku dochází k poklesu hodnoty relaxace. Při lisování tablet nižšími tlaky vzniká v tabletách menší počet vodíkových vazeb než při lisování vyššími tlaky, tudíž tablety více relaxují.

5.3. Vliv koncentrace kluzné látky na energie lisování

V této práci byl sledován vliv koncentrace kluzné látky stearanu hořečnatého na parametry E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} a Pl.

5.3.1. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E_1

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 1 a 8. Zjistilo se, že s přidáváním kluzné látky stearanu hořečnatého se parametr E_1 významně snižuje. Při dalším vzrůstu koncentrace kluzné látky nad 1% se dál téměř nemění. Kluzná látka významně ovlivňuje fázi předlisování tabletoviny, tj. redukci vzduchu v tabletě.

5.3.2. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E_2

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 2 a 10. Parametr E_2 s růstem koncentrace kluzné látky v celém rozsahu statisticky významně klesá.

Lineární pokles je patrný v rozsahu 1 – 2,5 % koncentrace stearanu hořečnatého, vyjadřuje ho rovnice $y = -0,13344 *x + 6,24735$ při korelačním koeficientu $R = 0,9989$. Výsledky ukazují, že přídavek kluzné látky stearanu hořečnatého snižuje energii lisování E_2 , tedy energii, která je akumulovaná v tabletě po vylisování.

5.3.3. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E_3

Získané výsledky nalezneme v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 3 a 12. Parametr E_3 se s přidáním kluzné látky v rozsahu koncentrace 0 – 0,5 % významně zvyšuje, při dalším vzrůstu koncentrace kluzné látky se dále nemění.

5.3.4. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování E_{lis}

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 4 a 14. Parametr E_{lis} s růstem koncentrace kluzné látky klesá. Lineární pokles je patrný v rozsahu 1 – 2,5 % koncentrace stearanu hořečnatého, vyjadřuje ho rovnice $y = -0,13164 *x + 7,48764$ při korelačním koeficientu $R = -0,99872$.

5.3.5. Vliv koncentrace kluzné látky na energii lisování Pl

Výsledky jsou zaznamenány v tabulkách č. 1 – 6 a v grafech 5 a 16. V rozsahu koncentrace kluzné látky 0 – 0,5 % parametr Pl výrazně klesá.

Při dalším vzrůstu koncentrace kluzné látky došlo k mírnému lineárnímu poklesu parametru Pl . Lineární průběh je vyjádřen rovnicí $y = -0,30673 *x + 84,81391$ při korelačním koeficientu $R = -0,99349$.

5.4. Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci tablety

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 7 a v grafech 6 a 18. Relaxace tablety se zvětšuje s rostoucí koncentrací kluzné látky v rozsahu 0 – 2,5 %.

6. Závěr

6.1. Vliv lisovacích tlaků na energie lisování

Viskoelastické parametry E_1 , E_2 , E_3 , E_{lis} se s růstem lisovacího tlaku zvyšují. Pouze u závislosti parametru E_{lis} na lisovacím tlaku byl zjištěn lineární vztah. Parametr Pl se s růstem lisovacího tlaku zvyšuje. Při dosažení lisovacího tlaku 22,6 MPa dosahuje maxima, při dalším zvyšování lisovacího tlaku klesá. Tato změna parametru Pl je způsobena zvyšováním nebo snižováním parametru E_2 k parametru E_{lis} .

6.2. Vliv lisovacích tlaků na relaxaci tablety

Relaxace tablety se v rozsahu lisovacího tlaku 1,9 – 22,6 MPa zvětšuje. Při dalším růstu lisovacího tlaku hodnota relaxace tablety klesá. Příčinou je množství vodíkových vazeb, které vznikají během lisovacího procesu.

6.3. Vliv koncentrace kluzné látky na energie lisování

Měřením se zjistilo, že parametry E_1 , E_2 , E_{lis} a Pl se snižují s rostoucí koncentrací kluzné látky. Parametr E_3 se s rostoucí koncentrací kluzné látky v rozsahu 0 – 0,5 % významně zvyšuje, dále se pak nemění.

6.4. Vliv koncentrace kluzné látky na relaxaci tablety

V celém rozsahu koncentrace kluzné látky 0 – 2,5 % se relaxace tablety zvyšuje.

7. Literatura

- (1) Rowe, R. C., Shesley, P.J., Owen, S. C.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5. vydání. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmaceutical Association, 2006, s. 132 – 135.
- (2) Komárek, P., Rabišková, M. et al.: Technologie léků. 3. vydání. Praha: Galén, 2006, s. 135 - 136.
- (3) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR.: Český lékopis 2009. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 1647.
- (4) Rowe, R. C., Shesley, P. J., Owen, S. C.: Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5. vydání. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmaceutical Association, 2006, s. 430 – 432.
- (5) Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR.: Český lékopis 2009. 1. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s., 2009, s. 2524.
- (6) 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, vol. 177, s. 183 – 200.
- (7) Antikainen, O., Yliruusi, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. International Journal of Pharmaceutics, 2003, vol. 252, s. 253 – 261.
- (8) Tchoreloff, P., Busignies, V., Leclerc, B., Porion, P., Evesque, P., Couarraze, G.: Compaction behaviour and new predictive approach to the compressibility of binary mixtures of pharmaceutical excipients. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2006, vol. 64, s. 66 – 74.

- (9) Melia, C. D., Hardy, I. J., Cook, W. G.: Compression and compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, vol. 311, s. 26 - 32.
- (10) Rubinstein, M. H. et al.: The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, vol. 120, s. 13 - 20.
- (11) Patel, S., Kaushal, A. M., Bansal, A. K.: Lubrication Potential of Magnesium Stearate Studied on Instrumented Rotary Tablet Press. *AAPS PharmSciTech*, 2007, vol. 8 (4), article 89, s. E1 – E8.
- (12) Velasco, V. et al.: Force-displacement parameters of maltodextrins after the addition of lubricants. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, vol. 152, s. 111 – 120.
- (13) Upadrashta, S. M. et al.: Compressibility and compactibility properties of ethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, vol. 112, s. 173 – 179.
- (14) Kolter, K., Flick, D.: Structure and Dry Binding Activity of Different Polymers, Including Kollidon[®] VA 64. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2000, vol. 26, s. 1159 – 1165.
- (15) Leroux, J.-C. et al.: Influence of Physical Parameters and Lubricants on the Compaction Properties of Granulated and Non-granulated Cross-linked High Amylose Starch. *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, vol. 50 (9), s. 1155 – 1162.
- (16) Ford, J. L. et al.: Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thin plate-like crystals of paracetamol. *International Journal of Pharmaceutics*, 1999, vol. 187, s. 77 – 89.
- (17) Hoag, S. W., Altaf, S. A.: Deformation of the Stokes B2 Rotary Tablet Press: Quantitation and Influence on Tablet Compaction. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1995, vol. 84, s. 337 – 343.

- (18) DeCrosta, M. T. et al.: Thermodynamic analysis of compact formation; compaction, unloading, and ejection I. Design and development of a compaction calorimeter and mechanical and thermal energy determinations of powder compaction. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, vol. 198, s. 113 – 134.
- (19) DeCrosta, M. T. et al.: Thermodynamic analysis of compact formation; compaction, unloading, and ejection II. Mechanical energy (work) and thermal energy (heat) determinations of compact unloading and ejection. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, vol. 213, s. 45 – 62.
- (20) Wurster, D. E. et al.: Calorimetric analysis of powder compression: I. Design and development of a compression calorimeter. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, vol. 116, s. 179 – 189.
- (21) Instruction manual For materials testing machina T1-FR050 TH. A1K, Zwick GmbH & Co. Ulm. 2002
- (22) Ott, E.R.: *Process Quality Control*. 1. vydání. USA: Mc Graw-Hill Book Company, 1975, s. 379.