

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Ověření nové metody na hodnocení stresové relaxace tablet
Validation of a new method for the evaluation of stress relaxation of
tablets

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

Hradec Králové, 2013

Pavčina Černá

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

Pavčina Černá

Děkuji za vedení, odborné rady a vždy přítomnou pomoc při psaní této diplomové práce mému školiteli - Doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc.

Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Pavlovi Ondrejčkovi a Mgr. Petře Svačinové za odborné rady, pomoc a ochotu při vyhodnocování výsledků z měření. Velký dík mimo jiné patří i mé rodině a přátelovi za jejich trpělivost a podporu.

Obsah:

1	Zadání diplomové práce	6
2	ABSTRAKT	7
3	ABSTRACT.....	8
4	Teoretická část	9
5	Úvod.....	10
6	Charakterizace mikrokrystalické celulosy.....	11
6.1.1	Obecná charakteristika.....	11
6.1.2	Vlastnosti.....	11
6.1.3	Využití MCC	12
7	Viskoelastické vlastnosti materiálů.....	12
8	Význam lisovatelnosti prášku	12
9	Lisování a jeho průběh	13
10	Elastická relaxace.....	14
10.1	Výpočet elasticity z relaxace tablet po vylisování	15
10.1.1	Výpočet elastické relaxace z výšky tablety.....	15
10.1.2	Výpočet elastické relaxace z průměru tablety.....	16
10.1.3	Výpočet elastické relaxace z objemu tablety	17
10.1.4	Výpočet elastické relaxace z porozity tablety	17
10.2	Faktory ovlivňující elastickou relaxaci	17
10.2.1	Vliv času na elastickou relaxaci	17
10.2.2	Vliv stupně zhutnění tabletoviny na elastickou relaxaci.....	18
10.2.3	Vliv vody obsažené v krystalické mřížce na elastickou relaxaci	19
10.2.4	Vliv metody přípravy na elastickou relaxaci.....	20
10.2.5	Vliv velikosti a tvaru částic na elastickou relaxaci.....	20
10.2.6	Vliv lisovací síly a rychlosti lisování na elastickou relaxaci	22

10.2.7	Vliv složení tablet na elastickou relaxaci.....	24
11	Experimentální část.....	30
11.1	Použité suroviny.....	31
11.2	Použité přístroje a zařízení.....	31
11.3	Postup práce.....	31
11.3.1	Příprava tablet.....	31
11.3.2	Výpočet parametrů stresové relaxace	31
11.3.3	Použitá statistická metoda.....	32
12	Tabulky a grafy	33
12.1	Vysvětlivky k tabulkám a grafům	33
12.2	Tabulky.....	34
12.3	Grafy.....	43
13	Diskuse	50
14	Shrnutí a závěr práce	52
15	Literatura	53

1 Zadání diplomové práce

Na katedře farmaceutické technologie se dlouhodobě rozvíjí problematika lisování tablet a mimo jiné se věnují plasticitě a elasticitě materiálu. Rozpracovává se problematika rovnic lisování testu stresové relaxace a kinetiky drcení tablet.

V této práci se pozornost soustřeďuje na test stresové relaxace. Doposud byla studována pouze jedna prodleva. V této práci se pozornost soustředila na studium stresové relaxace po odlehčení tablety. Hodnotily se parametry A_2 , T_2 a P_2 . Byl sledován vztah mezi parametry P_2 a lisovací silou odlehčení.

2 ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Název diplomové práce: Ověření nové metody na hodnocení stresové relaxace tablet

Klíčová slova: tablety, test stress relaxation, elastická a plastická deformace

V teoretické části se tato práce zabývá problematikou elastické relaxace tablet. Jsou popsány různé metody použitelné při hodnocení elastického zotavení tablet. Práce se soustřeďuje na faktory ovlivňující elastickou relaxaci tablety.

Experimentální část je orientována spíše na test stresové relaxace. Do této doby byla studována pouze jedna prodleva. V této práci se pozornost soustředila na studium stresové relaxace po odlehčení tablety. Hodnotily se parametry A_2 , T_2 a P_2 . Byl sledován vztah mezi parametry P_2 a lisovací silou odlehčení. K experimentům byla použita mikrokrytalická celulóza Avicel PH 102 (MCC). Tablety byly lisovány v lisovacím přípravku v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50. Pro stanovení testu stresové relaxace byly tablety lisovány s první prodlevou 180 s. Druhá prodleva činila vždy 60 s, ale byla měřena až od určitého poklesu lisovacího tlaku (7 kN, 6 kN, 5 kN, 4 kN, 3 kN, 2 kN, 1 kN a 0,1 kN). Pro hodnocení testu stresové relaxace byla použita jednoparametrická rovnice. Z výsledků práce vyplynuly následující závěry. Při odlehčení (při poklesu lisovací síly) se ztráta elastické energie A_2 zvyšuje, rychlost daného procesu se zrychluje, a pokles plasticity se prohlubuje. Mezi parametrem P_2 a lisovací silou odlehčení byl zjištěn lineární vztah.

3 ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical technology

Supervisor: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Title of Dissertation: Validation of a new method for the evaluation of stress relaxation of tablets

Keywords: tablets, stress relaxation test, elastic and plastic deformation

The theoretical part of this thesis deals with the elastic relaxation of tablets. It describes various methods used in the evaluation of elastic recovery of tablets. The present work explores the factors affecting the elastic relaxation of tablets.

The experimental part is focused on the stress relaxation test. Until present only one delay was studied. This work studies the stress relaxation after relieving tablet. The parameters A_2 , T_2 and P_2 were reviewed. The relationship between the parameters P_2 and compression force relief were studied. For experiments microcrystalline cellulose Avicel PH 102 (MCC) was used. Tablets were compressed in a device used for testing the strength of the material in pressure and tension T1-FRO 50. For the determination of the stress relaxation test, the tablets were compressed with 180 sec first delay. The second delay was always 60 sec but it was measured from certain decrease of pressure (7 kN, 6 kN, 5 kN, 4 kN, 3 kN, 2 kN, 1 kN and 0.1 kN). To evaluate the stress relaxation test one-parameter equation was used. The following conclusions were made. The loss of elastic energy A_2 increases with the decrease of compression force and the process accelerates and the loss of plasticity increases. Between parameters P_2 and compression force strain linear relationship was found.

4 Teoretická část

5 Úvod

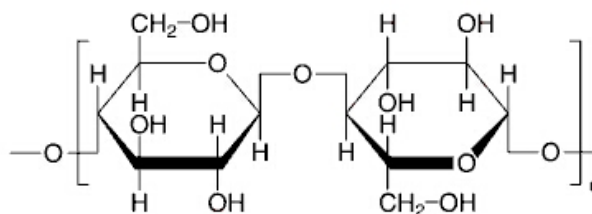
Mikrokrystalická celulóza je jedna z nejčastěji používaných pomocných látek při tvorbě tablet. Využívají se především její viskoelastické vlastnosti, které dávají možnost vzniku tablet dostatečně odolných proti mechanickému namáhání a zároveň rychle se rozpadajících při podání pacientovi. Při přímém lisování se u mikrokrystalické celulózy výborně uplatňuje její velká schopnost zhušťování daná rovnováhou mezi vysokou plasticitou resp. viscoelasticitou a malou křehkostí za vzniku pevných výlisků.¹

Viskoelastické vlastnosti materiálu se mohou hodnotit pomocí testu stresové relaxace. Tento test nám do jisté míry říká, jak se chová tabletovina při procesu lisování. V této práci se věnuji právě tomuto testu stresové relaxace a zaměřuji pozornost na fázi po odlehčení tablety.

6 Charakterizace mikrokrystalické celulosy

6.1.1 Obecná charakteristika

Mikrokrystalická celulosa je čištěná, částečně depolymerovaná celulosa připravená působením minerálních kyselin na alfa-celulosu získanou jako buničina z vláknitého materiálu.² Vzorec mikrokrystalické celulosy přibližující její strukturu je zobrazen na obrázku 1. Počet opakování stavební jednotky je ≈ 220 . Molární hmotnost mikrokrystalické celulosy je cca 370 [g/mol].³



Obr. 1. Vzorec mikrokrystalické celulosy.

6.1.2 Vlastnosti

Mikrokrystalická celulosa je látka vyskytující se jako bílý, krystalický prášek, bez chuti a zápachu, složený z porézních částí. Je považována za relativně netoxický a nedráždivý materiál; pouze při požití většího množství se může projevit projímavým efektem; při inhalaci nebo parenterálním podání může docházet k tvorbě granulomů.

Mikrokrystalická celulosa je prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel; špatně rozpustná v 5 % roztoku hydroxidu sodného. Protože se jedná o stabilní hygroskopickou látku, měla by být skladována v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Není kompatibilní se silně oxidujícími činidly.

Prvně se objevila na trhu v roce 1964 pod obchodní značkou AVICEL[®] PH od FMC Corporation (Philadelphia, PA). Od roku 1992 je AVICEL[®] PH dostupný na trhu v sedmi variantách.⁴ Komerčně dostupné varianty MCC jsou charakteristické rozdílnými velikostmi částic i obsaženou vlhkostí, což způsobuje její rozdílné vlastnosti i možnosti jejího uplatnění. Obsah vlhkosti se pohybuje v rozmezí 1,5 – 6,0 %; velikost částic se pohybuje v rozmezí 20 – 180 μm .⁵

6.1.3 Využití MCC

Mikrokrystalická celulóza má širokou škálu možností svého zužitkování. Je široce používána jak ve farmaceutickém, v potravinářském i kosmetickém průmyslu. Při výrobě tablet se využívají mimo jiné i její lubrikační a desintegrační vlastnosti. Dále se používá jako adsorbent, stabilizátor suspenzí, plnivo, pojivo nebo rozvolňovalo tablet.⁵

V potravě může figurovat jako plnidlo nízkenergetických potravin; pro člověka je však nestravitelná. Dále je využívána jako nosič olejů a aromatických látek, emulgátor, zahušťovadlo nebo náplň do žvýkaček.⁶

7 Viskoelastické vlastnosti materiálů

Obecně se materiály dělí na plastické, elastické a viscoelastické. Plasticita se projevuje jako trvalá změna tvaru a objemu tělesa jako konečný stav po působení síly. Ideálně plastické materiály po ukončení působení síly nemění svůj tvar, zatímco ideálně elastické materiály se vrátí do svého původního stavu.

Plniva pro výrobu tablet mají být viscoelastickými materiály. Při lisování mají vykazovat jak elastické, tak i plastické chování. Plastické vlastnosti plniv mohou za tvorbu vazeb mezi částicemi a molekulami plniv, a tím kladně ovlivňují pevnost tablet. Elastické vlastnosti se uplatňují při odlehčení tablety po jejím vylisování tvorbou optimální struktury pórů nutných pro rozpad tablet.⁷

8 Význam lisovatelnosti prášku

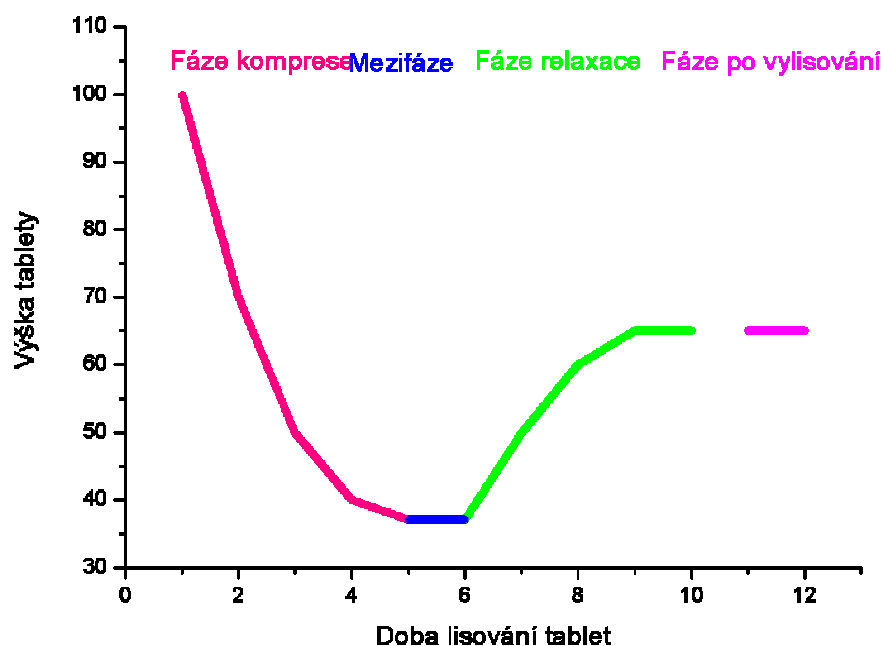
Schopnost práškové směsi vytvořit pevné a fyzikálně stabilní výlisky závisí na její adhezní charakteristice a rovnováze mezi plastickou deformací a elastické relaxací při mechanickém namáhání. Plastická deformace se týká schopnosti práškové směsi se permanentně deformovat za působení tlaku. Na druhou stranu, elastická relaxace představuje procentuální vyjádření expanze výlisku z jeho nejvíce stlačeného stavu.

Při působení kompresní síly si mohou částice prášku udržet svoji velikost, pouze změni svůj tvar nebo se roztříští na několik menších částic. Takovéto chování materiálu může ovlivňovat tvorbu vazeb mezi jinými komponentami prášku, a dále mít vliv na adhezi práškové směsi.

Práškové směsi, které vykazují vysokou elastickou relaxaci anebo netvoří dostatečné množství adhezivních vazeb, mají tendenci vytvářet fyzikálně nestabilní výlisky. U takovýchto výlisků se poté může projevit daná fyzikální nestabilita ve formě laminace či víčkování tablet.⁸ Mechanická celistvost tablety je značně závislá na schopnosti tablety odolávat fyzikálním prostorovým změnám vyplývajících z elastické relaxace, v důsledku čehož se uvolňuje napětí vzniklé v průběhu formování tablet.⁹

9 Lisování a jeho průběh

Základním procesem výroby tablet je tvarování lisováním, při němž se využívá schopnosti volně nasypaných částic práškovitých látek se zhušťovat za působení tlaku do pevného výlisku určitého tvaru. Při samotném lisování se tableta teoreticky nachází ve čtyřech stádiích. První stádium začíná volným nasypáním tabletoviny do matrice. Poté následuje stádium zhutnění, kdy se částice tuhé látky za působení lisovací síly lépe prostorově uspořádávají, vyplňují se interpartikulární prostory mezi sebou a snižuje se vzdálenost mezi nimi. Po vyplnění interpartikulárních prostor už částice nemohou dále ustupovat působící síle a začínají se elasticky deformovat (stádium elastické deformace), získávají potenciální energii, až do dosažení určité hodnoty napětí – tzv. hranice elasticity. Přerušení působení síly má za následek návrat částic do svého původního tvaru. Stádium plastické deformace nastává po přesažení hranice elasticity a je charakterizováno trvalou změnou tvaru tablety. Plastická deformace je často doprovázena i drcením částic a vznikem nových mezipovrchů.¹⁰ Na konci lisování po snížení lisovacího napětí dochází v tabletě k elastickému zotavení elasticky deformovaných částic. Základní průběh dějů při lisování tablety je znázorněn v následujícím obrázku.



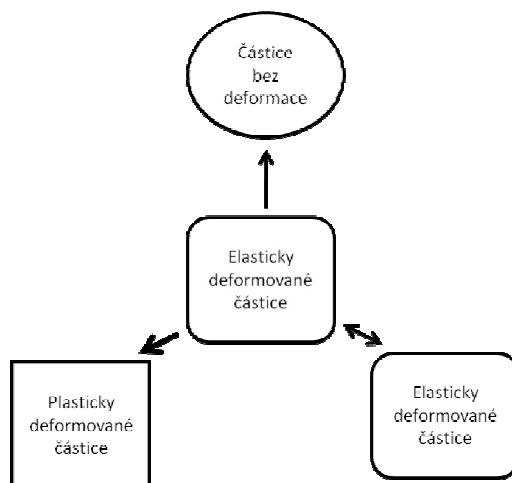
Obr. 2. Fáze lisovacího procesu¹¹

10 Elastická relaxace

Jednoduše lze elastickou relaxaci (ER) definovat jako procentuální nárůst tloušťky, průměru, objemu nebo porozity tablety při uvolnění tlaku.¹²

Při lisování tablety musí být dodáno určité množství energie, které je nezbytné pro vylisování tablety určitého tvaru a vlastností. Tato celková energie odpovídá součtu plastické a elastické energie.

Test elastické relaxace hodnotí změnu rozměrů tablety po odlehčení. Elasticky deformované částičky se snaží získat svůj původní tvar a objem, mají snahu se roztahovat a zaujmout volná místa v tabletě.⁷ O tomto jevu pojednává teorie vzájemného působení částic. Existují tři různé možnosti vzájemného ovlivňování mezi částicemi. Částice elasticky deformované mohou působit na částice nedeformované, dále na částice plasticky deformované, ale i mohou působit mezi sebou navzájem.¹¹



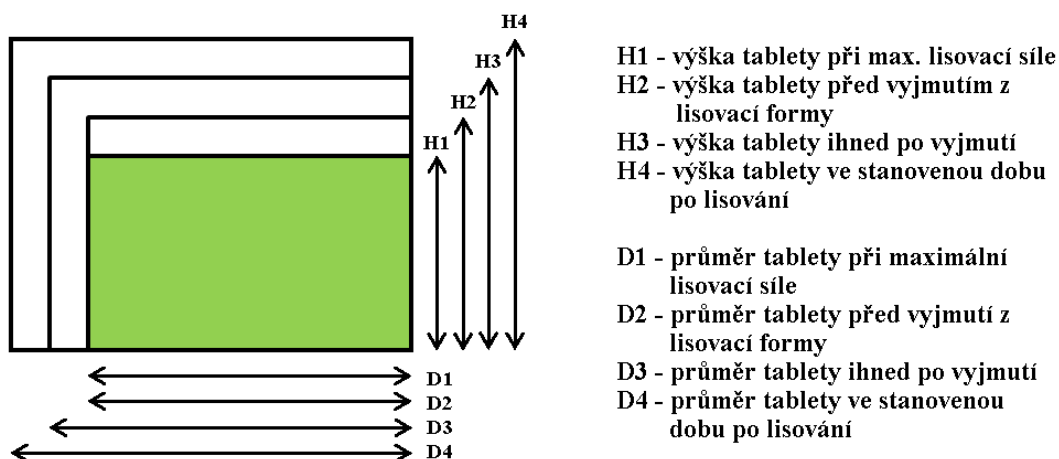
Obr. 3. Teorie vzájemného působení částic.

10.1 Výpočet elasticity z relaxace tablet po vylisování

Při výpočtu elasticity tabletoviny se vychází z velikostních změn výšky nebo průměru tablety po vylisování. Ve většině studií, zabývajících se mimo jiné i elastickou relaxací, je většinou upřednostňována varianta posuzování relaxace tablety na základě hodnocení změny její výšky. Mnohem méně prací se zabývá posuzování relaxace vylisované tablety v průměru. Ideálem by však bylo porovnávání a hodnocení změny objemu. Některé práce hodnotí elastickou relaxaci s ohledem na změnu porozity tablety při relaxaci.

10.1.1 Výpočet elastické relaxace z výšky tablety

Při hodnocení změny výšky tablety existuje hned několik možností, při kterých můžeme měřit velikost tablety. První variantou je hodnocení výšky tablety při maximální lisovací síle, další variantou je hodnocení výšky tablety před vyjmutím z matrice, dále ihned po vyjmutí tablety z matrice. Poslední možností je hodnocení výšky tablety ve stanovenou dobu po vylisování.¹¹ Pro lepší znázornění uvádím následující obrázek.



Obr. 4. Grafické znázornění relaxace tablety.¹¹

Obecně se elastická relaxace tablety hodnotí dle následujícího vzorce:

$$ER = \frac{H_y - H_x}{H_x} * 100 [\%] \quad (1)$$

kde H_x je výška tablety na počátku měření [mm], H_y je výška tablety na konci měření [mm].¹¹

10.1.2 Výpočet elastické relaxace z průměru tablety

Analogicky jako v případě výpočtu z výšky by se postupovalo v případě výpočtu elastické relaxace z hodnocení délky

$$ER = \frac{D_y - D_x}{D_x} * 100 [\%] \quad (2)$$

kde D_x je průměr tablety na počátku měření [mm], D_y je průměr tablety na konci měření [mm]. Za počátek měření nejčastěji považujeme rozměry tablety při maximálním lisovacím tlaku, ale může za něj být považována i hodnota rozměru tablety po snížení lisovacího tlaku a hodnota rozměru tablety po okamžitém vyjmutí z matrice. Za konec měření se mohou považovat všechny možnosti vyjma první.

10.1.3 Výpočet elastické relaxace z objemu tablety

Výpočet elastické relaxace tablety hodnocený ze změny objemu je z hlediska výpovědní hodnoty nejkompexnější. Dává nám informaci jak o změnách výšky tak i délky.¹³

$$ER = \frac{D_y^2 * H_y - D_x^2 * H_x}{D_x^2 * H_x} * 100 [\%] \quad (3)$$

Kde D_y , H_y jsou průměr a výška tablety po celkové relaxaci [mm]; D_x , H_x jsou průměr a výška tablety při maximálním lisovacím tlaku [mm].

10.1.4 Výpočet elastické relaxace z porozity tablety

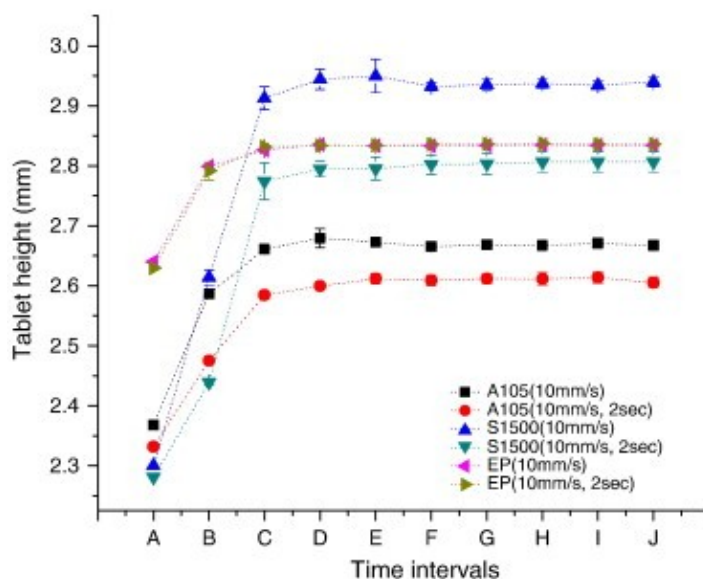
Jak již bylo napsáno výše, relaxace tablet se často kvantifikuje jako nárůst objemu nebo výšky tablety. Tato expanze je především výsledkem dvou různých fenoménů. Na jedné straně zhutnění vždy vede k určité míře komprese materiálu, vyjádřené jako vzrůst pravé hustoty (ρ), která je plně reverzibilní. Na druhé straně je vytvořena elastická energie, která je zodpovědná za nárůst porozity výlisku při relaxaci.¹⁴ Nárůst porozity tedy nastává v průběhu a po uvolnění napětí z tablety.¹⁵ Změna porozity ($\Delta\varepsilon$) se vypočítá podle následující rovnice, kde ε je porozita tablety po relaxaci a ε_{min} je minimální dosažitelná porozita při stlačení.^{14, 15}

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{min} \quad (4)$$

10.2 Faktory ovlivňující elastickou relaxaci

10.2.1 Vliv času na elastickou relaxaci

Vliv tohoto faktoru je bezpochybný, nicméně velmi záleží na vlastnostech zkoušeného materiálu a časovém rozmezí, po které bychom chtěli elastickou relaxaci sledovat. Vědci Haware *et al.* ve své práci hodnotili výšku tablet u látek s rozdílnou dobou prodlevy v časovém rozmezí od užití maximálního lisovacího tlaku až do sedmého dne skladování.



Obr. 5. Změna výšky tablety (TH) v časovém intervalu (A - TH při max. lisovacím tlaku; B - TH na konci dekompresní fáze; C - TH ihned po vysunutí; D - 1 den; E - 2 dny; F - 3 dny; G - 4 dny; H - 5 dnů; I - 6 dnů; J - 7 dnů). [A105 – Avicel[®] PH 105, S1500 – Starch 1500[®], EP – Emcompress[®] Premium]

Z obrázku 5 je vidět, že bez ohledu na druh materiálu dochází k nejvýznamnějšímu navýšení výšky tablety v průběhu dekompresní fáze a při vysouvání výlisku z lisovací formy. V průběhu skladování se vykazoval jak Avicel[®] PH 105 tak i Starch 1500[®] největší expanzí během prvních 24 hodin, zatímco Emcompress[®] Premium byl od vysunutí tablety relativně stabilní po celou dobu sledování. Rozdíly ve výšce tablety při max. zatížení a po vysunutí naznačují, že tříštinový materiál - Emcompress[®] Premium – se projevuje malou, rychlou a kompletní relaxací ihned po vysunutí z lisovací formy, kdežto mikrokrystalická celulóza a škrob se zotavují mnohem pomaleji.¹³

10.2.2 Vliv stupně zhutnění tabletoviny na elastickou relaxaci

Jak ovlivňuje elastickou relaxaci různý stupeň zhutnění, kterému byly tablety podrobeny, ověřuje práce zabývající se různými typy karagenů. V této studii byly zkoumány dva různé κ -karageny (Gelcarin[®] GP-812 NF a GP-911 NF) a jeden ι -karagen (Gelcarin GP-379 NF). Karagen GP-812 NF obsahuje malé množství chloridu draselného (11% w/w) zbylého z výroby. Cílem této studie bylo stanovit vlastnosti a chování karagenů při lisování, a jejich použitelnost pro tvorbu matrixových tablet s řízeným uvolňováním. Tablety byly vytvořeny na výstředníkovém tabletovacím lisu tak, aby bylo dosaženo pěti

různých max. relativních hustot tablet: 0.750, 0.800, 0.850, 0.900 a 0.950. Elastická relaxace byla měřena ihned po vysunutí, po 24 hodinách od vyjmutí z lisovací formy a nakonec po 10 dnech po lisování. Z výšky tablety při max. zhuštění bylo vypočítáno, že po deseti dnech dosahuje elastická relaxace maximálních hodnot (kolem 30 %).

U κ - karagenu GP-379 NF je vidět přímý vztah mezi hodnotami elastické relaxace a maximální relativní hustotou. Se zvyšující se maximální relativní hustotou roste i elastická relaxace, což naznačuje elastické chování tohoto materiálu. Nejvyšších hodnot ER dosahují κ - karagenan GP-812 NF a GP-911NF při nejnižší hodnotě maximální relativní hustoty 0.750. S nárůstem hustoty ER klesá, což naopak svědčí spíše o plastické deformaci těchto dvou κ - karagenů. U κ -karagenu GP-911 NF klesá hodnota ER více než pro GP-812 NF, vyplývající z malého obsaženého množství chloridu draselného, který je tím i zodpovědný za lepší lisovatelnost GP-911 NF. Výsledky studie naznačují, že karageny jsou vhodné pomocné látky pro tablety s řízeným uvolňováním. Na první dojem se zdály být vysoké hodnoty ER nevýhodné pro tvorbu tablet, nicméně vytvořené výlisky jsou pevné a přítomná elasticita nemá vliv na soudržnost tablety.¹⁶

10.2.3 Vliv vody obsažené v krystalické mřížce na elastickou relaxaci

Tímto vlivem se zabývali vědci Malaj *et al.* ve své práci přibližující chování anhydričkových a hydratovaných forem sodné soli naproxenu (SN) při lisování. Pro studii byly použity následující formy sodné soli naproxenu: anhydričková sodná sůl naproxenu (ASN); monohydrát (MSN) získaný dehydratací DSN v exsikátoru; první dihydrátová forma (CNS) získaná krystalizací sodné soli naproxenu z vody; druhá dihydrátová forma (DSN) získaná vystavením ASN při relativní vlhkosti 55 ± 2 %; tetrahydrátová forma (TSN) získaná vystavením ASN při relativní vlhkosti 75 ± 2 %. Tablety byly slisovány za použití max. aplikovaného zatížení kolem 150 MPa. Elastická relaxace tablet byla hodnocena dle rovnice 5, výsledky jsou shrnuty v tabulce 1. Z výsledných hodnot plyne závěr, že čím vyšší obsah vody je obsažen v krystalické mřížce, tím mají krystaly větší schopnost se plasticky deformovat. Autoři uvádějí, že místa v krystalické struktuře, ve kterých jsou umístěné molekuly vody, se chovají jako „chatrná místa“, které se deformují při aplikaci kompresního tlaku. To vede k deformaci a zhuštění krystalické struktury SN a částice mohou navazovat nové kontakty a interagovat s nimi.¹⁷

Tab. 1. Hodnoty ER u vybraných forem sodné soli naproxenu.

	ASN	MSN	CSN	DSN	TSN
ER (%)	6.95 ± 0.42	4.07 ± 0.28	3.00 ± 0.16	3.07 ± 0.05	1.50 ± 0.13

10.2.4 Vliv metody přípravy na elastickou relaxaci

Jak se projeví rozdílný postup při přípravě tablet na jejich elastické relaxaci, studovali farmaceutičtí vědci Otsuka *et al.* ve své práci. Tablety byly následujícího složení: excipient 99,5 % (mikrokrystalická celulóza – MCC; sprejově sušená laktosa – SDL; bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý – DCPA) a kluzná látka 0.5 % (stearát hořečnatý – MgSt). Směsi byly míseny za použití mísiče ve tvaru V (mísicí rychlost 28 r/min, 20 min) anebo ve vysokorychlostním mísiči (mísicí rychlost 4200 r/min, 20 min). Hodnoty elastické relaxace byly vypočítány dle rovnice 1 z rozdílu výšky tablety po maximálním aplikovaném tlaku a po 12 hodinách od vysunutí z lisovací formy. Z výsledků vyplývá, že vliv použitého mísicího zařízení závisí na typu použitého materiálu. U tablet SDL nezáleží na druhu mísiče, hodnoty ER u každé z variant byly kolem 8 %. U tablet MCC dochází k význačnému rozdílu mezi vzorkem připraveným bez jakýchkoliv úprav (ER≈11 %) a vzorkem připraveným ve vysokorychlostním mísiči (ER≈15 %). U tablet DCPA došlo pouze k mírnému navýšení ER u vzorku smíchaného se stearátem sodným za použití mísiče ve tvaru V. ¹⁸

10.2.5 Vliv velikosti a tvaru částic na elastickou relaxaci

Vlivem tvaru částic na elastickou relaxaci se zabývali ve své práci vědci N. Pilpel *et al.* Pro studium použili čtyři jednoduché prachy: paracetamol (velikost částic pod 40 μm); laktosa (velikost částic pod 120 μm); mikrokrystalická celulóza (Avicel, velikost částic pod 120 μm); škrob (Sta-RX 1500, velikost částic pod 120 μm). Prachy byly zformovány do tablet o hmotnosti 350 – 450 g tak, aby bylo dosaženo rozdělení hustoty mezi 0,85 až 0,95. K lisování bylo použito zatížení o max. velikosti 20 kN, které následně bylo udržováno konstantní po dobu dalších 30 s. Konečná tloušťka tablety byla stanovena 24 hodin od vysunutí. Z výsledků vyplývá, že změna ze sférického tvaru k nepravidelnému má za následek pokles hodnot ER. Povrchové nerovnosti u nepravidelných částic mohou ovlivňovat tvorbu mezičásticových vazeb. ¹²

Další výzkumná práce se zabývala vlivem velikosti částic paracetamolu na elastickou relaxaci. Pro měření byla použita data získaná lisováním čtyř frakcí paracetamolu o rozdílné velikosti částic (150 – 250 μm , 300 – 450 μm , 500 – 650 μm , 700 – 1000 μm) při kompresní síle 5.2, 8.6 a 17.3 kN. Elastická relaxace je reverzibilní součást deformace a svědčí o slabých vazbách mezi částicemi. Tloušťka tablet byla vypočítána pomocí dat ze vzdálenosti horního a dolního trnu, protože vzniklé tablety byly příliš slabé a ihned po vysunutí z lisovací formy víčkovaly. ER byla vypočítána dle následujícího vztahu, popsaného Armstrongem a Haines – Nuttem:

$$ER = \frac{H-H_p}{H_p} * 100 \quad [\%] \quad (5)$$

kde H_p a H jsou tloušťky tablety pod maximálním tlakem a po odstranění kompresního tlaku [mm]. Z výsledných hodnot ER je patrné, že se vzrůstající velikostí částic vzrůstá na hodnotách i ER.

Tab. 2. Vliv použité lisovací síly a velikosti částic u paracetamolu na ER.

Lisovací síla (kN)	Velikost částic (μm)	Elastická relaxace (ER; %)
5.2	700 - 1000	0.03
	500 - 650	0.01
	300 - 450	0.01
	150 - 250	<0.01
8.6	700 - 1000	1.10
	500 - 650	1.06
	300 - 450	1.02
	150 - 250	1.00
17.3	700 - 1000	4.12
	500 - 650	3.50
	300 - 450	3.04
	150 - 250	2.40

Nižší elastickou relaxaci menších částic autoři přisuzují stejnorodější distribuci pórů v tabletě, které zajišťují více plasticity a méně elasticity. Další možností ovlivnění

je větší počet kontaktních míst na jednotku plochy u menších částic, která dává větší možnost k interakcím mezi částicemi.¹⁹

10.2.6 Vliv lisovací síly a rychlosti lisování na elastickou relaxaci

Z výsledků studie hydroxypropylmethylcelulosity 2208 (HPMC) vyplývá, že jak velikost lisovací síly, tak rychlost lisování má vliv na elastické zotavení. Měření bylo uskutečněno na tabletách vytvořených z HPMC o různé viskozitě (HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M). K vyhodnocení vlivu kompresní síly bylo použito zatížení o velikosti 5, 10, 15 a 20 kN při rychlosti lisování 15 mm/s. K objasnění vlivu rychlosti lisování byly tablety stlačeny rychlostí 15, 140, 280 a 500 mm/s při zatížení 10 kN. Z naměřených hodnot je patrné, že ER je největší pro rychlost lisování 500 mm/s nezávisle na použité viskozitní třídě HPMC, nicméně mezi rychlostmi 15 – 280 mm/s nebyla ER nijak významně ovlivněna. HPMC K4M disponuje nejnižšími hodnotami ER mezi ostatními. Autoři uvádějí, že zde existuje možnost změny ve využití energie z plastické na elastickou se vzrůstající kompresní rychlostí. Co se týče vlivu velikosti lisovací síly na elastickou relaxaci se došlo k závěru, že ER výlisků z HPMC vzrůstá s lisovací silou od 5 do 10 kN, zatímco nad 10 kN ER klesá vyjma HPMC K4M. Autoři v práci naznačují, z jakého důvodu dochází k takovému jevu. Všeobecně lze nárůst ER u derivátů celulosy, přičítat jejich struktuře „dutých mikrovláken“, která se při působení tlaku nezhroutí, a proto se vysokou mírou projevuje elastickou deformací a zotavením. Avšak v důsledku vzniku velkého množství kluzných ploch a dislokací v těchto polymerech při působení tlaku, dochází zde k tvorbě vodíkových můstků, které v konečném důsledku omezují elastickou relaxaci tablety.²⁰

Práce, která také zkoumá vliv tlaku na elastickou relaxaci, byla přiblížena již dříve, v kapitole 10.2.5. Z výsledků elastického zotavení každé velikostní frakce paracetamolu (Tab. 2.) je vidět, že s narůstajícím použitým tlakem také rostou hodnoty ER. Autoři uvádějí, že nadbytek vstupní energie - ve formě lisovací síly - je právě využit pro elastickou relaxaci tablety.¹⁹

K podobnému závěru je možné dojít i při vyhodnocování profilu elastické relaxace pro látky s označením UICEL – XL a UICEL – A/102. Postup přípravy UICELU – XL a tvorba tablet jsou blíže popsány v kapitole 10.2.7. Při lisování byl použit tlak v rozmezí 1 – 111 MPa. Se vzrůstajícím použitým zatížením roste i hodnota ER.⁴

Srovnatelné výsledky vyšly najevo ve studii, která měla za cíl stanovení pevnosti, elasticity, porozity a struktury pevných látek, které byly slisovány do tablet za použití vysokého zatížení. Zkoumány byly vlastnosti výlisků z chloridu sodného, sacharosy a polyethylenglykolu (PEG). Velikostní frakce použitého materiálu, velikost zatížení a výsledné hodnoty elastické relaxace jsou shrnuty v tabulce 3. Elastická relaxace byla měřena jako procentuální nárůst od hodnot tloušťky při maximálním zatížení k hodnotám maximální tloušťky tablety v průběhu odlehčení.

Tab. 3. Vliv zatížení na ER u chloridu sodného, sacharosy a polyethylenglykolu.

Materiál	Velikost částic (μm)	Elastická relaxace (%)	
		Lisovací tlak 300 MPa	Lisovací tlak 1200 MPa
Chlorid sodný	180 - 355	0.68	2.30
Chlorid sodný	20 - 40	1.37	1.31
Sacharosa	180 - 355	2.11	2.86
Sacharosa	20 - 40	3.28	3.91
Polyethylenglykol	90 - 180	4.77	11.8
Polyethylenglykol	20 - 40	4.51	13.1

Z výsledků uvedených v tabulce je patrné, že nárůst zatížení u testovaných materiálů vede k nárůstu hodnot ER. Nejvyšších hodnot ER dosahují výlisky z PEGu, zatímco nejnižší hodnoty ER vykazuje chlorid sodný. Významný vliv velikosti částic na elastickou relaxaci nebyl pozorován. Autoři uvádějí, že elastická relaxace pravděpodobně závisí na dvou faktorech:

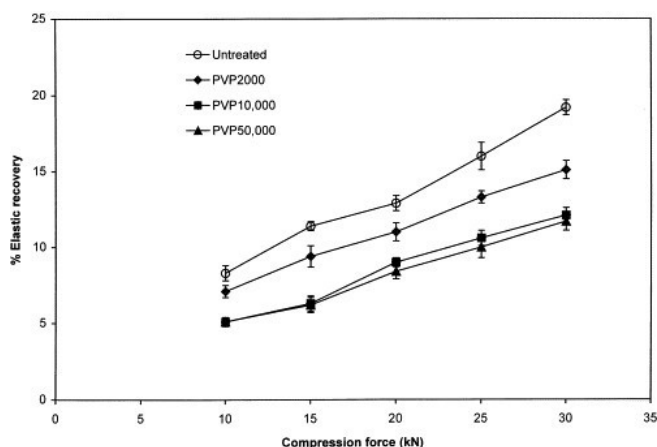
- A. snaha částic obnovit původní vzdálenosti po stlačení mezi sebou navzájem
- B. tření při vysouvání tablety, které může zapříčinit prasknutí vazeb mezi částicemi s následným nárůstem vzdálenosti mezi částicemi.

Varianta A představuje chování tablet z PEGu, zatímco varianta B spíše znázorňuje chování tablet ze sacharózy a chloridu sodného.²¹

10.2.7 Vliv složení tablet na elastickou relaxaci

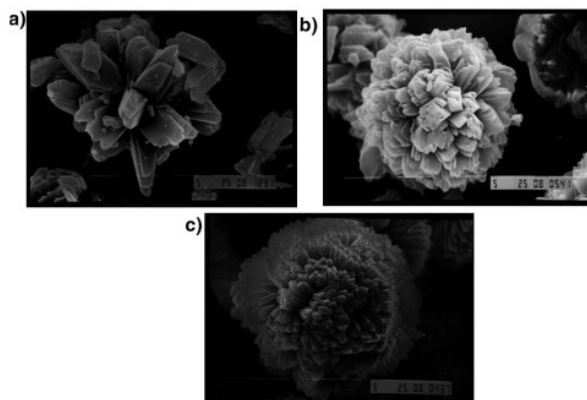
Jaký účinek má složení tablet na jejich elastickou relaxaci je ověřován ve studii srovnávající modifikovaný celulosový prášek II (UICEL – XL) a UICEL – A/102. UICEL – XL se připravuje reakcí AVICELU PH – 102 s vodným roztokem hydroxidu sodného a glutaraldehydem v 0.01 M kyselině chlorovodíkové. Tablety o hmotnosti 400 mg byly připraveny z frakcí obsahující částice o velikosti 75 – 105 μm . Elastická relaxace tablet (ER) byla vypočítána dle rovnice 1, kde H_y je výška tablety 48 hodin od vyjmutí a H_x je výška tablety v lisovací formě při užití různých lisovacích tlaků. Z výsledných profilů elastické relaxace UICELU – XL a UICELU – A/102 v rozsahu všech kompresních tlaků, které byly použity ke studiu, vychází jednoznačný závěr, že UICEL – A/102 má mnohem větší tendenci se elasticky zotavovat než UICEL - XL. Všeobecně platí, že neohebné struktury mají nižší elasticitu. Zesíťováním se řetězce celulosy stávají tužší, a tudíž ve výsledku mají nižší pohyblivost. Autoři uvádějí, že tento jev může vysvětlovat menší elastickou návratnost pozorovanou u UICELU – XL v porovnání s UICELEM – A/102.⁴

Garekani *et al.* zjišťovali ve své práci vliv materiálového složení a lisovací síly na ER tablet v lisovací formě vytvořených z paracetamolu krystalizovaného v přítomnosti 0.1, 0.3 nebo 0.5% polyvinylpyrrolidonu (PVP) o molekulární hmotnosti 2 000, 10 000 nebo 50 000. Ke studii byly použity tablety o hmotnosti 400 mg připravené při lisovací rychlosti 10, 50, 100 nebo 250 mm/s do maximální lisovací síly 30 kN. Výsledky zobrazené na obrázku 6 naznačují, že tablety vytvořené z částic krystalizovaných v přítomnosti PVP vykazují nižší elastickou relaxaci než neupravený paracetamol. Tablety vytvořené z částic v přítomnosti PVP 10 000 nebo PVP 50 000 se projevují nižším elastickým zotavením než ty, které byly získány z částic v přítomnosti PVP 2000. Tyto hodnoty nasvědčují o tvorbě pevnějších vazeb mezi upravenými částicemi než u částic samotného paracetamolu.²²



Obr. 6. Vliv lisovací síly na elastickou relaxaci tablet vytvořených z neupraveného paracetamolu a z paracetamolu krystalizovaného v přítomnosti 0.5% w/v PVP 2 000, PVP 10 000, PVP 50 000; při rychlosti lisování 10 mm/s.

Částice krystalizované v přítomnosti PVP byly tvořeny z početných krystalických shluků spojených dohromady.²³

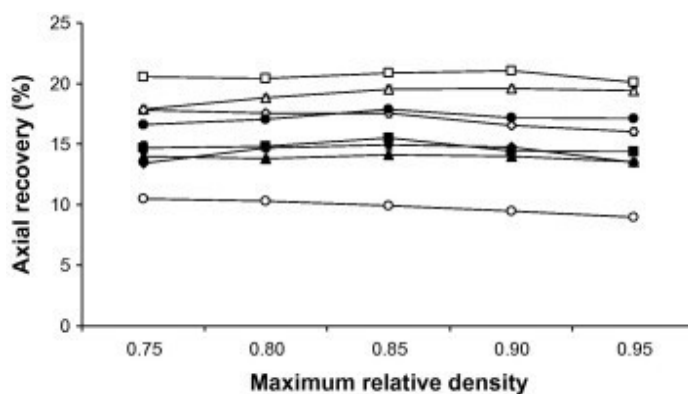


Obr. 7. Částice paracetamolu krystalizované v přítomnosti 0.5% PVP: a) PVP 2 000, b) PVP 10 000, c) PVP 50 000.

Zatížení na tyto částice ve shlucích může vést jejich rozpadu a vzniku velkého počtu nových povrchů umožňujících vznik nových vazeb mezi sebou navzájem.²²

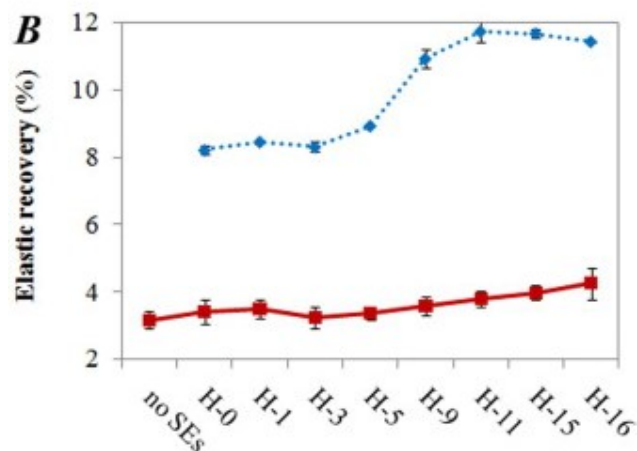
Cílem další práce bylo posoudit vhodnost alginátů pro jemné (měkké) lisování tablet. Testováno bylo sedm různých alginátů - dvě draselné soli lišící se v obsahu guluronové kyseliny (KF 200, KF 200 RBS), pět sodných solí lišících se v molekulární hmotnosti a obsahu guluronové kyseliny (LF 240 D, LF 120 M, LF 200 M, LF 200 S,

HF 120 RBS). Pro srovnání byla použita mikrokrytalická celulóza (MCC). Výška tablet byla měřena po deseti dnech skladování, ER byla vypočtena dle rovnice 1. Z výsledků vyplývá, že se algináty všeobecně deformují elasticky, přesto však sodná sůl alginátu je více elastická než jeho draselná sůl. Tablety obsahující algináty s nízkým obsahem kyseliny guluronové projevují vyšší elasticitu než algináty s nízkým obsahem kyseliny manuronové.²⁴



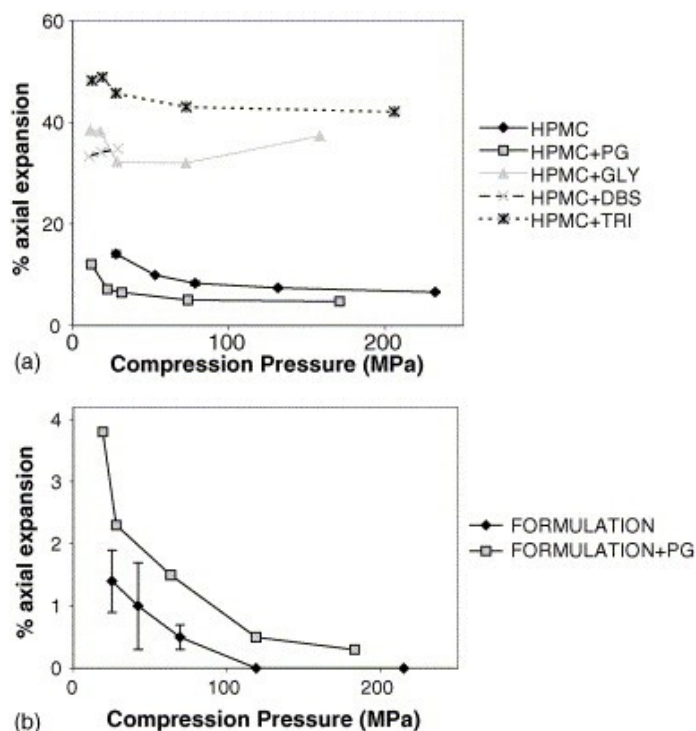
Obr. 8. Elastické zotavení alginátových tablet po 10 dnech skladování (■ LF 200 M, ▲ LF 120 M, ◆ LF 240 D, ● LF 200 S, □ KF 200, △ KF 200 RBS, ◇ HF 120 RBS, ○ MCC).

Objasnění vlivu hydrofilně – lipofilních vlastností esteru sacharosy na vlastnosti tablet a jejich užití pro řízené uvolňování látek má za cíl práce od autorů K. Chansanroj a G. Betz. Pro studii byly použity tablety o hmotnosti 400 mg v následujícím složení: stearát sacharosy (SE; HLB 0 – 16), metoprolol tartrát (MTP) a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (DCP) v poměru 1:1:2. Pro porovnání byly vytvořeny tablety bez SE, jeho obsah byl nahrazen DPC k zachování stejné hmotnosti tablety. Jako referenční jsou označeny tablety vzniklé samostatným slisováním jednotlivých výchozích surovin. Elastická relaxace tablet se počítala dle rovnice 1, z rozdílu mezi tloušťkou tablety při maximálním tlaku a po 24 hodinách skladování. Z obrázku 9 je vidět, že včlenění SE má za následek zvyšování hodnot ER, stejně jako pozorujeme u referenčních výlisků, ale s mnohem menší intenzitou. Dále můžeme pozorovat nárůst ER s nárůstem HLB hodnot. S narůstající hydrofilitou, která odpovídá nárůstu monoesteru ve složení SE, roste i ER zároveň i s pevností, kvůli vzrůstajícím vodíkovým vazbám mezi monoestery.²⁵



Obr. 9. Elastická relaxace matrixových tablet s obsahem SE o různé HLB hodnotě (plná čára) v porovnání s referenčními výlisky (přerušovaná čára).

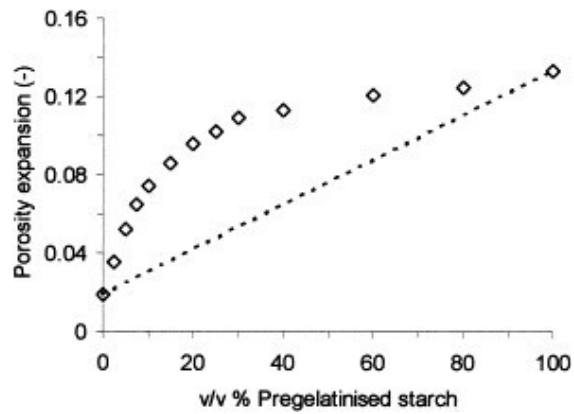
Další studie uvažuje o užití plastifikátorů jako potenciálních vylepšovačů lisovacích vlastností u vysokomolekulární hydroxypropylmethylcelulosy (HPMC). Experimenty byly prováděny na dvousložkových směsích polymer – plastifikátor připravené smísením 0.75 g plastifikátoru spolu s 3.75 g HPMC prášku; a dále na modelových matrixových tabletách připravených lisováním tabletoviny o složení: chlorpheniramin maleát (70 %, w/w), HPMC (15 %, w/w), sprejově sušená laktosa (q.s.), PVP a stearát hořečnatý. HPMC byla použita buď plastifikovaná (obsah plastifikátoru 17 %) anebo samotná. Mezi plastifikátory patřil propylen glykol (PG), glycerol (GLY), dibutyl sebakát (DBS) a triacetin (TRI). Připravené tablety vždy vážily 240 mg. Elastická relaxace se hodnotila dle rovnice 1, z rozdílu mezi tloušťkou tablety při oddělení razidla v lisovacím cyklu a 24 hodin od lisování.



Obr. 10. Vliv plastifikace na axiální expanzi 24 hodin po kompresi výlisků HPMC připravených z: a) dvousložkové směsi HPMC – plastifikátor; b) modelového složení HPMC matrice.

Z obrázku 10 (a) je vidět, že pouze směs HPMC a GLY anebo samotná HPMC má schopnost tvořit tablety. Ostatní směsi vykazují extrémně slabé vlastnosti pro formování tablety. Výlisky plastifikované PG ukazují jasnou redukci axiální expanze, což ukazuje na snížení uskladněného množství elastické energie. Z obrázku 10 (b) je vidět, že axiální expanze výlisků vytvořených z HPMC plastifikované PG je podobná expanzi u samotné HPMC. Ze studovaných plastifikátorů měl pouze propylenglykol prospěšný vliv na zlepšení lisovacích vlastností HPMC bez význačného zhoršení vlastností tablet.²⁶

Expanzi tablet složených z různého procentuálního zastoupení předbobtnalého bramborového škrobu a chloridu sodného zkoumali vědci van Veen *et al.* Změna porozity u tablet byla hodnocena dle rovnice 4; nejméně po 14 hodinách. Z obrázku 11 je očividné, že tablety slisované z chloridu sodného vykazují pouze malé zvětšení porozity při relaxaci na rozdíl od tablet slisovaných z předbobtnalého škrobu. Z výsledků měření vyšlo najevo, že skutečná relaxace tablet je vyšší než vypočítaná z chování dvou samostatných čistých materiálů. Zvětšení porozity tablet lisovaných ze směsí není lineárně závislé na procentuálním zastoupení škrobu, ale ukazuje strmý nárůst již při nízké frakci.



Obr. 11. Expanze porozity u tablet slisovaných z chloridu sodného, předbobtnalého škrobu a jejich směsí (symboly) a expanze porozity vypočítaná z chování čistých materiálů (tečkovaná čára).

Tento jev může být způsoben určitou redukcí vazeb mezi částicemi, v tomto případě zejména redukcí adhezivních sil mezi částicemi chloridu sodného a předbobtnalého škrobu. ¹⁵

11 Experimentální část

11.1 Použité suroviny

K experimentům byla použita mikrokrystalická celulóza Avicel PH 102 (MCC) od firmy FMC Europe N. V. (šarže 40144, Belgie). Látka vyhovuje Evropskému lékopisu a byla použita bez jakýchkoliv úprav.

11.2 Použité přístroje a zařízení

Tablety byly lisovány v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko) v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, SNR).

11.3 Postup práce

11.3.1 Příprava tablet

Mikrokrystalická celulóza o hmotnosti 500 mg byla navážena na analytických vahách o přesnosti $\pm 5\%$. Navážená mikrokrystalická celulóza byla kvantitativně převedena do lisovacího přípravku z leštěné nerezové oceli o průměru 13 mm.

Tablety byly vylisovány za následujícího nastavení: vzdálenost čelistí 117 mm, rychlost horního trnu $2 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$, předzatižení 2 N, lisovací tlak 10 kN. Pro stanovení testu stresové relaxace byly tablety lisovány s první prodlevou 180 s. Druhá prodleva činila vždy 60 s, ale byla měřena až od určitého poklesu lisovacího tlaku. Druhá prodleva tedy byla měřena postupně u tlaků 7 kN, 6 kN, 5 kN, 4 kN, 3 kN, 2 kN, 1 kN a 0,1 kN. Vždy u každé z variant bylo testováno po dvaceti tabletách.

11.3.2 Výpočet parametrů stresové relaxace

Pro výpočet parametrů stresové relaxace byla použita exponenciální rovnice prvního řádu, kde LS je lisovací síla [kN] v daném okamžiku v čase t [s], A_i je parameter elasticity [kN], T_i je relaxační konstanta udávající rychlost a strmost děje [s].

$$LS = A_i * e^{-\left(\frac{1}{T_i}\right)*t} \quad (6)$$

Plasticita byla vypočítána pro každý lisovací tlak z následující rovnice, kde P_i je plasticita [kN.s], A_i je parametr elasticity pro daný děj [kN], T_i je relaxační konstanta [s].⁷

$$P_i = A_i * t_i \quad (7)$$

11.3.3 Použitá statistická metoda

Základní data popisující test stresové relaxace byla získána použitím softwaru zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu T1-FRO 50 TestXpert v9.01 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byl použit program OriginPro 7.5 (Originlab Corporation, Northampton, MA, USA). Všechna data byla dále statisticky zpracována v programu QC Expert 3.3 (TriloByte Statistical Software, Pardubice, CZ). Pro vyhodnocení vlivu lisovací síly odlehčení na parametr elasticity $A_{1,2}$, parametr plasticity $P_{1,2}$ a relaxační konstantu $T_{1,2}$ byl použit vícefaktorový test ANOVA a výsledky byly dále zpracovány do krabicových grafů.

12 Tabulky a grafy

12.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

A_1	parametr elasticity při první prodlevě [kN]
T_1	relaxační konstanta při první prodlevě [s]
P_1	parametr plasticity při první prodlevě [kN.s]
A_2	parametr elasticity při druhé prodlevě [kN]
T_2	relaxační konstanta při druhé prodlevě [s]
P_2	parametr plasticity při druhé prodlevě [kN.s]
x	průměrná hodnota určitého parametru vypočítaná z 20 tablet
s	směrodatná odchylka
LS_0	lisovací síla odlehčení [kN]
P_D	diferenční parametr plasticity [kN.s]

12.2 Tabulky

Tab. 4. Parametry testu stresové relaxace při odlehčení na 0,1 kN.

	odlehčení na 0,1 kN					
tableta č.	A ₁	T ₁	P ₁	A ₂	T ₂	P ₂
1	1,0431	14,2858	14,9020	-0,2760	11,4532	-3,1610
2	1,0370	14,3869	14,9189	-0,2963	11,3496	-3,3632
3	1,0443	14,1098	14,7346	-0,2664	12,3191	-3,2816
4	1,0363	14,3472	14,8678	-0,3058	11,8075	-3,6104
5	1,0281	13,9650	14,3571	-0,2795	12,9824	-3,6290
6	1,0395	14,4837	15,0558	-0,2990	11,9475	-3,5725
7	1,0435	13,9628	14,5696	-0,2661	12,5849	-3,3488
8	1,0431	14,2858	14,9020	-0,2760	11,4532	-3,1610
9	1,0353	13,9854	14,4791	-0,2806	12,2840	-3,4470
10	1,0336	13,7830	14,2456	-0,2845	12,1604	-3,4601
11	1,0624	14,9013	15,8303	-0,3014	12,2112	-3,6806
12	1,0544	14,9188	15,7298	-0,2945	12,3654	-3,6419
13	1,0416	14,4246	15,0247	-0,2935	12,7455	-3,7403
14	1,0412	14,9701	15,5867	-0,3102	13,0847	-4,0590
15	1,0416	14,7119	15,3234	-0,2905	11,9653	-3,4758
16	1,0441	13,9286	14,5434	-0,2973	11,8310	-3,5174
17	1,0347	14,2103	14,7039	-0,2955	12,5608	-3,7112
18	1,0346	14,0306	14,5155	-0,2856	13,3265	-3,8055
19	1,0374	14,3656	14,9033	-0,2937	12,1131	-3,5575
20	1,0268	14,3551	14,7391	-0,2872	11,5216	-3,3088

Tab. 5. Parametry testu stresové relaxace při odlehčení na 1 kN.

	odlehčení na 1 kN					
tableta č.	A ₁	T ₁	P ₁	A ₂	T ₂	P ₂
1	1,0165	14,4263	14,6644	-0,3504	7,3322	-2,5688
2	1,0459	14,4273	15,0899	-0,3418	7,1707	-2,4508
3	1,0354	14,5773	15,0927	-0,3622	7,0355	-2,5483
4	1,0381	14,4711	15,0223	-0,3669	6,9758	-2,5593
5	1,0351	14,6953	15,2105	-0,3589	7,1052	-2,5503
6	1,0361	14,3432	14,8616	-0,3508	7,1069	-2,4934
7	1,0359	14,1972	14,7062	-0,3408	7,1307	-2,4301
8	1,0325	14,5505	15,0228	-0,3670	6,9848	-2,5631
9	1,0323	14,5261	14,9946	-0,3736	6,9858	-2,6096
10	1,0355	14,5670	15,0840	-0,3661	6,9012	-2,5266
11	1,0379	14,1837	14,7215	-0,3275	7,1252	-2,3336
12	1,0332	14,4139	14,8929	-0,3628	6,9444	-2,5194
13	1,0260	14,3081	14,6798	-0,3606	7,0769	-2,5518
14	1,0236	14,6344	14,9796	-0,3695	6,8606	-2,5348
15	0,9646	15,9288	15,3644	-0,3255	7,0809	-2,3051
16	1,0359	14,0464	14,5507	-0,3352	7,1482	-2,3964
17	1,0269	14,2544	14,6379	-0,3634	7,0213	-2,5512
18	1,0374	14,7048	15,2543	-0,3634	7,0213	-2,5512
19	1,0386	14,2620	14,8130	-0,3597	7,1435	-2,5697
20	1,0366	14,1952	14,7150	-0,3320	7,1688	-2,3800

Tab. 6. Parametry testu stresové relaxace při odlehčení na 2 kN.

	odlehčení na 2 kN					
tableta č.	A ₁	T ₁	P ₁	A ₂	T ₂	P ₂
1	1,0458	14,2225	14,8735	-0,3308	8,7761	-2,9031
2	1,0362	14,7036	15,2361	-0,3409	8,6011	-2,9325
3	1,0349	14,3401	14,8407	-0,3433	8,5787	-2,9447
4	1,0318	14,7283	15,1965	-0,3344	8,5940	-2,8741
5	1,0325	14,8105	15,2914	-0,3427	8,4894	-2,9094
6	1,0321	14,5400	15,0068	-0,3423	8,6706	-2,9681
7	1,0339	14,6499	15,1471	-0,3423	8,5318	-2,9208
8	1,0354	14,5911	15,1079	-0,3272	8,6897	-2,8434
9	1,0348	14,7053	15,2177	-0,3421	8,5077	-2,9103
10	1,0346	14,3517	14,8489	-0,3434	8,4671	-2,9077
11	1,0451	14,3460	14,9925	-0,3219	8,7228	-2,8079
12	1,0380	14,3446	14,8899	-0,3308	8,6682	-2,8670
13	1,0339	14,4642	14,9548	-0,3426	8,4234	-2,8862
14	1,0325	14,2599	14,7230	-0,3196	8,9881	-2,8730
15	1,0307	14,5381	14,9839	-0,3311	8,6425	-2,8614
16	1,0341	14,5826	15,0791	-0,3327	8,6813	-2,8885
17	1,0325	14,3675	14,8337	-0,3428	8,5151	-2,9188
18	1,0370	13,9144	14,4288	-0,3058	8,8595	-2,7096
19	1,0388	14,6279	15,1957	-0,3447	8,5811	-2,9582
20	1,0319	14,7093	15,1790	-0,3400	8,5806	-2,9171

Tab. 7. Parametry testu stresové relaxace při odlehčení na 3 kN.

	odlehčení na 3 kN					
tableta č.	A ₁	T ₁	P ₁	A ₂	T ₂	P ₂
1	1,0403	14,1950	14,7667	-0,2652	9,6149	-2,5498
2	1,0383	14,4128	14,9644	-0,2723	9,4920	-2,5843
3	1,0364	14,5035	15,0308	-0,2658	9,3945	-2,4969
4	1,0403	14,4768	15,0606	-0,2743	9,4494	-2,5921
5	1,1064	12,3504	13,6641	-0,2656	9,6801	-2,5709
6	1,0526	15,0928	15,8870	-0,2721	9,2631	-2,5209
7	1,0353	14,5328	15,0463	-0,2710	9,4074	-2,5497
8	1,0368	14,4986	15,0315	-0,2642	9,5846	-2,5320
9	1,0363	14,4386	14,9632	-0,2632	9,6657	-2,5440
10	1,0315	14,8051	15,2719	-0,2663	9,5408	-2,5405
11	1,0339	14,4839	14,9745	-0,2670	9,5999	-2,5633
12	1,0342	14,1817	14,6663	-0,2636	9,4205	-2,4830
13	1,0358	14,3944	14,9096	-0,2629	9,4825	-2,4930
14	1,0425	14,3912	15,0033	-0,2667	9,6257	-2,5674
15	1,0331	14,4612	14,9392	-0,2643	9,5236	-2,5167
16	1,0368	14,2693	14,7950	-0,2672	9,3954	-2,5108
17	1,0323	14,7356	15,2115	-0,2654	9,4642	-2,5119
18	1,0410	14,4863	15,0808	-0,2687	9,3119	-2,5023
19	1,0415	14,0801	14,6644	-0,2460	9,9511	-2,4477
20	1,0306	14,6657	15,1143	-0,2546	9,6034	-2,4446

Tab. 8. Parametry testu stresové relaxace při odlehčení na 4 kN.

	odlehčení na 4 kN					
tableta č.	A ₁	T ₁	P ₁	A ₂	T ₂	P ₂
1	1,0152	14,7937	15,0187	-0,2010	10,2787	-2,0661
2	1,0511	14,9184	15,6813	-0,1989	10,0945	-2,0081
3	1,0460	14,8500	15,5329	-0,1975	10,3327	-2,0409
4	1,0460	14,9816	15,6701	-0,1978	10,1522	-2,0077
5	1,0537	14,9206	15,7222	-0,1976	10,1067	-1,9974
6	1,0583	14,6866	15,5425	-0,1947	10,1001	-1,9666
7	1,0377	14,4541	14,9983	-0,1955	10,1635	-1,9869
8	1,0338	14,8296	15,3305	-0,1902	10,3117	-1,9615
9	1,0383	14,2190	14,7636	-0,1968	10,1051	-1,9882
10	1,0389	14,4940	15,0581	-0,1866	10,2642	-1,9152
11	1,0330	14,4867	14,9643	-0,1917	10,2034	-1,9563
12	1,0378	14,4996	15,0469	-0,1849	10,4081	-1,9245
13	1,0390	14,2295	14,7846	-0,1934	10,1034	-1,9536
14	1,0407	14,4083	14,9945	-0,1897	10,3614	-1,9650
15	1,0425	14,3619	14,9724	-0,1937	10,3356	-2,0016
16	0,8958	18,7835	16,8268	-0,1873	10,2125	-1,9131
17	1,0376	14,4404	14,9831	-0,1882	10,3277	-1,9434
18	1,0369	14,8305	15,3783	-0,1863	10,4963	-1,9559
19	1,0387	14,4157	14,9732	-0,2000	10,0712	-2,0145
20	1,0242	14,6535	15,0080	-0,1840	10,4024	-1,9142

Tab. 9. Parametry testu stresové relaxace při odlehčení na 5 kN.

	odlehčení na 5 kN					
tableta č.	A ₁	T ₁	P ₁	A ₂	T ₂	P ₂
1	1,0405	14,8241	15,4249	-0,1337	10,8015	-1,4439
2	1,0471	14,6663	15,3574	-0,1392	10,5137	-1,4631
3	1,0546	14,3883	15,1736	-0,1307	10,8370	-1,4159
4	1,0360	14,5018	15,0233	-0,1340	10,6175	-1,4225
5	1,0416	14,9628	15,5854	-0,1291	10,5631	-1,3639
6	1,0427	14,3691	14,9828	-0,1326	10,7002	-1,4184
7	1,0412	14,8805	15,4931	-0,1371	10,5866	-1,4513
8	1,0396	14,3296	14,8966	-0,1298	10,5345	-1,3671
9	1,0326	14,5374	15,0115	-0,1370	10,5492	-1,4448
10	1,0354	14,7518	15,2733	-0,1306	10,4819	-1,3684
11	1,0501	14,5044	15,2305	-0,1356	10,6387	-1,4427
12	1,0484	14,4944	15,1959	-0,1341	10,7167	-1,4372
13	1,0496	14,4006	15,1153	-0,1340	10,3215	-1,3833
14	1,0518	14,4738	15,2236	-0,1405	10,6519	-1,4963
15	1,0574	14,3292	15,1521	-0,1336	10,5171	-1,4052
16	1,0501	15,1825	15,9437	-0,1298	10,4969	-1,3621
17	1,0478	14,4980	15,1902	-0,1374	10,6333	-1,4610
18	1,0496	14,2192	14,9241	-0,1397	10,4758	-1,4633
19	1,0357	14,3906	14,9044	-0,1317	10,5056	-1,3831
20	1,0392	14,2807	14,8407	-0,1322	10,9445	-1,4470

Tab. 10. Parametry testu stresové relaxace při odlehčení na 6 kN.

	odlehčení na 6 kN					
tableta č.	A ₁	T ₁	P ₁	A ₂	T ₂	P ₂
1	1,0235	13,9989	14,3273	-0,0796	10,8417	-0,8632
2	1,0273	14,0036	14,3857	-0,0837	10,4231	-0,8725
3	1,0371	14,3168	14,8481	-0,0859	10,4753	-0,8997
4	1,0299	14,2378	14,6636	-0,0789	10,5158	-0,8296
5	1,0381	14,4572	15,0077	-0,0923	10,4483	-0,9643
6	1,0363	14,8421	15,3814	-0,0825	10,2108	-0,8424
7	1,0412	14,3825	14,9747	-0,0818	10,2933	-0,8416
8	1,0352	14,3875	14,8944	-0,0819	11,0312	-0,9038
9	1,0466	14,6822	15,3657	-0,0870	10,2820	-0,8941
10	1,0433	14,2053	14,8205	-0,0791	10,6093	-0,8396
11	0,9555	17,2477	16,4806	-0,0781	10,5427	-0,8230
12	1,0177	14,4829	14,7394	-0,0786	10,3127	-0,8109
13	1,0367	14,7705	15,3129	-0,0842	10,1864	-0,8575
14	1,0404	14,3951	14,9768	-0,0825	10,5826	-0,8727
15	1,0472	14,0769	14,7419	-0,0838	10,7540	-0,9015
16	1,0421	14,2572	14,8570	-0,0840	10,5221	-0,8841
17	1,0398	14,2515	14,8184	-0,0846	10,5176	-0,8901
18	1,0362	14,2084	14,7233	-0,0855	10,5005	-0,8975
19	1,0435	14,3653	14,9899	-0,0828	10,4528	-0,8658
20	1,0336	14,2299	14,7078	-0,0815	10,6866	-0,8704

Tab. 11. Parametry testu stresové relaxace při odlehčení na 7 kN.

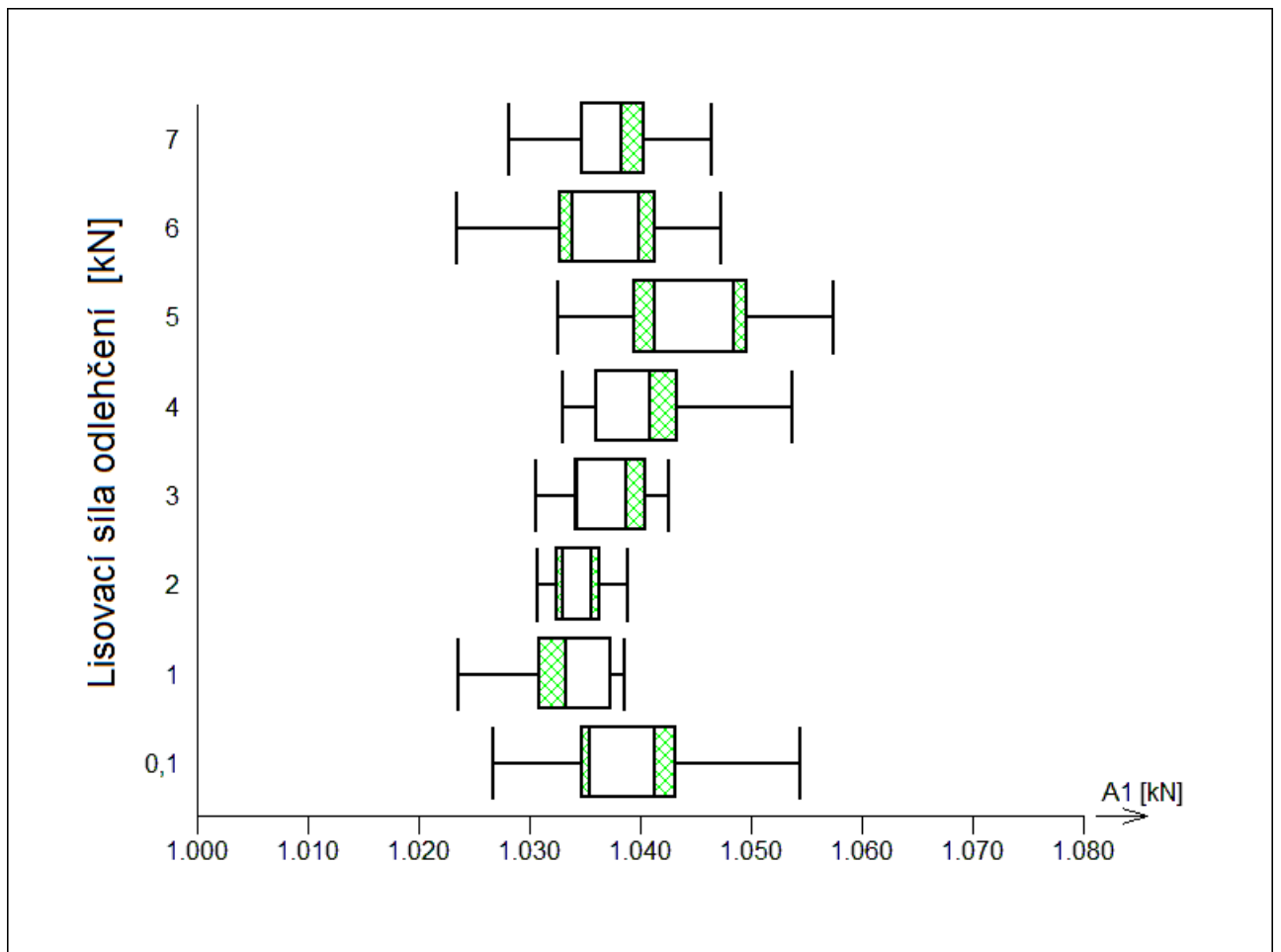
	odlehčení na 7 kN					
tableta č.	A ₁	T ₁	P ₁	A ₂	T ₂	P ₂
1	1,0281	14,4433	14,8489	-0,0460	8,1508	-0,3750
2	1,0242	14,1474	14,4902	-0,0423	8,9363	-0,3776
3	1,0356	14,2803	14,7888	-0,0449	7,6510	-0,3434
4	1,0361	14,2938	14,8099	-0,0454	8,1194	-0,3688
5	1,0322	14,5479	15,0156	-0,0441	7,5547	-0,3333
6	1,0352	14,7645	15,2839	-0,0456	8,1201	-0,3701
7	1,0394	14,3625	14,9278	-0,0428	8,1580	-0,3488
8	1,0350	14,6688	15,1821	-0,0450	8,2004	-0,3686
9	1,0404	14,3816	14,9625	-0,0467	8,3943	-0,3918
10	1,0417	14,3743	14,9740	-0,0474	8,7112	-0,4125
11	1,0442	13,8232	14,4337	-0,0407	8,7950	-0,3580
12	1,0363	13,9610	14,4677	-0,0401	8,4225	-0,3375
13	1,0407	14,3660	14,9512	-0,0464	8,3935	-0,3894
14	1,0406	14,5298	15,1195	-0,0473	8,4107	-0,3976
15	1,0399	14,4307	15,0058	-0,0437	7,8805	-0,3447
16	1,0465	14,3441	15,0107	-0,0429	8,5443	-0,3665
17	1,0369	14,0904	14,6109	-0,0393	8,0151	-0,3152
18	1,0399	14,6650	15,2497	-0,0425	7,4184	-0,3152
19	1,0335	13,9417	14,4090	-0,0398	7,6970	-0,3063
20	1,0358	14,6767	15,2015	-0,0479	8,5501	-0,4092

Tab. 12. Souhrnné hodnoty testu stresové relaxace.

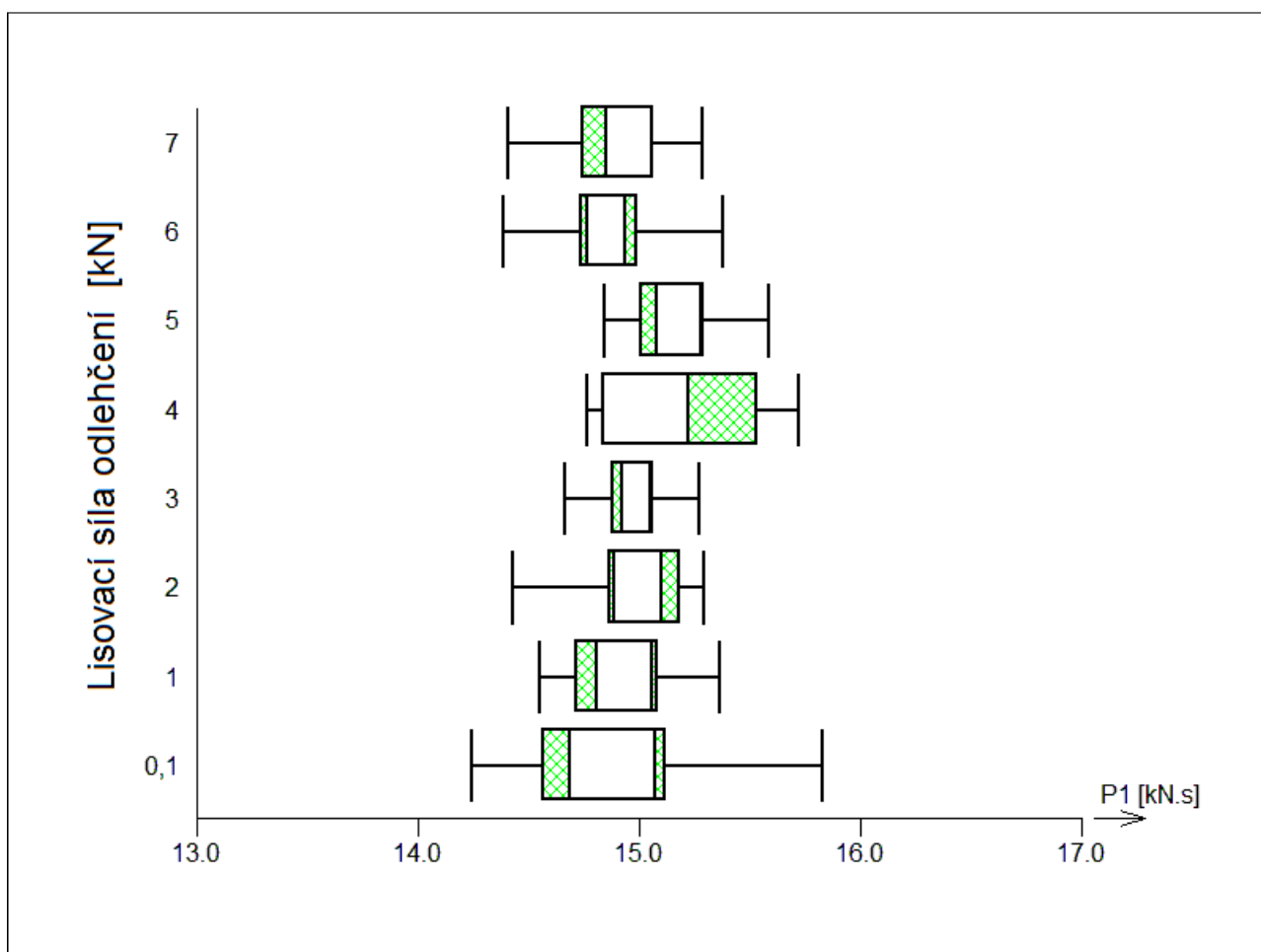
Odlehčení [kN]	A ₁		T ₁		P ₁		A ₂		T ₂		P ₂	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
7	1,0371	0,0052	14,3547	0,2595	14,8872	0,2767	-0,0440	0,0027	8,2062	0,4169	-0,3615	0,0308
6	1,0326	0,0196	14,4900	0,6872	14,9509	0,4520	-0,0829	0,0034	10,5094	0,2099	-0,8712	0,0355
5	1,0445	0,0070	14,5493	0,2525	15,1971	0,2694	-0,1341	0,0035	10,6044	0,1439	-1,4220	0,0396
4	1,0323	0,0335	14,8128	0,9639	15,2625	0,4777	-0,1928	0,0054	10,2416	0,1272	-1,9740	0,0423
3	1,0408	0,0162	14,3728	0,5275	14,9523	0,3979	-0,2653	0,0062	9,5235	0,1529	-2,5261	0,0412
2	1,0353	0,0041	14,4899	0,2204	15,0013	0,2110	-0,3351	0,0103	8,6284	0,1370	-2,8901	0,0574
1	1,0302	0,0167	14,4856	0,3864	14,9179	0,2284	-0,3539	0,0149	7,0660	0,1092	-2,4997	0,0866
0,1	1,0398	0,0081	14,3237	0,3455	14,8949	0,4367	-0,2905	0,0123	12,2211	0,5426	-3,5491	0,2063

12.3 Grafy

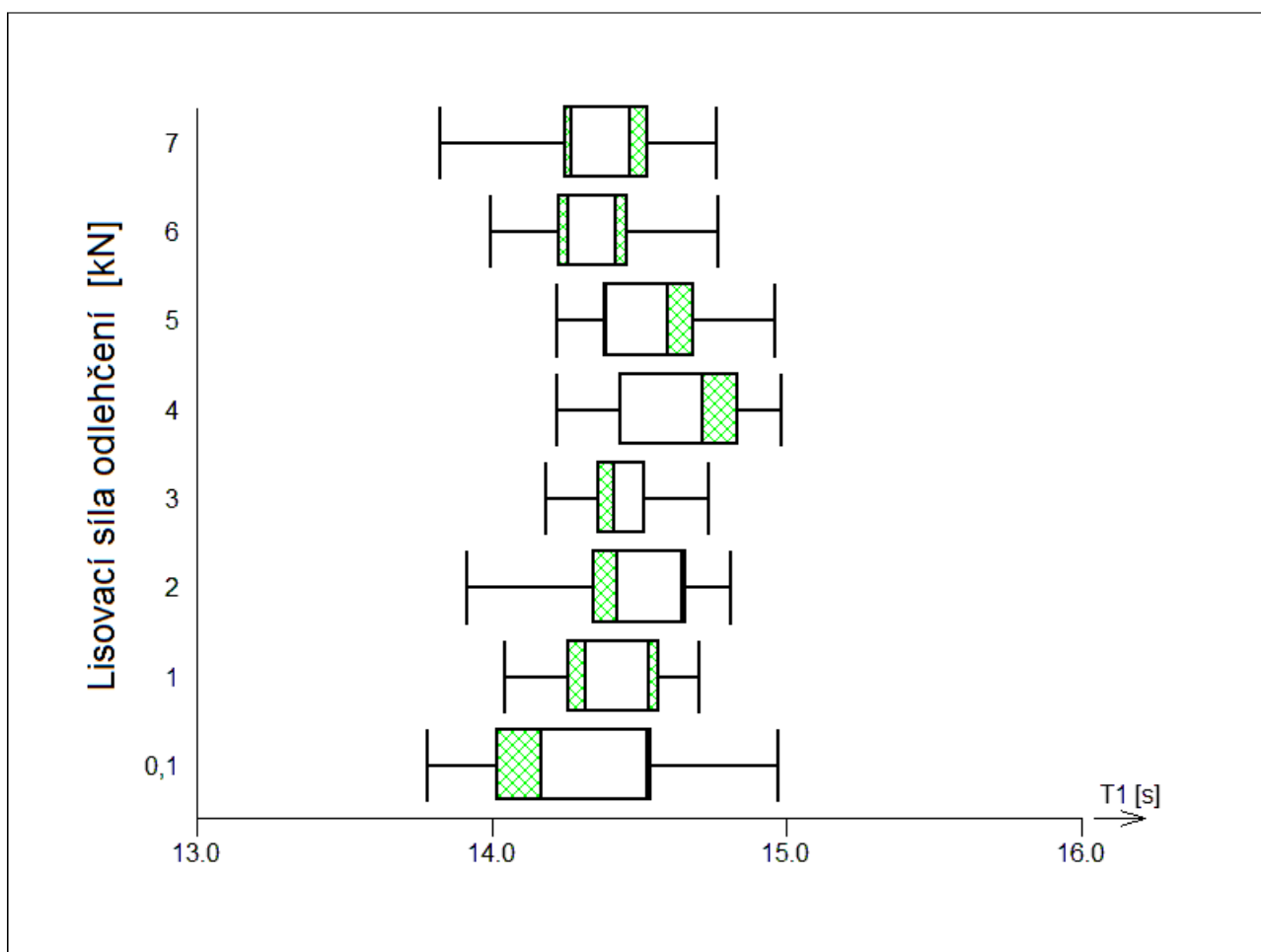
Graf 1. Parametr A_1 testu stresové relaxace.



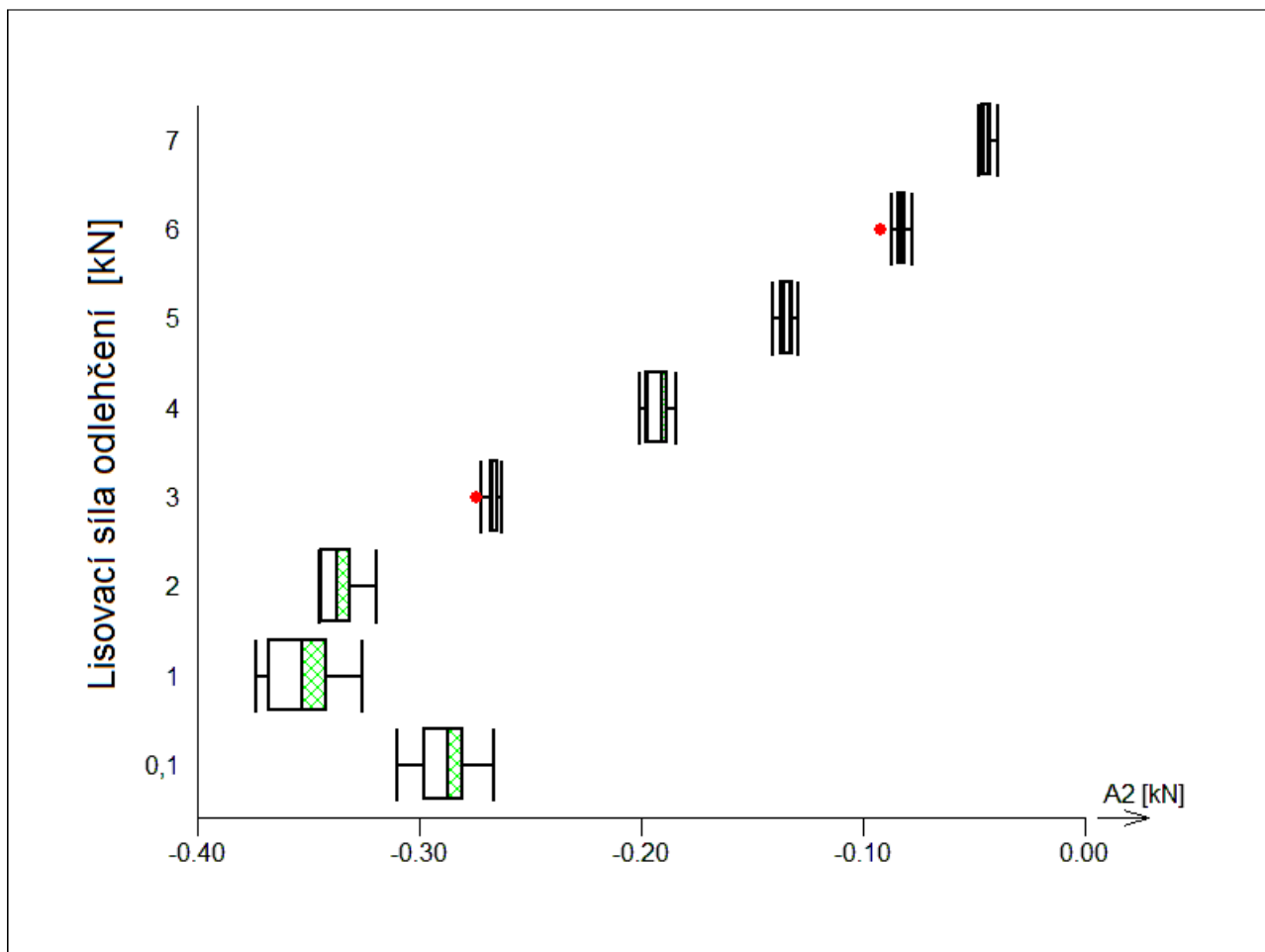
Graf 2. Parametr P_1 testu stresové relaxace.



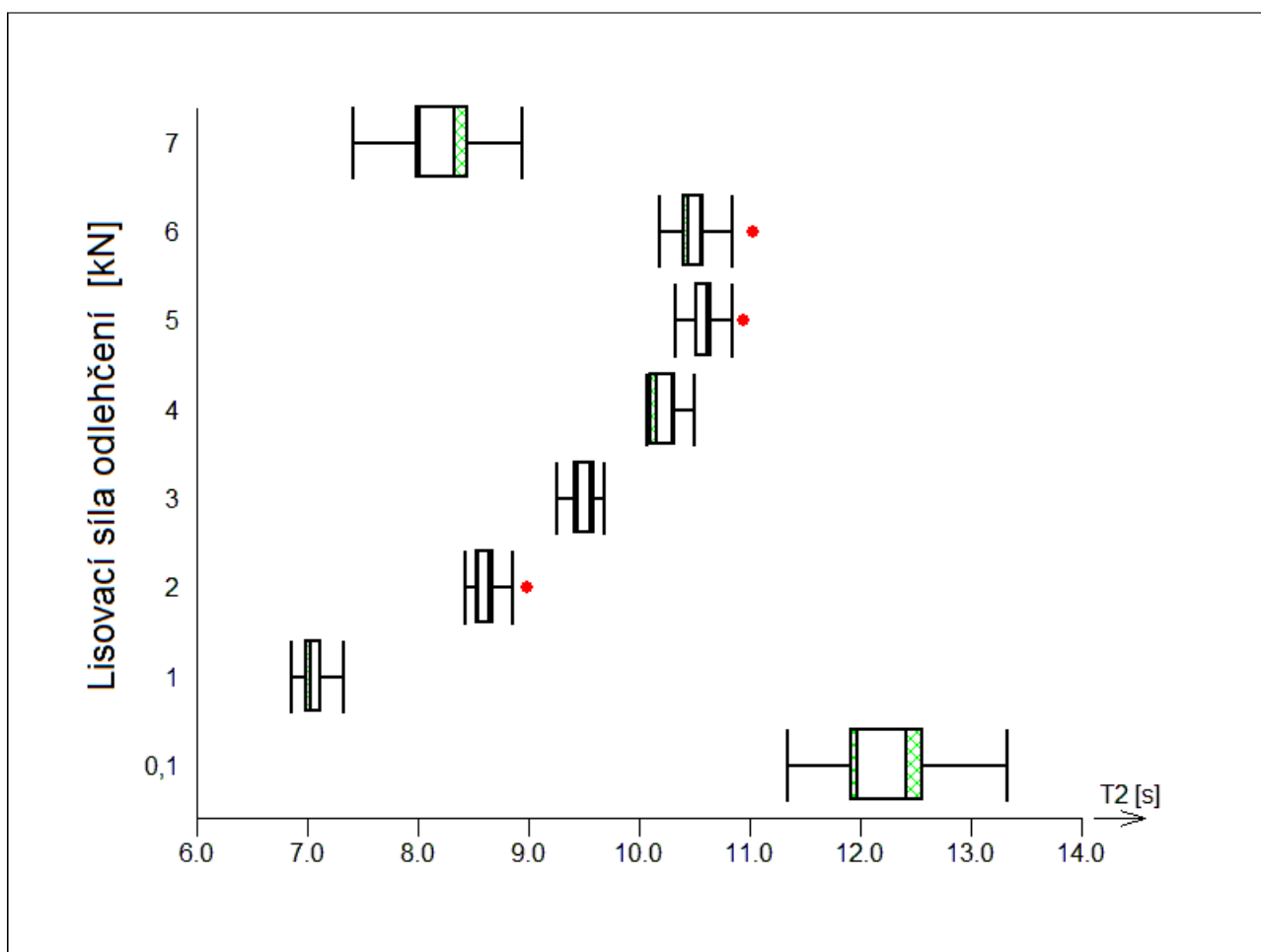
Graf 3. Parametr T_1 testu stresové relaxace.



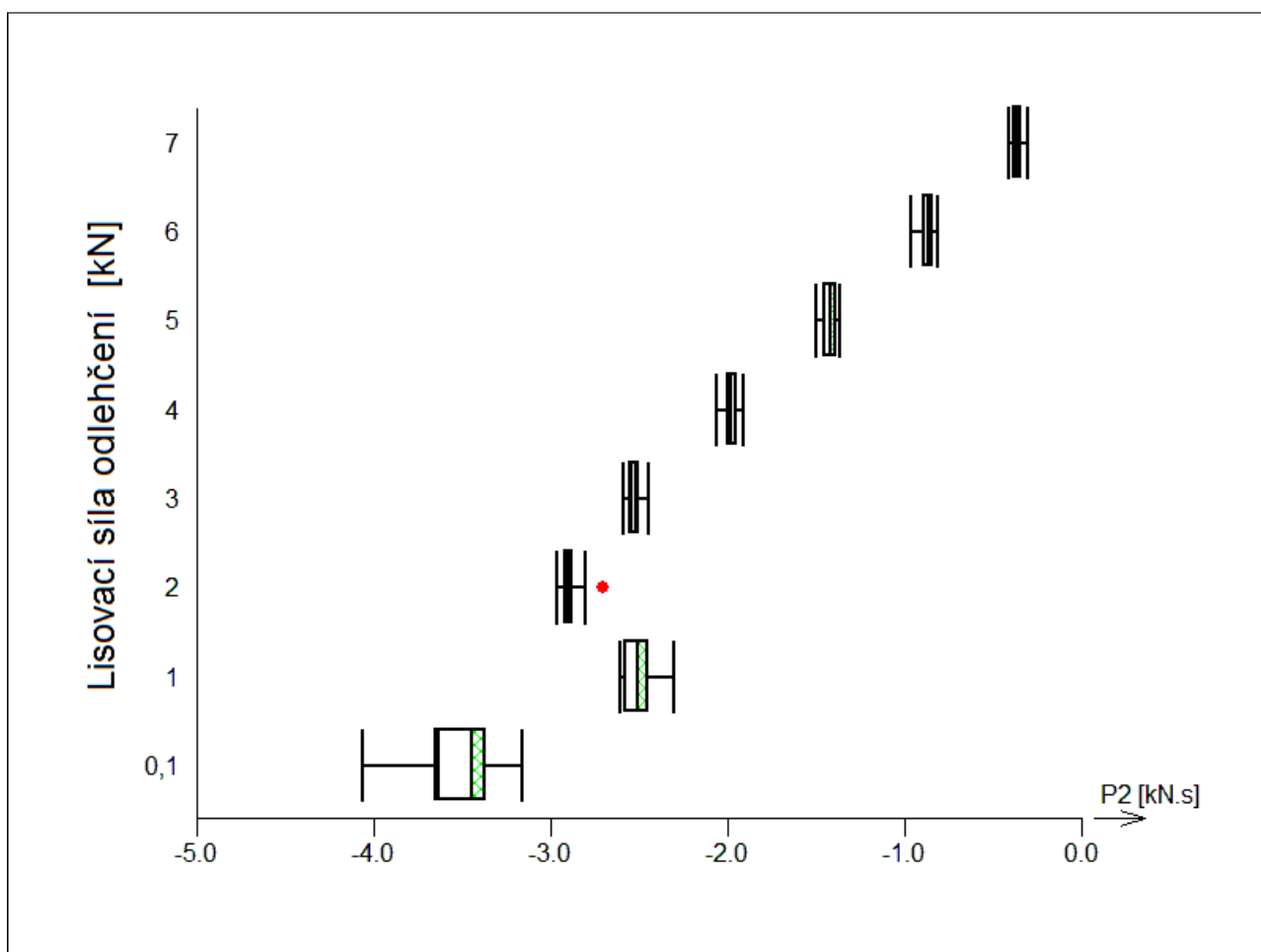
Graf 4. Parametr A_2 testu stresové relaxace.



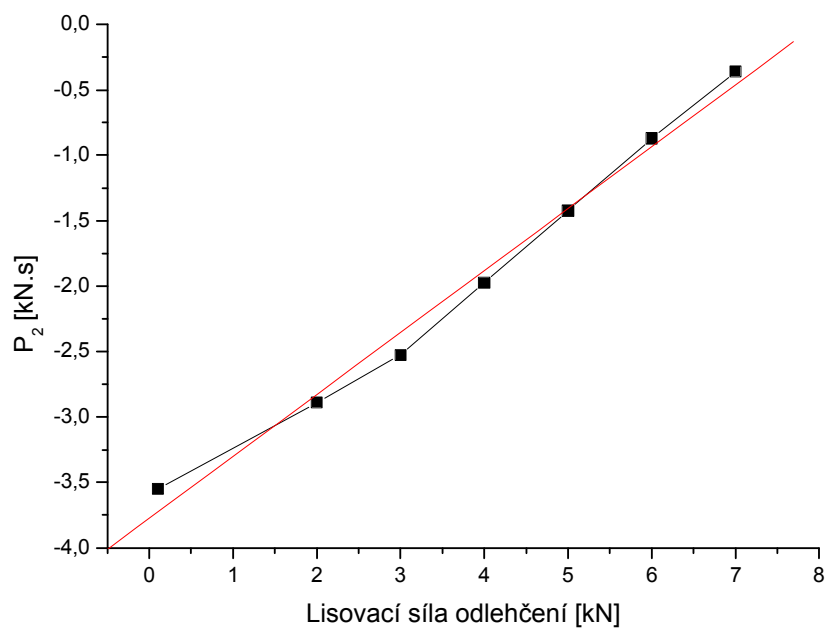
Graf 5. Parametr T_2 testu stresové relaxace.



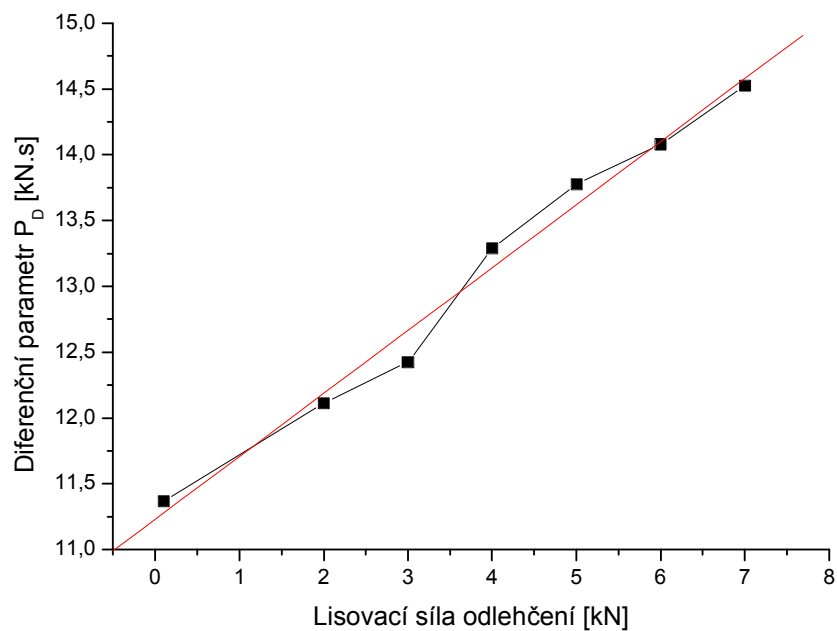
Graf 6. Parametr P_2 testu stresové relaxace.



Graf 7. Vliv lisovací síly odlehčení na parametr P_2 .



Graf 8. Vliv lisovací síly odlehčení na diferenční parametr P_D .



13 Diskuse

1. Parametry testu stresové relaxace po prvním odlehčení

Při realizaci testu stresové relaxace byla použita doba odlehčení 180 s. Pro účely této práce nebyla použita pro hodnocení poklesu LS na čase trojparametrická rovnice, ale pouze jednoparametrická. Jednoparametrická rovnice byla použita z důvodu jednodušší interpretace zkoumaného procesu. Získané výsledky ze stanovení první prodlevy jsou uvedeny v tabulkách a grafech. Byly získány tři parametry: A_1 je parametr elasticity, parametr $T/1$ je reciproká hodnota rychlosti poklesu lisovací síly a parametr P_1 je parametr plasticity. Nejdůležitější z uvedených parametrů je parametr plasticity P_1 , protože charakterizuje změnu struktury tablety; ovlivňuje mechanické vlastnosti lisovaného materiálu.

Na grafu 1 je znázorněn parametr A_1 u skupin tablet s uvedenou lisovací silou odlehčení. Z výsledků vyplývá, že mezi skupinami tablet s různým odlehčením není významný rozdíl. K podobným závěrům se dospělo při hodnocení parametru T_1 a parametru P_1 . Ve všech případech neměl být zjištěn rozdíl mezi skupinami. Menší odchylnosti mohly způsobit chyby při lisovacím procesu např. rozdílná hodnota výšky nasypané tabletoviny.

2. Parametry testu stresové relaxace po druhém odlehčení

Při testu stresové relaxace se prozatím hodnotila plasticita v první prodlevě. V této práci bylo úkolem zjistit, jak se mění již jednou změněná plasticita po odlehčení. Při první prodlevě plasticita stoupá, po následném odlehčení se dalo předpokládat, že plasticita bude klesat, tj. bude docházet k podobnému procesu, jako je tomu při relaxaci tablety po skončení fáze komprese. Při uvedeném procesu dochází k poklesu plasticity. Po odlehčení tableta nabývá větší objem, dochází k eliminaci vazeb vzniklých mezi lisovanými částicemi. Tato změna plasticity závisí na stupni odlehčení.

Z výsledků vyplynulo, že čím je vyšší pokles lisovací síly, tím dochází k vyššímu poklesu elastických sil A_2 . Při poklesu lisovací síly se zvětšuje objem lisované tablety, stlačené částice ve fázi elastické deformace zvětšují objem a tím snižují svou elastickou

energii. Odchylné hodnoty byly zjištěny u lisovací síly 0,1kN. Tyto hodnoty byly pravděpodobně způsobeny chybou registračního zařízení přístroje.

Výsledky z hodnocení parametru T_2 jsou uvedeny na grafu 5. V rozsahu lisovacích sil od 7 kN po 1 kN dochází při poklesu lisovací síly ke zvyšování rychlosti sledovaných změn. Hodnoty při lisovací síle 0,1 kN a 7 kN jsou anomální. Z daného vyplývá, že s poklesem lisovací síly se u parametru A_2 snižuje elastická energie a zároveň roste rychlost daného děje.

Třetím a nejdůležitějším parametrem je P_2 (viz graf 6, 7). S poklesem lisovací síly se zvyšuje úbytek plasticity. Určitou anomálií jsou hodnoty při lisovací síle 1 kN. Vztah mezi lisovací silou odlehčení a parametrem P_2 je lineární (viz graf 7) a je dán následující rovnicí:

$$P_2 = 0,474 * LS_o - 3,776 \quad R = 0,9943 \quad (8)$$

kde P_2 je parametr plasticity po prodlevě [kN.s], LS_o je lisovací síla odlehčení [kN].

3. Celková bilance změn plastické energie během první prodlevy a odlehčení

Bilance obou procesů se vypočetla součtem plastické energie první prodlevy a ztrátou plastické energie při procesu odlehčení. Výsledky obou procesů jsou znázorněny na grafu 8, celkovou bilanci vyjadřuje lineární rovnice:

$$P_D = 0,478 * LS_o + 11,231 \quad R = 0,9943 \quad (9)$$

kde P_D je diferenční parametr plasticity [kN.s], LS_o je lisovací síla odlehčení [kN].

14 Shrnutí a závěr práce

Při hodnocení výsledků práce se došlo k několika závěrům, které jsou sumarizovány v následujícím přehledu.

1. U parametrů A_1 , T_1 a P_1 nebyl mezi skupinami tablet s různým odlehčením pozorován významný rozdíl. Tím se potvrdila reprodukovatelnost metody.
2. Při odlehčení - při poklesu lisovací síly - se ztráta elastické energie A_2 zvyšuje, rychlost daného procesu se zrychluje, pokles plasticity se zvyšuje. Mezi parametrem P_2 a lisovací silou odlehčení byl zjištěn lineární vztah.

$$P_2 = 0,474 * LS_o - 3,776 \quad R = 0,9943$$

3. V rámci výpočtu celkové energetické bilance byl zjištěn lineární vztah mezi diferenčním parametrem P_d a lisovací silou odlehčení.

$$P_D = 0,478 * LS_o + 11,231 \quad R = 0,9943$$

15 Literatura

1. **Rabišková, Miloslava, a další.** Mikrokrystalická celulóza v perorálních lékových formách. *Chemické Listy*. 2007, 101, str. 70 - 77.
2. **ČR, Ministerstvo zdravotnictví.** *Český lékopis 2009*. Praha : Grada Publishing, a.s., 2009. str. 1647. 978-80-247-2994-7.
3. *PubChem Compound*. [Online] [Citace: 16. 9 2013.]
http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=14055602&loc=ec_rcs#itabs-2d.
4. **Reus Medina, Maria de la Luz a Kumar, Yijay.** Modified Cellulose II Powder: Preparation, Characterization, and Tableting Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2007, 96, str. 408-420.
5. **Rowe, Raymond C., Sheskey, Paul J. a Owen, Siân C.** *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London : Pharmaceutical Press, 2006. str. 132-135. 9781582120584.
6. **Ash, Michael a Ash, Irene.** *Handbook of Fillers, Extenders, and Diluents*. New York : Synapse Info Resources, 2007. str. 187. 1890595969.
7. **Adámek, Roman, Řehula, Milan a Rysl, Tomáš.** Chemická struktura a viscoelasticita plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chemické listy*. 2011, 105, str. 691-696.
8. **Ram I. Mahato, Ajit S. Narang.** *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery*. Second Edition. New York : CRC Press/Taylor and Francis Group , 2011. str. 299. 978-1-4398-4918-7.
9. **Anuar, M.S. a Briscoe, B.J.** The elastic relaxation of starch tablets during ejection. *Powder Technology*. 2009, 195, str. 96-104.
10. **Chalabala, Milan et al.** *Technologie léků*. Praha: Galén, 2001. str. 239 - 241. 8072621289.

11. **Řehula, Milan, a další.** *Parametry lisovacího procesu.* Hradec Králové : FaF UK, 2013. prezentace.
12. **Pilpel, N., a další.** Plastoelasticity and tableting of single and multicomponent powders. *Powder Technology.* 1992, 69, str. 195-201.
13. **Haware, Rahul V., Tho, Ingunn a Bauer-Brandl, Annette.** Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets. *Powder Technology.* 2010, 202, str. 71–77.
14. **van der Voort Maarschalk, K., a další.** Porozity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. *International Journal of Pharmaceutics.* 1996, 140, str. 185-193.
15. **van Veen, B., a další.** Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *International Journal of Pharmaceutics.* 2000, 203, str. 71–79.
16. **Picker, Katarina M.** Matrix Tablets of Carrageenans. I. A Compaction Study. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1999, 25, str. 329-337.
17. **Malaj, Ledjan, a další.** Compression behaviour of anhydrous and hydrate forms of sodium naproxen. *International Journal of Pharmaceutics.* 2010, 390, str. 142–149.
18. **Otsuka, Makoto, a další.** Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technology.* 2004, 15, str. 477–493.
19. **Patel, Sarsvatkumar, Kaushal, Aditya Mohan a Bansal, Arvind Kumar.** Effect of Particle Size and Compression Force on Compaction Behavior and Derived Mathematical Parameters of Compressibility. *Pharmaceutical Research.* 2007, 24, str. 111-124.
20. **Nokhodchi, Ali, a další.** The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *International Journal of Pharmaceutics.* 1996, 129, str. 21-31.

21. **Adolfsson, Åsa a Nyström, Christer.** Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *International Journal of Pharmaceutics*. 1996, 132, str. 95-106.
22. **Garekani, Hadi A., a další.** Highly compressible paracetamol — II. Compression properties. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000, 208, str. 101–110.
23. **Garekani, Hadi A., a další.** Highly compressible paracetamol: I: crystallization and characterization. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000, 208, str. 87-99.
24. **Schmid, Wolfgang a Picker-Freyer, Katarina M.** Tableting and tablet properties of alginates: Characterisation and potential for Soft Tableting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009, 72, str. 165–172.
25. **Chansanroj, K. a Betz, G.** Sucrose esters with various hydrophilic–lipophilic properties: Novel controlled release agents for oral drug delivery matrix tablets prepared by direct compaction. *Acta Biomaterialia*. 2010, 6, str. 3101–3109.
26. **Hardy, I.J., Cook, W.G. a Melia, C.D.** Compression and compaction properties of plasticised high molecular weight hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix carrier. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006, 311, str. 26–32.