

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Diplomová práce



**Vliv velikosti matrice na průběh lisovacího procesu**

**The influence of the die size on the compaction  
process**

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

Podpis:

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu mé diplomové práce Mgr. Pavlovi Ondřejčkovi, Ph.D. za odbornou pomoc a rady při zpracování této diplomové práce, ale také ochotu a trpělivost. Ráda bych poděkovala také celé své rodině za podporu během celého studia.

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Mgr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

Posluchač: Nikola Marcinková

Název diplomové práce: Vliv velikosti matrice na průběh lisovacího procesu

Tato diplomová práce se zabývá hodnocením vlivu velikosti matrice na průběh lisování. Lisovací proces byl hodnocen pomocí parametrů trojexponenciální lisovací rovnice. Lisovatelnost se hodnotila za využití záznamu síla-dráha. V práci byl zkoumán také vliv velikosti matrice na radiální pevnost tablet. Při zpracovávání experimentální části této práce byly použity celkem čtyři různé modelové suroviny. Mikrokrytalická celulosa a hydrogenfosforečnan vápenatý sloužily jako modelová plniva a theofylin s paracetamolem jako modelové účinné látky. Lisování těchto materiálů probíhalo v maticích o velikostech 7 mm, 9 mm, 11 mm, 13 mm a 15 mm.

Z výsledků práce vyplynulo, že velikost matrice statisticky významně ovlivňuje všechny parametry záznamu síla-dráha. S rostoucí velikostí matrice docházelo ke snižování všech energetických parametrů. Významně ovlivněna byla rovněž většina parametrů lisovací rovnice. S rostoucí velikostí matrice se snižovala objemová redukce a spotřeba energie a zvyšovala se rychlost objemové redukce ve fázi předlisování a elastické deformace. Ve fázi plastické deformace docházelo k nárůstu objemové redukce, spotřebě energie a ke snížení rychlosti objemové redukce. Nejvyšší radiální pevnost tablet byla pozorována u mikrokrytalické celulosy a dále klesala v pořadí theofylin, hydrogenfosforečnan vápenatý a paracetamol. S rostoucí velikostí matrice a tedy i plochou tablety klesala pevnost tablet.

## **ABSTRACT**

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Department of Pharmaceutical Technology  
Consultant: Mgr. Pavel Ondrejček, Ph.D.  
Student: Nikola Marcinková  
Title of Thesis: The influence of the die size on the compaction process

This diploma thesis is focused on exploration the influence of the die size on the compaction process. That was evaluated by parameters of three-exponential equation. Compressibility was studied by using force-displacement record. In this work was also observed an effect of die size on the tensile strength. In processing the experimental part of this work were used four different model materials. Microcrystalline cellulose and dicalcium phosphate are used as model fillers and theophylline and paracetamol as model active substances. Compaction of these materials was carried out in dies of size 7 mm, 9 mm, 11 mm, 13 mm and 15 mm.

The results of the work showed that the die size significantly affects all parameters force-displacement record. With the growing size of the die there was a reduction of energy parameters. Most of the compaction parameters were statistically influenced. Increasing die size caused reducing volume reduction and energy consumption and increased speed of volume reduction at the stage of pre-compression and elastic deformation. At the stage of plastic deformation there was an increase of the volume reduction, power consumption and decreased of speed of volume reduction. The highest tensile strength of the tablets was observed for the microcrystalline cellulose and further decreased in order theophylline, dicalcium phosphate and paracetamol. With the increasing die size and also the flat tablets decreased tablet strength.

# OBSAH

1	ÚVOD.....	7
2	TEORETICKÁ ČÁST .....	8
2.1	Charakterizace surovin.....	8
2.2	Charakterizace lisovacího procesu.....	16
2.3	Faktory ovlivňující lisovací proces .....	17
2.4	Lisovací rovnice .....	19
2.5	Záznam síla-dráha .....	28
2.6	Radiální pevnost tablet.....	30
3	CÍLE PRÁCE.....	33
4	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....	34
4.1	Použité suroviny.....	34
4.2	Použité přístroje .....	35
4.3	Použitý software.....	36
4.4	Postup práce .....	37
5	TABULKY A GRAFY .....	47
5.1	Vysvětlivky zkratk použitých v tabulkách a grafech .....	47
5.2	Tabulky .....	48
5.3	Grafy .....	53
6	DISKUZE .....	67
6.1	Záznam síla-dráha .....	67
6.2	Lisovací rovnice .....	68
6.3	Radiální pevnost tablet.....	71
7	ZÁVĚRY .....	72
8	POUŽITÁ LITERATURA .....	73

# 1 ÚVOD

Tablety (*Tabulettae*) jsou ve farmaceutické praxi stále nejvíce oblíbenou a používanou lékovou formou. Patří mezi pevné jednodávkové lékové formy nejčastěji s perorální cestou podání. Vyrábí se především lisováním. Katedra farmaceutické technologie se ve velké míře zabývá právě studiem procesu lisování tablet.

Lisování je průmyslově velmi důležitý proces, který se používá pro zpracování různých pevných materiálů. Dosáhne se tak lepších vlastností materiálu pro snadnější manipulaci, skladování nebo pro další zpracování. Využívá se hojně nejen ve farmaceutickém průmyslu, ale také v potravinářství a při zpracovávání kovových materiálů.

Pro popis lisovacího procesu slouží záznam síla-dráha nebo lisovací rovnice. Rovnic popisujících lisovací proces existuje mnoho. Nejpoužívanější lisovací rovnicí v oblasti farmacie je rovnice podle Heckela. Na Katedře farmaceutické technologie byla vyvinuta trojexponenciální lisovací rovnice, která na rozdíl od Heckelovy rovnice vychází z předpokladu, že všechny tři fáze lisování probíhají současně. Charakterizuje fázi předlisování, fázi elastické deformace a fázi plastické deformace.

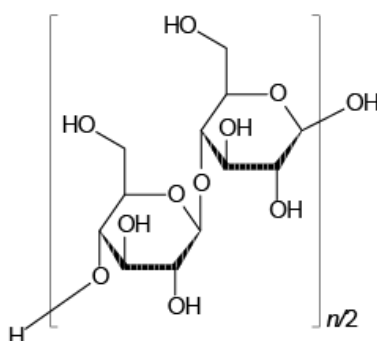
Tato práce je zaměřena na sledování vlivu velikosti matrice na průběh lisovacího procesu a tím ovlivnění parametrů lisovací rovnice pomocí čtyř modelových látek – mikrokryalické celulosy, hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu, theofylinu a paracetamolu.

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 Charakterizace surovin

#### 2.1.1 Mikrokrystalická celulóza

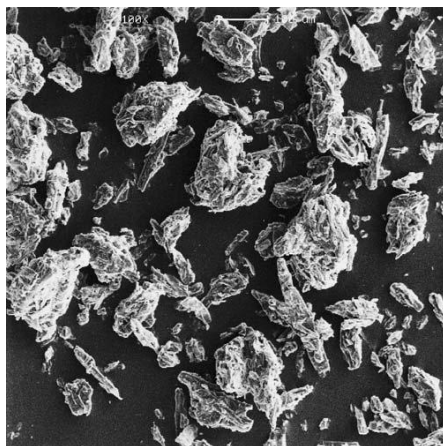
Mikrokrystalická celulóza (*Cellulosum microcrystallinum*) je částečně čištěná depolymerovaná celulóza připravená působením minerálních kyselin na alfa-celulosu.<sup>1</sup> Alfa-celulóza se získává z vláknitého materiálu rostlin. Získaný produkt se sprejově suší. Je známá pod několika obchodními názvy, nejběžněji jako Avicel, Vivapur, Ceolus, Emcocel. Sumární vzorec mikrokrystalické celulózy je  $C_{6n}H_{10n+2}O_{5n+1}$ . Strukturální vzorec je uveden na obr. č. 1.



**Obr. č. 1** Strukturální vzorec mikrokrystalické celulózy<sup>1</sup>

Mikrokrystalická celulóza je bílý, jemný nebo zrnitý prášek, bez zápachu a bez chuti. Obvyklá velikost částic se pohybuje mezi 20 - 200  $\mu\text{m}$ . Částice jsou zobrazeny na obr. č. 2. Jsou velmi pórovité a díky nahodile seskupeným vláknitým mikrokrystalům mají velký povrch ( $130 - 270 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ).<sup>2</sup> Teplota tání se pohybuje mezi 260 - 270  $^{\circ}\text{C}$ . Jedná se o stabilní hygroskopickou pevnou látku. Měla by být uchovávána v dobře uzavřené nádobě na suchém a chladném místě. Je prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel a těžce rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného. Je nekompatibilní se silnými oxidačními činidly.





**Obr. č. 2** Částice mikrokrystalické celulosy (JRS Pharma LP), zvětšeno 100x<sup>cit.3</sup>

Ve farmaceutickém průmyslu je mikrokrystalická celulóza používána zejména jako plnivo při výrobě tablet a tobolek. V tabletách se používá při vlhké granulaci i přímém lisování. Kapilárním mechanismem usnadňuje průnik hydrofilních kapalin (např. trávicích šťáv) do výlisku a působí rychlý rozpad tablet.<sup>2</sup> Při přímém lisování se uplatňuje její velká schopnost zhušťování, která vyplývá z rovnováhy mezi vysokou plasticitou a viskoelasticitou a malou křehkostí.<sup>4</sup> Je nepostradatelnou pomocnou látkou při výrobě pelet u většiny technologií. Dále se využívá jako adsorbent, kluzná látka nebo rozvolňovadlo a je využívána také v kosmetickém a potravinářském průmyslu. Koncentrace mikrokrystalické celulosy z hlediska jejího využití jsou znázorněny v tabulce č. 1.

**Tabulka č. 1** Použití mikrokrystalické celulosy podle její koncentrace<sup>3</sup>

Použití	Koncentrace [%]
Pojivo	20-90
Adsorbent	20-90
Kluzná látka	5-20
Rozvolňovadlo	5-15

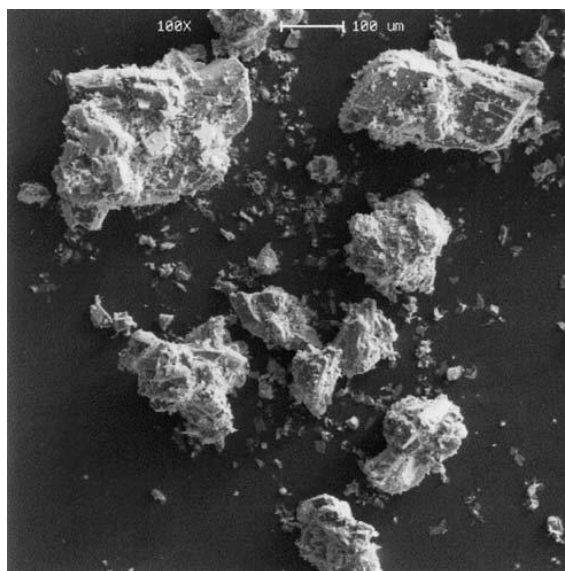
Mikrokrystalická celulóza je považována za relativně netoxický a nedráždivý materiál. Po perorálním podání se do systémové cirkulace nevstřebává, má tedy malý

toxický potenciál. Konzumace vyšších dávek může mít laxativní účinek, ten je však nepravděpodobný, pokud je mikrokrystalická celulóza použita jako pomocná látka.<sup>3</sup>

Komerčně se vyrábí s rozdílnou velikostí částic a s rozdílným stupněm vlhkosti, což znamená, že se liší vlastnostmi a také použitím. Větší částice obvykle poskytují lepší tokové vlastnosti pro farmaceutické stroje. Částice s nízkým stupněm vlhkosti se využívají při práci s materiály citlivými na vlhkost. Avicel PH je nejstarším typem mikrokrystalické celulosy a používá se hojně při výrobě tablet jako pojivo, plnivo, rozvolňovalo ale i jako suché mazadlo. Díky schopnosti zadržet a distribuovat vodu je široce používán při peletizaci.

### 2.1.2 Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (*Calcii hydrogenophosphas dihydricus*) je anorganickou vápenatou solí kyseliny fosforečné. Chemický vzorec sloučeniny je  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Vyskytuje se častěji ve formě dihydrátu, ovšem působením tepla může přecházet do bezvodé formy. Tvar částic je zachycen na snímku z elektronového mikroskopu na obr. č. 3.



**Obr. č. 3** Částice hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (JRS Pharma LP), zvětšeno 100x<sup>cit.3</sup>

Jedná se o bílý krystalický prášek bez chuti a zápachu. Je stálý při pokojové teplotě. Ve studené vodě a v 96% ethanolu je prakticky nerozpustný. Rozpouští se ve zředěné kyselině chlorovodíkové a zředěné kyselině dusičné.<sup>1</sup> Má dobré tokové vlastnosti, ovšem nevýhodou při lisovacím procesu je jeho abrazivita, která má negativní vliv na lisovací zařízení. Proto se pro snížení tření používá spolu s kluznými látkami, nejčastěji ve směsi s 1 % stearylfumarátu sodného nebo 1 % stearanu hořečnatého.

Ve farmaceutické technologii je hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát používán při výrobě tablet jako pomocná látka, ale i jako zdroj vápníku a fosforu ve výživových doplncích. Je považován za netoxický a nedráždivý, nicméně požití velkého množství může způsobit zažívací potíže. Ve farmaceutickém průmyslu se využívá pro své dobré tokové a zhutňovací vlastnosti u hrubozrnného materiálu. Dále se pro své abrazivní vlastnosti využívá v zubních pastách.

Kvůli obsahu vápníku nesmí být hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát používán při výrobě tetracyklinových antibiotik. Dále byly zaznamenány inkompatibility s indometacinem, kyselinou acetylsalicylovou, aspartamem, ampicilinem, cefalexinem a erytromycinem.<sup>3</sup> Nevhodná je také kombinace s látkami citlivými na zásadité pH, jelikož hodnota pH hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se nachází v alkalickém rozmezí.

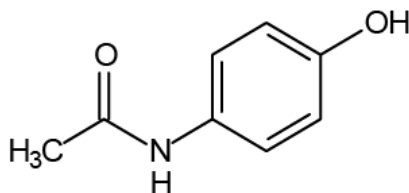
Obvykle je hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát vyráběn neutralizační reakcí čisté kyseliny fosforečné s hydroxidem vápenatým, který se získává z vápence. Následuje sušení vzniklé vodné suspenze do požadovaného stupně vlhkosti. Po vysušení jsou částice drceny nebo mlety do požadované velikosti částic.<sup>3</sup>

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát je nehygroskopický, relativně stabilní materiál. Ovšem za určitých podmínek může dojít ke ztrátě vody krystalizací. To má dopad jak na skladování sypkého materiálu, tak na potahování a balení tablet. Sypký materiál by měl být skladován v dobře uzavřené nádobě na suchém a chladném místě.

### 2.1.3 Paracetamol

Paracetamol (*Paracetamolum*) je účinná látka, která má chemické označení *N*-(4-hydroxyfenyl)acetamid. Sumární vzorec sloučeniny je  $C_8H_9NO_2$ .<sup>1</sup> Pod názvem acetaminofen se vžil v americké literatuře. Jedná se o derivát acetanilidu. Acetanilid je nejstarším a také nejtoxičtějším analgetikem anilínové řady a v lidském organismu je metabolizován oxidací právě na mnohem méně toxický paracetamol.<sup>5</sup>

Paracetamol je bílý krystalický prášek bez zápachu, který se mírně rozpouští ve vodě, snadno v ethanolu 96% a velmi těžce v dichlormethanu. Jeho molekulová hmotnost  $M_r$  činí 151,16. Strukturální vzorec paracetamolu je uveden na obr. č. 4.



**Obr. č. 4** Strukturální vzorec paracetamolu<sup>1</sup>

Paracetamol je účinným analgetikem a antipyretikem, svým působením srovnatelný s kyselinou acetylsalicylovou (ASA). Na rozdíl od ní však nevykazuje významné protizánětlivé působení. Má také lepší gastrointestinální snášenlivost a neovlivňuje krevní srážlivost.<sup>6</sup> Je vhodnou alternativou kyseliny acetylsalicylové pro snížení horečky a bolesti zejména u dětí, u kterých je ASA kontraindikována kvůli riziku vzniku Reyeova syndromu. Vhodný je také pro pacienty s onemocněním gastrointestinálního traktu. Na trhu je k dispozici celá řada lékových forem s obsahem paracetamolu, jako jsou potahované tablety, tobolky, prášky pro přípravu perorálního roztoku, intravenózní infuze, tak i suspenze, sirupy a rektální čípky, které jsou vhodné pro použití zvláště u malých dětí.

I přes podobnost působení paracetamolu s nesteroidními antiflogistiky není mechanismus účinku paracetamolu stále prozkoumán do všech detailů. Obecně se předpokládá, že jde o komplexní mechanismus působení, založený na inhibici cyklooxygenázového systému enzymů v hypotalamu. Paracetamol inhibuje oba

isoenzymy cyklooxygenázy COX-1 i COX-2 přes jejich peroxidázovou aktivitu. To způsobí sníženou tvorbu prostaglandinů. K tomu dochází v buňkách, ve kterých je nízká hladina kyseliny arachidonové a peroxidů, což jsou hlavní substráty cyklooxygenázy. Naopak při zvýšeném množství kyseliny arachidonové je schopnost paracetamolu inhibovat tvorbu prostaglandinů snížena. Proto paracetamol nepotlačuje závažné záněty například u revmatoidní artritidy.<sup>7</sup>

Paracetamol se po perorálním podání dobře a téměř úplně vstřebává z trávicího traktu. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 30–60 minut. Po vstřebání se intenzivně metabolizuje v játrech na téměř neaktivní metabolity. Hlavní biotransformační cestou paracetamolu je glukuronidace. V malé míře v játrech dochází také k tvorbě vysoce reaktivního toxického metabolitu N-acetylbenzochinoniminu (NAPQI). Pokud je paracetamol podáván v terapeutických dávkách, je NAPQI inaktivován vazbou na glutathion a vyloučen z těla močí a žlučí. Při akutním předávkování (odpovídá 10–15 g u dospělého člověka) dojde k vyčerpání SH-skupin glutathionu a vzniklý toxický metabolit se naváže na hepatocyty. Vyvolá jejich nekrózu, což vede k jaternímu selhání, které může skončit až letálně. Léčba spočívá ve výplachu žaludku a podání specifického antidota N-acetylcysteinu, který je zdrojem SH-skupin. K podání musí dojít nejpozději 10 hodin po intoxikaci.<sup>1,8</sup>

Pro zesílení analgetického účinku se paracetamol často přidává do kombinací s jinými léčivými látkami jako je kofein, guaifenesin, propyfenazon a kyselina acetylsalicylová. Dochází tak ke zvýšení analgetického účinku aniž by došlo ke zvýšení toxicity. Mnohdy navíc dojde ke snížení celkových dávek jednotlivých analgetik a také k urychlení nástupu analgetického účinku.<sup>8</sup>

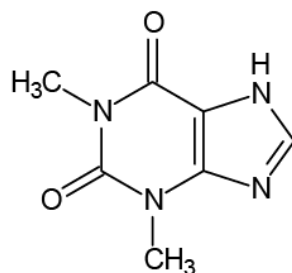
Paracetamol vykazuje během lisovacího procesu nízkou stlačitelnost, což má za následek slabé a nepříjemné tablety s vysokým sklonem k víčkování.<sup>9</sup>

V práci provedené Garekanim a spol. se ukázalo, že převažujícím mechanismem při lisování paracetamolu je fragmentace. Větší částice paracetamolu

podléhaly fragmentaci více než menší. Také se ukázalo, že při daném lisovacím tlaku jsou výlisky z paracetamolu s většími částicemi pevnější než s menšími. Výsledky poměru energií potřebných ve fázi elastických a plastických deformací ukazují, že většina energie použité při lisování paracetamolu přísluší fázi elastických deformací. To ukazuje na masivní pružnou deformaci paracetamolu pod tlakem, což vede k slabým tabletám s tendencí k víčkování.<sup>10</sup>

#### 2.1.4 Theofylin

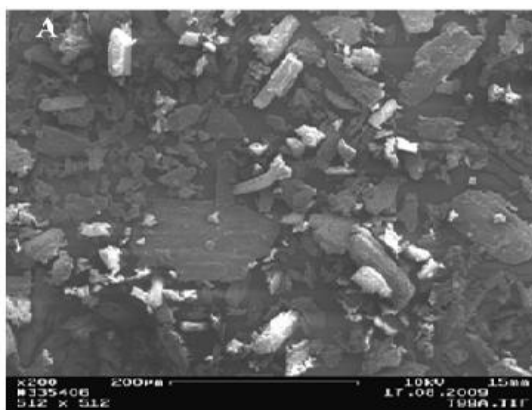
Theofylin (*Theophyllinum*) je silně účinnou látkou. Řadí se tedy mezi separanda. Je nutné jej uchovávat odděleně od ostatních látek ve stojátkách označených červeným písmem na bílém pozadí. Sumární vzorec theofylinu je  $C_7H_8N_4O_2$ . Chemicky se jedná o 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-2H-purin-2,6(1H)-dion. Strukturní vzorec je zachycen na obr. č. 5.



**Obr. č. 5** Strukturní vzorec theofylinu<sup>1</sup>

Theofylin je bílý krystalický prášek, který je těžce rozpustný ve vodě. Rozpouští se v roztocích hydroxidů, v minerálních kyselinách a je mírně rozpustný v bezvodém ethanolu. Má hořkou chuť a je bez zápachu. Jde o látku relativně stabilní, skládá se za pokojové teploty. Při teplotách vyšších než 180 °C tmavne. Získává se extrakcí z čajových lístků.<sup>11</sup> Částice theofylinu z elektronového mikroskopu jsou na obr. č. 6.

Podle studie, kterou provedl Hadzović a spol., theofylin během lisování podléhá částečné fragmentaci při nízkých tlacích a následně při vyšších lisovacích tlacích dochází k plastickým deformacím.<sup>12</sup>



*Obr. č. 6 Elektronový snímek částic theofylinu, zvětšeno 200x<sup>cit.13</sup>*

Theofylin se řadí mezi methylxantiny a je chemicky podobný s kofeinem a theobrominem. Pro své bronchodilatační účinky se využívá zejména při léčbě astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. Zlepšuje plicní funkce a snižuje frekvenci a závažnost symptomů těchto onemocnění jako je kašel a nedostatek dechu. Je možné jej podat perorálně ve formě tablet či tobolek, ale také intravenózně.

Dnes se theofylin užívá především v retardovaných formách s prodlouženým uvolňováním. Hlavní nevýhodou této účinné látky je jeho úzký terapeutický index a několik vedlejších účinků jako je nauzea, bolest hlavy, zmatenost a zvracení.<sup>14</sup> Theofylin je metabolizován cytochromem P450, proto jeho současné užívání s inhibitory tohoto enzymu vede ke zvýšeným plazmatickým hladinám a tudíž i ke zvýšeným projevům nežádoucích účinků.

Mechanismus účinku je založen na inhibici fosfodiesterázy a na antagonistickém působení na adenosinové receptory, zejména na A<sub>1</sub>. To vede ke zvýšení cAMP, což má vliv nejen na hladkou svalovinu bronchů. Výsledkem je mírný kardiostimulační a diuretický účinek, včetně dilatace svaloviny trávicího ústrojí. Působí stimulačně i na centrální nervovou soustavu.

## **2.2 Charakterizace lisovacího procesu**

Základním procesem při výrobě tablet je tvarování částic lisováním v tabletovacím lisu.<sup>15</sup> Při lisování se využívá schopnosti volně nasypaných práškovitých částic zhušťovat se působením lisovacího tlaku do pevných výlisků určitého tvaru. Tato vlastnost sypkého materiálu se nazývá lisovatelnost. Lze ji hodnotit pomocí hodnot parametrů záznamu síla-dráha, pevnosti lisovaných tablet a průběhem lisovacího procesu za využití lisovacích rovnic. Lisovatelnost tabletovin je ovlivněna krystalickým tvarem, velikostí částic a zrn, pórovitostí, teplotou tání a vlhkostí.<sup>4</sup>

Lisovací proces je možné rozložit do několika fází. Počáteční fází je nasypání lisovaného materiálu do matrice. Následně dochází působením lisovacího tlaku ke zhutňování, což vede k redukci objemu částic prostřednictvím jejich přeuspořádání. Vytlačuje se vzduch z pórů, částice se k sobě přibližují a vyplňují mezičásticové prostory. Pro tuto fázi lisovacího procesu je charakteristické vzájemné tření částic. Redukce objemu pokračuje zvyšováním lisovacího tlaku. Dochází k deformacím částic, které mohou být elastické nebo plastické. Elastická deformace je reversibilní, pokud dojde k přerušení působení lisovací síly, částice se vrátí do původní polohy. Stadium plastické deformace je nevratné a dochází k němu po překročení hranice elasticity (meze toku). Dalším zvyšováním lisovacího tlaku se mohou částice fragmentovat, tedy rozdělit se na více menších částic. Částicový fragment se přeuspořádá, vyplní zbylé interpartikulární prostory, což vede k dalšímu snížení objemu zvýšením lisovacího tlaku. Následně vzniklé menší částice podléhají elastickým nebo plastickým deformacím. Jestliže se částice dostatečně přiblíží, mohou mezi nimi vznikat vazby různého charakteru. Další fází je relaxace tablet po ukončení působení lisovací síly. Dochází ke zvětšení objemu vylisované tablety, eliminují se vytvořené vazby a tím se snižuje pevnost tablety.<sup>4,15</sup>



## **2.3 Faktory ovlivňující lisovací proces**

### **2.3.1 Rychlost lisování**

Rychlost lisování má vliv na průběh všech fází lisovacího procesu. Ve většině případů také na pevnost vylisovaných tablet. Platí, že čím větší vliv má deformace na zpevňování tuhé látky, tím větší vliv bude mít rychlost lisování na pevnosti těchto tablet. S rostoucí rychlostí se zkracuje doba potřebná pro tvorbu vazeb. Rychlost zpevnění výlisků se řídí rychlostí pohybu razidla. Ta se vypočítá jako pohyb razidla za jednotku času.<sup>4</sup>

### **2.3.2 Lisovací tlak**

Volba lisovacího tlaku hraje roli v pevnosti lisovaných tablet. Má přímý vliv na vlastnosti tablety. U lisovaných tablet se s rostoucím tlakem zmenšuje jejich porositá a tím dochází k větší objemové redukci a díky tomu ke zvýšené tvorbě nových vazeb. S rostoucím tlakem použitým při lisování tedy stoupá pevnost vylisovaných tablet. U většiny materiálů po dosažení maximální pevnosti dochází dalším zvyšování lisovacího tlaku už jen ke snižování jejich pevnosti.<sup>16</sup>

### **2.3.3 Velikost matrice**

Se zmenšujícím se průměrem matic dochází při lisování, vzhledem k malé styčné ploše tabletoviny s lisovacími trny, k nárůstu lisovacího tlaku. V důsledku toho klesá pórovitost a stoupá radiální pevnost tablet.<sup>17</sup> Vlivem velikosti lisovací matrice na lisovací proces a parametry lisovací rovnice se zabývá tato práce.

### **2.3.4 Velikost částic**

Velikost částic a jejich distribuce ovlivňuje jejich uspořádání a tím lisovací proces. Korelace mezi průměrnou velikostí částic a radiální pevností tablet je důležitá pro výběr vhodné velikosti částic.<sup>18</sup> Tabletovina s malými částicemi má lepší předpoklady pro vytvoření pevných tablet, vzniklé tablety se ovšem pomalu rozpadají.

### **2.3.5 Tvar částic**

Obae ve své práci spolu s kolegy zkoumal vliv tvaru lisovaných částic na pevnost výlisků. Došli k závěru, že poměr mezi délkou a šířkou částice má vliv na lisovací proces. Čím je tento poměr větší, tím lépe se tablety lisují a mají také vyšší pevnost.<sup>19</sup> S výhodou se tedy dají použít vláknité a tyčinkovité částice.

### **2.3.6 Pórovitost**

Pórovitost je poměrem objemu dostupných pórů a skulin k celkovému objemu zaujímanému daným množstvím pevné látky. S rostoucí pórovitostí materiálu se zlepšuje jeho lisovatelnost.<sup>18</sup>

### **2.3.7 Teplota**

Lisovatelnost materiálů může ovlivňovat také teplota. Během procesu lisování dochází k zahřívání vlivem mechanické energie. To je nežádoucí u termolabilních látek a látek s nízkou teplotou tání. U některých látek však bylo zjištěno, že zvýšení teploty během lisování vede k tvorbě pevnějších tablet.<sup>20</sup>

### **2.3.8 Vlhkost**

Většina látek používaných ve farmacii vykazuje s rostoucí vlhkostí zlepšení lisovatelnosti. Přítomnost optimálního množství vody v lisované směsi může přispívat k tvorbě vodíkových můstků. To má pozitivní vliv na pevnost vylisovaných tablet. Ovšem zvýšené množství vlhkosti vede ke snížení kontaktní plochy mezi částicemi. To má za následek blokování tvorby vazeb a následné snížení pevnosti tablet. Naopak příliš malá vlhkost může způsobovat víčkování tablet.<sup>18,21</sup>

## 2.4 Lisovací rovnice

Rovnice lisování jsou matematické funkce, které se snaží popsat průběh lisovacího procesu. Vyjadřují závislost výšky, objemu nebo hustoty sloupce lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. Parametry rovnic získané lisováním slouží buď k charakterizaci materiálu použitého k lisování nebo také ke studiu mechanismu procesu lisování dané tabletoviny.<sup>22</sup> Existuje mnoho rovnic popisujících lisovací proces. Nejčastěji používanou je rovnice podle Heckela. Na katedře farmaceutické technologie byla vyvinuta trojexponenciální rovnice, která byla používána také v této práci.

### 2.4.1 Walkerova rovnice

Jedná se o jednu z nejstarších empirických rovnic lisování. Byla popsána Walkerem již v roce 1923.<sup>23</sup> Popisuje a sleduje závislost relativního objemu lisovaného materiálu na lisovacím tlaku. V současné době je tato rovnice velmi málo využívána.

$$V_r = -k_1 \log p + B_1 \quad (1)$$

$V_r$  relativní objem tabletoviny

$p$  lisovací tlak

$k_1, B_1$  parametry rovnice lisování

Relativní objem lisovaného materiálu se vypočítá jako objem lisovaného materiálu za daného lisovacího tlaku vztažený na objem lisovaného materiálu při maximálním lisovacím tlaku.

$$V_r = \frac{V}{V_{max}} \quad (2)$$

$V$  objem tabletoviny za daného lisovacího tlaku

$V_{max}$  objem tabletoviny při maximálním lisovacím tlaku a její nulové porozitě

$V_r$  relativní objem tabletoviny

## 2.4.2 Heckelova rovnice

Tato rovnice byla formulována v roce 1961 a dodnes patří mezi nejpoužívanější rovnice ve farmaceutickém průmyslu. Vychází z prací Shapira a Konopického a proto bývá některými autory označována jako Shapiro-Konopicky-Heckelova rovnice.<sup>24</sup>

Heckelova rovnice je určena převážně pro materiály s plastickou deformací, jelikož Heckel ve svých pracích používal a studoval především chování kovových materiálů při lisování.<sup>25</sup> Přirovnával lisovací proces chemické reakci prvního řádu. Za reaktanty považoval póry a za konečný produkt vylisovaný materiál.

$$\frac{dD}{dP} = K \cdot (1 - D) \quad (3)$$

$D$  relativní hustota tablet

$P$  lisovací tlak

$K$  konstanta úměrnosti

$(1 - D)$  frakce pólů

Rovnice popisuje vztah mezi změnami porosity lisovaného materiálu v závislosti na použitém tlaku.<sup>26</sup>

Heckelova rovnice v základním tvaru:<sup>27</sup>

$$\ln\left(\frac{1}{1 - D}\right) = KP + A \quad (4)$$

$D$  relativní hustota tablet

$P$  lisovací tlak

$K, A$  konstanty rovnice

$(1 - D)$  frakce pólů

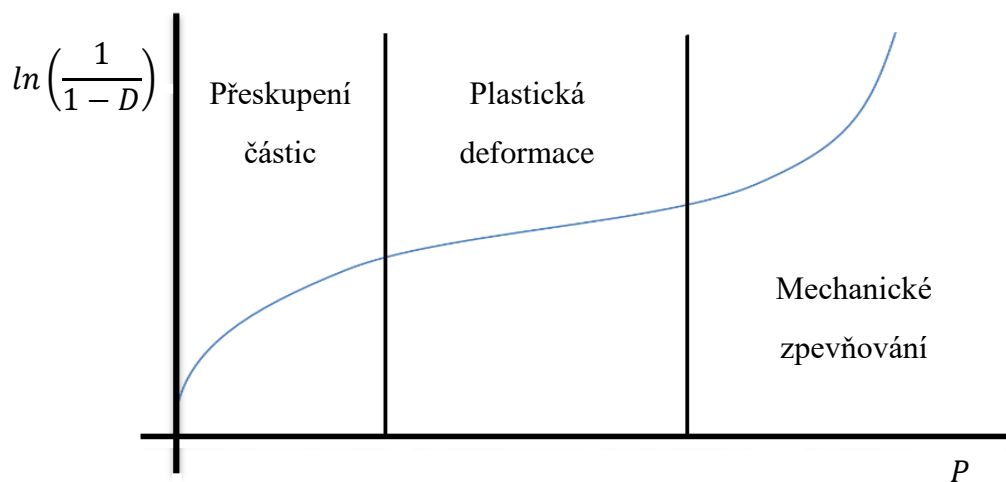
Heckel dále našel vztah mezi konstantou úměrnosti  $K$  a mezí kluzu  $\sigma_0$  u řady práškových léčiv. Konstanta  $K$  je nepřímo úměrná schopnosti materiálu se plasticky deformovat.<sup>28</sup>

$$K \cong \frac{1}{3\sigma_0} \quad (5)$$

$\sigma_0$       mez kluzu lisovaného materiálu

$K$         konstanta úměrnosti

Heckelova rovnice dělí lisovací proces na tři oddělené fáze. V první fázi dochází k přeskupování lisovaných částic a k jejich fragmentaci. Fáze druhá v sobě zahrnuje plastické, ale i elastické deformace částic. Ve většině případů se jedná o téměř lineární část. V poslední třetí fázi jsou lisované částice zhutňovány napětím a dochází k mechanickému zpevnování. Schéma výše popsaného Heckelova diagramu je na obr. č. 7.



**Obr. č. 7** Heckelův diagram

### 2.4.3 Kawakitova rovnice

Tato rovnice byla navržena v roce 1971 pro hodnocení kovových částic. Kawakita se svými kolegy popisují lisovací rovnici jako vztah mezi objemovou redukcí a použitým lisovacím tlakem.<sup>29</sup>

$$\frac{P}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{P}{a} \quad (6)$$

$C$  relativní redukce objemu

$P$  lisovací tlak

$a, b$  konstanty rovnice

Relativní úbytek objemu se vypočítá pomocí počátečního objemu a objemu po stlačení lisovaného materiálu dle následující rovnice:

$$C = \frac{V_0 - V}{V_0} \quad (7)$$

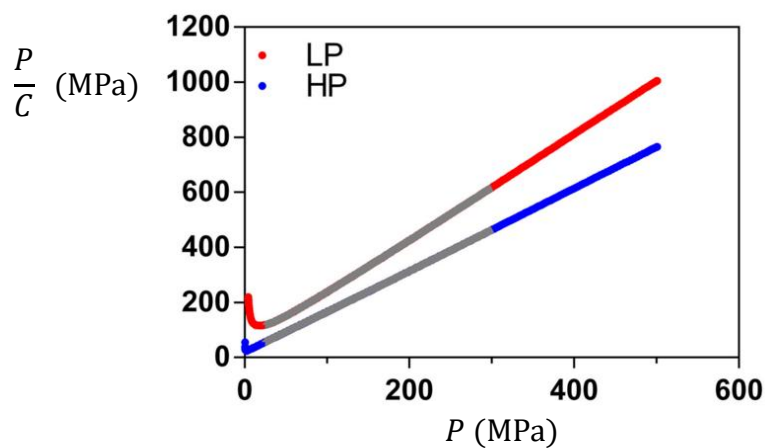
$V_0$  počáteční objem lisovaného materiálu

$V$  objem po stlačení lisovaného materiálu

Grafické znázornění poměru lisovacího tlaku a relativní redukce objemu v závislosti na lisovacím tlaku by mělo tvořit rovnou přímku, tedy lineární závislost. Z té je pak možné odečítat parametry  $a, b$ . Konstanta  $a$  je přímo úměrná hodnotě počáteční pórovitosti. V praxi se však ukázalo, že její teoretická hodnota často nesouhlasí s hodnotou naměřenou. To je v rozporu s očekávanou lineární závislostí. Tyto výsledky tedy vedou k nelineárnímu grafickému znázornění závislosti. Konstanta  $b$  odpovídá převrácené hodnotě použitého lisovacího tlaku, ovšem nenašla se korelace mezi výslednými hodnotami této konstanty a mechanickými vlastnostmi použitých částic. Výsledné grafy vycházející z Kawakitovy rovnice jsou lineárními jen v některých případech, většinou nesou známky zakřivení, jak je možné vidět na obr. č. 8.

Kawakita s Lüddem došli k závěru, že se tato rovnice hodí nejvíce pro jemné farmaceutické práškové materiály. Upozorňují ale také na potřebu zvýšené pozornosti při měření počátečních objemů  $V_0$  lisovaného materiálu, protože odchylky bývají často způsobeny právě kolísáním tohoto parametru.

Obecně se má za to, že se Kawakitova rovnice hodí nejlépe pro lisování, při kterém je použitý nízký lisovací tlak a materiál s vysokou porositou.<sup>25</sup>



**Obr. č. 8** Typický Kawakitův profil<sup>26</sup>

Na obr. č. 8 je znázorněn typický Kawakitův profil ze studie, kterou prováděli Persson se svými kolegy a která se zabývá analýzou komprese pro posouzení plasticity pelet, zejména identifikací reakčních pórů a srovnáním Heckelovy, Kawakitovy a Adamsovy rovnice.<sup>26</sup> Na obrázku jsou uvedeny dvě grafické závislosti. Pelety s nízkou porositou (LP) jsou znázorněny červeně a pelety s vysokou porositou (HP) modře. Šedý úsek představuje lineární část křivky.

## 2.4.4 Cooper-Eatonova rovnice

Rovnice podle Cooper-Eatona byla vytvořena pro hodnocení keramického materiálu v roce 1964. Jedná se o dvojexponenciální lisovací rovnici. Je založena na předpokladu, že lisovací proces probíhá současně ve dvou fázích.<sup>30</sup>

První fáze je popisována jako vyplňování mezer mezi částicemi a jejich přeuspořádávání. Druhou fází je pak fragmentace a deformace částic. Pro použití této rovnice je potřeba znát pravou hustotu tabletoviny, ovšem hodnoty pravé hustoty stanovené různými metodami se rozcházejí.

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_{max}} = B_1 e^{-\frac{k_1}{p}} + B_2 e^{-\frac{k_2}{p}} + y_0 \quad (8)$$

$V_0$	počáteční objem lisované látky při nulovém lisovacím tlaku
$V_{max}$	objem lisované látky při maximálním lisovacím tlaku
$V$	objem lisované látky při lisovacím tlaku $p$
$B_1$	teoretické maximum zhuštění – vyplnění interpartikulárních prostor
$B_2$	teoretické maximum zhuštění – vyplnění intrapartikulárních prostor
$k_1, k_2$	rychlostní konstanty příslušných fází
$p$	lisovací tlak
$y_0$	objem lisované látky při maximálním lisovacím tlaku

Tato rovnice je hůře aplikovatelná ve farmacii, protože u farmaceutických látek se, na rozdíl od keramických a kovových, mnohem častěji projevují různé mechanismy zpevňování a tvorby vazebných interakcí mezi částicemi. Farmaceutické materiály se od keramických odlišují nejen tvarem částic, obsahem pórů, ale také deformovatelností částic.<sup>22</sup>



## 2.4.5 Trojexponenciální rovnice

Tato rovnice byla navržena pro polymerní látky.<sup>22</sup> Jedná se o rovnici formulovanou RNDr. Milanem Řehulou, CSc v roce 2008 na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové. Vychází z dvojexponenciální Cooper-Eatonovy rovnice. Rovnice není omezena pouze na keramické materiály, ale je vhodná pro většinu materiálů používaných ve farmaceutickém průmyslu. Výhodou je také to, že není potřeba znát skutečnou hustotu tabletoviny. Navíc je lisovací proces charakterizován přesněji a podrobněji pomocí nově vypočtených parametrů.

Proces lisování podle této rovnice probíhá ve třech fázích. První fází je redukce interpartikulárních pórů, poté následuje redukce intrapartikulárních pórů a poslední fází je redukce tuhé látky bez pórů.<sup>31</sup>

Původní rovnice byla v roce 2014 přeformulována. Došlo k upravení významu některých parametrů.<sup>32</sup>

Trojexponenciální rovnice má následující tvar:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{t_1}p} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{t_2}p} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{t_3}p} + y_0 \quad (9)$$

$V$	objem při tlaku $p$
$V_0$	počáteční objem
$A_1$	objemová redukce způsobená přeskupováním částic
$A_2$	objemová redukce způsobená elastickými deformacemi
$A_3$	objemová redukce způsobená plastickými deformacemi
$\frac{1}{t_{(1,2,3)}}$	směrnice rychlosti objemové redukce příslušné fáze
$p$	lisovací tlak
$y_0$	maximální objemová redukce, neměnná část objemu tabletoviny

Parametry  $A_1, A_2, A_3$  se následně přepočítají tak, aby byl jejich součet roven jedné. Získají se tak teoretické maximální objemové redukce pro jednotlivé fáze lisovacího procesu.

$$a_i = \frac{A_i}{\sum_{i=1}^3 A_i} \quad (10)$$

$a_i$  teoretická maximální objemová redukce jednotlivých procesů

$A_i$  objemová redukce jednotlivých procesů

Dále je možné vypočítat tzv. půltlaky. Tento parametr charakterizuje tlak, při kterém dojde k poloviční objemové redukci způsobené příslušným procesem. Rovnice použitá pro výpočet tohoto parametru vychází z rovnice pro výpočet poločasu rozpadu.

$$p_{hi} = t_i \cdot \ln 2 \quad (11)$$

$p_{hi}$  tlak, při kterém došlo k polovině objemové redukce dané fáze

$t_i$  parametr charakterizující rychlost objemové redukce dané fáze

Parametry následujících rovnic byly uvedeny již výše, a pokud není uvedeno jinak, mají stejný význam.

Celkovou energii lisovacího procesu  $E_\infty$  lze vypočítat pomocí vztahu:

$$E_\infty = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i) \quad (12)$$

Energetickou náročnost jednotlivých fází  $E_i$  lze znázornit pomocí následující rovnice:

$$E_i = V_0 \cdot a_i \cdot t_i \quad (13)$$

Poměr energií jednotlivých dějů lze vyjádřit:

$$R_i = \frac{a_i \cdot t_i}{\sum_{i=1}^3 a_i \cdot t_i} \cdot 100 \quad (14)$$

$R_i$  procentuální energetický podíl jednotlivých procesů

### 2.4.1 Gurnhamova rovnice

Gurnhamova rovnice byla původně navržena pro použití v chemickém inženýrství. Gurnham s Masssonem rovnici představili v roce 1946. Předpokládali, že každé navýšení tlaku působícího při stlačování objemu vede k úměrnému zvýšení hustoty lisovaného materiálu.<sup>33</sup>

Její rovnice má následující tvar:

$$D = a \ln(P) + b \quad (15)$$

$D$  zdánlivá hustota

$P$  lisovací tlak

$a, b$  konstanty rovnice

### 2.4.2 Další lisovací rovnice

Bal'shinova rovnice popisuje změnu relativní hustoty lisovaného materiálu v závislosti na lisovacím tlaku. Byla navržena pro popis lisování kovů.<sup>25</sup>

Leunbergova rovnice popisuje závislost radiální pevnosti tablet na použitém lisovacím tlaku. Je možné ji použít i pro hodnocení farmaceutických materiálů.<sup>34</sup>

Adamsova rovnice je zaměřena na popis síly potřebné pro stlačení částic v závislosti na použitém tlaku lisování.<sup>26</sup>

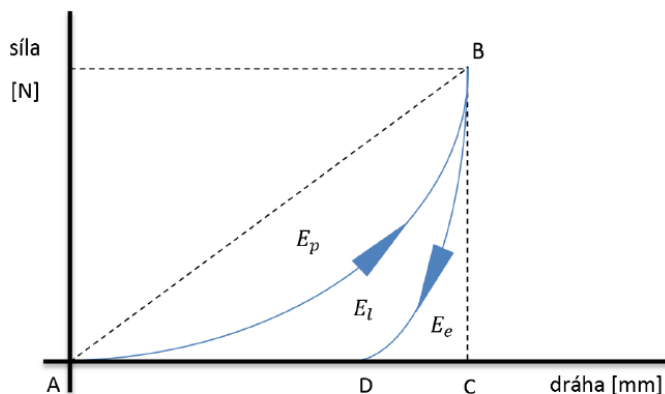
Sonnergaardova rovnice je založena na podobném základu jako Walkerova rovnice. Patří mezi novější rovnice a je vhodná pro materiály, které se během lisovacího procesu fragmentují.<sup>35</sup>

Shapirova rovnice z roku 1993 je podobná Heckelově rovnici. Shapiro však přidal další parametr, který slouží k popisu prvního zakřivení grafu.<sup>36</sup>

## 2.5 Záznam síla-dráha

Záznam síla-dráha je záznam, který znázorňuje závislost dráhy horního lisovacího trnu na použité lisovací síle. Poskytuje informaci o velikosti energie, která je nezbytná pro vylisování tablety. Tato energie se dělí na energii, která po odlehčení v tabletě zůstane a která se z tablety uvolní.<sup>37</sup>

K popisu hodnocení lisovacího procesu se využívají jednotlivé plochy ze záznamu síla-dráha úměrné energiím, které se v průběhu lisování mění. Příklad záznamu síla-dráha je znázorněn na obr. č. 9.



Obr. č. 9 Schéma záznamu síla-dráha<sup>38</sup>

Záznam začíná v bodě A, ve kterém dochází ke styku horního lisovacího trnu s lisovaným materiálem. V tuto chvíli je dráha lisovacího trnu nulová. Lisováním dochází ke zvyšování lisovacího tlaku. V bodě B je dosaženo maximální lisovací dráhy a také maximální lisovací síly. Po této fázi dochází ke snižování lisovací síly a ke zvedání horního lisovacího trnu až do bodu D. Úsek vyznačený body AB na záznamu je fází komprese tabletoviny. Úsek BD označuje fází relaxace tablety. Po spojení bodů AB a BC přímkou vzniknou tři plochy odpovídající energiím, které jsou potřebné v jednotlivých fázích lisovacího procesu. Parametr  $E_p$  je úměrný energii předlisování, spotřebované na tření částic mezi sebou a tření částic se stěnami matrice. Energií potřebnou pro tvorbu vazeb popisuje parametr  $E_l$ . Je to energie, která je akumulovaná v tabletě po skončení lisovacího procesu. Označuje se jako

plastická energie. Energií  $E_e$  je energie, která se uvolní z tablety po skončení lisovacího procesu. Označuje se jako elastická energie.

Z definovaných základních energetických parametrů byly popsány výpočty dalších parametrů. Například celková energie  $E_{max}$  spotřebovaná během lisovacího procesu je dána plochou ABC a vypočte se součtem všech tří energií  $E_p, E_l, E_e$ .

$$E_{max} = E_p + E_l + E_e \quad (16)$$

Energií spotřebovanou na vlastní tvorbu tablety  $E_{lis}$  lze vypočítat součtem elastické energie  $E_e$  a energie spotřebované na tvorbu vazeb  $E_l$ .

$$E_{lis} = E_l + E_e \quad (17)$$

Dalším možným parametrem je plasticita  $PL$  popisující lisovatelnost materiálu za daných podmínek. Čím je hodnota vyšší, tím více použité energie je spotřebováno na nevratné deformace lisovaného materiálu.

$$PL = \frac{E_l}{E_l + E_e} \cdot 100 \quad (18)$$

$E_l$  energie spotřebovaná na tvorbu vazeb

$E_e$  elastická energie

Jednotlivé energie, faktor plasticity a celkový profil záznamu síla-dráha slouží zejména pro popis vlastností jednotlivých lisovaných látek a porovnávání jejich chování během lisovacího procesu. Z faktoru plasticity je možné odhadovat schopnost deformace daných materiálů v závislosti na použitém lisovacím tlaku. Záznam síla-dráha se dá využít také při studiu chování plniv pro přímé lisování a kluzných látek během lisovacího procesu a také jejich vliv na průběh lisovacího procesu. Například podle profilu a energií záznamu síla-dráha mikrokrystalické celulosy (Avicel PH 102) byla zjištěna její schopnost zlepšovat lisovatelnost ostatních plniv.<sup>15</sup>

## 2.6 Radiální pevnost tablet

Pevnost tablet je tradičně definována jako odolnost tablet proti rozdrčení. Pro měření pevnosti se nejčastěji používá test diametrální komprese, při kterém je na tabletu působenou silou v celém jejím průměru. Tato síla se postupně zvyšuje, dokud tableta nepraskne. Síla vyvinutá v tomto bodě je zaznamenána jako drtící síla. Použití drtící síly není možné u výlisků s různými tvary, průměrem nebo tloušťkou. Není zde možnost přímého srovnávání.<sup>16</sup> Pro ploché kruhové tablety je radiální pevnost tablet v tahu definována pomocí drtící síly rovnicí, kterou zformulovali Newton a Fell v roce 1970.<sup>39</sup>

$$RP = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (19)$$

*RP* radiální pevnost

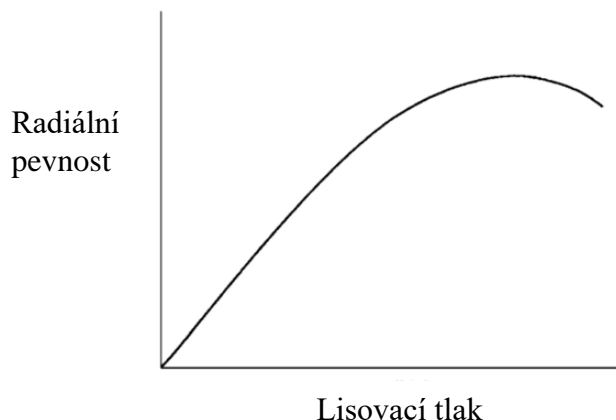
*F* drtící síla

*d* průměr tablety

*h* výška tablety

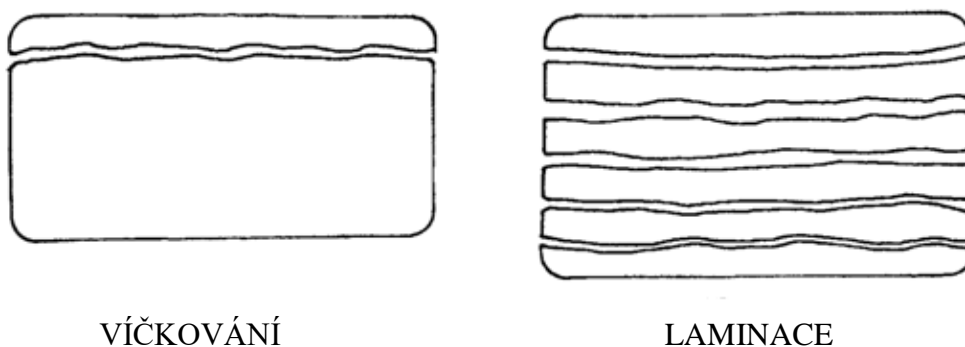
Výhodou radiální pevnosti je možnost jejího využití při porovnávání cylindrických tablet různých velikostí.

Vliv lisovací síly na pevnost tablet je závislý na vlastnostech pomocných látek. Graf znázorňující typickou závislost radiální pevnosti tablet v tahu na lisovacím tlaku je zobrazen na obr. č. 10. Jak je patrné z grafu, ze začátku většina materiálů vykazuje zvýšení pevnosti v tahu úměrné lisovacímu tlaku aplikovanému při zhutnění. S rostoucím lisovacím tlakem dosahují tablety nulové porosity a další zvýšený nárůst tlaku je provázen menší objemovou redukcí a v důsledku toho také mírným zvýšením tvorby nových vazeb. Některé materiály dosáhnou maximální pevnosti a následně postupné zvyšování lisovacího tlaku vede už jen ke snižování pevnosti tablety v tahu. Snižovaná pórovitost při vysokých tlacích může ztěžovat pronikání kapaliny a pozměňovat biodostupnost léčivé látky z tablety.<sup>16,40</sup>



**Obr. č. 10** Graf závislosti radiální pevnosti na změně lisovacího tlaku

U některých jiných materiálů dochází po dosažení maximální pevnosti k jejímu prudkému poklesu. To je zapříčiněno víčkováním nebo laminací tablet. Tyto jevy způsobí, že je pevnost tablety nevyhovující. U víčkování dochází k částečnému nebo úplnému oddělení vrchní části lisované tablety, zatímco u laminace dochází k rozdělování tablet do dvou nebo i více různých vrstev. To má za následek například problémy při vyjmutí tablety z lisovací matrice nebo při potahování tablet.<sup>16</sup> Víčkování je častým jevem právě při lisování paracetamolu. Schematické znázornění víčkování a laminace je na obr. č. 11.



**Obr. č. 11** Příklad víčkování a laminace tablet<sup>16</sup>

Malamataris a spol. zaznamenali, že výskyt víčkování a laminace v průběhu výroby nebo při vyjmutí tablety z matrice závisí na plastickém a elastickém chování lisovaného materiálu.<sup>41</sup> Bylo odvozeno, že materiály, které podléhají plastickým

deformacím, na rozdíl od elastických, vykazují zvýšenou tvorbu vazeb a tím i pevných tablet.

Obecně platí, že tablety lisované za vyšších lisovacích tlaků mají vyšší hustotu, vyšší drtící sílu, menší pórovitost a díky tomu prodloužený čas rozpadu na rozdíl od tablet připravených za nižších tlaků.<sup>42</sup>



### 3 CÍLE PRÁCE

Velikost matrice patří spolu se složením tabletoviny, lisovací silou a rychlostí lisování mezi nejdůležitější formulační parametry pro lisování tablet. Má vliv nejen na průběh lisovacího procesu, ale také na lisovatelnost materiálů a výsledné vlastnosti lisovaných tablet.

Hlavním cílem této práce je posoudit vliv velikosti matrice na parametry trojexponenciální rovnice. Tato rovnice byla vyvinuta na katedře farmaceutické technologie a dosud byla používána za podmínek a nastavení, jak je definoval doc. RNDr. Milan Řehula, CSc. Ve všech dřívějších pokusech byla používána pouze matrice o velikosti 13 mm.

Dalším cílem této práce je posoudit vliv velikosti použité matrice na parametry klasické metody záznamu síla-dráha.

Posledním cílem této práce je zhodnotit vliv velikosti matrice na radiální pevnost lisovaných tablet.

## **4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST**

### **4.1 Použité suroviny**

#### **Avicel PH 102**

Mikrokrystalická celulóza

Šarže: C1307086

Výrobce: FMC Biopolymer, Belgie

#### **DI-CAFOS D160**

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

Šarže: MV 5030

Výrobce: Budenheim, Německo

#### **Theofylin**

Šarže: TAM/10071

Atest: 0336/0810/538

Distributor: Dr. Kulich Pharma s.r.o., Česká republika

#### **Paracetamol**

Šarže: 0611195RR

Atest: 0421/1011/538

Distributor: Dr. Kulich Pharma s.r.o., Česká republika

## 4.2 Použité přístroje

### Analytické váhy

HR-20, A&D Company, Japonsko

Váživost: max 120 g

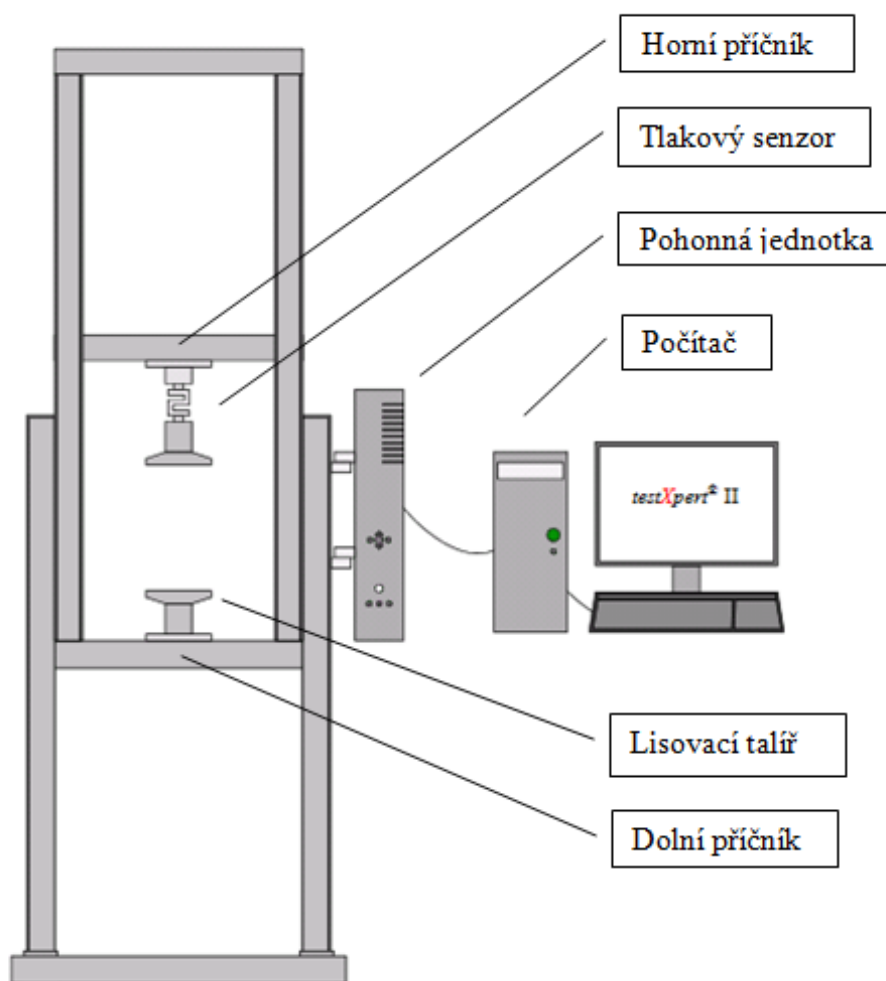
Citlivost: 0,1 mg

### Trhací lis

Zařízení vyvíjející sílu v tahu a tlaku od 0 do 50 kN.

Přístroj lze použít pro lisování tablet, ale také pro měření jejich pevnosti.

Zwick/Roell T1-FRO 50 (Zwick GmbH & Co, Ulm, Německo)



Obr. č. 12 Schéma trhacího lisu Zwick/Roell T1-FRO 50 <sup>cit.43</sup>

### **Lisovací přípravek**

Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko

Skládá se z vyměnitelné matrice, horního trnu, dolního trnu a zarážky pro dolní lisovací trn.

### **Přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet**

TABLET TESTER M8; K. Schleuniger & Co, Solothum Switzerland

Přístroj určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci tablety.

Skládá se ze dvou čelistí postavených proti sobě, z nichž jedna se pohybuje.

## **4.3 Použitý software**

### **TestXpert v 9.01**

Zwick GmbH & Co, Ulm, Německo

Jedná se o řídicí program trhacího lisu T1-FRO 50, který současně poskytuje základní data, která popisují průběh lisovacího procesu.

### **OriginPro v 7.5**

OriginLab corporation, MA, USA

Program pro výpočet dalších parametrů lisovací rovnice.

### **QC Expert v 3.3**

TriloByte Statistical Software, Česká republika

Interaktivní statistický program sloužící k analýze získaných dat.

## 4.4 Postup práce

Nejdříve byly na analytických vahách naváženy vzorky suroviny. Navážené vzorky se lisovaly do tablet za použití matric různých velikostí. Tablety byly následně testovány v přístroji pro měření pevnosti a rozměrů tablet. Naměřené hodnoty byly zavedeny do tabulek a následně statisticky a graficky zpracovány.

### 4.4.1 Navážení surovin

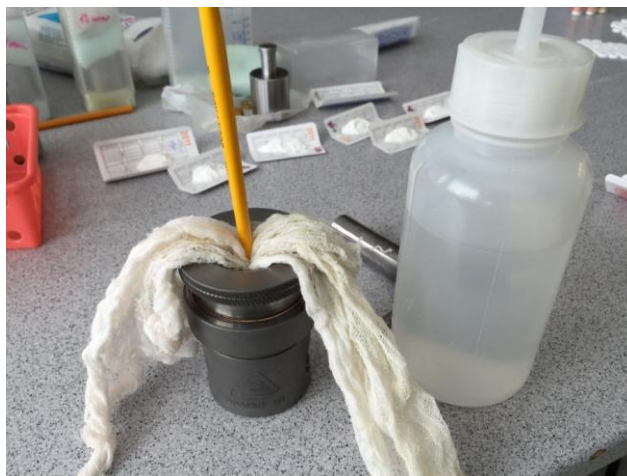
Na analytických vahách HR 120 byly váženy vzorky pro samotné lisování. Navažování probíhalo vždy v sérii po 20 vzorcích. Na zapnuté a štětečkem očištěné analytické váhy byla položena lékárenská karta, která byla před vážením přehnuta na dvě poloviny a poté znovu narovnána. Přehnutí sloužilo k pozdější lepší manipulaci se vzorkem při přesypání do lisovacího přípravku. Analytické váhy s lékárenskou kartou se vytáročovaly a navážil se vzorek o hmotnosti  $500 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg}$  (obr. č. 13). Lékárenská karta s naváženým vzorkem se přemístila na táb poblíž vah. Po navážení 20 vzorků se táb opatrně přemístil na stůl k lisu, kde probíhala příprava daného vzorku pro samotné lisování.



**Obr. č. 13** Navážený vzorek na analytických vahách HR 120

#### 4.4.2 Příprava lisovacího přípravku

Před samotným lisováním bylo potřeba nejdříve připravit lisovací přípravek. A to tak, aby se do něj mohl nasypat navážený vzorek a aby bylo možné po vylisování tabletu z lisovacího přípravku jednoduše vyjmout. Lisovací přípravek Adamus HT se skládal z matrice, horního trnu a dolního trnu. Dolní trn se zajišťoval čepem. Během celého měření se používaly matrice různých velikostí, ale pro jednu sérii 20 vzorků téže látky se vždy použila matrice jedné konkrétní velikosti. Lisovací přípravek bylo potřeba vždy nejdříve vyčistit a vysušit. To se provádělo pomocí oblého konce štětečku, kousku gázy a ethanolu. Kousek gázy navlhčený ethanolom se pomocí štětečku vtlačil do lisovacího přípravku otvorem, který slouží pro nasypání vzorku a vložení horního lisovacího trnu (obr. č. 14).



*Obr. č. 14 Čištění lisovacího přípravku*

Očistila se tak celá plocha lisovacího přípravku, která přicházela do kontaktu se vzorkem. Pomocí gázy a ethanolu se čistil i horní a dolní lisovací trn. Odstranily se případné ulpělé zbytky předchozího vzorku. Díky vysoké těkavosti ethanolu stačilo pro vysušení chvíli počkat, než bylo možné vzorek vsypat do matrice lisovacího přípravku. Předtím bylo nutné vložit do lisovacího přípravku dolní trn a ten správně zajistit pomocí zarážky a to u každého vzorku stejně. Do takto připraveného lisovacího přípravku se následně z lehce prohnuté lékárenské karty opatrně vsypal celý vzorek. Poté se do otvoru vložil horní lisovací trn. Po lehkém dvojitém sklepnutí byl lisovací přípravek připraven k lisování.

### 4.4.3 Lisování

Přípravený lisovací přípravek se umístil mezi čelisti trhacího lisu T1-FRO 50 tak, aby se lisovací přípravek nacházel uprostřed dolní čelisti. Na počítači připojeném k trhacímu lisu se v programu testXpert II nastavily parametry lisování a tlačítkem start se spustil lisovací proces. Horní čelist lisu se pohybovala směrem k dolní čelisti nastavenou rychlostí 0,5 mm/s (obr. č. 15). Při dosažení požadované lisovací síly došlo k automatickému ukončení lisovacího procesu a oddálení horní čelisti od dolní.



*Obr. č. 15 Průběh lisování*

Po ukončení lisovacího procesu se lisovací přípravek vyjmul z trhacího lisu. Pro vytlačení tablety bylo potřeba nejdříve vytáhnout dolní trn, který byl zajištěn pomocí zarážky. Pro vytáhnutí zarážky bylo potřeba v některých případech použít gumovou paliči. Po vytažení dolního trnu se vylisovaná tableta vytlačila mírným tlakem na horní trn. Lisování pro lisovací rovnici probíhalo v sérii 20 vzorků vždy pro jednu látku a jednu velikost matrice v nastavení pro metodu absolutní dráhy. Jednotlivé parametry nastavení pro matrice daného průměru jsou uvedeny v tabulkách č. 2-6.

**Tabulka č. 2** Nastavení lisovacího zařízení pro matrici o průměru 7 mm

Rychlost lisování	0,5 mm/s
Standardní síla zatížení	12 kN
Standardní síla při odlehčení	2 N
Definované síly pro zatížení	2, 15, 29, 43, 58, 72, 87, 101, 116, 130, 145, 217, 290, 435, 580, 725, 870, 1015, 1160, 1305, 1450, 1595, 1740, 1885, 2030, 2175, 2320, 2465, 2609, 2899, 3189, 3479, 2769, 4059, 4349, 4639, 4929, 5219, 5509, 5799, 6379, 6959, 7538, 8118, 8698, 9278, 9858, 10438, 11018, 11598 N

**Tabulka č. 3** Nastavení lisovacího zařízení pro matrici o průměru 9 mm

Rychlost lisování	0,5 mm/s
Standardní síla zatížení	20 kN
Standardní síla při odlehčení	2 N
Definované síly pro zatížení	2, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240, 359, 479, 719, 959, 1198, 1438, 1678, 1917, 2157, 2396, 2636, 2876, 3115, 3355, 3595, 3834, 4074, 4314, 4793, 5272, 5752, 6231, 6710, 7189, 7669, 8148, 8627, 9106, 9586, 10544, 11503, 12462, 13420, 14379, 15337, 16296, 17254, 18213, 19172 N

**Tabulka č. 4** Nastavení lisovacího zařízení pro matrici o průměru 11 mm

Rychlost lisování	0,5 mm/s
Standardní síla zatížení	30 kN
Standardní síla při odlehčení	2 N
Definované síly pro zatížení	2, 36, 72, 107, 143, 179, 215, 251, 286, 322, 358, 537, 716, 1074, 1432, 1790, 2148, 2506, 2864, 3222, 3580, 3938, 4296, 4654, 5012, 5370, 5728, 6086, 6444, 7160, 7876, 8592, 9308, 10024, 10740, 11456, 12172, 12888, 13604, 14320, 15751, 17183, 18615, 20047, 21479, 22911, 24343, 25775, 27207, 28639 N



**Tabulka č. 5** Nastavení lisovacího zařízení pro matrici o průměru 13 mm

Rychlost lisování	0,5 mm/s
Standardní síla zatížení	42 kN
Standardní síla při odlehčení	2 N
Definované síly pro zatížení	2, 50, 100, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 22000, 24000, 26000, 28000, 30000, 32000, 34000, 36000, 38000, 40000 N

**Tabulka č. 6** Nastavení lisovacího zařízení pro matrici o průměru 15 mm

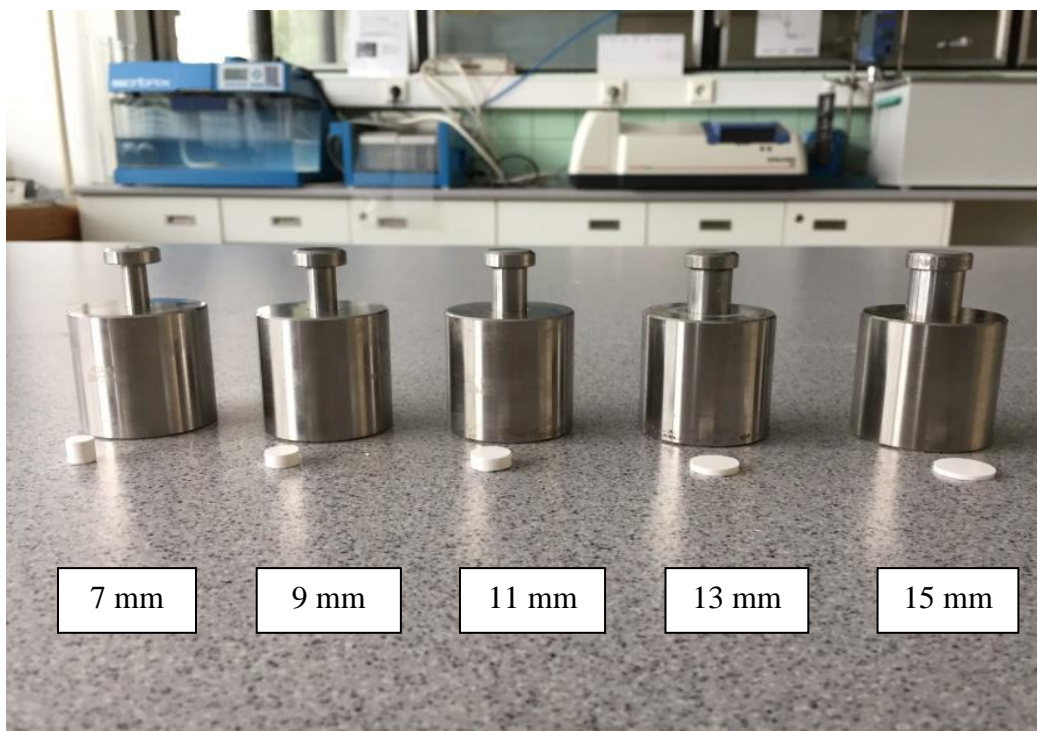
Rychlost lisování	0,5 mm/s
Standardní síla zatížení	42 kN
Standardní síla při odlehčení	2 N
Definované síly pro zatížení	2, 67, 133, 200, 266, 333, 399, 466, 533, 599, 666, 998, 1331, 1997, 2663, 3328, 3994, 4660, 5325, 5991, 6657, 7323, 7988, 8654, 9320, 9985, 10651, 11317, 11982, 13314, 14645, 15976, 17308, 18639, 19971, 21302, 22633, 23964, 25296, 26627, 29290, 31953, 34615, 37278, 39941 N

Pro záznam síla-dráha se lisoval stejný počet vzorků při nastaveném zatížení 5 kN a odlehčení 2 N. Vylisované tablety ze série síla-dráha se uložily do skleněných tub a následně se použily pro měření pevnosti a rozměrů tablet na Schleunigerově přístroji. Ukázka protokolu získaného z lisování v programu testXpert v 9.01 pro záznam síla-dráha je na obr. č. 16.



#### 4.4.4 Výměna matrice

Při lisování bylo použito celkem 5 matic o průměrech 7 mm, 9 mm, 11 mm, 13 mm a 15 mm (obr. č. 17). Při výměně matrice se lisovací přípravek bez horního a dolního trnu rozšrouboval, vyjmula se matrice a vložila se matrice s jiným průměrem. Poté se lisovací přípravek znovu pořádně zašrouboval a připravil k další sérii lisování.

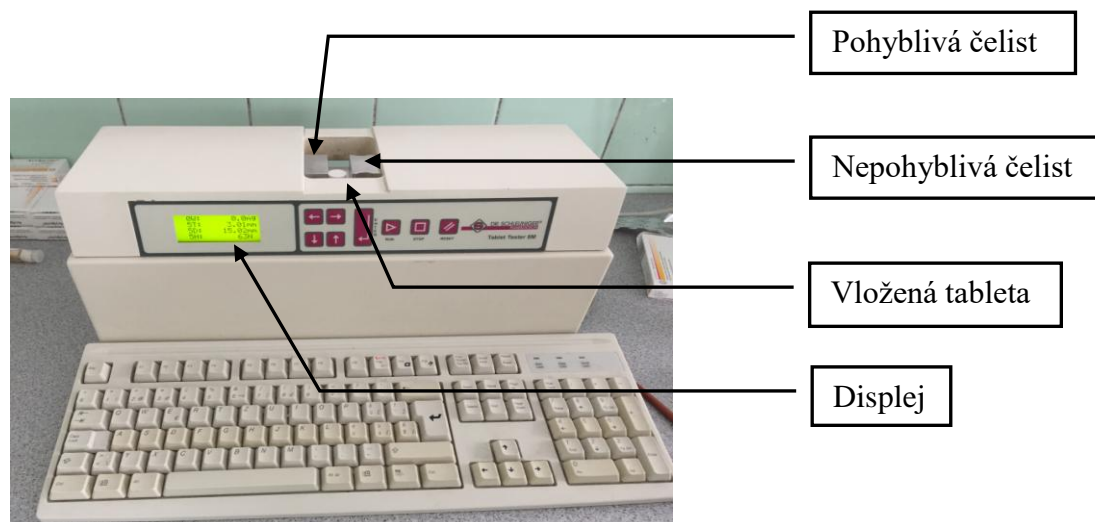


*Obr. č. 17 Matrice různých velikostí s vylisovaným vzorkem*

#### 4.4.5 Měření drtící síly a výpočet radiální pevnosti

Vylisované tablety se měřily na Schleunigerově přístroji nejdříve 24 hodin po vylisování. Během této doby dochází ke zvýšení pevnosti tablet v důsledku tvorby nových vazebných interakcí.<sup>44</sup> Během měření dochází k testování odolnosti tablety proti rozdrcení. Měří se destrukční síla pomocí dvou proti sobě umístěných čelistí, z nichž jedna se pohybuje. Jednotlivé tablety se vkládaly mezi čelisti za účelem zjištění výšky, průměru a drtící síly tablet. Nejdříve se tableta vložila tak, aby pohyblivá čelist změřila výšku tablety. Po návratu čelisti do původní polohy se tableta položila pro změření průměru tablety stejným způsobem. Poté byla tableta rozdrcena pomocí pohyblivé čelisti a drtící síla spolu s naměřenou výškou a

průměrem tablety byly zaznamenány a zobrazeny na displeji přístroje (obr. č. 18). Postupně se změřilo vždy 20 tablet jedné látky, vylisovaných z matrice stejné velikosti.



**Obr. č. 18** Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet

Naměřené hodnoty byly použity pro výpočet radiální pevnosti tablet v tahu podle rovnice (19), kterou zformulovali Newton a Fell v roce 1970.<sup>39</sup> Jedná se o nelékopisné vyjádření pevnosti, které je vhodné pro cylindrické tablety.

Vypočítané hodnoty jsou přehledně uvedeny v tabulce č. 7 a znázorněny na grafu č. 14.

#### 4.4.6 Výpočet parametrů pro záznam síla-dráha

K hodnocení lisovacího procesu metodou záznam síla-dráha byly využity jednotlivé plochy úměrné energiím, které se v průběhu lisování mění. U hodnot energií  $E_p$ ,  $E_l$ ,  $E_e$  [J] naměřených softwarem testXpert v 9.01 trhacího lisu byly vypočítány pro jednotlivé matrice průměry a následně směrodatné odchylky. Vypočtené hodnoty byly zaneseny do tabulky č. 8 a do grafů č 1-3.

#### 4.4.7 Výpočet parametrů trojexponenciální rovnice

Řídící program lisovacího zařízení testXpert zaznamenával objemy při padesáti definovaných lisovacích silách. Tyto síly byly přepočítány na lisovací tlaky. Poměrem objemu  $V$  [mm<sup>3</sup>] při daném lisovacím tlaku  $p$  [MPa] a počátečního lisovacího objemu  $V_0$  [mm<sup>3</sup>] byla získána objemová redukce, jejíž závislost na lisovacím tlaku obecně popisuje následující rovnice:

$$\frac{V}{V_0} = A_1 \cdot e^{-\frac{1}{t_1}p} + A_2 \cdot e^{-\frac{1}{t_2}p} + A_3 \cdot e^{-\frac{1}{t_3}p} + y_0 \quad (20)$$

V rovnici jsou použity parametry popisující rychlost objemové redukce příslušné fáze  $t_{(1,2,3)}$  [MPa] a bezrozměrné maximální objemové redukce  $y_0$ . Parametry objemové redukce jednotlivých částí lisovacího procesu  $A_{(1,2,3)}$  byly přepočítány tak, aby jejich součet byl roven jedné.

$$a_i = \frac{A_i}{\sum_{i=1}^3 A_i} \quad (21)$$

Získají se tak bezrozměrné teoretické maximální objemové redukce  $a_i$  pro jednotlivé fáze lisovacího procesu.

Celková energie  $E_\infty$  [J] spotřebovaná během lisovacího procesu byla vypočtena pomocí následující rovnice:

$$E_\infty = V_0 \cdot \sum_{i=1}^3 (a_i \cdot t_i) \quad (22)$$

K výpočtu energetické náročnosti  $E_i$  [J] jednotlivých fází lisování byl použit vztah:

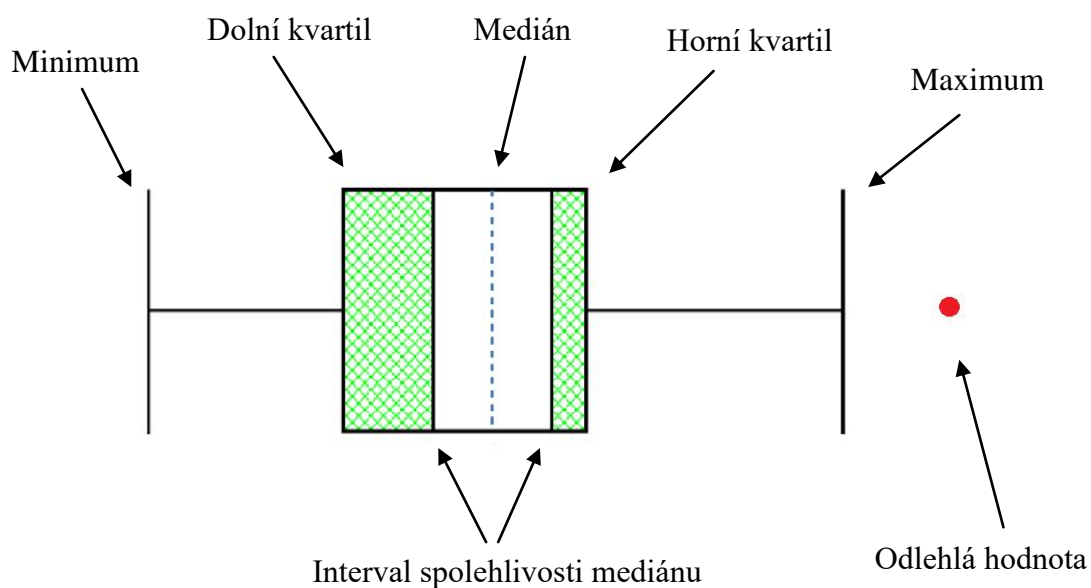
$$E_i = V_0 \cdot a_i \cdot t_i \quad (23)$$

Parametry obou předchozích rovnic jsou popsány výše. Naměřené a vypočtené hodnoty jsou uvedeny v tabulkách č. 9-11 a znázorněny v grafech č. 4-13.

#### 4.4.8 Statistické vyhodnocení dat

Při lisování na trhacím lisu T1-FRO 50, byly zaznamenávány základní parametry lisování prostřednictvím řídicího programu TestXpert v 9.01. Zaznamenané hodnoty se dále zpracovávaly v programu OriginPro v 7.5, kde se získaly další parametry lisovací rovnice. Získaná data byla dále statisticky hodnocena pomocí programu QCExpert v 3.3.

Pro větší přehlednost výsledků, byly získané parametry zpracovány do krabicových grafů. Jedná se o komplexní graf, který umožňuje znázornit všechny podstatné vlastnosti rozdělení. Slouží k lepší vizualizaci výsledků. Ukázka krabicového grafu, jenž je součástí protokolu, který vytváří QCExpert v 3.3 je na obr. č. 19.



**Obr. č. 19** Ukázka krabicového grafu

Krabicový graf zobrazuje minimální hodnotu, dolní kvartil, medián, interval spolehlivosti mediánu, horní kvartil a maximální hodnotu sledovaného parametru. Odlehlé hodnoty, tzv. outliery, mohou být vykresleny jako samostatné body. Krabicové grafy mohou být rozkresleny vodorovně nebo svisle. Pro porovnávání je názornější vodorovné zobrazení.

## 5 TABULKY A GRAFY

### 5.1 Vysvětlivky zkratk použitých v tabulkách a grafech

$1/t_1$	rychlost objemové redukce způsobené přeskupováním částic ( $\text{MPa}^{-1}$ )
$1/t_2$	rychlost objemové redukce způsobené elastickými deformacemi ( $\text{MPa}^{-1}$ )
$1/t_3$	rychlost objemové redukce způsobené plastickými deformacemi ( $\text{MPa}^{-1}$ )
$a_1$	teoretická maximální objemová redukce způsobená přeskupováním částic
$a_2$	teoretická maximální objemová redukce způsobená elastickými deformacemi
$a_3$	teoretická maximální objemová redukce způsobená plastickými deformacemi
E	celková energie lisovacího procesu (J)
$E_1$	energie spotřebovaná ve fázi přeskupování částic (J)
$E_2$	energie spotřebovaná ve fázi elastických deformací (J)
$E_3$	energie spotřebovaná ve fázi plastických deformací (J)
$E_e$	elastická energie lisovaného materiálu (J)
$E_l$	energie spotřebovaná na tvorbu vazeb (J)
$E_p$	energie spotřebovaná při předlisování (J)
RP	radiální pevnost (MPa)
s	směrodatná odchylka
x	průměr
---	objem vzorku neumožnil lisování v matici dané velikosti

## 5.2 Tabulky

*Tabulka č. 7 Porovnání hodnot radiální pevnosti pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí*

Materiál	Velikost matrice (mm)	RP (MPa)	
		x	s
AVICEL	9	3,09	0,05
	11	2,05	0,04
	13	1,28	0,08
	15	0,91	0,03
DI-CAFOS	7	0,61	0,20
	9	0,47	0,12
	11	0,39	0,04
	13	0,22	0,03
	15	0,19	0,02
PARACETAMOL	9	0,09	0,02
	11	0,11	0,13
	13	0,00	0,00
	15	0,00	0,00
THEOFYLIN	9	1,98	0,46
	11	1,43	0,32
	13	0,93	0,12
	15	0,58	0,07



Tabulka č. 8 Porovnání hodnot parametrů  $E_p$ ,  $E_l$ ,  $E_e$  pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí

Materiál	Velikost matrice (mm)	$E_p$ (J)		$E_l$ (J)		$E_e$ (J)	
		x	s	x	s	x	s
AVICEL	7	---	---	---	---	---	---
	9	13,64	0,51	8,94	0,20	0,59	0,01
	11	9,99	0,59	6,46	0,08	0,58	0,00
	13	7,71	0,25	4,73	0,04	0,57	0,01
	15	6,45	0,20	3,67	0,04	0,55	0,00
DI-CAFOS	7	8,44	0,45	5,31	0,19	0,55	0,01
	9	7,42	0,73	3,63	0,12	0,55	0,02
	11	4,90	0,58	2,66	0,06	0,50	0,01
	13	4,31	0,19	2,10	0,05	0,50	0,01
	15	3,59	0,29	1,81	0,03	0,49	0,01
PARACETAMOL	7	---	---	---	---	---	---
	9	11,48	0,58	2,86	0,17	0,62	0,01
	11	9,26	0,81	1,96	0,06	0,61	0,01
	13	6,95	0,43	1,50	0,05	0,58	0,01
	15	5,37	0,72	1,27	0,02	0,56	0,01
THEOFYLIN	7	---	---	---	---	---	---
	9	11,00	0,65	6,11	0,52	0,56	0,01
	11	10,63	0,28	4,39	0,40	0,53	0,01
	13	7,70	0,32	3,31	0,14	0,51	0,00
	15	6,74	1,01	2,74	0,03	0,51	0,01

Tabulka č. 9 Porovnání hodnot parametrů  $a_1, a_2, a_3$  pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí

Materiál	Velikost matrice (mm)	$a_1$		$a_2$		$a_3$	
		x	s	x	s	x	s
AVICEL	7	---	---	---	---	---	---
	9	---	---	---	---	---	---
	11	0,287	0,006	0,383	0,005	0,330	0,004
	13	0,282	0,011	0,359	0,003	0,359	0,008
	15	0,279	0,014	0,313	0,006	0,407	0,010
DI-CAFOS	7	0,216	0,005	0,442	0,005	0,342	0,000
	9	0,210	0,035	0,413	0,029	0,377	0,022
	11	0,181	0,033	0,326	0,042	0,493	0,015
	13	0,154	0,007	0,285	0,008	0,562	0,009
	15	0,158	0,014	0,260	0,004	0,581	0,014
PARACETAMOL	7	---	---	---	---	---	---
	9	0,428	0,025	0,254	0,014	0,318	0,012
	11	0,394	0,026	0,233	0,006	0,373	0,020
	13	0,375	0,029	0,178	0,009	0,447	0,022
	15	0,357	0,047	0,163	0,012	0,480	0,037
THEOFYLIN	7	---	---	---	---	---	---
	9	0,318	0,023	0,347	0,009	0,335	0,019
	11	0,299	0,014	0,341	0,004	0,360	0,012
	13	0,270	0,015	0,300	0,013	0,430	0,010
	15	0,279	0,018	0,281	0,007	0,440	0,012

Tabulka č. 10 Porovnání hodnot parametrů  $1/t_1$ ,  $1/t_2$ ,  $1/t_3$  pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí

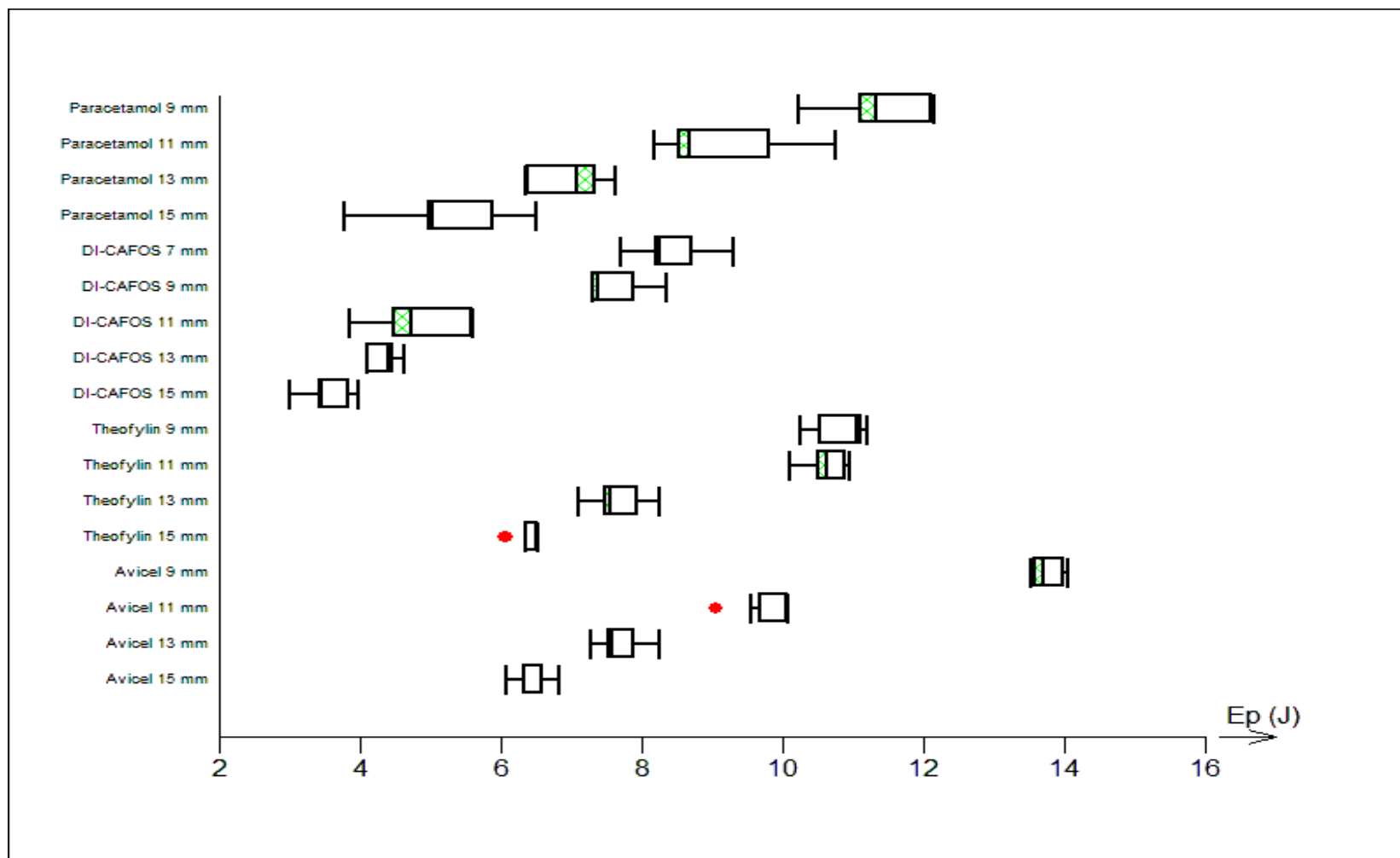
Materiál	Velikost matrice (mm)	$1/t_1$ (MPa <sup>-1</sup> )		$1/t_2$ (MPa <sup>-1</sup> )		$1/t_3$ (MPa <sup>-1</sup> )	
		x	s	x	s	x	s
AVICEL	7	---	---	---	---	---	---
	9	---	---	---	---	---	---
	11	1,610	0,086	0,106	0,002	0,010	0,000
	13	1,724	0,194	0,120	0,007	0,009	0,000
	15	2,586	0,279	0,131	0,006	0,009	0,000
DI-CAFOS	7	0,546	0,269	0,066	0,004	0,010	0,000
	9	0,600	0,221	0,089	0,015	0,006	0,001
	11	0,786	0,356	0,097	0,014	0,004	0,000
	13	1,228	0,201	0,108	0,005	0,004	0,000
	15	2,543	0,269	0,145	0,006	0,003	0,000
PARACETAMOL	7	---	---	---	---	---	---
	9	3,045	0,523	0,172	0,019	0,007	0,000
	11	3,984	0,386	0,190	0,011	0,006	0,000
	13	4,188	0,323	0,192	0,010	0,005	0,000
	15	5,391	0,690	0,218	0,010	0,005	0,000
THEOFYLIN	7	---	---	---	---	---	---
	9	0,307	0,087	0,045	0,014	0,008	0,000
	11	1,595	0,376	0,098	0,015	0,007	0,000
	13	1,719	0,251	0,127	0,008	0,006	0,001
	15	2,908	0,244	0,158	0,010	0,005	0,000

Tabulka č. 11 Porovnání hodnot parametrů  $E_1, E_2, E_3$  pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí

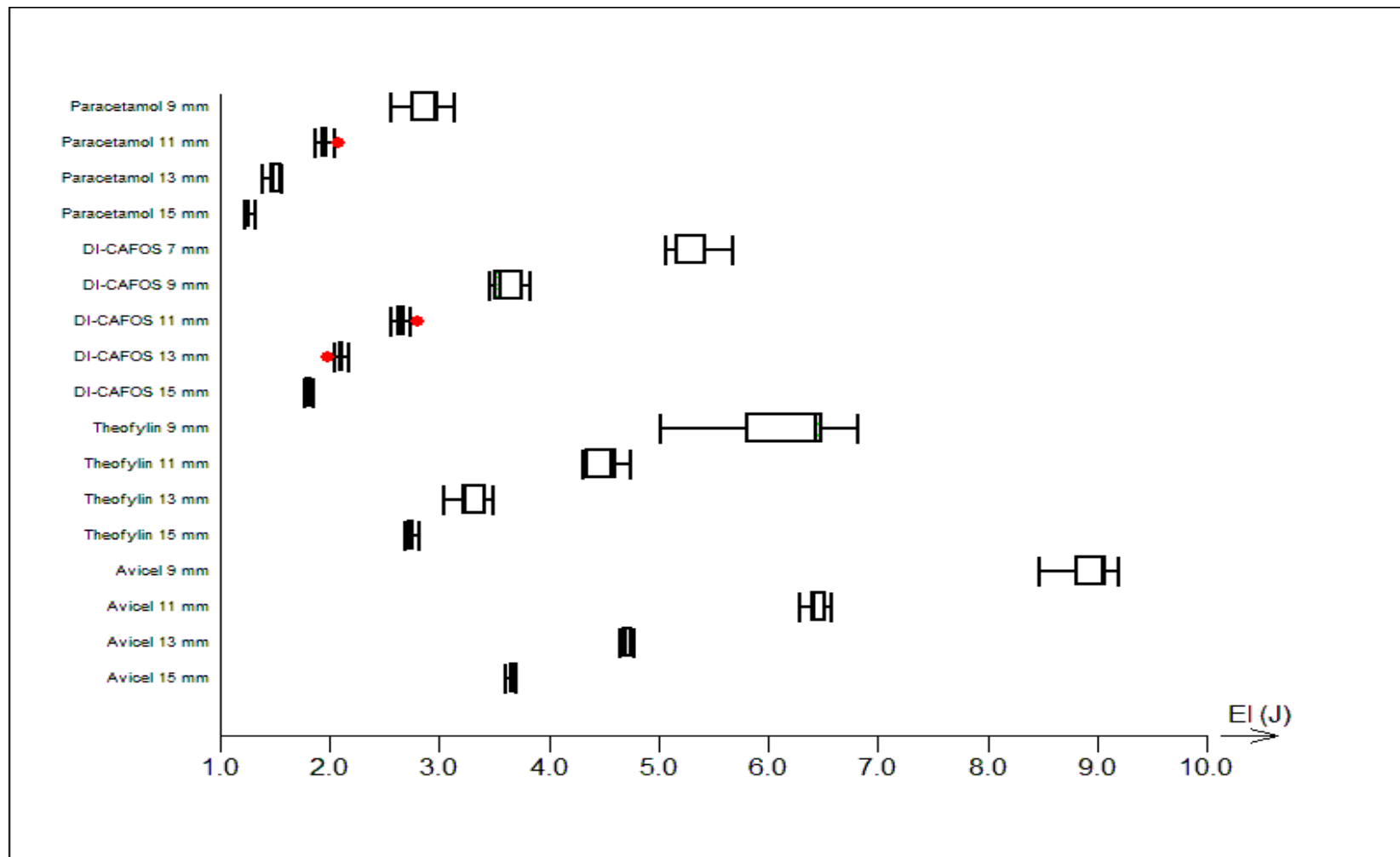
Materiál	Velikost matrice (mm)	E (J)		$E_1$ (J)		$E_2$ (J)		$E_3$ (J)	
		x	s	x	s	x	s	x	s
AVICEL	7	---	---	---	---	---	---	---	---
	9	---	---	---	---	---	---	---	---
	11	42,5	1,3	0,209	0,008	4,23	0,15	38,0	1,2
	13	48,5	2,8	0,191	0,014	3,49	0,22	44,8	2,6
	15	54,6	2,8	0,125	0,008	2,76	0,17	51,8	2,6
DI-CAFOS	7	53,9	1,3	0,629	0,251	8,75	0,53	44,5	0,6
	9	61,9	11,0	0,382	0,226	4,29	0,65	57,2	11,3
	11	77,0	11,0	0,178	0,084	2,17	0,51	74,7	11,3
	13	82,2	2,3	0,078	0,012	1,61	0,06	80,5	2,3
	15	86,4	5,1	0,032	0,001	0,92	0,03	85,4	5,0
PARACETAMOL	7	---	---	---	---	---	---	---	---
	9	80,1	3,7	0,242	0,031	2,54	0,40	77,3	3,4
	11	80,5	3,1	0,122	0,012	1,50	0,08	78,9	3,0
	13	82,2	4,5	0,080	0,008	0,83	0,08	81,3	4,4
	15	82,8	7,2	0,053	0,001	0,60	0,06	82,1	7,2
THEOFYLIN	7	---	---	---	---	---	---	---	---
	9	84,6	7,7	1,834	0,385	13,83	2,75	68,9	5,6
	11	77,3	3,1	0,286	0,119	4,89	0,70	72,2	3,4
	13	77,6	7,0	0,158	0,026	2,31	0,14	75,1	6,9
	15	79,7	5,1	0,093	0,007	1,72	0,15	77,9	5,0

### 5.3 Grafy

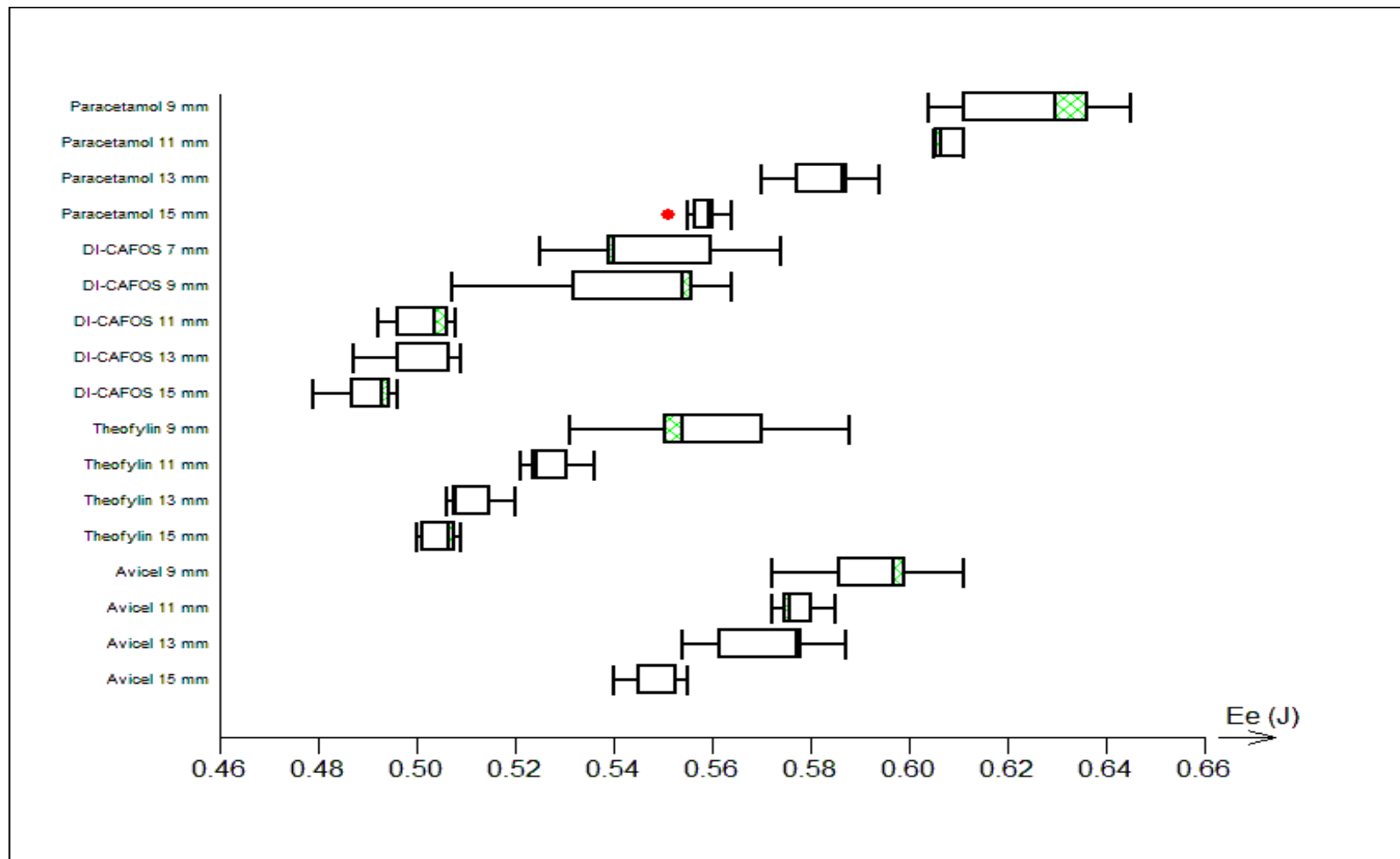
Graf č. 1 Porovnání hodnot parametru  $E_p$  pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí



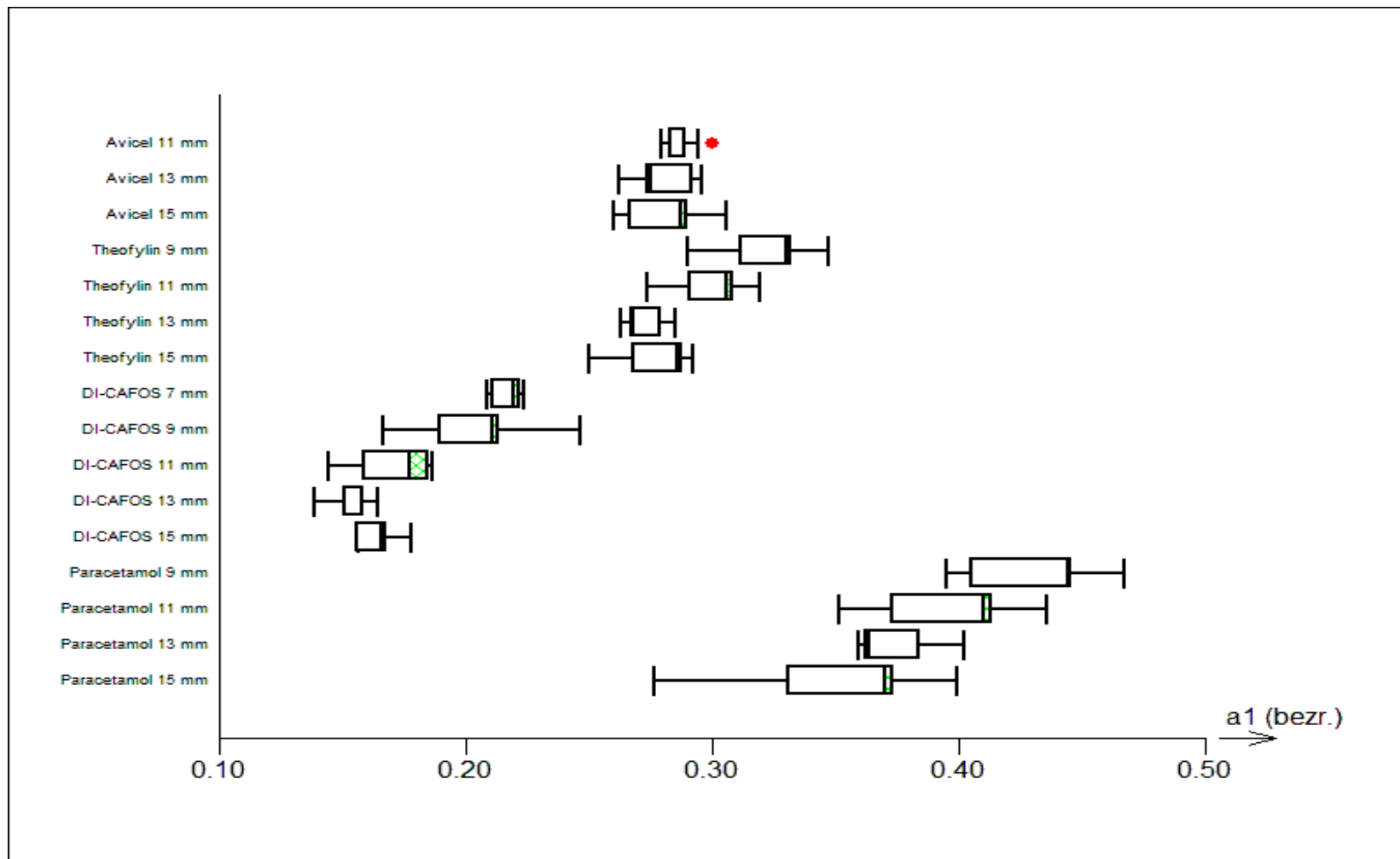
*Graf č. 2 Porovnání hodnot parametru  $E_1$  pro jednotlivé látky lisované v matricích daných velikostí*



*Graf č. 3 Porovnání hodnot parametru  $E_e$  pro jednotlivé látky lisované v matricích daných velikostí*

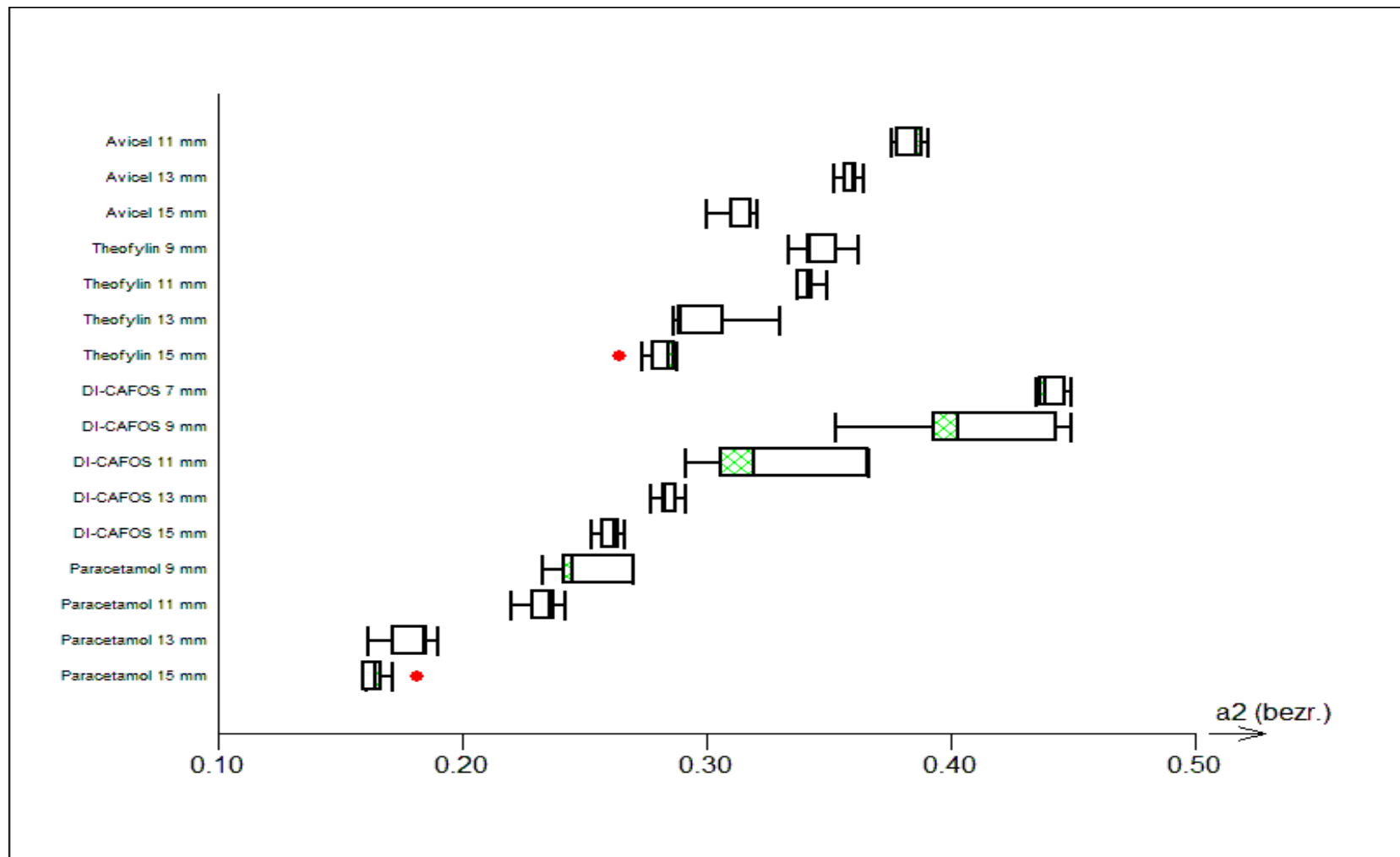


*Graf č. 4 Porovnání hodnot parametru  $a_1$  pro jednotlivé látky lisované v matricích daných velikostí*

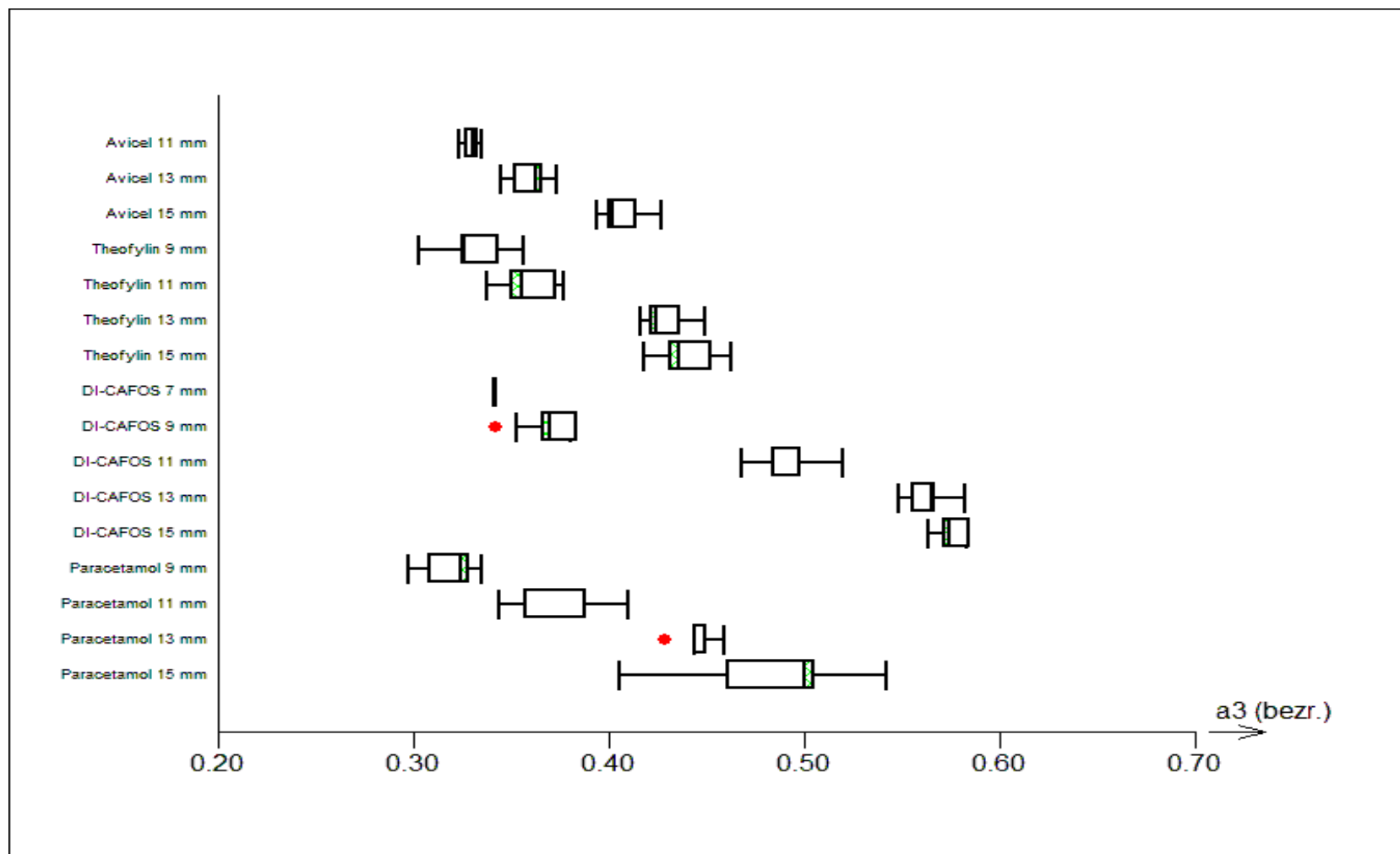




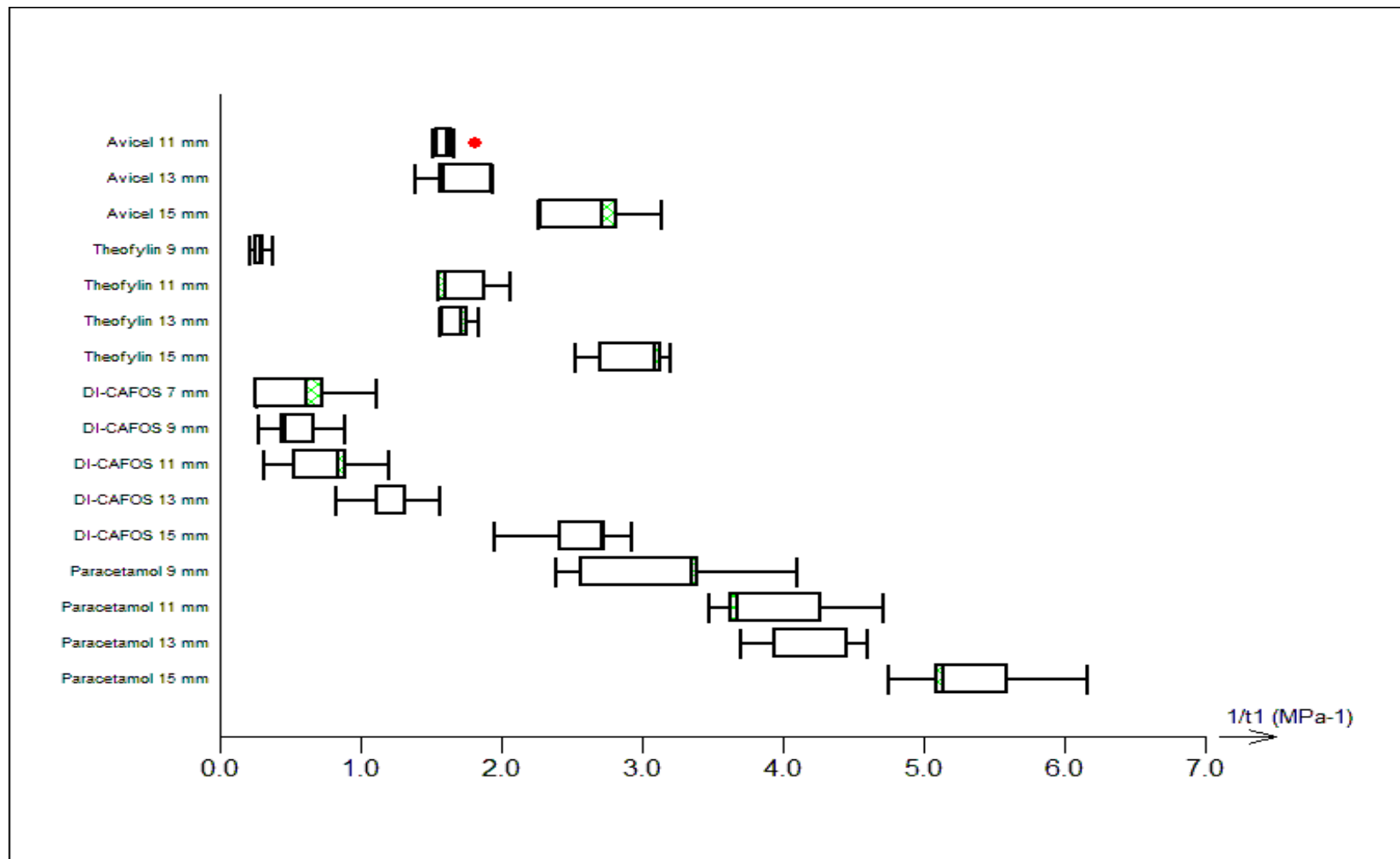
*Graf č. 5 Porovnání hodnot parametru  $a_2$  pro jednotlivé látky lisované v matricích daných velikostí*



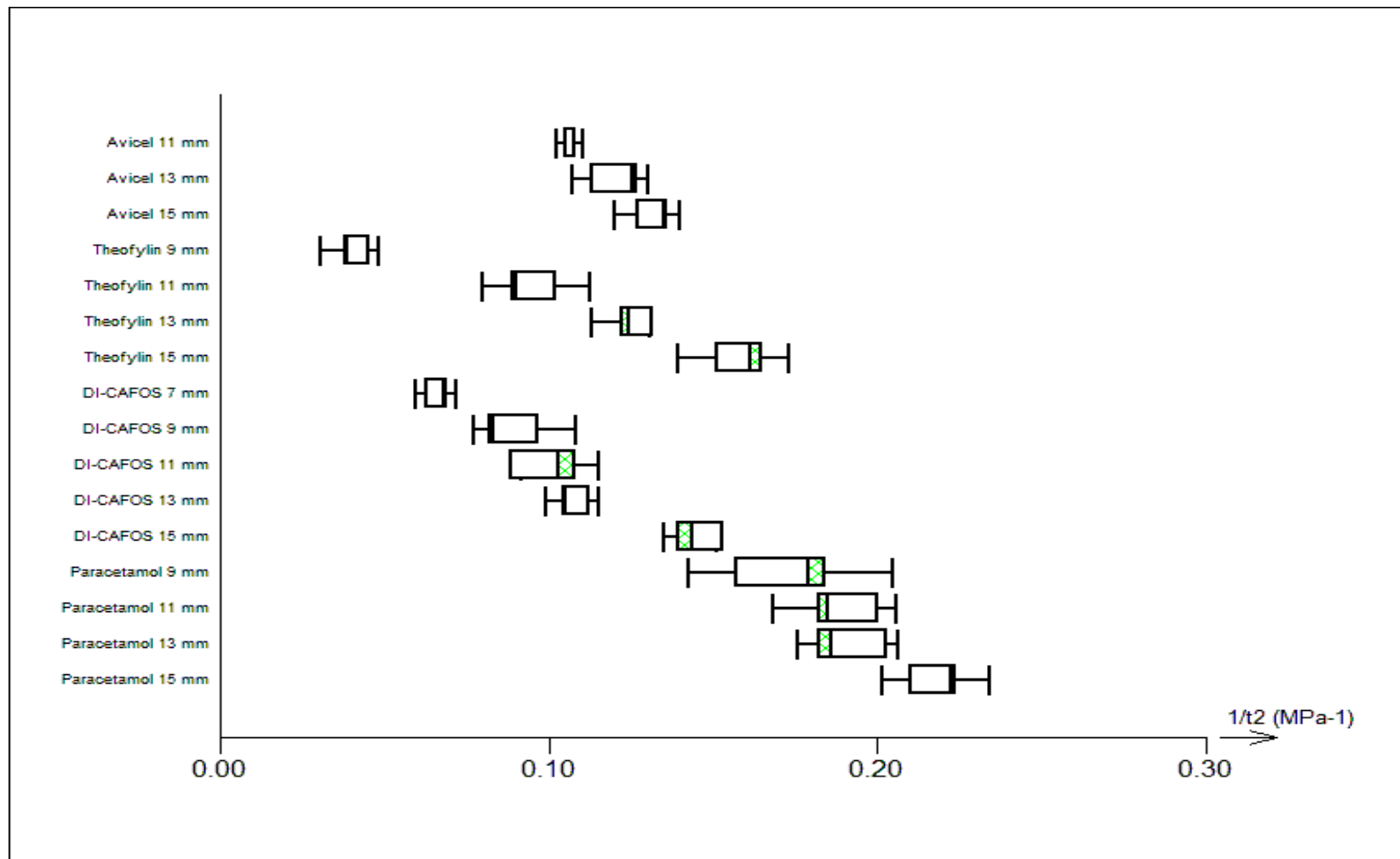
Graf č. 6 Porovnání hodnot parametru  $a_3$  pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí



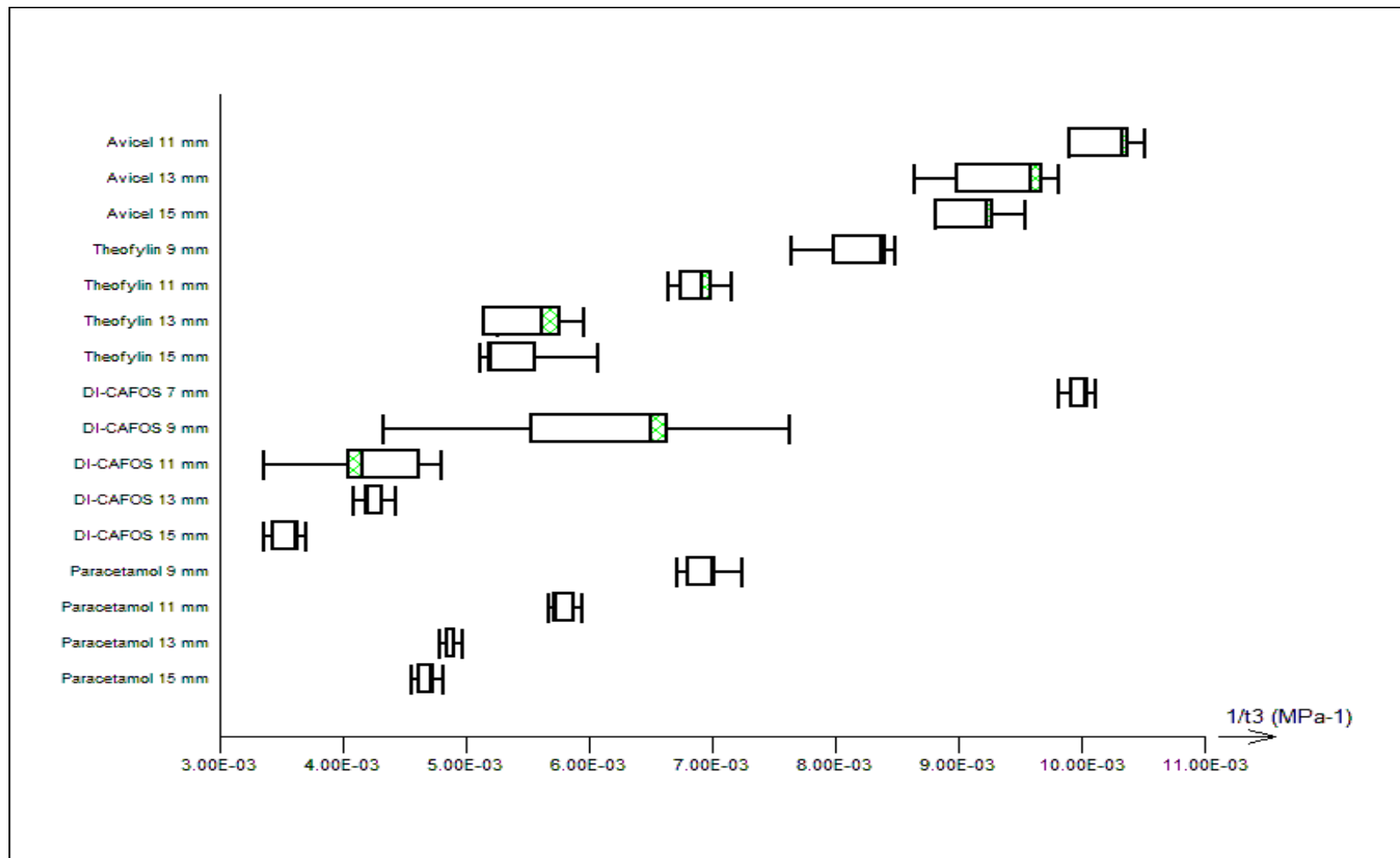
*Graf č. 7 Porovnání hodnot parametru  $1/t_1$  pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí*



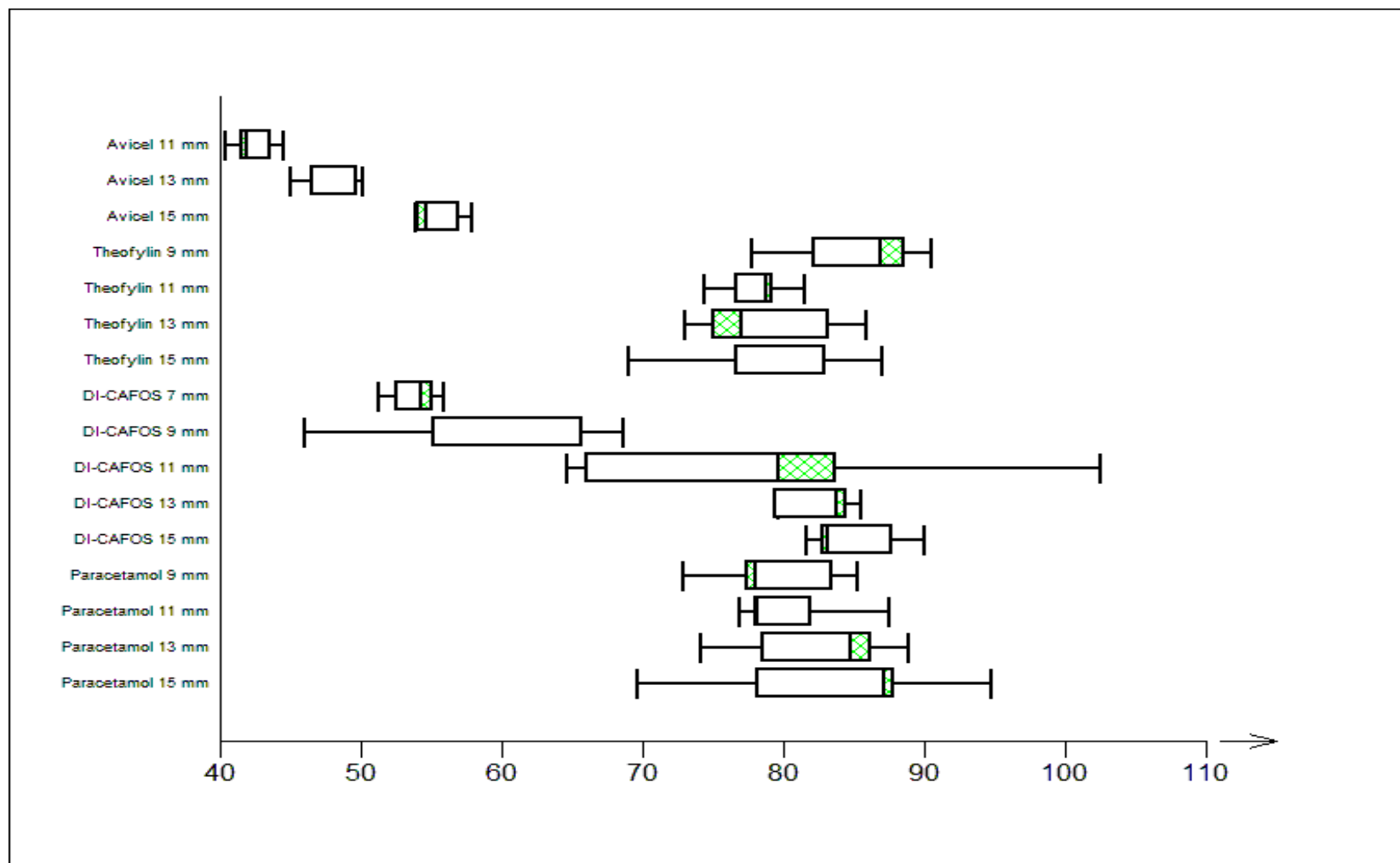
*Graf č. 8 Porovnání hodnot parametru  $1/t_2$  pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí*



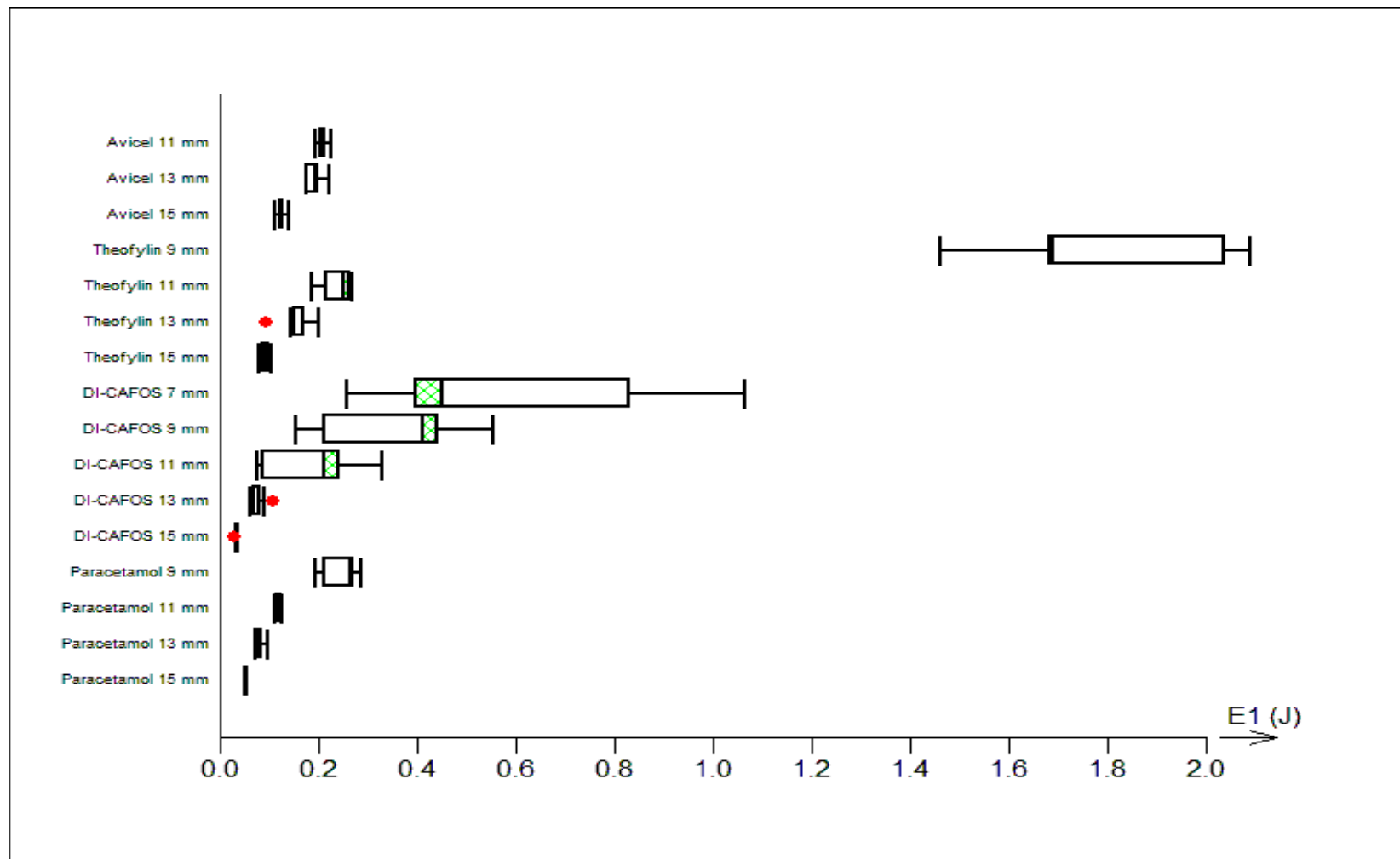
*Graf č. 9 Porovnání hodnot parametru  $1/t_3$  pro jednotlivé látky lisované v matricích daných velikostí*



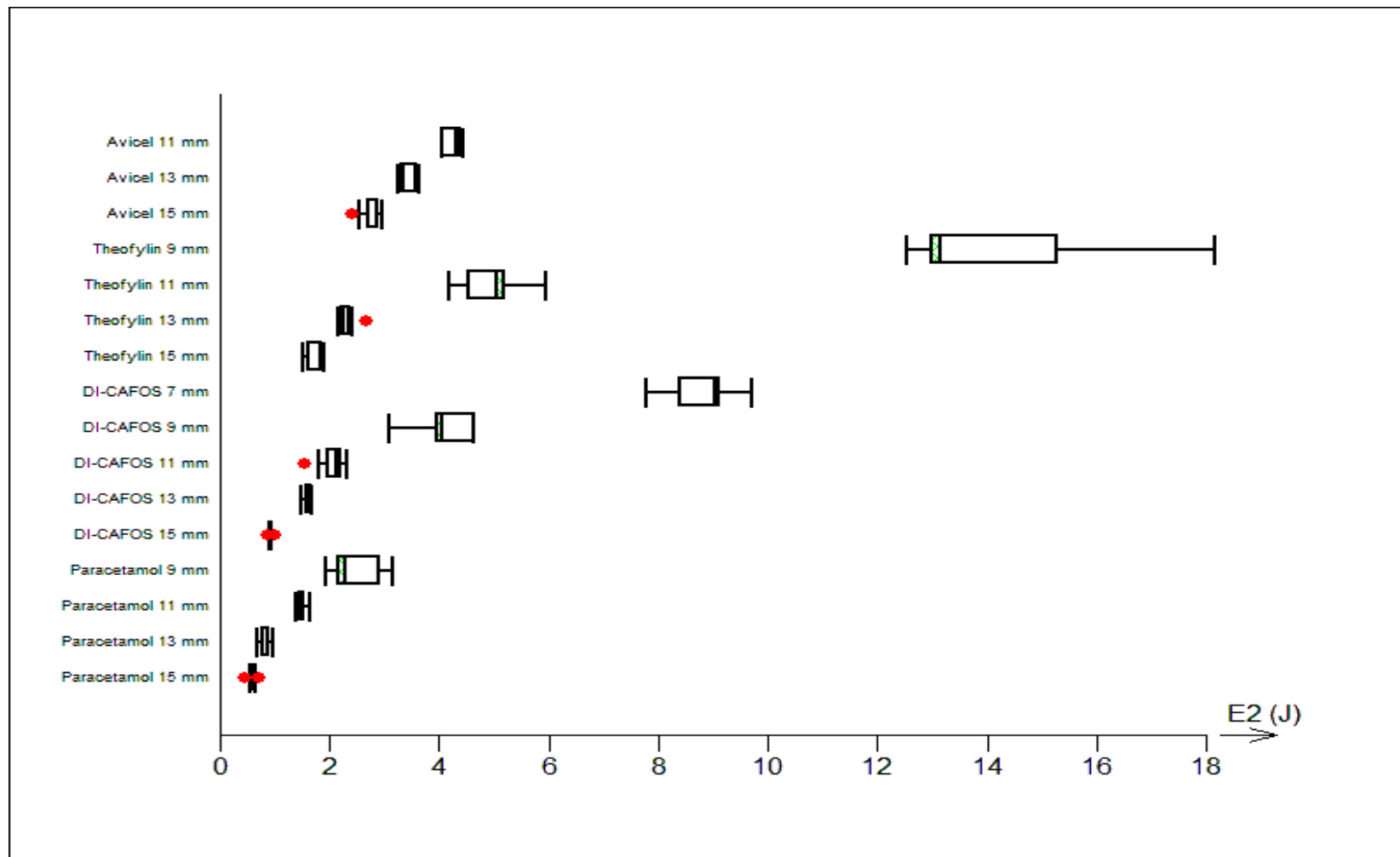
*Graf č. 10 Porovnání hodnot parametru E pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí*



*Graf č. 11 Porovnání hodnot parametru  $E_1$  pro jednotlivé látky lisované v matricích daných velikostí*

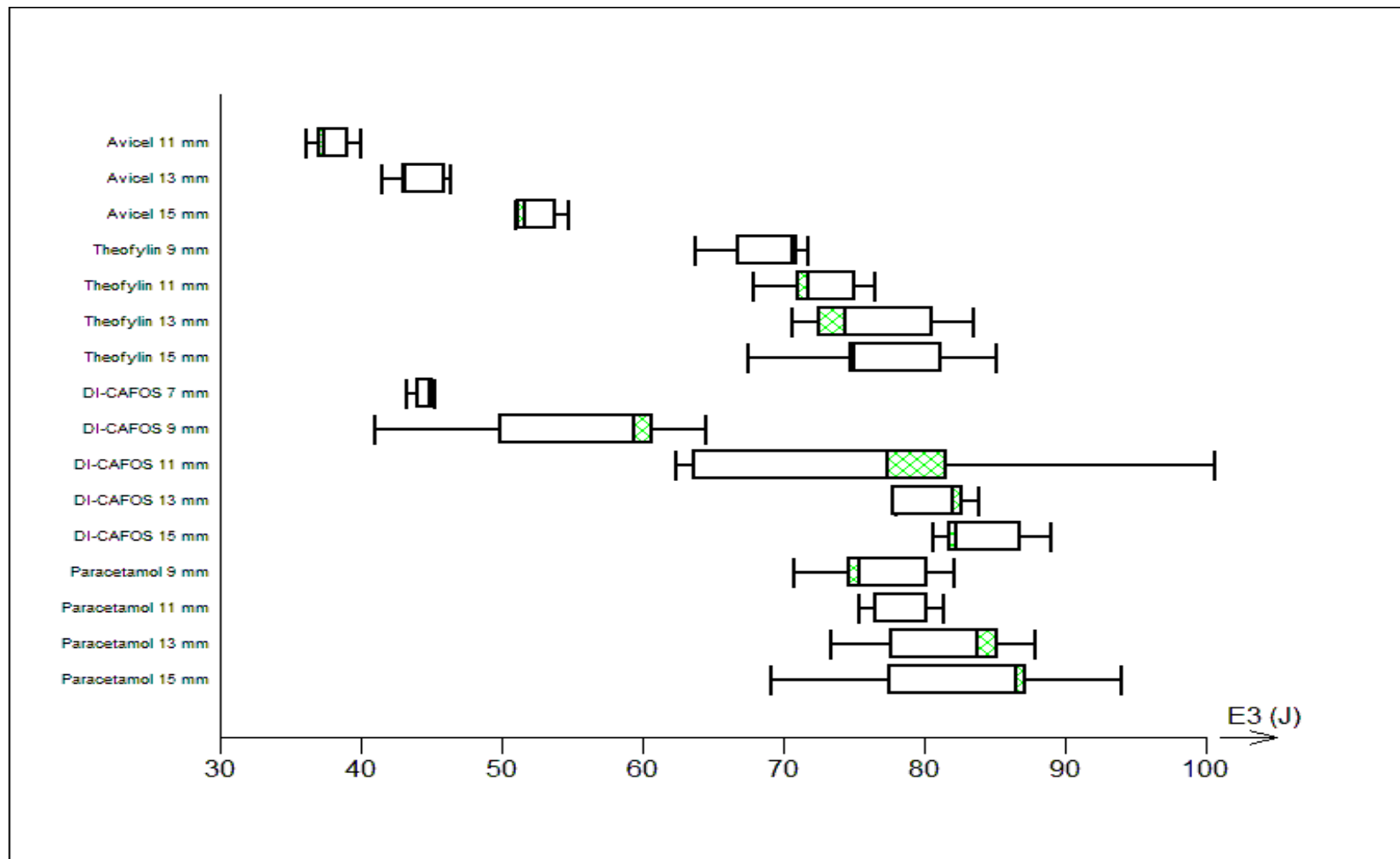


Graf č. 12 Porovnání hodnot parametru  $E_2$  pro jednotlivé látky lisované v matricích daných velikostí

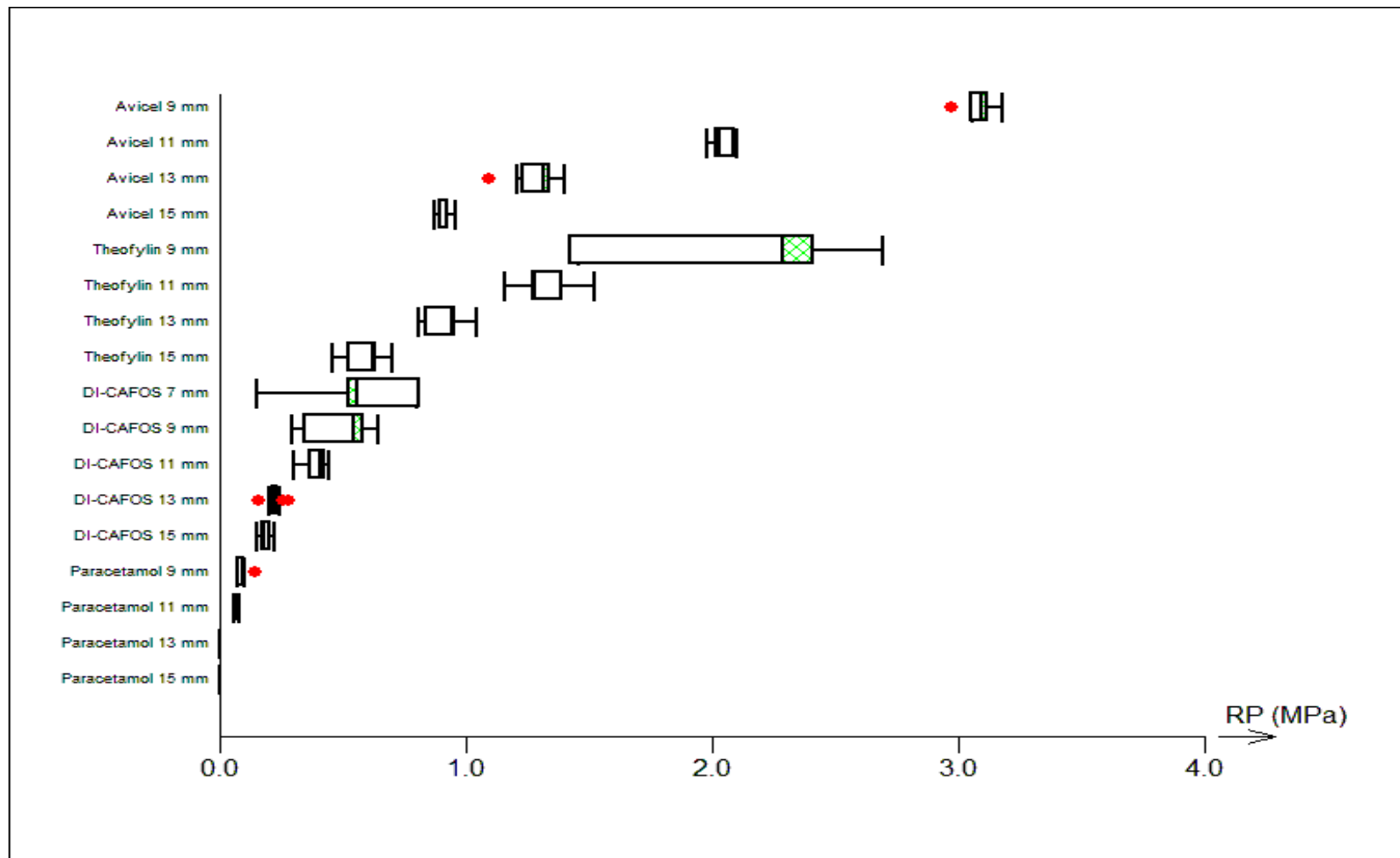




*Graf č. 13 Porovnání hodnot parametru  $E_3$  pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí*



*Graf č. 14 Porovnání hodnot parametru RP pro jednotlivé látky lisované v maticích daných velikostí*



## 6 DISKUZE

Cílem této práce bylo zhodnotit vliv pěti velikostí matrice na lisovatelnost a průběh lisovacího procesu čtyř modelových látek. Lisovatelnost byla zjišťována záznamem síla-dráha. Průběh lisovacího procesu byl hodnocen za využití trojexponenciální lisovací rovnice. Dále byl hodnocen vliv velikosti matrice na radiální pevnost lisovaných tablet. U některých materiálů nebylo možné změřit hodnoty některých parametrů. Ty jsou uvedeny v tabulkách třemi pomlčkami (---). Je to způsobeno nízkou hustotou příslušných materiálů. Odvážené množství mělo větší objem než matrice lisovacího přípravku. Z toho důvodu byly pro porovnání parametrů u jednotlivých látek využity hodnoty zjištěné při lisování s 11 mm maticí.

### 6.1 Záznam síla-dráha

Záznam síla-dráha hodnotí lisovaný materiál třemi parametry  $E_e$ ,  $E_l$  a  $E_p$ . Výsledky tohoto hodnocení jsou uvedeny v tabulce č. 8 a grafech č. 1-3. Parametr  $E_p$  je úměrný energetické spotřebě ve fázi předlisování. To zahrnuje přeskupování částic a vytlačování mezičásticového vzduchu. Parametr  $E_l$  popisuje energetickou spotřebu během tvorby tablet. Nakonec parametr  $E_e$  popisuje elastickou energii, která se uvolní z tablety během odlehčování. Nejvyšší hodnoty parametru  $E_p$  byly zjištěny u mikrokrytalické celulosy a dále se snižovaly v pořadí paracetamol, theofylin a hydrogenfosforečnan vápenatý.

Předchozí pokusy ukázaly, že hodnoty tohoto parametru jsou závislé na mnoha faktorech, mezi které patří velikost částic, jejich tvar a povrchové nerovnosti, sypná a setřesná hustota nebo obsahová vlhkost.<sup>18,19,45,46</sup> Nejvíce energie na vlastní tvorbu tablety (parametr  $E_l$ ) se spotřebovávalo při lisování mikrokrytalické celulosy, méně poté při lisování theofylinu, hydrogenfosforečnanu vápenatého a paracetamolu. To se projevilo i na výsledné radiální pevnosti tablet, která bude diskutována dále. Toto pořadí také odpovídá dříve prováděným studiím.<sup>47</sup>

V případě parametru  $E_e$  byly zjištěné rozdíly malé, ale přesto statisticky významné. Nejvyšší hodnoty elastické energie byly zjištěny u paracetamolu a dále se

snižovaly u mikrokrystalické celulosy, theofylinu a nejnižší byly u hydrogenfosforečnanu vápenatého. Což odpovídá elastickému charakteru paracetamolu popisovanému literaturou.<sup>10</sup> Vysoká hodnota elastické energie mikrokrystalické celulosy je způsobena obsahem vzduchu v částicích tohoto plniva.<sup>48</sup>

U všech použitých látek bylo s rostoucí velikostí matrice pozorováno snižování hodnot parametru  $E_p$ ,  $E_l$  i  $E_e$ . S rostoucí velikostí lisovací matrice tedy docházelo ke snižování celkové spotřeby energie. Pokles těchto energií by se dal vysvětlit snížením dráhy a tedy i posunem záznamu síla-dráha s rostoucím velikostí matrice z důvodu snižování výšky materiálu stejného objemu. To je pozorovatelné při porovnání záznamů síla-dráha u látek různé hustoty.<sup>49</sup>

## 6.2 Lisovací rovnice

Parametry použité lisovací rovnice je možné použít pro hodnocení průběhu lisovacího procesu. Jsou to parametry  $a_1$  až  $a_3$ , které hodnotí objemovou redukci způsobenou přeskupováním částic, elastickými deformacemi a plastickými deformacemi lisovaného materiálu. Parametry  $l/t_1$  až  $l/t_3$  popisují rychlost objemové fáze příslušného děje a parametry  $E_1$  až  $E_3$  příslušnou spotřebu energie. Posledním parametrem je  $E$ , který udává celkovou energetickou spotřebu během lisování. Zjištěné a vypočítané hodnoty všech parametrů jsou uvedené v tabulkách č. 9-11 a grafech č. 4-13.

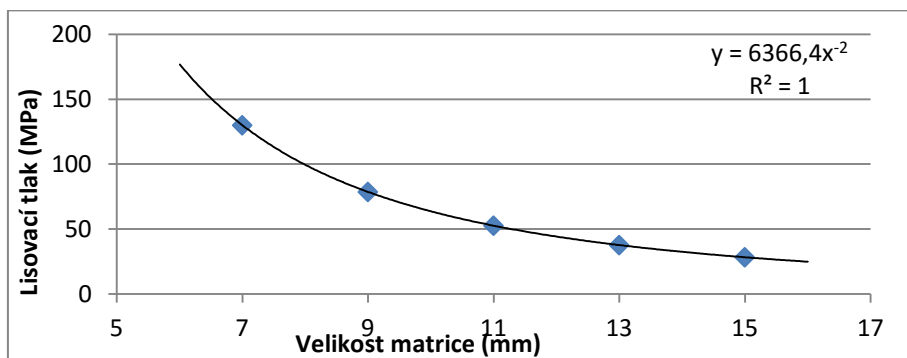
Největší objemová redukce v první fázi lisování (parametr  $a_1$ ) byla zjištěna u paracetamolu a dále klesala u theofylinu, mikrokrystalické celulosy a nejnižší byla u hydrogenfosforečnanu vápenatého. Ve druhé fázi byla nejvyšší objemová redukce (parametr  $a_2$ ) zjištěna u mikrokrystalické celulosy, a dále se snižovala u theofylinu, hydrogenfosforečnanu vápenatého a nejnižší byla u paracetamolu. Objemová redukce třetí fáze lisovacího procesu (parametr  $a_3$ ) byla nejvyšší u hydrogenfosforečnanu vápenatého a postupně se snižovala u paracetamolu, theofylinu a nejnižší byla u mikrokrystalické celulosy. Mnohem nižší hodnoty tohoto parametru zjištěné u mikrokrystalické celulosy podporují teorii, že se jedná o plasticky deformovatelný materiál.<sup>50</sup>

Objemová redukce ve fázi předlisování (parametr  $I/t_1$ ) probíhala nejrychleji u paracetamolu, nižší a podobné hodnoty byly pozorovány u mikrokrystalické celulosy a theofylinu a nakonec nejnižší hodnoty byly zjištěny u hydrogenfosforečnanu vápenatého. Nejvyšší rychlost objemové redukce ve fázi elastické deformace (parametr  $I/t_2$ ) byla pozorována u paracetamolu. U ostatních lisovaných látek byla tato rychlost na podobné úrovni. Rychlost objemové redukce ve fázi plastické deformace (parametr  $I/t_3$ ) byla nejvyšší u mikrokrystalické celulosy a nejnižší u hydrogenfosforečnanu vápenatého. Hodnoty zjištěné pro paracetamol a theofylin byly podobné.

Celková spotřeba energie (parametr  $E$ ) byla podobná u paracetamolu, hydrogenfosforečnanu vápenatého a theofylinu a mnohem nižší u mikrokrystalické celulosy. Energetická spotřeba ve fázi předlisování (parametr  $E_1$ ) byla nejvyšší u theofylinu a dále se snižovala u mikrokrystalické celulosy, hydrogenfosforečnanu vápenatého a paracetamolu. Spotřeba energie ve fázi elastických deformací byla nejvyšší u theofylinu, nižší pak u mikrokrystalické celulosy a dále mnohem nižší u hydrogenfosforečnanu vápenatého a paracetamolu. Konečně spotřeba energie ve fázi plastických deformací (parametr  $E_3$ ) byla nejnižší u mikrokrystalické celulosy vyšší u theofylinu a nejvyšší a na srovnatelné úrovni u hydrogenfosforečnanu vápenatého a paracetamolu. Vysoká spotřeba ve fázi plastické deformace a zároveň nízká pevnost tablet (dále popisovaná) by mohla indikovat opakovanou fragmentaci částic lisovaného materiálu.<sup>51</sup>

Hlavním cílem této práce bylo zhodnotit vliv velikosti lisovací matrice na parametry lisovací rovnice. Parametry lisovací rovnice byly velikostí matrice statisticky významně ovlivněny. Při stejné lisovací síle se se změnou plochy tablety mění i působící lisovací tlak. Změna lisovacího tlaku při konstantní lisovací síle je přímo úměrná druhé mocnině poloměru matrice jak je vidět na grafu č. 15.

**Graf č. 15** Změna lisovacího tlaku v závislosti na velikosti matrice



Vzhledem ke konstantnímu množství lisovaného materiálu byly zjištěné rozdíly způsobené především rozdílnou plochou tablety a výškou stejného objemu materiálu v matrici. To ovlivňuje míru a rychlost odchodu mezičásticového vzduchu z tablety a tedy i změny pórovitosti materiálu během lisování i výsledných výlisků, a především také tření mezi lisovaným materiálem a stěnou matrice.<sup>52</sup> Měření změny pórovitosti lisovaného materiálu, resp. pórovitosti výlisků nebylo součástí této práce. Rovněž změny tření způsobené různou kontaktní plochou mezi lisovaným materiálem a stěnou matrice nebylo možné hodnotit. Matematické modely, které se používají k tomuto hodnocení, potřebují pro výpočet v průběhu lisování současně měřit tlak na horním i dolním razidle.<sup>42,53,54</sup> To však použité lisovací zařízení neumožňuje.

S rostoucí velikostí matrice se snižovaly hodnoty parametrů objemové redukce v první a druhé fázi lisovacího procesu (parametry  $a_1$  a  $a_2$ ). Rychlost objemové redukce ve fázi předlisování a elastických redukcí (parametry  $1/t_1$  a  $1/t_2$ ) se zvyšovala. To by mohlo naznačovat snadnější uspořádávání částic a zároveň odchod většího množství vzduchu z tabletoviny, který může způsobovat její elasticitu. Naopak objemová redukce ve fázi plastické deformace (parametr  $a_3$ ) se zvyšovala. Hodnoty rychlosti objemové redukce způsobené plastickými deformacemi (parametr  $1/t_3$ ) se snižovaly. Celková spotřeba energie (parametr  $E$ ) se s rostoucí velikostí snižovala u mikrokryalické celulosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého. U ostatních látek nebyly změny statisticky významné. Energetická spotřeba fáze předlisování (parametr  $E_1$ ) a fáze elastické deformace (parametr  $E_2$ ) s rostoucím

průměrem matrice klesala. Naopak spotřeba energie ve fázi plastické deformace (parametr  $E_3$ ) u všech látek stoupala.

### **6.3 Radiální pevnost tablet**

Nejvyšší radiální pevnost byla zjištěna u tablet lisovaných z mikrokrytalické celulosy a dále klesala v pořadí theofylin, hydrogenfosforečnan vápenatý a paracetamol. Toto pořadí odpovídá chování použitých materiálů během lisování. Mikrokrytalická celuloza a theofylin jsou popisovány jako plasticky deformovatelné materiály, které tvoří pevnější vazebné interakce mezi částicemi. Hydrogenfosforečnan vápenatý a paracetamol jsou krystalické látky, které během lisování opakovaně fragmentují a tvoří slabší vazebné interakce.<sup>12,48</sup> Nejnižší pevnost tablet byla zjištěna u paracetamolu, který je známý pro svou špatnou lisovatelnost.<sup>55</sup>

Radiální pevnost tablet s rostoucím průměrem lisovaných tablet klesala. Vzhledem k tomu, že hmotnost tablet i použitá lisovací síla byla stejná. Výsledná pevnost tablet je závislá především na lisovací ploše a tedy lisovacím tlaku. Jak již bylo zmíněno, nárůst lisovacího tlaku je při konstantní lisovací síle přímo úměrný druhé mocnině poloměru matrice.<sup>56</sup> Zjištěné závěry odpovídaly literaturou popisovaným vztahům mezi průměrem matrice, pórovitostí a radiální pevností tablet. Se zmenšujícím se průměrem tablet a rostoucím lisovacím tlakem klesá pórovitost a stoupá radiální pevnost tablet.<sup>17</sup>

## 7 ZÁVĚRY

- S rostoucí velikostí matrice se snižovaly hodnoty parametrů objemové redukce ve fázi předlisování a elastické deformace ( $a_1$  a  $a_2$ ). Naopak stoupaly hodnoty objemové redukce ve fázi plastické deformace ( $a_3$ ).
- Spolu s rostoucí velikostí matrice se zvyšovala rychlost objemové redukce ve fázi předlisování a elastické deformace ( $1/t_1$  a  $1/t_2$ ) a snižovala se rychlost ve fázi plastické deformace ( $1/t_3$ ).
- Celková spotřeba energie během lisování ( $E$ ) se spolu s rostoucím průměrem tablet statisticky významně snižovala při lisování mikrokrystalické celulosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého.
- S rostoucí velikostí matrice klesala spotřeba energie ve fázi předlisování a elastických deformací ( $E_1$  a  $E_2$ ). Dále stoupala spotřeba energie ve fázi plastické deformace ( $E_3$ ).
- S rostoucí velikostí matrice bylo u všech použitých materiálů pozorováno snižování hodnot energetických parametrů záznamu síla-dráha ( $E_p$ ,  $E_l$  i  $E_e$ ). Dále docházelo ke snižování celkové spotřeby energie.
- Radiální pevnost byla nejvyšší u mikrokrystalické celulosy a dále klesala v pořadí theofylin, hydrogenfosforečnan vápenatý a paracetamol. Toto pořadí odpovídá literaturou popisovanému chování a mechanismu tvorby vazeb těchto materiálů během lisování.
- Při stejné lisovací síle se se změnou plochy tablety mění i působící lisovací tlak. Změna lisovacího tlaku při konstantní lisovací síle je přímo úměrná druhé mocnině poloměru matrice. Tomu odpovídají i změny radiální pevnosti tablet, která s rostoucím průměrem lisovaných tablet klesala. Výsledná pevnost je závislá především na lisovací ploše. Čím menší byla plocha tablety, tím větší byla radiální pevnost tablet.



## 8 POUŽITÁ LITERATURA

---

<sup>1</sup> Český lékopis 2009, Praha: Grada Publishing a.s., 2009, 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7. Calcii hydrogenphosphas dihydricus. s. 1544. Cellulosum microcrystallinum. s. 1647. Paracetamolium s. 2858. Theophyllum. s. 3276.

<sup>2</sup> RABIŠKOVÁ, M., HÄRING, A., MINCZIGEROVÁ, K., HAVLÁSEK, M. MUSILOVÁ, P.: Mikrokrystalická celuloza v perorálních lékových formách *Chemické listy*, 2007, vol. 101 (1), s. 70-77. ISSN 1213-7103.

<sup>3</sup> ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S. C. (Eds.) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed., 2006. London: Pharmaceutical Press, Washington: American Pharmacists Association, 918 s., ISBN 0 85369 618 7.

<sup>4</sup> CHALABALA, M.: *Technologie léků*. 2. vydání, 2001. Praha 5: Galén, s. 408, ISBN 80-7262-128-9.

<sup>5</sup> DOLEŽAL, M., KUČEROVÁ, M., MILETÍN, M., MUSÍLEK, K., OPLETALOVÁ, V., ZIMČÍK, P.: *Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém*. 2013. Praha: Karolinum, 188 s., ISBN 978-80-246-2382-5. DOLEŽAL, M.: *Analgetika-antipyretika*, s. 136-145.

<sup>6</sup> LINCOVÁ, D., HASSAN, F. et al.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání, 2007. Praha: Galén, 672 s., ISBN 978-80-7262-373-0. MIŠEKOVÁ D.: *Látky používané k tlumení bolesti a k léčbě onemocnění pohybového aparátu*, s. 285-313.

<sup>7</sup> GRAHAM, G. G., DAVIES, M. J., DAY, R. O., The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings, *Inflammopharmacology*, 2013, 21 (3), s. 201-232. ISSN 0923-4692 (Print) 1568-5608 (Online).

<sup>8</sup> SOUČKOVÁ, L.: Správné dávkování paracetamolu, analgetická účinnost paracetamolu v kombinaci s kofeinem. *Praktické lékařství*. 2013, 9 (6), s. 240-242. ISSN 1803-5329 (online verze), 1801-2434 (tištěná verze).

- 
- <sup>9</sup> KRYCER, I., POPE, D. G., HERSEY, J. A.: The Prediction of Paracetamol Capping Tendencies. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1982, 34, s. 802-804. ISSN 2042-7158.
- <sup>10</sup> GAREKANI, H. A., FORD, J. L., RUBINSTEIN, M. H., RAJABI-SIAHBOOMI, A. R.: Effect of compression force, compression speed, and particle size on the compression properties of paracetamol. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2001, 27 (9), s. 935-942. ISSN 1520-5762.
- <sup>11</sup> National center for biotechnology information. Theophylline. *PubChem: open chemistry database* [cit. 10. 3. 2016]. Dostupné online z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/theophylline#section=Top>
- <sup>12</sup> HADZOVIĆ, E., BETZ, G., HADZIDEDIĆ, S., EL-ARINI, S. K., LEUENBERGER, H.: Roller compaction of different pseudopolymorphic forms of theophylline: Effect on compressibility and tablet properties. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010, 396 (1-2), s. 53-62. ISSN 0378-5173.
- <sup>13</sup> SANDLER, N., REICHE, K., HEINÄMÄKI, J., YLIRUUSI, J., Effect of Moisture on Powder Flow Properties of Theophylline. *Pharmaceutics*, 2010, 2 (3), s. 275-290. ISSN 1999-4923.
- <sup>14</sup> ZHU, B., HAGHI, M., NGUYEN, A., GOUD, M., YEUNG, S., YOUNG, M. P., TRAINI, D.: Delivery of theophylline as dry powder for inhalation. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 2015, 10 (6), s. 520-527. ISSN 1818-0876.
- <sup>15</sup> SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.: Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chemické listy*, 2014, 108 (6), s. 624-629. ISSN 1213-7103.
- <sup>16</sup> GIBSON, M. (Ed): *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. 2nd ed., 2009.

---

New York, Informa Healthcare USA, 541 s., ISBN 987-1-4200-7317-1. Oral Solid Dosage Forms, s. 367-430.

<sup>17</sup> PABARI, R. M., RAMTOOLA, Z.: Application of face centred central composite design to optimise compression force and tablet diameter for the formulation of mechanically strong and fast disintegrating orodispersible tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012, 430 (1–2), s. 18-25. ISSN 0378-5173.

<sup>18</sup> PATEL, S., KAUSHAL, A. M., BANSAL, A. K.: Compression physics in the formulation development of tablets. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2006, 23 (1), s. 1-65. ISSN 0743-4863.

<sup>19</sup> OBAE, K., IJIMA, H., IMADA, K.: Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength. *International Journal of Pharmaceutics*. 1999, 182 (2), s. 155-164. ISSN 0378-5173.

<sup>20</sup> MATSUMOTO, T., KANENIWA, N., HIGUCHI, S., OTSUKA, M.: Effects of temperature and pressure during compression on polymorphic transformation and crushing strength of chlorpropamide tablets. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1991, 43 (2), s. 74-78. ISSN 2042-7158.

<sup>21</sup> AMIDON, G. E., HOUGHTON, M. E.: The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Research*. 1995, 12 (6), s. 923-929. ISSN 0724-8741.

<sup>22</sup> RYSL, T., ŘEHULA, M., ADÁMEK, R., KLEMER, P.: Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chemické listy*, 2011, 105, s. 634-639. ISSN 1213-7103.

<sup>23</sup> WALKER, E. E.: The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. *Transactions of the Faraday Society*. 1923, 19 (7), s. 73-82.

<sup>24</sup> KLEVAN, I., NORDSTRÖM, J., BAUER-BRANDL, A., ALDERBORN, G.: On the physical interpretation of the initial bending of a Shapiro-Konopicky-Heckel

---

compression profile. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, 71 (2), s. 395-401. ISSN 0939-6411.

<sup>25</sup> DENNY, P. J.: Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology*. 2002, 127 (2), s. 162-172. ISSN 0032-5910.

<sup>26</sup> PERSSON, A. S., NORDSTÖRM, J., FRENNING, G., ALDERBORN, G.: Compression analysis for assessment of pellet plasticity: Identification of reactant pores and comparison between Heckel, Kawakita, and Adams equations. *Chemical Engineering Research and Design*. 2016. [cit. 20. 3. 2016] Dostupné online z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263876216000423>

<sup>27</sup> HECKEL, R. W.: Density-pressure relationship in powder compaction. *Transaction of the Metallurgical Society of AIME*. 1961, 221, s. 671-675. ISSN 0543-5722.

<sup>28</sup> HECKEL, R. W.: A Normalized density-pressure curve for powder compaction. *Transaction of Metallurgical. Society of AIME*. 1962, 224, s. 1073-1074. ISSN 0543-5722.

<sup>29</sup> KAWAKITA, K., LÜDDE, K. H.: Some considerations on powder compression equation. *Powder Technology*. 1971, 4 (2), s. 61-68. ISSN 0032-5910.

<sup>30</sup> COOPER, A. E., EATON, L. E.: Compaction behavior of several ceramic powders. *Journal of the American Ceramic Society*. 1962, 45 (3), s. 97-101. ISSN 1551-2916.

<sup>31</sup> ŘEHULA, M., RYSL, T.: Characterization of microcrystalline cellulose by means of the parametr of a free-exponential compression equation. *Česká a slovenská farmacie*. 2008, 57 (4), s. 165-169. ISSN 1210-7816.

<sup>32</sup> ONDREJČEK, P., ŘEHULA, M., SVAČINOVÁ, P., STONIŠ, J., RABIŠKOVÁ, M.: The effect of a new glidant Syloid on pressing of drug tablets. *Chemické Listy*. 2014, 108 (7), s. 687-693. ISSN 1213-7103.

- 
- <sup>33</sup> ZHAO, J., BURT, H. M., MILLER, R. A.: The Gurnham equation in characterizing the compressibility of pharmaceutical materials. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006, 317 (2), s. 109-113. ISSN 0378-5173.
- <sup>34</sup> PATRA, CH. N., SWAIN, S., MAHANTY, S., PANIGRAHI, K. P.: Design and characterization of aceclofenac and paracetamol spherical crystals and their tableting properties. *Powder Technology*. 2015, 274, s. 446-454. ISSN 0032-5910.
- <sup>35</sup> SONNERGAARD, J. M.: Quantification of the compactibility of pharmaceutical powders. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006, 63 (3), s. 270-277. ISSN 0939-6411.
- <sup>36</sup> SHAPIRO, I: Compaction of powders X - Development of a general compaction equation. *Advances in Powder Metallurgy & Particulate Materials* 1993, 8 (3), s. 229-243. ISSN 1532-2475.
- <sup>37</sup> ADÁMEK, R., ŘEHULA, M., RYSL, T.: Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chemické listy*. 2011, 105, s. 691-696. ISSN 1213-7103.
- <sup>38</sup> ONDREJČEK, P.: *Studium vlivu typu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na parametry rovnice lisování*. Disertační práce. 2015. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 305 s.
- <sup>39</sup> FELL, J. T., NEWTON, J. M.: Determination of Tablet Strength by Diametral – Compression Test. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1970, 59 (5), s. 688-691. ISSN 1520-6017.
- <sup>40</sup> SINKA, I. C., MOTAZEDIAN, F. et al.: The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technology*, 2009, 189 (2), s. 276-284. ISSN 0032-5910.

- 
- <sup>41</sup> MALAMATARIS, S., BIN-BAIE, S., PILPEL, N.: Plasto-elasticity and Tableting of Paracetamol, Avicel and Other Powders. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1984, 36, s. 616-617. ISSN 2042-7158.
- <sup>42</sup> AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W. (Eds.): *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol. 1: Unit Operations and Mechanical Properties*. 3<sup>rd</sup> Ed., 2008. Informa Healthcare: New York, 1552 s., ISBN 978-0-84939-016-6.
- <sup>43</sup> ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., SVAČINOVÁ, P.: *Pracovní postupy pro hodnocení tuhých lékových forem*, 5. 5. 2014. Hradec Králové, s. 9.
- <sup>44</sup> ELAMIN, A. A., ALDERBORN, G., AHLNECK, C.: The effect of pre-compaction processing and storage conditions on powder and compaction properties of some crystalline materials. *International Journal of Pharmaceutics*. 1944, 108 (3), 213-224. ISSN 0378-5173.
- <sup>45</sup> PATEL, S., KAUSHAL, A., BANSAL, A. K.: Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility. *Pharmaceutical Research*. 2007, 24 (1), s. 111-124. ISSN 0724-8741.
- <sup>46</sup> AMIDON, G. E., HOUGHTON, M. E.: The effect of moisture on the mechanical and powder flow properties of microcrystalline cellulose. *Pharmaceutical Research*. 1995, 12 (6), s. 923-929. ISSN 0724-8741.
- <sup>47</sup> KOUSOULIDOU, V.: *Determination of the compressibility of excipients used for formulation of tablets with theophylline*. Diplomová práce. 2015. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 64 s.
- <sup>48</sup> SOH, J. L. P., YANG, L., LIEW, C. V., CUI, F. D., HENG, P. W. S.: Importance of small pores in microcrystalline mellulose for controlling water distribution during extrusion – spheronization. *American Association of Pharmaceutical Scientists Pharmaceutical Science and Technology*. 2008, 9 (3), s. 972-981. ISSN 1550-7416.

- 
- <sup>49</sup> GAMLEN, M.: An instrumental process: Tablet compaction. *Innovations in Pharmaceutical Technology*. 2013, 4 (44), s. 54-58. ISSN 1471-7204.
- <sup>50</sup> ROBERTS, R. J., ROWE, R. C.: The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach. *Chemical Engineering Science*. 1987, 42 (4), s. 903-911. ISSN 0009-2509.
- <sup>51</sup> ERIKSSON, M., ALDERBORN, G.: The Effect of Particle Fragmentation and Deformation on the Interparticulate Bond Formation Process during Powder Compaction. *Pharmaceutical Research*. 1995, 12 (7), s. 1031-1039. ISSN 0724-8741.
- <sup>52</sup> SUN, C., GRANT, D. J.: Effect of Initial Particle Size on the Tableting Properties of L-Lysine Monohydrochloride Dihydrate Powder. *International Journal of Pharmaceutics*. 2001, 215, s. 221-228. ISSN 0378-5173.
- <sup>53</sup> SCHULZE, D.: *Powder and Bulk Solids: Behavior, Characterization, Storage and Flow*; 2008. Springer-Verlag: Heidelberg, 512 s., ISBN 978-3-540-73768-1.
- <sup>54</sup> BREWIN, P. R., COUBE, O., DOREMUS, P., TWEED, J. H. (Eds.): *Modelling of Powder Die Compaction*. 2008. Springer London, 329 s., ISBN 978-1-84628-099-3. GETHIN, D. T., SOLIMANJAD, N., DOREMUS, P., KORACHKIN, D.: Friction and Its Measurement in Powder-Compaction Processes. s. 105-129.
- <sup>55</sup> SÁSKA, Z., DREDÁN, J., BALOGH, E., LUHN, O., SHAFIR, G., ANTAL, I.: Effect of isomalt as novel binding agent on compressibility of poorly compactable paracetamol evaluated by factorial design. *Powder Technology* 2010, 201 (2), s. 123-129. ISSN 0032-5910.
- <sup>56</sup> GAMLEN, M., DEY, D.: What you need to know about tablet compression and the tablet manufacturing process. 2015 [cit. 26. 3. 2016] Dostupné online z: <http://gamlentableting.com/what-you-need-to-know-about-tablet-compression-and-the-tablet-manufacturing-process/>