

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Vliv délky prodlevy na parametry testu stresové relaxace u
laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého**

*The influence of dwell time on the parameters of the stress relaxation
test for lactose and kalcium hydrogen phosphate*

HRADEC KRÁLOVÉ, 2016

Markéta Straková

Tímto bych chtěla poděkovat Mgr. Petře Svačinové Ph.D. za vedení mé diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat paní Lence Svobodové za pomoc při experimentální části.

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

V Hradci Králové

Markéta Straková

Obsah

1	Abstrakt	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání a cíle diplomové práce.....	8
4	Úvod	9
5	Teoretická část.....	10
	5.1 Charakterizace použitých surovin.....	10
	5.1.1 Laktosa	10
	5.1.2 Hydrogenfosforečnan vápenatý	12
	5.1.3 Stearan hořečnatý	13
	5.2 Test stresové relaxace	14
	5.2.1 Hodnocení stresové relaxace.....	15
	5.2.1.1 Exponenciální hodnocení	15
	5.2.1.2 Další možnosti hodnocení	16
	5.2.2 Využití stresové relaxace s ohledem na délku prodlevy	17
	5.3 Pevnost tablet.....	20
	5.3.1 Výpočet pevnosti tablet.....	21
	5.3.2 Faktory ovlivňující pevnost tablet.....	21
6	Experimentální část	27
	6.1 Použité suroviny	27
	6.2 Použité přístroje	28
	6.3 Postup práce.....	29
	6.3.1 Příprava tabletovin	29
	6.3.2 Navažování.....	29
	6.3.3 Měření stresové relaxace.....	29
	6.3.4 Měření tablet	30
	6.3.5 Hodnocení parametrů testu stresové relaxace	31
	6.3.6 Kinetika drcení	31

7	Tabulky a grafy.....	33
	7.1 Vysvětlivky.....	33
	7.2 Tabulky	34
	7.3 Grafy	39
8	Diskuze	44
	8.1 Vyhodnocení parametrů testu stresové relaxace.....	44
	8.1.1 Hodnocení Di-Cafosu	44
	8.1.2 Hodnocení Di-Cafosu ve směsi s 1 % MgSt.....	45
	8.1.3 Hodnocení laktosy.....	46
	8.1.4 Hodnocení laktosy ve směsi s 1 % MgSt.....	47
	8.1.5 Porovnání plniv a jejich směsí s kluznou látkou.....	48
	8.2 Vyhodnocení radiální pevnosti	48
9	Závěr.....	50
10	Literatura.....	51

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: Mgr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Straková Markéta

Název diplomové práce: Vliv délky prodlevy na parametry testu
stresové relaxace u laktosy a
hydrogenfosforečnanu vápenatého

Cílem této práce je zjištění viskoelastických vlastností farmaceutických pomocných látek a zhodnocení pevnosti tablet, které z nich byly vyrobeny. Teoretická část se zabývá popisem použitých materiálů, těmi jsou laktosa, hydrogenfosforečnan vápenatý a stearan hořečnatý. Dále se práce věnuje testu stresové relaxace, jeho hodnocení a využití. V textu je poté popsána pevnost tablet, její výpočet a faktory, které ji ovlivňují.

V experimentální části se sledují viskoelastické vlastnosti použitých surovin a jejich směsí s kluznou látkou za pomoci testu stresové relaxace. Pro jednotlivá měření byly použity různé časové prodlevy (60 s, 120 s, 180 s, 240 s, 300 s, 360 s, 420 s, 480 s, 540 s, 600 s). Zjišťována byla závislost parametrů elasticity (A_1 , A_2 , A_3) a plasticity (P_1 , P_2 , P_3) na délce prodlevy. Pro hydrogenfosforečnan vápenatý byla zjištěna jako nejvhodnější časová prodleva 180 - 240 s. U laktosy byla určena optimální délka prodlevy 300 s. Kluzné látky mírně zvyšují časovou prodlevu, kde dochází k největším změnám parametrů elasticity. Parametry plasticity se s rostoucí časovou prodlevou zvyšují. Radiální pevnost u hydrogenfosforečnanu s časovou prodlevou mírně stoupá, naopak u směsi se stearem hořečnatým klesá. U laktosy není radiální pevnost závislá na časové prodlevě. Stejně tomu je i u její směsi se stearem hořečnatým.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology

Consultant: Mgr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Straková Markéta

Title of Thesis: The influence of dwell time on the parameters of the stress relaxation test for lactose and calcium hydrogen phosphate

The aim of this thesis is to find out viscoelastic properties of pharmaceutical excipients and to evaluate the tensile strength of tablets made of them. The theoretical part describes used materials, these are lactose, calcium hydrogen phosphate and magnesium stearate. The thesis also deals with the stress relaxation test, its evaluation and usage. Tensile strength, calculation and various factors that affect tensile strength are described in the text.

The experimental part deals with viscoelastic properties of used materials and their mixtures with lubricant using the stress relaxation test. Different dwell times (60 s, 120 s, 180 s, 240 s, 300 s, 360 s, 420 s, 480 s, 540 s, 600 s) were used for individual measurements. The relation between elasticity parameters (A_1 , A_2 , A_3) and plasticity parameters (P_1 , P_2 , P_3) depending on the dwell time was investigated. As for calcium hydrogen phosphate, the dwell time 180 - 240 seconds was found as the most appropriate. As for lactose, the optimum dwell time was determined to 300 seconds. Lubricants slightly increase the dwell time, where the biggest changes of parameters of elasticity occur. Plasticity parameters increase with increasing dwell time. Tensile strength of calcium hydrogen phosphate slightly increases with increasing dwell time, contrarily decreases at mixtures with magnesium stearate. Tensile strength of lactose is not dependent on dwell time. The same effect applies for mixtures of lactose with magnesium stearate as well.

3 Zadání a cíle diplomové práce

Cílem této práce je hodnocení vlivu délky časové prodlevy u testu stresové relaxace na jednotlivé parametry elasticity a plasticity a také na radiální pevnost získaných tablet. V teoretické části budou zpracovány charakteristiky použitých surovin, hodnocení testu stresové relaxace a jeho využití s ohledem na délku prodlevy. Dále bude popsáno hodnocení radiální pevnosti tablet a různé parametry, které mohou pevnost ovlivnit.

Experimentální část se bude zabývat hodnocením pomocných látek s využitím testu stresové relaxace. Pro jednotlivá hodnocení se bude měnit délka časové prodlevy. Jako plniva budou použita laktosa SpheroLac 100 a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos. Hodnotit se budou také jejich směsi s kluznou látkou stearanem hořečnatým v koncentraci 1 %.

Dílčí cíle experimentální části zahrnují:

- Přípravu tabletovin (směs plniva a kluzné látky v koncentraci 1 %)
- Lisování tablet s využitím testu stresové relaxace s různou délkou časové prodlevy
- Drcení tablet a výpočet radiální pevnosti
- Vyhodnocení výsledků a jejich zpracování do tabulek a grafů, popis vlivu délky prodlevy na parametry testu stresové relaxace a na radiální pevnost tablet

4 Úvod

Tablety jsou díky své automatizované a rychlé výrobě nejpoužívanější lékovou formou. Musí ale splňovat určité požadavky a mít vhodné vlastnosti, aby se po celou dobu zachovala jejich kvalita. Kromě léčivých látek obsahují tablety také pomocné látky a to především plniva. Vlastnosti plniv tak výrazně ovlivňují vlastnosti tablet.

Jednou z metod hodnocení viskoelastických vlastností materiálů je test stresové relaxace. Používá se pro hodnocení materiálů v různých oborech a je vhodný také pro popis vlastností u farmaceutických pomocných látek. Během testu stresové relaxace se materiál lisuje do určité maximální lisovací síly a poté se po určitou dobu udržuje vzdálenost lisovacích trnů konstantní. V průběhu této časové prodlevy dochází k různým interakcím mezi částicemi lisovaného materiálu, mohou zde vznikat vazby a dotvářet se tak struktura tablety. Délka časové prodlevy by tak měla ovlivnit parametry elasticity i plasticity. Doba trvání prodlevy ale není stanovena a její délka tak závisí především na zkušenostech pracovníků nebo na typu experimentu. Hodnocení vlivu délky prodlevy na jednotlivé parametry tak může přispět k optimalizaci nastavení testu stresové relaxace pro různé materiály a tím také k přesnějšímu hodnocení jejich viskoelastických vlastností.

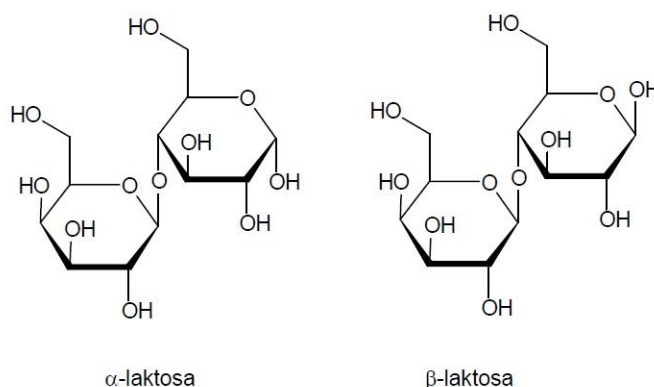
5 Teoretická část

5.1 Charakterizace použitých surovin

5.1.1 Laktosa

Laktosa je přírodní disacharid, který se skládá z galaktosy a glukosy. Je označován také jako mléčný cukr. Chemicky je definována jako β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosa nebo jako směs β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosy a β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosy.

Sumárním vzorcem se vyjadřuje jako $C_{12}H_{22}O_{11}$, strukturní vzorec je zobrazen na obrázku č.1. Molární hmotnost laktosy je 342,30. Lze rozlišit laktosu bezvodou, laktosu monohydrát a sprejově sušenou laktosu. Komerčně dostupná bezvodá laktosa bývá dodávána jako směs 70 - 80% β -laktosy a 20 - 30% α -laktosy.^{1,2}

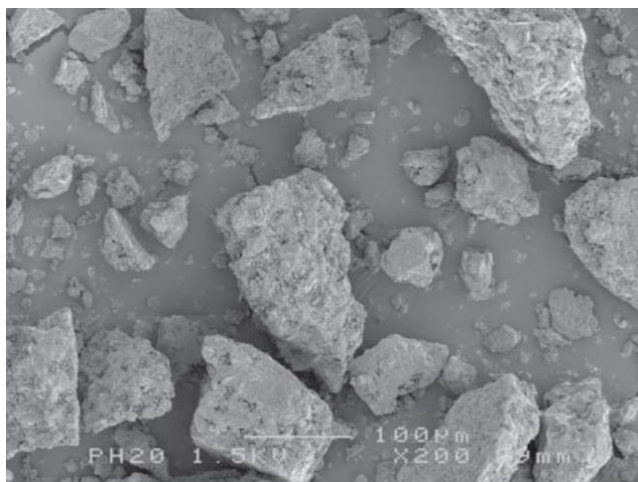


Obr. č. 1: Strukturní vzorec α - a β -laktosy¹

Vlastnosti

Laktosa je bílá nebo téměř bílá krystalická látka či prášek bez zápachu s nasládlou chutí. Stabilní krystalické formy jsou α , β -laktosa monohydrát a bezvodá α -laktosa. Na obrázku č. 2 je zobrazena ve 200 násobném zvětšení. Laktosa je snadno, ale pomalu rozpustná ve vodě, prakticky nerozpustná v ethanolu (95%) a etheru. Teplota tání bezvodé α -laktosy je 223,0°C, pro β -laktosu 252,2°C a pro komerčně dodávanou směs bývá typicky 232,0°C. Ve vlhkém prostředí dochází

k růstu plísní, proto by vlhkost neměla překročit 80 %. Při skladování se může laktosa hnědě zbarvit, tato reakce se zrychluje v teple a vlhku. Bezvodá laktosa by se měla uchovávat v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. V přítomnosti oxidačních činidel je laktosa nestabilní.²



Obr. č. 2: Laktosa bezvodá při 200 násobném zvětšení²

Použití

Laktosa se hojně užívá při přímém lisování tablet jako plnivo do tablet a tvrdých tobolek a jako pojivo. Bezvodou laktosu lze použít i s látkami citlivými na vlhko a to díky její nízké vlhkosti. Dále ji můžeme využít při přípravě intravenózních injekcí. Používá se také při lyofilizaci jako kryoprotektivní látka.²

Bezpečnost

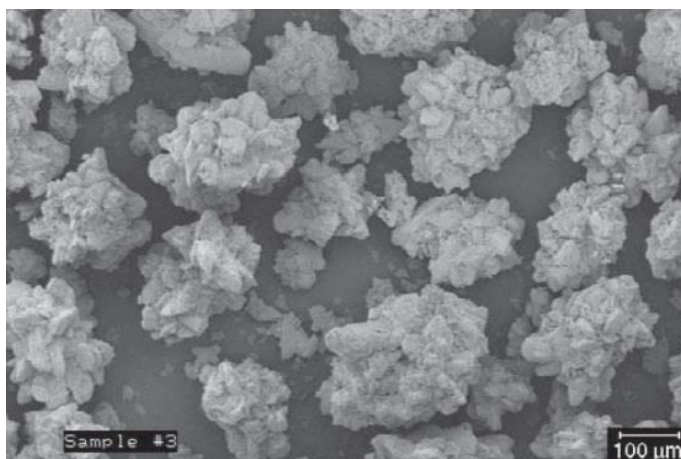
Laktosa je široce využívána ve farmaceutické technologii. Může však způsobit nežádoucí účinky, ty jsou z velké části kvůli laktosové intoleranci. Ta se vyskytuje u lidí, kteří mají deficit intestinálního enzymu laktázy. Většinou je tento problém spojen s pozřením většího množství laktosy, než se vyskytuje v pevných lékových formách.²

5.1.2 Hydrogenfosforečnan vápenatý

Hydrogenfosforečnan vápenatý je anorganická sloučenina. Vzorec bezvodého hydrogenfosforečnanu vápenatého je CaHPO_4 s molární hmotností 136,06. Lze rozlišit hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý a dihydrát.¹

Vlastnosti

Hydrogenfosforečnan vápenatý je bílý prášek nebo pevné krystaly bez chuti a zápachu. Na obrázku č. 3 je zobrazen při 200 násobném zvětšení. Prakticky se nerozpouští v etheru, ethanolu a vodě, rozpouští se ve zředěných kyselinách. Má nehygroskopické vlastnosti a je relativně stabilní při pokojové teplotě. Ani při vysoké relativní vlhkosti nedojde k hydrataci. Hydrogenfosforečnan vápenatý by se měl uchovávat v dobře uzavřených nádobách na suchém místě.²



Obr. č. 3: Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý při 200 násobném zvětšení²

Použití

Hydrogenfosforečnan vápenatý se používá jako pomocná látka i jako zdroj vápníku v doplňcích stravy. Ve farmaceutické technologii je využíván pro jeho dobrou lisovatelnost a tokové vlastnosti. Pokud jsou tablety z bezvodého hydrogenfosforečnanu vápenatého lisovány pod vyšším tlakem, může se projevit laminace či víčkování. K tomu dochází, pokud tvoří podstatnou část tablety. To je zesíleno použitím hlubokých konkávních trnů.²

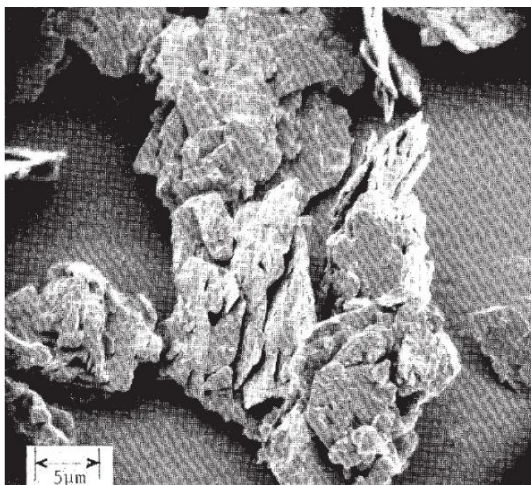
Hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý i dihydrát mají abrazivní vlastnosti, proto je vhodné použít při lisování tablet kluznou látku, např. 1 % w/w stearan hořečnatý nebo 1 % w/w stearyl fumarát sodný. Pro své abrazivní vlastnosti se používá do zubních past.²

5.1.3 Stearan hořečnatý

Je to směs hořečnatých solí tuhých mastných kyselin. Obsahuje především stearan a palmitan hořečnatý v proměnlivých množstvích. Může být živočišného nebo rostlinného původu. Chemicky se jedná o hořečnatou sůl kyseliny oktadekanové, strukturní vzorec je $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2 \text{Mg}$. Molární hmotnost stearanu hořečnatého je 591,24.^{1,2}

Vlastnosti

Stearan hořečnatý je bílý nebo téměř bílý velmi jemný lehký prášek o nízké sypné hustotě. Je na omak mastný a snadno přilne ke kůži. Při 2400 násobném zvětšení je znázorněn na obrázku č. 4. Prakticky se nerozpouští v bezvodém ethanolu, etheru a vodě, je mírně rozpustný v horkém benzenu a horkém ethanolu (95 %). Komerčně dodávané směsi mají teplotu tání v rozmezí 117 - 150°C, stearan hořečnatý vysoké čistoty 126 - 130°C. Stearan hořečnatý je stabilní. Uchovávat by se měl v dobře uzavřených nádobách na suchém a chladném místě.^{1,2}



Obr. č. 4: Stearan hořečnatý při 2400 násobném zvětšení²

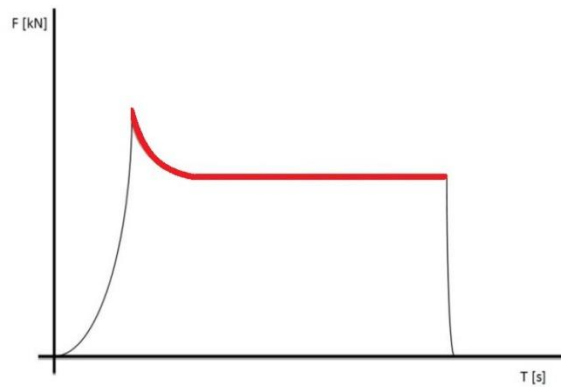
Použití

Stearan hořčnatý se široce využívá v kosmetice, potravinářství a farmaceutické technologii. Především je používán jako kluzná látka při výrobě tablet a tobolek v koncentracích od 0,25 % do 5 % w/w. Také je součástí ochranných krémů.²

5.2 Test stresové relaxace

Test stresové relaxace slouží k hodnocení lisovacího procesu. Charakterizuje elastické a plastické vlastnosti lisovaných materiálů.³ Lisovací proces lze rozdělit na 3 fáze. První je fáze předlisování, při které dojde k vytlačení vzduchu mezi jednotlivými částicemi a k přímému kontaktu povrchů. Další je fáze elastické deformace, kdy se zmenšuje objem částic a zvyšuje elastická energie. Jedná se o reverzibilní proces. Třetí je fáze plastické deformace, což je proces ireverzibilní. Elastická energie se mění na plastickou a mezi částicemi mohou vznikat nové vazby. Stresová relaxace hodnotí mezifázi.⁴

Test je definován jako změna působící síly na čase, kdy udržujeme deformaci tělesa konstantní. Tabletovina se lisuje do požadované lisovací síly. Po jejím dosažení se proces lisování zastaví a udržuje se konstantní výška lisovaného materiálu. Během určité časové prodlevy se zaznamená pokles lisovací síly na horní lisovací trn.³ Výsledkem je graf závislosti lisovací síly [kN] na čase [s]. Stav mezifáze je vyobrazen křivkou, která je zbarvena červeně na obrázku č. 5.⁴ Ze získané křivky se vypočte parametr elasticity A a parametr plasticity P.⁵



Obr. č. 5: Graf závislosti lisovací síly na čase³

5.2.1 Hodnocení stresové relaxace

5.2.1.1 Exponenciální hodnocení

Pro hodnocení stresové relaxace je významný Maxwellův model. Ten je kombinací Hookova a Newtonova zákona. Maxwellovo těleso představuje spojení pístu a pružiny, kdy pružina je elastickou a píst plastickou složkou reakce.⁶

David a Ausburger⁷ použili jednoduchý Maxwellův model k vyhodnocení stresové relaxace a pokusili se tak stanovit rozsah plastické deformace pro několik plniv. Rees a Rue⁸ odhalili, že pouze Maxwellův model není vhodný k popsání tlakové ztráty za jednotku času.

Později byla popsána troj exponenciální rovnice, která nám přesněji popisuje děje, které probíhají během testu. Každá část exponenciální rovnice představuje jeden ze tří procesů popisující pokles tlaku v tabletě (rovnice 1).

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

LT (MPa) vyjadřuje lisovací tlak, jednotlivé parametry A (MPa) vyjadřují velikost poklesu tlaku v materiálu během testu stresové relaxace v probíhajícím ději. A_1 popisuje tlak, kdy dojde k přeskupení částic, A_2 tlak působící elastické deformace a

A_3 plastické deformace. A_0 je tlak, který v látce zůstává na konci testu. e je Eulerovo číslo. t (s) je reálný čas. T_{1-3} (s) jsou relaxační konstanty, které udávají rychlost a strmost děje.

Plasticitu pak lze vypočítat podle následujícího vzorce (rovnice 2).^{5,9,10}

$$P_i = A_i \times T_i \quad (2)$$

V jiné studii jsou hodnoty vysvětleny jako interakce mezi částicemi. První děj vyjadřuje interakci mezi elasticky deformovanými a nedeformovanými částicemi a je charakterizován parametry A_1 a P_1 . Elasticky deformované částice uvolňují relativně hodně energie, dopad na vzrůst plasticity je ale malý. Druhý děj charakterizuje interakci mezi elasticky a plasticky deformovanými částicemi a vyjadřuje se parametry A_2 a P_2 . U tohoto děje je plasticita vyšší. Třetí děj představuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem a je charakterizován parametry A_3 a P_3 . Vzniklá plasticita má nejvyšší hodnotu. Tento děj je nejdůležitější z hlediska formování tablet.⁵

5.2.1.2 Další možnosti hodnocení

V další metodě se využívá jako viskoelastický parametr poměr CP_{\max}/CP_0 . Kdy CP_{\max} popisuje maximální lisovací tlak na počátku a CP_0 na konci prodlevy. Oba parametry v MPa. Narayan a Hancock podle tohoto poměru rozdělili materiály na křehké (hodnota kolem 1) a plastické (hodnota nad 1,3).^{10,11}

V potravinářství se ještě využívá hodnocení pomocí Pelegova modelu (rovnice 3).¹²

$$\frac{P_{(0)}t}{P_{(0)}-P_{(t)}} = k_1 + k_2t \quad (3)$$

$P_{(0)}$ popisuje maximální tlak, $P_{(t)}$ tlak v čase t . Parametry k jsou konstanty a t (s) je čas.

5.2.2 Využití stresové relaxace s ohledem na délku prodlevy

Test stresové relaxace byl využit k získání informací o lisovacích vlastnostech plniv v závislosti na struktuře a schopnosti vytvářet vazby (například van der Waalovy nebo vodíkové můstky). Použit byl hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, laktosa monohdrát, mikrokrytalická celulosa a prášková celulosa. Tablety byly lisovány za různých tlaků. Byla zde použita časová prodleva 180 s. Experiment ukázal, že při lisování jsou výhodnější látky s nízkou hustotou a nízkým mezičásticovým třením. Dále je důležitá tvorba vodíkových můstků, které jsou pevnější než van der Waalovy síly. Těmto vlastnostem vyhovují polymerní látky mikrokrytalická a prášková celulosa. Naopak laktosa a hydrogenfosforečnan tvoří pouze slabé van der Waalovy vazby. Tomu odpovídají i nižší hodnoty P_3 .¹⁰

Dále byl tento test použit pro popsání viskoelastických vlastností pelet. V testu byla využita mikrokrytalická celulosa a laktosa monohdrát. Udělali z nich 4 směsi, kde byl obsah látek v různých poměrech. Časová prodleva zde byla 15 s. Zjistilo se, že směs s nejvyšším podílem celulosy má největší hodnotu elastického zotavení. Mikrokrytalická celulosa tedy zlepšuje elastické vlastnosti materiálu více než laktosa.¹³

Pomocí stresové relaxace se zkoumaly viskoelastické vlastnosti různých kluzných látek. A to stearanu hořečnatého, talku a precirolu (glyceryl palmitostearát). Pro studii byly použity dvě různé směsi. Směs A se skládala z kukuřičného škrobu a práškové laktosy, směs B z práškové laktosy, hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu a hydroxyethylcelulosy. Časová prodleva v tomto testu činila 60 s. Stearan hořečnatý vždy zlepšuje tokové vlastnosti granulátů na rozdíl od talku a precirolu. Stearan hořečnatý se tedy používá díky prevenci víčkování.¹⁴

V jiném testu byla časová prodleva 20 min. Použity byly různě velké částice chloridu sodného (20 - 40 μm , 90 - 150 μm a 425 - 500 μm). Zjištěno bylo, že velikost částic má malý vliv na deformaci. Dále také, že při snížení síly dochází ke zmenšení porozity a zvýšení pevnosti tablety.¹⁵

Stresová relaxace byla použita k popsání časově závislé deformace u čtyř materiálů. Data byla popsána pomocí hyperbolické závislosti. Zkoumány byly materiály obvykle užívané k výrobě lisovaných tablet, mikrokrytalická celulosa,

částečně předbobtnalý kukuřičný škrob, bezvodá laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát. Časová prodleva byla 5 min. Měřily se tři viskoelastické parametry: celková viskoelastická síla v čase nula, okamžitý poměr stresové relaxace a relaxační poločas. Hydrogenfosforečnan vápenatý a laktosa mají větší hodnoty viskoelastické síly v čase nula a podléhají tak pomaleji deformaci. Relaxační poločas mikrokrytalické celulosy a kukuřičného škrobu není závislý na maximálním zatížení. Naopak u bezvodé laktosy se relaxační poločas zvýšil o více než 50 % a u hydrogenfosforečnanu vápenatého o 225 % při změně maximálního zatížení ze 2 na 6 kN.¹⁶

Projevy stresové relaxace mohou být expanze tablet a víčkování. Bylo prokázáno, že existuje vztah mezi změnou objemu tablety a množstvím akumulované energie. Počítáno to bylo z modulu pružnosti a produkce síly materiálu. Použité látky byly bezvodá β -laktosa, chlorid sodný, sprejově sušený sorbitol, mikrokrytalická celulosa a předbobtnalý bramborový škrob. Časová prodleva zde činila 10 s. Materiály, které vykazují nízké tření a schopnost lepit, jako předbobtnalý bramborový škrob a mikrokrytalická celulosa, tvoří porézní strukturu. Naproti tomu materiály, které mají odpor k tvorbě porézní struktury, nutí materiál tepat a víčkovat. Dospělo se tedy k závěru, že víčkující a porózní tablety trpí stejným problémem. A to velkým množstvím akumulované energie. Stresová relaxace ale závisí na druhu použitého materiálu. Evidentně není dostačující dělit látky pouze na křehké a plastické. Například chlorid sodný i předbobtnalý bramborový škrob jsou klasifikovány jako plastické, ale jejich plastická deformace je odlišná s téměř nesrovnatelnými relaxačními vlastnostmi.¹⁷

Stresová relaxace byla užita také ke zjištění kinetiky deformace krystalů paracetamolu. Snažili se zjistit parametry, které by předpověděly kinetiku lisování tablet. Stresová relaxace umožnila získat dvě charakteristiky, aktivační energii a aktivační objem. K experimentu použili dva velmi jemné krystalické paracetamolové prášky. Jako časovou prodlevu zde využili 2 minuty. Výsledky hodnotili pomocí tří částicového modelu stresové relaxace. Výsledné hodnoty porovnávali pomocí testu mikroindentace. To je test, který měří odolnost materiálů k plastickým deformacím. Zjišťuje tvrdost krystalů pomocí nízkého zatížení. Tento test se používá především

pro křehké materiály. V tomto experimentu se zabírali problémem víčkování tablet, na který může mít vliv granulovací proces. Ten je možné pozměnit, ale problém to úplně neřeší. Protože tak by došlo ke změně i kvality a ceny.¹⁸

V další studii byla využita stresová relaxace s cílem objasnit vlastnosti tablet při lisování a potvrdit lepší fyzikální vlastnosti tablet One-Step Dry-Coated (dále OSDRC). To jsou tablety, které se připravují jednokrokově s potahováním za sucha. Na přípravu tablet byl použit paracetamol a chlorid draselný. Tablety se lisovaly klasickým způsobem a novým (OSDRC) za použití stejného tlaku. Byly připraveny ze stejných látek a měly stejnou hmotnost. Oba typy tablet měly stejnou radiální pevnost. OSDRC tablety však měly lepší výsledky ve zkoušce na oděr. Lepší vlastnosti pro lisování měly paracetamolové OSDRC tablety než připravené klasickým způsobem. Velká výhoda OSDRC je, že materiály, které mají horší lisovací vlastnosti (například chlorid draselný), lze umístit do jádra tablety. Jádro se potáhne filmem, který umožní snazší výrobu tablet (jako například paracetamol).¹⁹

Stresová relaxace není využívána pouze ve farmacii, ale například i v potravinářství. Kdy zjišťovali viskoelastické vlastnosti různých potravin. Použit byl agarový gel, maso, zrající sýr, mozzarella a bílý chléb. Časová prodleva činila 10 minut. K vyhodnocení se použil Maxwellův model.²⁰

Test byl použit pro zjištění viskoelastických vlastností těsta z kultivované pšenice. Vzorky byly získány ze čtyř odrůd měkké pšenice. Časová prodleva byla 30 min. Test stresové relaxace je jednoduchá a rychlá metoda k provádění viskoelastických hodnocení. Charakterizace a diferenciací viskoelastických vlastností je důležitá pro určení konečného použití těsta.²¹

Pomocí této metody se zjišťovaly i viskoelastické vlastnosti různých druhů granátového jablka. Použity byly kultivary Ardestani, Shishekap a Malas ve třech velikostech. Časová prodleva zde byla 60 s. V tomto experimentu se zjišťovala pevnost a zralost ovoce. V článku je zkoumána technika ANN (artificial neural network) jako alternativa k Maxwellovu modelu pro hodnocení viskoelastických vlastností granátového jablka. Výsledky ukázaly, že obě metody jsou schopné produkovat přesné a spolehlivé výsledky.²²

Biologické hydrogely, jako například bakteriální celulosový hydrogel, vykazují potenciál pro biomedicínské inženýrství jako náhrady živé tkáně. A to díky jejich dobré biokompatibilitě a vláknité struktuře. K vybrání vhodných kandidátů je třeba komplexně pochopit jejich chování. Pro přípravu hydrogelu byla použita *Gluconacetobacter xylium*. Používaly se různé tlaky (25 N, 50 N, 100 N, 200 N) a časová prodleva 1,5 hod. Bylo zjištěno časově závislé chování bakteriálního celulosového hydrogelu na různých úrovních síly.²³

Dále byla například zkoumána skleněná vlákna, která jsou vyztužena polymerními sloučeninami. Používali čtyři druhy vláken. Časová prodleva se lišila podle materiálu, použito bylo 10 min, 14,5 min, 26,25 min a 27 min. K vyhodnocení použili Maxwellův model. Lepší pochopení stresové relaxace spolu se schopností předpovídat toto chování, může zlepšit kontrolu výrobního procesu.²⁴

Test stresové relaxace byl použit ke zjištění vlastností komerčně čistých hliníkových plechů o tloušťce 1,5 mm. Časová prodleva byla 600 s. Tento test je významný pro zjištění tokových vlastností kovů, zejména jejich časově závislé deformace.²⁵

Další test zkoumal slitiny titanu. Zabývali se plastickou deformací a stresovou relaxací za vysoké teploty. Časová prodleva u stresové relaxace byla použita 30 min, teplota byla 650 - 800°C. Strukturu vyhodnocovali pomocí elektronového mikroskopu a metody EBSD (difrakce zpětně odražených elektronů), která umožňuje pozorovat krystalografickou strukturu materiálu.²⁶

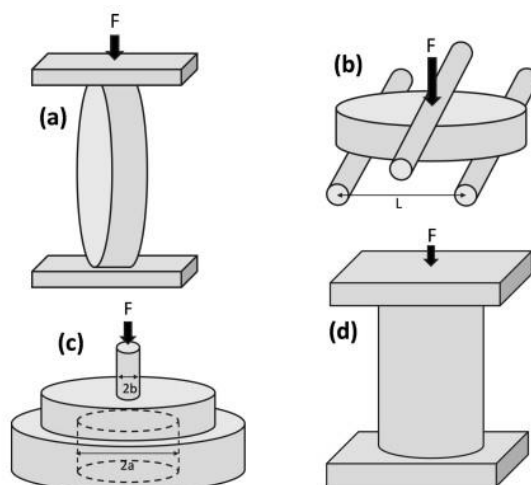
5.3 Pevnost tablet

Český lékopis popisuje pevnost tablet jako odolnost tablet proti rozdrcení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrcení tablety. Přístroj na měření se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí. Jedna z nich se pohybuje směrem ke druhé. Tableta se vloží mezi čelisti s ohledem na tvar, dělicí rýhu a značení a při každém měření se jednotlivé tablety orientují stejně. Zkouška se provádí s deseti

tabletami. Výsledek zkoušky se vyjadřuje v průměrné, minimální a maximální hodnotě naměřené síly v jednotkách newton.¹

Pevnost tablety je důležitým atributem. Je důležitá k zajištění integrity tablety po dobu její existence.²⁴ Tableta musí být dostatečně mechanicky pevná, aby odolala další manipulaci jako potahování, balení, přeprava a konečné užití pacientem. Musí být ale schopná rozpadu v lidském těle a uvolnění svého obsahu.²⁷

K měření pevnosti tablet lze použít různé testy, například diametrální komprese, tříbodový ohyb, dvouosý ohyb, jednoosý kompresní test. Schematické znázornění testů na obrázku č. 6.²⁸



Obr. č. 6: a) diametrální komprese, b) tříbodový ohyb, c) dvouosý ohyb, d) jednoosý kompresní test²⁸

5.3.1 Výpočet pevnosti tablet

Nejčastější metodou pro měření radiální pevnosti je diametrální komprese. Na tabletu působí pevné disky silou přes její průměr. Při měření přístroj zaznamenává dráhu drtícího trnu a sílu, při které došlo k prasknutí tablety. Ze zjištěných sil, které byly potřebné k rozdrcení tablety, se vypočítá radiální pevnost podle následujícího vzorce (rovnice 4).

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi dh} \quad (4)$$

RP vyjadřuje radiální pevnost (MPa), DS je síla potřebná k rozdrcení tablety (N). *d* popisuje průměr a *h* výšku tablety (mm).^{29, 30}

Prakticky vhodná hodnota pro pevnost tablet je 0,56 – 1,11 MPa.³¹ Tablety stejných rozměrů i složení budou mít různé hodnoty radiální pevnosti kvůli nestejnorodosti v rozložení trhlin a pórů. Proto je nutné testovat větší množství tablet.³⁰

Mnoho tablet má vyrytá loga, písmena nebo čísla, které mohou mít vliv na radiální pevnost. Ražba má za následek povrchové vady a poloha, orientace, hloubka a obecně velikost může mít vliv na proces šíření trhliny při testování tahem. Proto je důležité zajistit, aby tableta byla umístěna do přístroje přesně stejným způsobem. Tablety s půlicí rýhou se umístí do přístroje tak, aby rýha byla rovnoběžná se směrem zatížení. Tím se zvýší pravděpodobnost prasknutí podél rýhy.³⁰

Tuto rovnici lze použít na ploché válcové tablety za použití dobře definovaných a vhodných podmínek jako rychlost testu, tvrdost a čistota povrchu testovacích desek, citlivost siloměru a správné umístění vzorku. Tyto podmínky zajistí, aby se tableta rozpadla na dvě stejné poloviny podél svého zatěžovaného průměru.³⁰

5.3.2 Faktory ovlivňující pevnost tablet

Vliv parametrů tabletovacího lisu a struktury tablety

Vlastnosti tablet nezávisí pouze na volbě použitých látek při přípravě práškové směsi, míchání a aglomeračních procesů, ale také závisí na výběru procesních parametrů tabletovacího lisu. Lisování je jeden z nejdůležitějších procesů, který určuje tvar, pevnost a další vlastnosti tablety. V experimentu se autoři zabývali především plněním matrice a vlastním lisováním za použití vysokorychlostních

rotačních lisů. Plnění matrice je ovlivněno více faktory, kterými jsou rychlost plnicího rámce, tokové vlastnosti prášku, podmínky prostředí, aktuální stav prášku apod. Při lisování se uplatňuje tlak předlisování, lisovací tlak, rychlost lisování apod. Dále se ještě zabývali vlivem struktury tablety na pevnost. Tablety se lišily z hlediska vnitřního rozložení hustoty. Oblasti, které mají vyšší hustotu, mají i vyšší pevnost a je potřeba delší doba k jejich rozpadu. Na druhou stranu oblasti, které mají hustotu nižší, mají také nižší pevnost. To by mohlo způsobit problémy při manipulaci, protože tyto oblasti jsou náchylnější k oděru.³²

Vliv rychlosti lisování

Ve studii zkoumající vliv rychlosti lisování na pevnost tablet byla použita směs polyethylenglykolu a fosforečnanu vápenatého. Lisovali 500 mg tablety za použití lisovacího tlaku 80 MPa. Rychlost lisování byla od 10 do 500 mm/s. Průměr lisovacích trnů byl 12,5 mm. Matrici čistili před každým lisováním acetonem a natřeli ji 2 % roztokem stearové kyseliny v chloroformu. Rychlost drcení byla 3 mm/s. Vyhodnoceno bylo, že radiální pevnost klesá se stoupající rychlostí lisování.³³

Vliv lisovacího tlaku

K zajištění dostatečné pevnosti tablet je nutná dostatečná vazebnost mezi částicemi. Částice uvnitř matrice mají nepravidelné tvary a velikost a jejich vzájemný kontakt je příliš malý k vytvoření pevných molekulových interakcí. Při lisování dochází k deformaci a lámání částic, tím se zvýší jejich plocha a tak mezi nimi vzniknou silnější přitažlivé síly. Velikost skutečné kontaktní plochy mezi částicemi po elastickém zotavení je závislá na velikosti maximálního aplikovaného tlaku, množství plastické deformace a křehkého lomu, k nimž došlo v průběhu lisování. Obecně platí, že tablety připravené za vyšších lisovacích tlaků mají menší pórovitost, vyšší hustotu, vyšší drtící sílu a prodloužený čas rozpadu.³⁴

Vliv lisovacího tlaku na radiální pevnost je závislý na vlastnostech pomocných látek. Nejčastěji používaná plniva jsou mikrokrystalická celulóza, laktosa monohydrát, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát, předbobtnalý škrob a sacharosa. U mikrokrystalické celulózy dochází ke zvýšení radiální pevnosti se vzrůstajícím lisovacím tlakem. Kdežto předbobtnalý škrob vykazuje minimální citlivost a jeho radiální pevnost není závislá na lisovacím tlaku.³⁴

Vliv kluzných látek a rozvolňovadel

Ve studii zkoumali vliv kluzných látek, vlhkosti a rozvolňovadel na rychlost rozpouštění tablety. Kromě toho zjišťovali i vliv kluzné látky a směsi kluzné látky a rozvolňovadla na pevnost tablet. Lisovali tablety o hmotnosti 200 mg. Obsahovaly granisetron, β -cyklodextrin, sprejově sušenou laktosu, karmelosu, manitol a různý poměr rozvolňovadla a kluzné látky. Křemičitan vápenatý byl použit jako rozvolňovadlo. Jako kluznou látku použili stearan hořečnatý, L-leucin, talek, kyselinu stearovou a glyceryl dibehenát. Zjištěno bylo, že pevnost tablety klesá s přibývajícím množstvím kluzné látky. Zatímco obsah rozvolňovadla nemá na pevnost tablety vliv. U použitých kluzných látek klesala pevnost v pořadí stearan hořečnatý, kyselina stearová, glyceryl dibehenát, talek, L-leucin.³⁵

Vliv použitého mísiče a doby míchání s kluznou látkou

V experimentu autoři použili jako kluznou látku stearan hořečnatý a dva typy mísičů – twin-shell a high-speed. Tablety lisovali ze tří pomocných látek pro přímé lisování sprejově sušené laktosy, mikrokrystalické celulózy a bezvodého hydrogenfosforečnanu vápenatého. Tyto látky se mísily se stearanem hořečnatým po dobu 5 a 20 minut. High-speed mísič byl účinnější než twin-shell. Radiální pevnost tablet se zvýšila u všech pomocných látek po míchání v twin-shell mísiči po dobu 5 minut. Kluzná látka totiž redukuje tření při lisování. U laktosy a celulózy klesala pevnost tablet při použití twin-shell mísiče po dobu 20 minut. Pevnost celulózy

výrazně klesla s dobou míchání v high-speed mísiči, zatímco u laktosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého pevnost nijak významně neklesala.³⁶

Vliv množství pojiva

Ve studii zjišťovali vliv množství pojiva na pevnost tablet. Lisovali tablety z uhličitanu sodného a vápenatého. K nim bylo přidáno různé množství pojiva jako polyethylenglykol 3000 a 2000 (velikost částic 20 - 40 μm a 40 - 60 μm) a Avicel PH-101. Bylo zjištěno, že s přidáním pojiva roste pevnost tablet. Nejvyšší pevnost mají tablety s 20 % polyethylenglykolů, při dalším přidávání těchto pojiv pevnost tablet klesá. Tablety s obsahem polyethylenglykolu 2000 mají vyšší pevnost než tablety s polyethylenglykolem 3000. Přidáváním Avicelu PH-101 se zvyšuje pevnost tablet.³⁷

Vliv vlhkosti

V experimentu zabývajícím se vlivem vlhkosti na pevnost tablety byly lisovány tablety s obsahem ibuprofenu. Použita byla tabletovina s různým obsahem vlhkosti (0 - 10%). Tablety měly 400 mg. Byla použita různá lisovací rychlost (15 - 240 mm/s), lisovací síla 40 kN a průměr trnu 12,5 mm. Jako kluznou látku použili 4 % směs stearanu hořečnatého v acetonu. Zjištěno bylo, že při rostoucí vlhkosti do 2,5 % se zvyšuje i pevnost tablet. Při dalším nárůstu vlhkosti pevnost tablet klesá.³⁸

Vliv skladování

Ve studii se zjišťoval vliv vlhkosti na pevnost tablet při skladování. Dále pozorovali změny pevnosti tablet v závislosti na čase. Tablety byly lisovány z chloridu sodného, sacharosy, hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu a kyseliny salicylové. Jako kluzná látka zde byl použit 1 % stearan hořečnatý. U první skupiny tablet se zjišťovala pevnost ihned po vylisování, u další skupiny po 4 hodinách a u další po 7 dnech. Tablety, které se nerozdrtily po vylisování, se

skladovaly při různých vlhkostech. Hodnoty relativní vlhkosti byly 0 %, 33 % a vysoká relativní vlhkost, která je specifická pro každou látku (55 % u chloridu sodného, 75 % u sacharosy a 84 % u kyseliny salicylové a hydrogenfosforečnanu vápenatého). Zjištěno bylo, že pokud stoupá vlhkost, klesá pevnost tablet. U materiálů stoupá pevnost tablet v závislosti na čase.³⁹

6 Experimentální část

6.1 Použité suroviny

Di-Cafos D 160

Číslo šarže: MV 5030

Výrobce: Chemische Fabrik Budenheim KG, Německo

SpheroLac 100

Číslo šarže: 5995

Výrobce: Meggle, Německo

Stearan hořečnatý

Číslo šarže: C334749

Výrobce: JRS PharmaGmbH & Co. Kg., Německo

6.2 Použité přístroje

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: Gottl Kern & Sohn GmbH, Německo

Váživost vah je 200 g, přesnost 0,01 g.

Analytické váhy A&D HR 120

Výrobce: A&D Company Limited, Japonsko

Váživost vah je maximálně 120 g, citlivost je 0,1 mg.

Mísící krychle Erweka KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Lisovací zařízení Adamus HT

Výrobce: Machine Factory Group, Szczecin, Polsko

Zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick/Roell T1-FRO 50

Výrobce: ZwickGmbH, Ulm, Spolková republika Německo

Používá se k lisování tablet a k měření jejich pevnosti. Skládá se z horního pohyblivého trnu a dolního nepohyblivého.

Úchylkoměr Mitutoyo Absolute ID-S1012B

Výrobce: Mitutoyo Corp., Japonsko

6.3 Postup práce

Nejprve jsem si připravila tabletoviny, ze kterých jsem lisovala tablety. Při lisování se měřily parametry stresové relaxace. Dále jsem tablety změřila, rozdrtila a sledovala kinetiku drcení tablet.

6.3.1 Příprava tabletovin

Di-Cafos a laktosu jsem navažovala na digitální váze KERN 440-33N. Stearan hořčnatý jsem navažovala na analytické váze A&D HR 120. První tabletovina obsahovala Di-Cafos a stearan hořčnatý v koncentraci 1 %, druhá obsahovala laktosu a stearan hořčnatý 1 %. K mísení jsem použila mísící krychli Erweka KB 15S. Při mísení se krychle otáčela rychlostí 17 otáček za minutu a mísení probíhalo 5 minut.

6.3.2 Navažování

Samotná laktosa, Di-Cafos a připravené tabletoviny jsem navážila na analytických vahách. Navážka pro každou tabletu byla 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg.

6.3.3 Měření stresové relaxace

Navážku jsem vsypala do matrice o průměru 13 mm. Matrice měla zajištěný dolní trn. Po mírném sklepnutí jsem do matrice volně vložila horní trn a celou matici umístila do lisovacího zařízení. K lisování tablet jsem použila zařízení Zwick/Roell T1-FRO 50. Horní čelist se pohybovala dolů směrem k dolní čelisti, po dosažení požadované lisovací síly se lisování automaticky ukončilo. Dosažený objem tablety byl ještě udržen po různě dlouho dobu. Po uplynutí časové prodlevy se horní čelist začala oddalovat. Pro každou látku a každou časovou prodlevu jsem vylisovala 10 vzorků.

Použité časové prodlevy (s):

60, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600

Nastavení lisovacího zařízení:

Metoda měření	Diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	Na předzatížení
Zatížení – zkušební cyklus	Standardní síla 1 kN
Odhčení zkušební cyklus	Standardní síla 2 N
Rychlost cyklů	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Definované síly pro zatížení	5000 N
Předzatížení	2 N
Rychlost předzatížení	0,5 mm/s
Prodleva na předzatížení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	Ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkušební délka vzorku	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min

6.3.4 Měření tablet

Po uplynutí nejméně 24 hodin od vylisování jsem na mikrometru změřila výšku a průměr každé tablety.

6.3.5 Hodnocení parametrů testu stresové relaxace

Pro výpočet parametrů stresové relaxace byla použita rovnice:

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

LT lisovací tlak [MPa]

t čas [s]

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

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

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

Rovnice pro výpočet plasticity:

$$PT_i = A_i \cdot T_i \quad (2)$$

PT_i plasticita [MPa · s]

Základní data popisující lisovací proces jsem získala použitím softwaru zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu testXpert v9.01. Pro zjištění a výpočet parametrů lisovací rovnice jsem použila program Origin v7.5. Tato data jsem poté statisticky vyhodnotila v programu Microsoft Office Excel 2007. Pro porovnání hodnot parametrů lisovací rovnice pro samotná plniva a směsi plniv s kluznými látkami jsem použila vícefaktorový test ANOVA ($p=0,05$).

6.3.6 Kinetika drcení tablet

Pevnost tablet jsem hodnotila na zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick/Roell T1-FRO 50. Každou tabletu jsem postavila radiálně mezi dolní a horní čelist. Sílu, při které došlo k rozpůlení tablety, zaznamenal přístroj jako drtící sílu.

Nastavení zařízení:

Metoda měření	Absolutní dráha
Zatížení zkušebního cyklu	Standardní síla 2 kN
Rychlost cyklu	Síla 5 N/s
Předzatížení	4 N
Rychlost předzatěžování	0,01 mm/s
Prodleva na předzatížení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	Ne
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkoušená délka vzorku	13,2 mm
Vzdálenost čelistí	13,3 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min
Pokles síly	10 % Fmax
Práh síly pro vyhodnocení porušení	0,5 % Fmax
Maximální síla, napětí	2000 N

Radiální pevnost jsem dále vypočítala podle následujícího vztahu:

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi d h} \quad (4)$$

RP – radiální pevnost [MPa]

DS – drtící síla [N]

d – průměr tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

7 Tabulky a grafy

7.1 Vysvětlivky

A_1	interakce mezi elasticky deformovanými a nedeformovanými částicemi [MPa]
A_2	interakce mezi elasticky a plasticky deformovanými částicemi [MPa]
A_3	interakce mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem [MPa]
P_1, P_2, P_3	parametr plasticity [MPa.s]
T_1, T_2, T_3	relaxační konstanta [s]
s	směrodatná odchylka
$\bar{\sigma}$	průměr hodnot

7.2 Tabulky

Tabulka č. 1: Parametry testu stresové relaxace pro Di-Cafos

Di-Cafos		A1	T1	A2	T2	A3	T3	P1	P2	P3
60 s	ø	0,76	0,21	0,60	2,32	1,03	26,83	0,16	1,39	27,90
	s	0,07	0,01	0,08	0,16	0,22	1,82	0,02	0,24	7,73
120 s	ø	0,88	0,29	0,65	4,43	0,82	48,93	0,25	2,85	40,03
	s	0,13	0,02	0,10	0,28	0,04	2,67	0,05	0,26	1,66
180 s	ø	0,87	0,34	0,65	6,54	0,76	78,82	0,29	4,26	59,99
	s	0,01	0,01	0,01	0,31	0,02	3,55	0,01	0,24	3,18
240 s	ø	0,98	0,44	0,87	9,88	1,16	121,44	0,44	8,68	126,15
	s	0,09	0,03	0,16	0,45	0,29	6,04	0,06	1,91	17,34
300 s	ø	0,93	0,47	0,78	11,09	1,03	151,26	0,44	8,68	146,21
	s	0,07	0,04	0,13	0,67	0,23	6,74	0,06	1,84	17,84
360 s	ø	1,00	0,50	0,75	11,36	0,85	175,39	0,51	8,51	144,56
	s	0,17	0,03	0,11	1,10	0,14	14,60	0,09	1,17	13,75
420 s	ø	0,98	0,51	0,73	12,91	0,81	200,55	0,50	9,44	161,48
	s	0,05	0,02	0,06	0,69	0,11	11,63	0,04	1,18	24,29
480 s	ø	0,93	0,53	0,68	13,81	0,81	248,66	0,49	9,46	201,81
	s	0,03	0,02	0,03	0,67	0,09	12,92	0,01	0,62	30,97
540 s	ø	0,95	0,57	0,69	15,45	0,76	279,48	0,54	10,63	212,39
	s	0,05	0,03	0,04	0,92	0,05	18,88	0,04	0,77	25,06
600 s	ø	0,94	0,60	0,69	16,67	0,77	307,62	0,57	11,50	238,27
	s	0,03	0,03	0,02	0,69	0,02	14,64	0,01	0,63	13,69

Tabulka č. 2: Parametry testu stresové relaxace pro směs Di-Cafosu s kluznou látkou

MgSt

Di-Cafos + 1% MgSt		A1	T1	A2	T2	A3	T3	P1	P2	P3
60 s	ø	0,81	0,17	0,57	1,82	0,70	24,08	0,14	1,04	16,78
	s	0,02	0,01	0,01	0,08	0,02	0,44	0,01	0,03	0,68
120 s	ø	0,89	0,23	0,58	3,69	0,69	48,39	0,21	2,16	33,58
	s	0,02	0,01	0,02	0,12	0,04	1,26	0,01	0,14	2,00
180 s	ø	0,95	0,30	0,63	5,80	0,72	79,86	0,28	3,67	57,80
	s	0,01	0,01	0,02	0,19	0,02	1,87	0,01	0,14	1,39
240 s	ø	0,98	0,33	0,65	7,31	0,73	106,96	0,33	4,74	78,20
	s	0,03	0,01	0,01	0,22	0,01	2,47	0,01	0,16	2,03
300 s	ø	1,02	0,37	0,67	8,99	0,76	140,03	0,38	6,05	105,81
	s	0,12	0,01	0,06	0,44	0,04	6,17	0,04	0,39	4,06
360 s	ø	0,97	0,41	0,65	10,61	0,73	173,88	0,39	6,94	126,27
	s	0,01	0,01	0,01	0,35	0,03	7,79	0,01	0,25	8,45
420 s	ø	0,99	0,41	0,66	11,45	0,70	192,26	0,41	7,53	135,44
	s	0,03	0,01	0,02	0,31	0,03	8,37	0,01	0,36	10,49
480 s	ø	1,04	0,49	0,72	13,19	0,87	227,10	0,51	9,66	184,02
	s	0,05	0,06	0,10	1,72	0,21	15,96	0,08	2,97	17,65
540 s	ø	1,08	0,51	0,69	14,83	0,87	283,64	0,52	10,19	245,60
	s	0,02	0,02	0,01	0,63	0,03	9,03	0,01	0,40	11,00
600 s	ø	1,05	0,59	0,78	17,53	1,00	302,98	0,62	13,87	280,70
	s	0,08	0,05	0,13	1,52	0,23	14,98	0,10	3,59	18,94

Tabulka č. 3: Parametry testu stresové relaxace pro laktosu

Lactosa		A1	T1	A2	T2	A3	T3	P1	P2	P3
60 s	ø	3,24	0,21	2,53	1,75	1,92	19,72	0,69	4,43	37,81
	s	0,15	0,00	0,11	0,04	0,08	0,51	0,04	0,24	2,05
120 s	ø	3,57	0,27	2,50	2,73	1,86	36,94	0,96	6,84	68,62
	s	0,13	0,01	0,10	0,08	0,08	1,12	0,04	0,37	4,87
180 s	ø	3,72	0,32	2,42	3,73	1,72	54,05	1,18	9,02	92,82
	s	0,18	0,03	0,17	0,52	0,11	1,02	0,15	1,18	7,33
240 s	ø	3,57	0,37	2,19	4,75	1,71	77,96	1,33	10,42	133,27
	s	0,26	0,06	0,31	0,17	0,16	5,17	0,30	1,59	12,24
300 s	ø	3,89	0,40	2,51	5,66	1,78	94,69	1,57	14,21	168,91
	s	0,13	0,01	0,13	0,23	0,08	3,98	0,07	0,97	11,07
360 s	ø	3,81	0,44	2,31	6,75	1,72	118,48	1,67	15,58	202,43
	s	0,24	0,02	0,30	0,37	0,12	14,70	0,16	1,82	19,07
420 s	ø	3,83	0,46	2,26	7,70	1,72	142,27	1,77	17,30	244,88
	s	0,26	0,02	0,32	0,47	0,06	15,06	0,19	1,70	29,80
480 s	ø	3,71	0,47	1,97	8,62	1,53	166,95	1,74	17,00	254,49
	s	0,21	0,03	0,30	0,37	0,18	15,92	0,18	2,64	24,64
540 s	ø	3,84	0,51	2,16	9,31	1,63	184,69	1,96	20,06	300,81
	s	0,27	0,01	0,25	0,29	0,15	10,09	0,17	2,07	17,41
600 s	ø	3,86	0,54	2,13	9,86	1,52	192,75	2,09	21,01	293,59
	s	0,19	0,02	0,19	0,26	0,13	8,60	0,18	2,05	24,92

Tabulka č. 4: Parametry testu stresové relaxace pro směs laktosy s kluznou látkou
MgSt

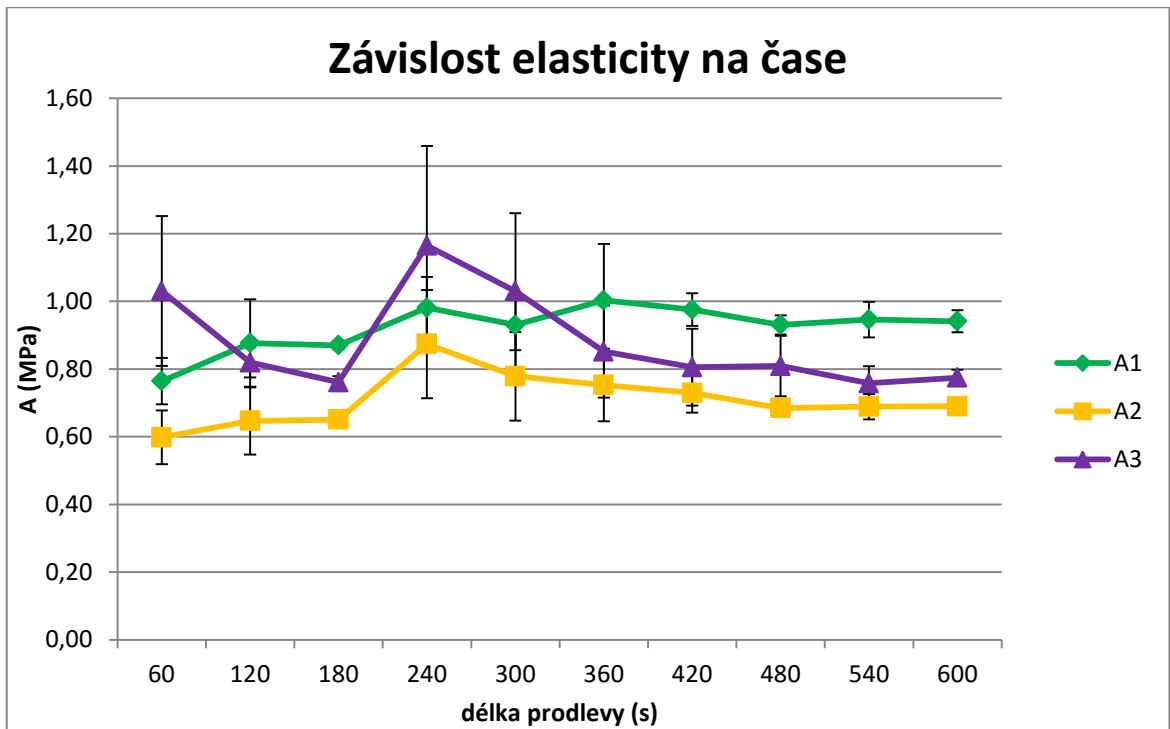
Lactosa + 1% MgSt		A1	T1	A2	T2	A3	T3	P1	P2	P3
60 s	ø	2,26	0,21	1,67	1,68	1,23	21,14	0,47	2,79	26,03
	s	0,15	0,01	0,20	0,08	0,08	2,56	0,04	0,28	4,80
120 s	ø	2,61	0,26	1,73	2,52	1,19	38,34	0,67	4,37	45,77
	s	0,11	0,02	0,03	0,08	0,02	1,11	0,02	0,08	1,64
180 s	ø	2,72	0,30	1,67	3,41	1,15	57,57	0,82	5,70	66,50
	s	0,05	0,01	0,03	0,04	0,03	0,69	0,01	0,07	1,93
240 s	ø	2,92	0,34	1,69	4,27	1,15	76,23	0,98	7,21	87,89
	s	0,23	0,01	0,09	0,06	0,03	1,90	0,05	0,40	1,84
300 s	ø	3,06	0,37	1,74	5,12	1,16	93,49	1,12	8,86	107,98
	s	0,27	0,02	0,23	0,21	0,06	6,79	0,04	0,75	4,30
360 s	ø	3,29	0,40	1,77	6,06	1,27	117,23	1,30	10,75	148,57
	s	0,07	0,01	0,07	0,14	0,02	2,78	0,06	0,60	4,22
420 s	ø	3,09	0,43	1,64	6,94	1,17	142,07	1,33	11,34	166,50
	s	0,15	0,01	0,09	0,16	0,05	2,77	0,03	0,40	6,62
480 s	ø	3,10	0,46	1,60	7,93	1,16	166,23	1,44	12,68	193,00
	s	0,08	0,01	0,05	0,16	0,03	4,26	0,03	0,40	6,49
540 s	ø	3,26	0,48	1,70	8,49	1,19	185,32	1,55	14,36	220,55
	s	0,17	0,02	0,15	0,48	0,04	19,38	0,03	0,71	29,21
600 s	ø	3,29	0,51	1,74	9,01	1,12	190,65	1,67	15,69	213,69
	s	0,23	0,01	0,24	0,35	0,09	13,85	0,12	2,06	18,70

Tabulka č. 5: Hodnoty radiální pevnosti

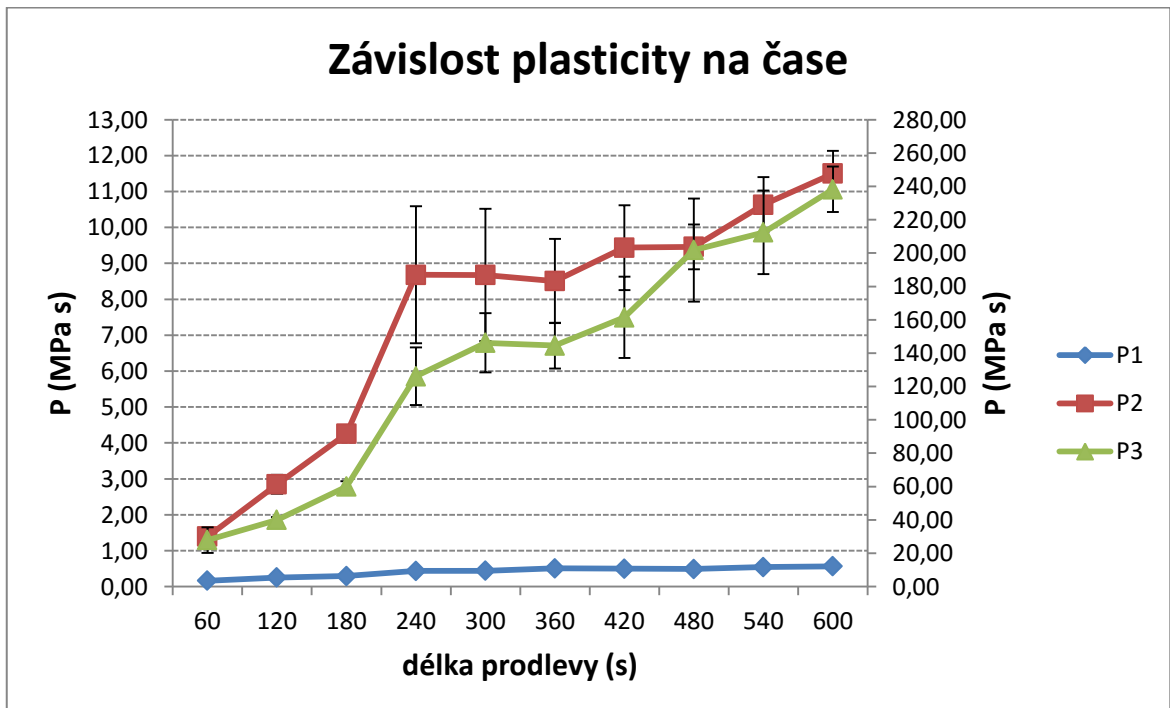
		Di-Cafos	Di-Cafos + 1% MgSt	Lactosa	Lactosa + 1% MgSt
60	∅	0,66	0,98	0,37	0,33
	s	0,07	0,06	0,02	0,03
120	∅	0,67	0,91	0,39	0,33
	s	0,07	0,08	0,04	0,03
180	∅	0,66	0,87	0,4	0,35
	s	0,03	0,08	0,05	0,02
240	∅	0,68	0,91	0,39	0,35
	s	0,09	0,08	0,05	0,02
300	∅	0,82	0,9	0,38	0,34
	s	0,04	0,04	0,04	0,02
360	∅	0,72	0,86	0,42	0,36
	s	0,05	0,08	0,05	0,04
420	∅	0,72	0,85	0,41	0,36
	s	0,05	0,08	0,05	0,03
480	∅	0,72	0,87	0,38	0,34
	s	0,08	0,1	0,03	0,03
540	∅	0,73	0,86	0,44	0,34
	s	0,06	0,08	0,06	0,02
600	∅	0,75	0,87	0,39	0,32
	s	0,06	0,06	0,06	0,02

7.3 Grafy

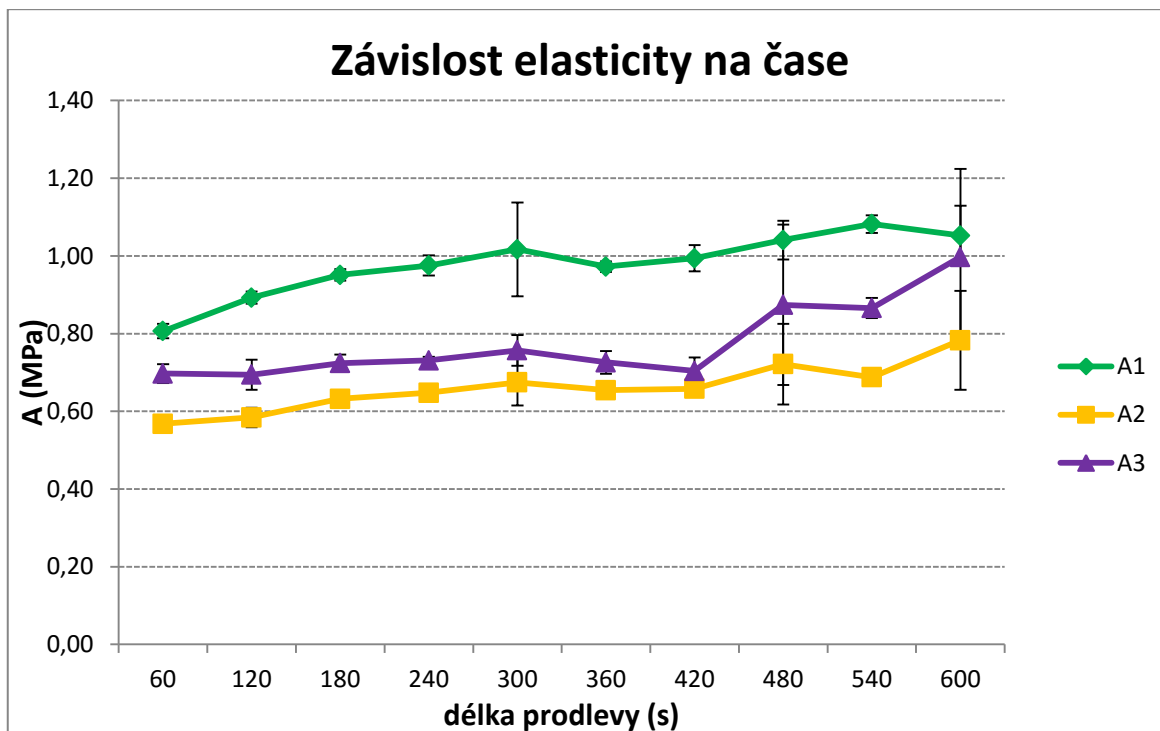
Graf č. 1: Vyjádření závislosti elasticity na čase pro Di-Cafos



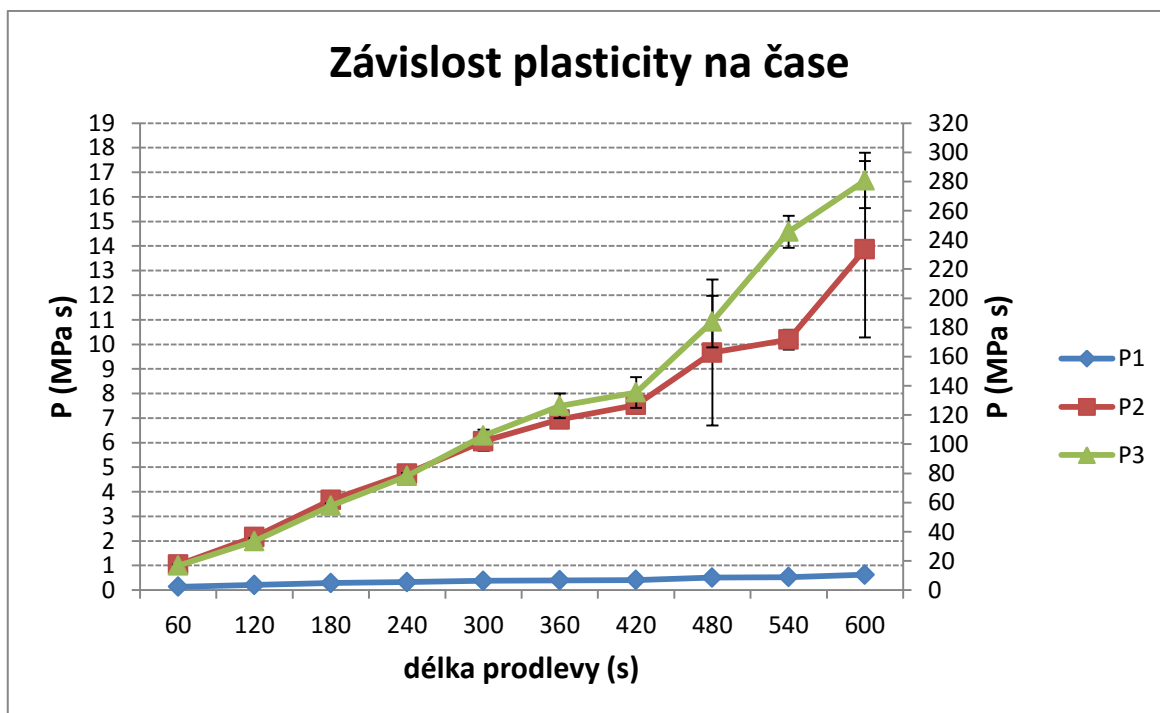
Graf č. 2: Vyjádření závislosti plasticity na čase pro Di-Cafos



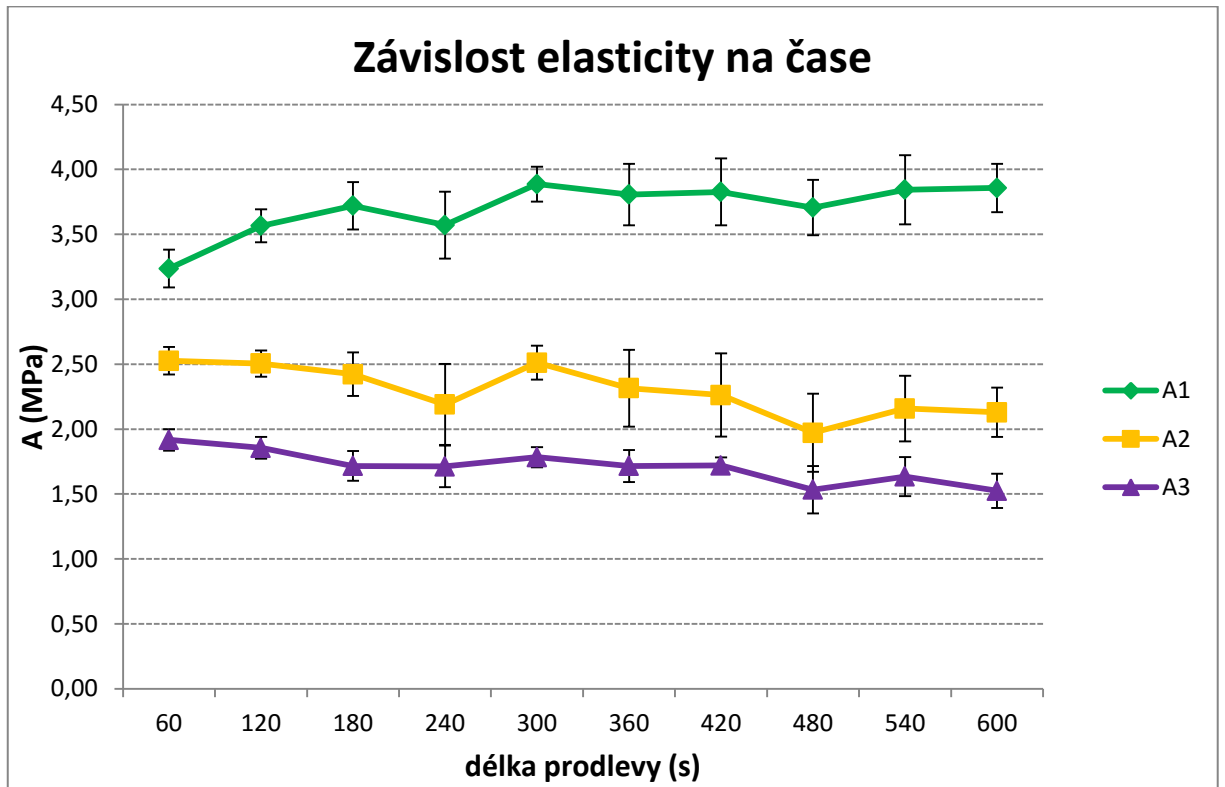
Graf č. 3: Vyjádření závislosti elasticity na čase pro směs Di-Cafosu s kluznou látkou MgSt



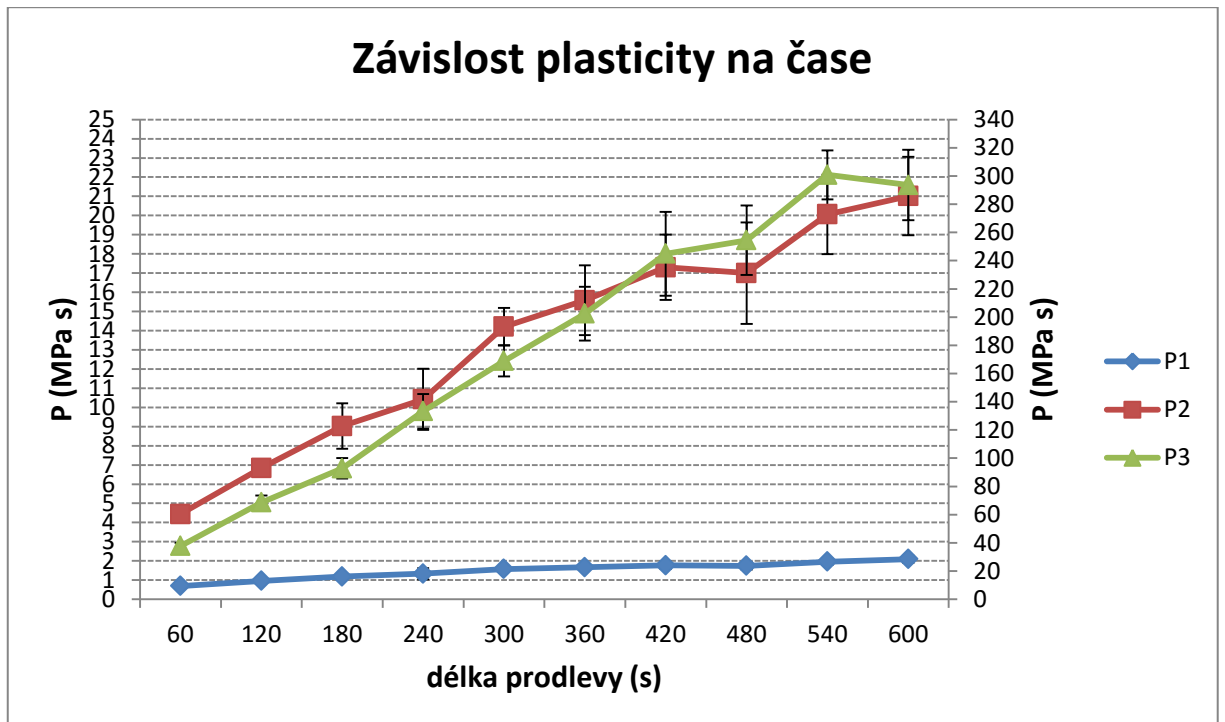
Graf č. 4: Vyjádření závislosti plasticity na čase pro směs Di-Cafosu s kluznou látkou MgSt



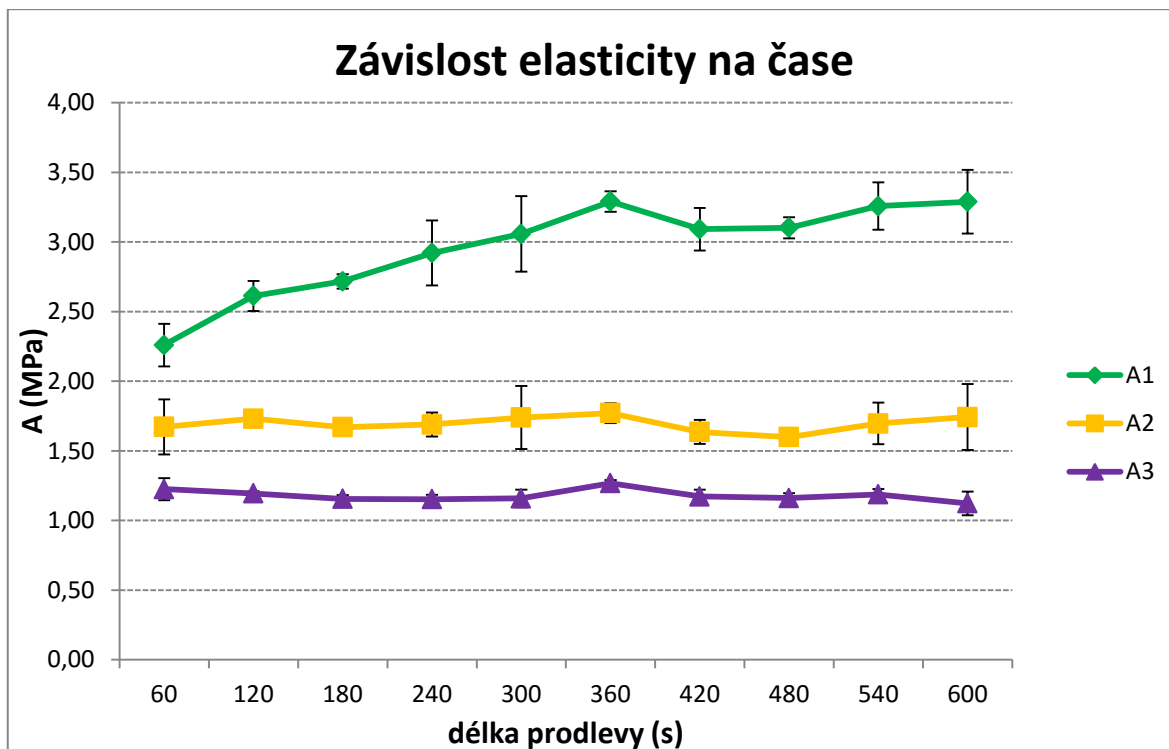
Graf č. 5: Vyjádření závislosti elasticity na čase pro laktosu



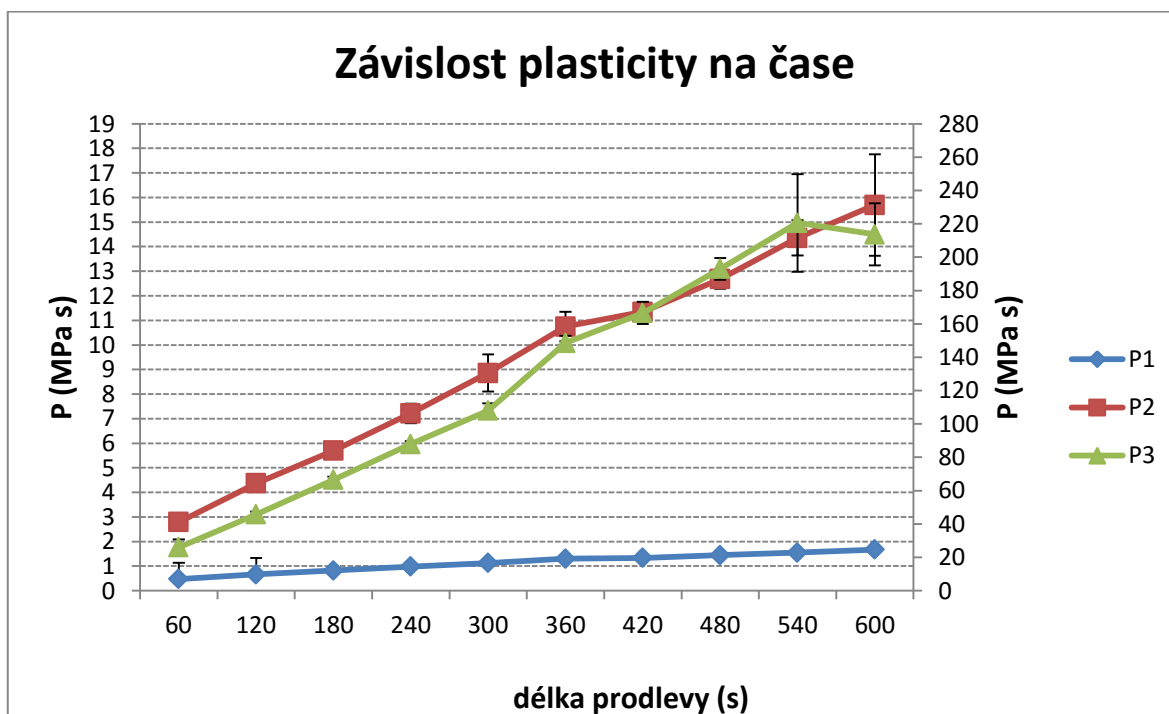
Graf č. 6: Vyjádření závislosti plasticity na čase pro laktosu



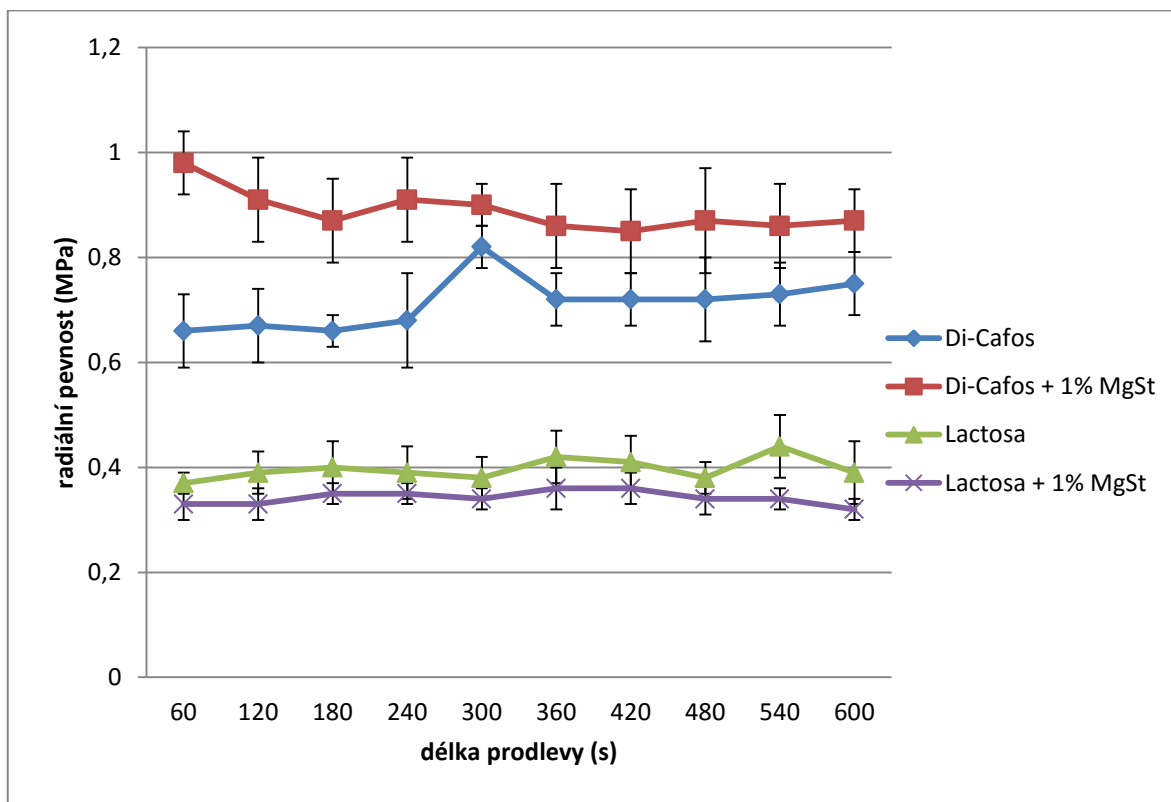
Graf č. 7: Vyjádření závislosti elasticity na čase pro směs laktosy s kluznou látkou MgSt



Graf č. 8: Vyjádření závislosti plasticity na čase pro směs laktosy s kluznou látkou MgSt



Graf č. 9: Vyjádření radiální pevnosti v závislosti na čase



8 Diskuze

V práci byly lisovány tablety ze samotné laktosy, Di-Cafosu a směsí s kluznou látkou (stearan hořečnatý). Použity byly různé časové prodlevy a hodnoceny s využitím testu stresové relaxace. Při měření byly získány a hodnoceny parametry elasticity A_1 , A_2 , A_3 vyjádřené v MPa. Dále byly získány relaxační konstanty T_1 , T_2 , T_3 vyjádřené v sekundách. Z těchto parametrů byla vypočítána plasticita P_1 , P_2 , P_3 vyjádřená v MPa.s. Dále byl změřen průměr a výška tablet v milimetrech a drtící síla v Newtonech. Z těchto hodnot byla následně vypočítána radiální pevnost v MPa.

8.1 Vyhodnocení parametrů testu stresové relaxace

8.1.1 Hodnocení Di-Cafosu

Parametry testu stresové relaxace pro samotný Di-Cafos jsou uvedeny v tabulce č. 1 a grafech č. 1 a 2. První děj, popisovaný parametry A_1 a P_1 , vyjadřuje interakce mezi elasticky deformovanými a nedeformovanými částicemi. U Di-Cafosu dochází s rostoucí prodlevou nejdříve ke zvyšování parametru A_1 až po 360 s (1,00 MPa) a následně k mírnému poklesu (viz graf. č.1). Statisticky významný rozdíl se zjistil pouze u poklesu na 0,93 MPa u prodlevy 480 s. Parametr P_1 roste s rostoucí délkou časové prodlevy. Nejvýraznější rozdíl se zaznamenal mezi prodlevami 180 s a 240 s, mezi následujícími prodlevami jsou rozdíly menší a často statisticky nevýznamné. Celkový nárůst ale významný je. Křivka je znázorněna na grafu č.2.

Druhý děj, popisován parametry A_2 a P_2 , vyjadřuje interakci mezi elasticky a plasticky deformovanými částicemi. Zde dochází ke zvyšování parametru až k prodlevě 240 s (0,87 MPa, viz graf č. 1) a dále se hodnoty s rostoucí prodlevou snižují. Celkový pokles po 240 s je významný, ale mezi jednotlivými po sobě jdoucími prodlevami statistický význam není. Parametr P_2 s rostoucí prodlevou roste. I v tomto případě byl největší rozdíl mezi hodnotami zaznamenán u prodlev 180 s a 240 s (viz graf č.2).

Třetí děj, popisovaný parametry A_3 a P_3 , vyjadřuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem. V případě tohoto parametru došlo nejdříve k poklesu na hodnotu 0,76 MPa u prodlevy 180 s a následně ke zvýšení na 1,16 MPa u 240 s. Dále už hodnoty klesaly (viz graf č. 1). Celkový pokles je statisticky významný, ale rozdíly mezi jednotlivými prodlevami významné nejsou. Parametr P_3 roste s rostoucí prodlevou a opět k největšímu nárůstu došlo mezi prodlevami 180 s a 240 s. Křivka je znázorněna na grafu č. 2.

Pro Di-Cafos bychom na základě výsledků mohli jako nejvhodnější délku prodlevy pro test stresové relaxace určit 180 – 240 s. Do této doby dochází k nejvýraznějším změnám v průběhu testu. Při dalším prodloužení prodlevy jsou rozdíly většinou malé.

8.1.2 Hodnocení Di-Cafosu ve směsi s 1 % MgSt

Hodnoty parametrů testu stresové relaxace jsou pro směs Di-Cafosu a 1 % MgSt uvedeny v tabulce č. 2 a grafech č. 3 a 4.

Parametr A_1 se u Di-Cafosu ve směsi se stearem hořčnatým s rostoucí prodlevou zvyšuje až do 540 s (1,08 MPa). Mírný pokles po prodlevě 300 s není statisticky významný. Průběh křivky je zaznamenán na grafu č. 3. Parametr P_1 se zvyšuje s rostoucí délkou prodlevy. K největšímu nárůstu dochází po prodlevě 480 s. Zde jsou rozdíly hodnot největší (viz graf č. 4, tab. č. 2).

Parametr A_2 opět roste a to až do prodlevy 600 s (0,78 MPa). Ani zde není mírný pokles u prodlev 360 s a 420 s statisticky významný. Také rozdíly mezi jednotlivými po sobě následujícími prodlevami jsou velmi malé. Celkové zvýšení parametru je ale statisticky významné (viz graf č. 3). I přesto, že hodnoty A_2 jsou nižší než A_1 , mají větší vliv na hodnoty plasticity. U parametru P_2 dochází k největším změnám hodnot u prodlev 420 s a delších. Celkově plasticita P_2 roste. Průběh křivky je znázorněn v grafu č. 4.

Také hodnoty parametru elasticity A_3 rostou s rostoucí délkou prodlevy. Nejvyšší hodnota se zaznamenala u prodlevy 600 s a to 1,00 MPa. V tomto případě

jsou ale statisticky významné rozdíly také mezi jednotlivými hodnotami. K výraznějším změnám pak dochází po prodlevě 300 s. P_3 roste s rostoucí délkou prodlevy. Výraznější zvýšení se projevilo po prodlevě 420 s a následujících.

Při porovnání samotného Di-Cafosu a jeho směsi se stearanem hořčnatým můžeme sledovat změny způsobené přítomností kluzné látky. Došlo zde k posunutí časové prodlevy, při které dochází k největším změnám parametrů elasticity a plasticity a to ze 180 – 240 s na 300 – 420 s.

8.1.3 Hodnocení laktosy

Hodnoty parametrů elasticity a plasticity pro samotnou laktosu jsou uvedeny v tabulce č. 3 a grafech č. 5 a 6.

U laktosy dochází v případě parametru A_1 nejdříve k jeho zvyšování až k prodlevě 300 s (3,89 MPa) a následně pak k mírnému poklesu. Tento pokles ale není statisticky významný, protože rozdíly mezi hodnotami jsou jen velmi malé. Parametr P_1 pro samotnou laktosu roste s rostoucí délkou prodlevy a pohybuje se v rozmezí 0,69 – 2,09 MPa.s (viz tabulka č.3 a graf č. 6).

Parametr elasticity A_2 klesá s rostoucí délkou prodlevy. Nejnižší hodnota 1,97 MPa se zjistila u prodlevy 480 s, ale následné mírné zvýšení není statisticky významné. Výraznější změna pak byla zjištěna mezi prodlevami 240 s a 300 s, kde došlo ke zvýšení hodnoty oproti předešlé prodlevě. Parametr P_2 roste s rostoucí délkou prodlevy a pohybuje se v rozmezí 4,43 – 21,01 MPa.s (viz tabulka č.3 a graf č. 6).

Hodnoty parametru A_3 také klesají s rostoucí délkou prodlevy. Nejnižší hodnota 1,52 MPa se zjistila u prodlevy 600 s (viz tabulka č. 3, graf č. 5). Celkové snížení je statisticky významné, ale rozdíly mezi po sobě jdoucími prodlevami jsou malé a ve většině případů nevýznamné. Plasticita P_3 opět roste s rostoucí délkou prodlevy a pohybuje se v rozmezí 37,81 – 293,59 MPa.s (viz tabulka č.3 a graf č. 6).

Optimální hodnota délky prodlevy pro laktosu není v tomto případě příliš zřetelná, ale mohla by se pohybovat okolo 300 s. Při této prodlevě se projevují v porovnání s ostatními časy o málo výraznější změny.

8.1.4 Hodnocení laktosy ve směsi s 1 % MgSt

Hodnoty parametrů testu stresové relaxace jsou pro směs laktosy a stearanu hořečnatého znázorněny v tabulce č. 4 a grafech č. 7 a 8.

Parametr A_1 u směsi laktosy s kluznou látkou roste až do prodlevy 360 s (3,29 MPa), dále dochází k mírnému poklesu a u prodlevy 600 s je hodnota opět 3,29 MPa. Tento pokles je sice malý, ale byl zde zjištěn statistický význam (viz tabulka č. 4). Parametr P_1 roste s rostoucí délkou prodlevy a pohybuje se v rozmezí 0,47 – 1,67 MPa.s. V porovnání se samotnou laktosou jsou jeho hodnoty nižší (viz tabulka č. 4).

A_2 se u směsi zvyšuje až do prodlevy 360 s, kde dosahuje hodnoty 1,77 MPa. Toto zvýšení je statisticky významné. Následné změny parametru u delších časových prodlev jsou malé a statisticky nevýznamné. Přesto můžeme sledovat mírný pokles a poté nárůst parametru A_2 . Také parametr P_2 se zvyšuje s rostoucí prodlevou. V porovnání se samotnou laktosou jsou ale rozdíly mezi hodnotami menší. Parametr se pohybuje v rozmezí 2,79 – 15,69 MPa.s a hodnoty jsou nižší než u samotné laktosy (viz tabulka č. 4, graf č. 8).

Také parametr A_3 dosahuje nejvyšší hodnoty při prodlevě 360 s (1,27 MPa) a dále mírně klesá. Celkový následný pokles je významný, ale rozdíly mezi jednotlivými hodnotami jsou malé. Záznam průběhu je na grafu č. 7. Hodnoty parametru P_3 se pohybují v rozmezí 26,03 – 220,55 MPa.s a rostou s rostoucí délkou prodlevy. V porovnání s hodnotami u samotné laktosy jsou nižší a také rozdíly mezi jednotlivými hodnotami nejsou tak výrazné.

Také v případě směsi laktosy a stearanu hořečnatého je optimální délka prodlevy těžko přesně stanovitelná. Přítomnost kluzné látky navíc snižuje rozdíly mezi jednotlivými hodnotami parametrů a neprojevují se zde tak výrazné rozdíly.

Podle průběhu parametrů elasticity A bychom mohli usuzovat na prodlevu 360 s, kde dochází ke zlomu v hodnotách nebo se již hodnoty dále mění jen velmi málo.

8.1.5 Porovnání plniv a jejich směsí s kluznou látkou

Nejnižší hodnoty parametrů elasticity a plasticity byly naměřeny pro tablety ze samotného Di-Cafosu, dále potom ze směsi Di-Cafosu s kluznou látkou. Vyšší hodnoty se zjistily pro laktosu se stearanem hořečnatým a nejvyšší hodnoty měla samotná laktosa. Rozdíly mezi laktosou a Di-Cafosem mohou být způsobeny rozdílnou mírou deformace částic v průběhu lisovacího procesu. Obě tyto látky jsou považovány za křehké materiály, které v průběhu lisování fragmentují^{40,41,42}, ale míra fragmentace je zde pravděpodobně jiná. Také přítomnost kluzné látky ovlivňuje parametry testu stresové relaxace a to především u laktosy, kde dochází ke snížení hodnot. Hydrogenfosforečnan vápenatý je na přítomnost kluzných látek méně citlivý⁴³ a hodnoty jsou ovlivněny jen málo.

8.2 Vyhodnocení radiální pevnosti

Hodnoty radiální pevnosti jsou uvedeny v tabulce č. 5 a v grafu č. 9. Optimální pevnost tablet se obvykle pohybuje v rozmezí 0,56 až 1,11 MPa.³¹

Tablety lisované z Di-Cafosu měly obecně vyšší hodnoty radiální pevnosti než tablety z laktosy. Tablety ze samotného Di-Cafosu měly hodnoty radiální pevnosti od 0,66 do 0,82 MPa. Se zvyšující se časovou prodlevou hodnoty mírně stoupají až k prodlevě 300 s a poté mírně klesnou. Od prodlevy 360 s ale nejsou mezi hodnotami pevnosti statisticky významné rozdíly.

Naopak u směsi Di-Cafosu s kluznou látkou stearanem hořečnatým jsou hodnoty vyšší (0,98-0,85 MPa) a s časovou prodlevou klesají. Tento pokles je mírný, ale celkově statisticky významný. Zvýšení pevnosti vlivem kluzných látek není běžné, ale může k němu docházet.^{44, 45}

Tablety ze samotné laktosy mají hodnoty radiální pevnosti v rozmezí od 0,37 do 0,44 MPa a nejsou závislé na časové prodlevě. Rozdíly mezi jednotlivými prodlevami jsou jen velmi malé a ve většině případů statisticky nevýznamné. Tablety ze směsi laktosy s kluznou látkou mají nižší radiální pevnost než samotná laktosa (0,33-0,36 MPa) a také nezávisí na časové prodlevě. Rozdíly mezi prodlevami jsou minimální a v mnoha případech se po sobě jdoucí pevnosti neliší. Kluzná látka zde tedy také snižuje rozdíly mezi hodnotami.

9 Závěr

- Nejvyšší hodnoty parametrů elasticity a plasticity byly naměřeny pro laktosu, nižší hodnoty měla směs laktosy s kluznou látkou. Nejnižší hodnoty vykazoval Di-Cafos, jeho směs s kluznou látkou měla hodnoty vyšší.
- Pro Di-Cafos byla určena jako nejvhodnější délka časové prodlevy pro test stresové relaxace doba 180 - 240 s. Do této doby dochází k nejméně výrazným změnám parametrů elasticity, poté se hodnoty snižují. Parametry plasticity se s rostoucí časovou prodlevou zvyšují.
- U směsi Di-Cafosu se stearem hořečnatým lze pozorovat změny, které způsobila kluzná látka. Časová prodleva se posunula na 300 - 420 s. Parametry elasticity i plasticity s časovou prodlevou rostou, ale při této prodlevě dochází k největším změnám parametrů.
- Pro laktosu není optimální délka časové prodlevy příliš zřetelná. Mohla by se pohybovat okolo 300 s. Při této prodlevě jsou výraznější změny parametrů elasticity a plasticity v porovnání s ostatními časy.
- U směsi laktosy se stearem hořečnatým je navíc určení vhodné časové prodlevy zkomplikováno přítomností kluzné látky. Díky ní se snižují rozdíly mezi jednotlivými parametry. Podle parametrů elasticity lze usuzovat na prodlevu 360 s, kde dochází ke zlomu v hodnotách.
- U tablet z Di-Cafosu lze pozorovat závislost radiální pevnosti na délce časové prodlevy. U tablet ze samotného Di-Cafosu jsou hodnoty pevnosti vyšší a stoupají s rostoucí časovou prodlevou. U směsi Di-Cafosu se stearem hořečnatým radiální pevnost mírně klesá v závislosti na časové prodlevě. U laktosy i její směsi s kluznou látkou není závislá radiální pevnost tablet na délce časové prodlevy. Hodnoty u směsi s kluznou látkou jsou nižší.

10 Literatura

1. Lékopisná komise Ministerstva zdravotnictví ČR: *Český lékopis 2009*. 2009. Praha: Grada Publishing, a. s., 3968 s., ISBN 978-80-247-2994-7. s. 351, 352, 1983, 1984, 2921-2923
2. ROWE R. C., SHESKEY P. J., QUINN M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed., 2009. London: Pharmaceutical Press, 888 s., ISBN 978-0-85369-792-3. s. 94-99, 359-369
3. *Stanovení lisovatelnosti tablet*. Praktická cvičení z farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové, s. 4. (cit. 12. 3. 2016)
4. HOFMANOVÁ M.: *Měření stresové relaxace směsí mikrokrytalické celulosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého určených k přípravě tablet s teofylinem*. Diplomová práce. 2015. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 64 s.
5. SVAČINOVÁ P., ŘEHULA M., ONDREJČEK P., RABIŠKOVÁ M.: Porovnání dvou metod charakterizující proces lisování tablet. *Chem. Listy*, 2014, 108, s. 624-629.
6. ROYLANCE D.: Engineering viscoelasticity. In: *Department of Materials Science and Engineering, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, October 24, 2001* (poster), s. 9
7. DAVID S. T., AUGSBURGER L. L.: Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its affect on tablet strength. *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, s. 155-159
8. REES J. E., RUE P.J.: Time dependent deformation of some direct compression excipients. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1978, 30, s. 601-607
9. ŘEHULA M., ADÁMEK R., ŠPAČEK V.: Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets. *Powder Technology*, 2012, 217, s. 510-515
10. ADÁMEK R., ŘEHULA M., RYSL T.: Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chem. Listy*, 2011, 105, s. 691-696
11. NARAYAN P., HANCOCK B. C.: The relationship between the particle properties, mechanical behavior and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mat. Sci. Eng A.*, 2003, s. 24-36
12. PELEG M.: Characterization of the stress relaxation curves of solid fous. *J. Food Sci.*, 1979, 44, s. 277
13. CESPI M., BONACUCINA G., MISICI-FALZI M., GOLZI R., BOLTRI L., PALMIERI G.F.: Stress relaxation test for the characterization of the viscoelasticity of pellets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 67, s. 476-484

14. EBBA F., PICCERELLE P., PRINDERRE P., OPOTA D., JOACHIM J.: Stress relaxation studie sof granules as a fiction of different lubricants. *Europian Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2001, 52, s. 211-220
15. ERIKSSON M., ALDERBORN G.: The effect of original particle size and tablet porosity on the increase in tensile strength during storage of sodium chloride tablets in dry atmosphere. *International Journal of Pharmaceutics*, 1195, 113, s. 199-207
16. REES J. E., TSARDAKA K. D.: Compaction stress relaxation interpreted using a hyperbolic relation. *International Journal of Pharmaceutics*, 1993, 92, s. 137-141
17. MAARSCHALK K. V. V., ZUURMAN K., VROMANS H., BOLHUIS G. K., LERK C. F.: Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 151, s. 27-34
18. LIN M. CH., DUNCAN-HEWITT W. C.: Deformation kinetics of acetaminophen crystals. *International Journal of Pharmaceutics*, 1994, 106, s. 187-200
19. OZEKI Y., WATANABE Y., INOUE S., DANJO K.: Evaluation of the compression characteristic and physical properties of the newly invented one-step dry-coated tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2003, 267, s. 69-78
20. DEL NOBILE M. A., CHILLO S., MENTANA A., BAIANO A.: Use of the generalized Maxwell model for describing the stress relaxation behavior of solid-like fous. *Journal of Food Engineering*, 2007, 78, s. 978-983
21. MAGAÑA-BARAJAS E., RAMÍREZ-WONG B., TORRES-CHÁVEZ P. I., MORALES-ROSAS I.: Use of the stress-relaxation and dynamic tests to evaluace the viscoelastic properties of dough from soft beat cultivars. *Viscoelasticity-From Theory to Biological Applications*. 2012. ISBN 978-953-51-0841-2. s. 259-272 (cit. 17. 3. 2016) <http://www.intechopen.com/books/viscoelasticity-from-theory-to-biological-applications/use-of-the-stress-relaxation-and-dynamic-tests-to-evaluate-the-viscoelastic-propherty-of-dough-from>
- 22.SAEIDIRAD M., H., ROHANIL A., ZARIFNESHAT S.: Prediction of viscoelastic behavior of pomegranate using artificial neural network and Maxwell model. *Computers and Electronics in Agriculture*, 2013, 98, s. 1-7
23. GAO X., KUŚMIERCZYK P., SHI Z., LIU CH., YANG G., SEVOSTIANOV I., SILBERSCHMIDT V. V.: Through-thickness stress relaxation in bacterial celulose hydrogel. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, 59, s. 90-98
24. SOMASHEKAR A. A., BICKERTON S., BHATTACHARYYA D., SHAO W. Z.: Modelling the viscoelastic stress relaxation of glass fibre reinforcements under constant compaction strain during composites manufacturing. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, 2012, 43, s. 1044-1052

25. MOHEBBI M. S., AKBARZADEH A., YOON Y., KIM S.: Stress relaxation and flow behavior of ultrafine grained AA 1050. *Mechanics of Materials*, 2015, 89, s. 23-34
26. ZONG Y., LIU P., GUO B., SHAN D.: Investigation on high temperature short-term creep and stress relaxation of titanium alloy. *Materials Science & Engineering*, 2015, A 620, s. 172-180
27. PITT K. G., HEASLEY M. G.: Determination of the tensile strength of elongated tablets. *Powder Technology*, 2013, 238, s. 169-175
28. MAZEL V., DIARRA H., BUSIGNIES V., TCHORELOFF P.: Comparison of different silure tests for pharmaceutical tablets: Applicability of the Drucker-Prager silure criterion. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 470, s. 63-69
29. ONDREJČEK P., ŘEHULA M., SVAČINOVÁ P., STONIŠ J., RABIŠKOVÁ M.: Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chem. Listy*, 2014, 108, s. 687-693
30. PODCZECK F.: Methods for the practical determination of the mechanical strength of tablets-From empiricism to science. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 436, s. 214-232
31. *Mechanické vlastnosti pevných lékových forem-lékopisné zkoušky*. Praktická cvičení z farmaceutické technologie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové (cit. 18. 3. 2016)
32. SINKA I. C., MOTAZEDIAN F.: The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties. *Powder Technology*, 2009, 189, s. 276-284
33. LARHRIB H., WELLS J. I.: Compression speed on polyethylene glykol and dicalcium phosphate tableted mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, 160, s. 197-206
34. AUGSBURGER L. L., HOAG S. W.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties*. 3rd ed, 2008. New York: Informa Healthcare USA, 639 s., ISBN 978-0-8493-9014-2. s. 605-609
35. LATE S. G., YU Y., BANGA A. K.: Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, 365, s. 4-11
36. OTSUKA M., YAMANE I., MATSUDA Y.: Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technology*, 2014, 15 (4), s. 477-493
37. MATTSON S., NYSTRÖM CH.: Evaluation of strength-enhancing factors of a ductile binder in direkt compression of sodium bicarbonate and calcium carbonate powders. *European Journal of Pharmaceutical Science*, 2000, 10, s. 53-66

38. NOKHODCHI A., RUBINSTEIN M. H., LARHRIB H., GUYOT J. C.: The effect of moisture on the properties of ibuprofen tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 1995, 118, s. 191-197
39. 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*, 1994, 108, s. 213-224
40. NEWTON J. M., ALDERBORN G., NYSTROM C., STANLEY P.: The compressive to tensile-strength ratio of pharmaceutical compacts. *International Journal of Pharmaceutics*, 1993, 93, s. 249-251
41. GALEN S., ZAVALIANGOS A.: Strength anisotropy in cold compacted ductile and brittle powders. *Acta Materialia*, 2005, 53, s. 4801-4815
42. MARECHAL Y., CHANZY H.: The hydrogel bond network in I-beta cellulose as observed by infrared spektrometry. *Journal of Molecular Structure*, 2000, 523, s. 183-196
43. ALMAYA A., ABURUB A.: Effect of partije size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubrocants. *Aaps Pharmscitech*, 2008, 9, s. 414-418
44. RASHID I., DARAGHMEH N., AL-REMAWI M., LEHARNE S. A., CHOWDHRY B., BADWAN A.: Characterization of the impact of magnesium stearate lubrication on the tableting properties of chitin-Mg silicite as a superdisintegrating binder hen compared to Avicel (R) 200. *Powder Technology*, 2010, 203, s. 609-619
45. FEIKUS S., FEKETE P., HUSZÁR M.: Study of effects of micronized silica on compaction properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2005, 25, s. 103-104