

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



Vývoj nového modelu pro hodnocení kompresní fáze
lisovacího procesu

Rigorózní práce

2020

Mgr. Vojtěch Grande

Prohlášení

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

V Liberci 15.10.2020

Mgr. Vojtěch Grande

Poděkování

Děkuji svému školiteli PharmDr. Pavlovi Ondrejčekomu, PhD. za odborné vedení, trpělivost při vypracování této rigorózní práce a vstřícnost při konzultacích k ní. Dále děkuji svým synům Františkovi a Jakubovi za cennou snahu mi sepsání této práce, co nejvíce „usnadnit“ a své ženě Miladě za to, že jim v tom úspěšně bránila.

Obsah

Prohlášení	2
Poděkování	3
Obsah	4
1. Abstrakt	6
2. Abstract	7
3. Zadání	8
4. Úvod	9
5. Teoretická část	10
5.1. Tablety jako léková forma	10
5.2. Lisovací proces	11
5.3. Faktory ovlivňující lisovatelnost a průběh lisovacího procesu	11
5.4. Fáze lisovacího procesu	12
5.5. Popis průběhu lisovacího procesu	12
5.5.1. Záznam síla-dráha	13
5.5.2. Stresová relaxace a creep test	14
5.5.3. Hodnocení elasticity	16
5.5.4. Rovnice lisování	16
5.5.5. Další matematické modely	21
5.6. Charakteristika použitých pomocných látek	27
5.6.1. Mikrokrystalická celulóza	27
5.6.2. Laktosa	29
6. Experimentální část	32
6.1. Použité suroviny	32
6.2. Použité přístroje a zařízení	32
6.3. Použitý software	33
6.4. Příprava tabletovin	34
6.5. Příprava tablet	34
6.6. Hodnocení lisování metodou stresové relaxace	35
6.7. Hodnocení lisování metodou síla-dráha	37
6.8. Hodnocení lisování nově navrženou funkcí	37
7. Výsledky	43
7.1. Tabulky	43

7.2. Grafy	53
8. Diskuze	66
8.1. Stresová relaxace	66
8.2. Záznam síla-dráha	68
8.3. Nově navržený model	68
9. Závěry	71
10. Použitá literatura	74

1. Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Školitel: PharmDr. Pavel Ondřejček, Ph.D.

Posluchač: Mgr. Vojtěch Grande

Název práce: Vývoj nového modelu pro hodnocení kompresní fáze lisovacího procesu

Hodnocením průběhu lisovacího procesu při přípravě tablet můžeme zjistit informace o lisovaném materiálu. Tyto informace jsou použitelné například pro porovnání materiálů a tabletovin, ale například i pro predikci případných problémů při výrobě. Teoretická část této práce je zaměřena na popis metod nejčastěji používaných pro hodnocení farmaceutických látek. Dále je zde odvození nového matematického modelu pro hodnocení kompresní fáze lisovacího procesu a příslušného skriptu pro matematicko-statistický program QCExpert.

V experimentální části práce je tento nově navržený model využit pro hodnocení dvou známých a často používaných plniv. Jako modelová plniva je použita laktosa a mikrokrystalická celulóza. Ty jsou lisovány samostatně a ve směsi. Výsledky tohoto hodnocení jsou srovnány se záznamem síla-dráha a stresovou relaxací.

Z výsledků práce vyplynulo, že nový model je použitelný pro hodnocení použitých látek. Byly pozorovány velmi dobré korelace mezi některými parametry nového modelu a záznamu síla-dráha a stresové relaxace. U některých parametrů ale na druhou stranu nebyly pozorovány žádné nebo nelineární korelace. Pro potvrzení reálné použitelnosti, bude nutné touto metodou otestovat na větším souboru látek a jejich směsí.

2. Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of Pharmaceutical Technology

Consultant: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.

Student: Mgr. Vojtěch Grande

Title of thesis: Development of a new model for the evaluation of compression phase of compaction process

By evaluating the compression process during the preparation of tablets, we can find out information about the pressed material. This information is useful for the materials and tableting mixtures comparison, but also for predicting of potential problems during manufacturing. The theoretical part of this thesis is focused on the description of the methods most commonly used for the evaluation of pharmaceutical substances. Furthermore, there is a derivation of a new mathematical model for the evaluation of the compression phase of the compaction process and the corresponding script for the mathematical-statistical program QCExpert.

In the experimental part of the thesis, this new proposed model is used for the evaluation of two known and frequently used fillers. Lactose and microcrystalline cellulose are used as model fillers. These are compressed separately and in a mixture. The results of this evaluation are compared with the force-displacement record and the stress relaxation. The results of the work showed that the new model is applicable for evaluation of used substances. Very good correlations were observed among some parameters of the new model and the force-displacement record and stress relaxation. However, for some parameters, non-linear or no correlations were observed. In order to confirm the real usability, this method will have to be tested on a larger set of substances and mixtures.

3. Zadání

Tablety patří mezi nejpoužívanější a pacienty obecně nejlépe přijímanou lékovou formu. Ve velkém měřítku se vyrábějí lisováním stejných dílů tzv. tabletovacích směsí. Pro optimalizaci výrobního procesu a následnou minimalizaci problémů spojených s tabletováním je potřeba velmi dobře charakterizovat použité účinné a pomocné látky, vlastní tabletovací proces a vlastnosti vznikajících tablet. Pro tyto účely bylo vyvinuto mnoho metod, které jsou v různé míře použitelné ve farmaceutickém průmyslu. Mezi tyto metody, patří například metoda záznamu síla-dráha, lisovací rovnice nebo stresová relaxace. Jedná se o metody (matematické modely), které nějakým způsobem charakterizují určitou část lisovacího procesu. Jejich parametry jsou pak použitelné pro hodnocení a porovnávání vlastností lisovaných látek, nebo k hodnocení průběhu lisování.

Teoretická část této práce bude zaměřena na detailní popis metod, které se používají pro hodnocení farmaceutických látek. Následovat bude odvození a návrh nového matematického modelu pro hodnocení kompresní fáze lisovacího procesu. S tím bude spojena nutnost vývoje skriptu v počítačovém programu QCExpert pro usnadnění práce s nově navrženým modelem, který pak bude v experimentální části práce využit pro hodnocení dvou modelových plniv s různým chováním během lisování, používaných ve farmaceutické praxi a jejich směsí. Výsledky tohoto hodnocení budou srovnány se záznamem síla-dráha a stresovou relaxací.

4. Úvod

Tablety jsou nejrozšířenější a pacienti dobře přijímanou lékovou formou. Připravují se nejčastěji lisováním stejných dílů prášků nebo granulátů, které se skládají z účinných a pomocných látek. Pro přípravu tablet odpovídající a požadované farmaceutické kvality je potřeba nejen hlídat vlastnosti tabletovanych materiálů a připravených tablet, ale také správně charakterizovat vlastní proces lisování tablet.

Pro hodnocení průběhu lisovacího procesu bylo vyvinuto mnoho metod, které popisují část nebo celý lisovací proces. Jako příklad můžeme zmínit záznam síla-dráha nebo lisovací rovnice. Tyto metody se mohou lišit například složitostí jejich měření, počítáním a následným hodnocením, ale také třeba částí lisovacího procesu, kterou se snaží popsat.

Tato práce má za úkol popsat některé metody používané pro popis lisovacího procesu. Porovnat jejich výhody a nevýhody. Hlavním cílem je ale ověření funkčnosti nově navrženého modelu pro hodnocení kompresní i dekompresní části lisovacího procesu.

5. Teoretická část

1. *Tablety jako léková forma*

Tablety jsou pevné přípravky obsahující jednu dávku jedné nebo více léčivých látek. Získávají se nejčastěji lisováním stejných objemů nebo hmotností částic. Tablety jsou nejčastěji určeny k perorálnímu podání. Existují však i tablety určené např. k rektálnímu nebo vaginálnímu podání. Částice, ze kterých se tablety skládají, jsou tvořeny léčivými a pomocnými látkami. Mezi pomocné látky pro tablety řadíme plniva, pojiva, vlhčiva, kluzné látky, látky modifikující uvolňování léčiva, rozvolňovadla, barviva atd. Tablety se nejčastěji lisují do válcovitého tvaru. Pro usnadnění jejich dělení mohou mít půlící rýhy^{1,2}.

Tablety pro perorální podání se dají rozlišovat do následujících:

- **neobalené tablety** - tablety vzniklé prostým lisováním částic. Neobalené tablety musí odpovídat lékopisné definici tablet.
- **obalené tablety** – tablety tvořené jádrem pokrytými jednou nebo více vrstvami obalu, který může být tvořen sladkými látkami v případě dražé nebo polymerními látkami v případě filmem potahovaných tablet.
- **šumivé tablety** - zpravidla neobalené tablety, které obsahují pomocné látky, které za přítomnosti vody reagují za vzniku plynného oxidu uhličitého (CO₂).
- **perorální tablety dispergovatelné v ústech** – zpravidla neobalené tablety, které se po aplikaci do ústní dutiny velmi rychle rozpadají, nebo dispergují.
- **enterosolventní tablety** – tablety se zpožděným typem uvolňování léčivé látky. Musí zůstat intaktní v kyselém prostředí, a naopak rychle uvolňovat obsažené účinné látky v zásaditém prostředí.

- **tablety s řízeným uvolňováním** – tablety připravené za použití zvláštních pomocných látek nebo výrobních technik tak, aby došlo k požadované modifikaci uvolňování obsažených účinných látek.

Při výrobě tablet musí být zajištěny požadované - definované vlastnosti tablet, ke kterým řadíme například jejich pevnost, dobu rozpadu, případně disoluční charakteristiky, oděr tablet atp. Je to z důvodu zachování jejich deklarované kvality a bezpečnosti během celého výrobního a distribučního procesu, skladování, manipulaci se samotnou lékovou formou i finálním balením a nakonec i při užívání pacienty^{1,2}.

2. Lisovací proces

Jak již bylo dříve zmíněno, tablety se nejčastěji vyrábějí lisováním stejných objemů částic. Při tomto procesu se využívá schopnosti materiálů tvořit za zvýšeného tlaku výlisky. To se také nazývá lisovatelností³. Na lisovatelnost materiálů je možné usuzovat za použití testů hodnotících pevnost tablet, metody hodnotící záznam síla-dráha, případně jiných matematických modelů, které hodnotí průběhem lisovacího procesu^{4,5,6}. Lisovatelnost závisí na mnoha faktorech, mezi které se řadí např. velikost, tvar a povrchové nerovnosti částic lisovaného materiálu, ale také to, jak se látka chová za zvýšeného tlaku, případně přítomnosti specifických pomocných látek v tabletovině.

3. Faktory ovlivňující lisovatelnost a průběh lisovacího procesu

Velikost částic lisovaného materiálu výrazně ovlivňuje např. pevnost tablet. Vromans například zjistil, že s rostoucí velikostí částic lisované laktosy obvykle klesá i pevnost připravených tablet⁷.

Čím větší je nepravidelnost částic lisovaného materiálu, tím lepší je jeho lisovatelnost⁸. Nepravidelnost tvaru částic může také velmi výrazně ovlivňovat sypanost částic a tím negativně ovlivňovat kvalitu připravených tablet, především jejich hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost⁹.

Lisované materiály také vykazují různé chování během lisování. Můžeme rozlišovat materiály křehké a plastické. U křehkých látek dochází během lisování k výrazné fragmentaci, rozpadu jejich částic na menší. U plastických materiálů naopak dochází k plastickým deformacím, permanentním změnám tvaru částic. Jako zástupce křehkých látek můžeme jmenovat chlorid sodný, různé typy fosforečnanů nebo některé krystalické typy laktos. Mezi plastické materiály patří především celuloza a její deriváty nebo laktosy s vyšším podílem amorfni fáze^{10,11}. Tuto kategorizaci lisovaných látek je možné provádět například za pomoci hodnocení lisovacího procesu Heckelovu rovnicí lisování¹².

Přítomnost některých pomocných látek, např. kluzných látek, může dramaticky ovlivňovat lisovatelnost, a tedy i vlastnosti lisovaných tablet. Kluzné látky tvoří na povrchu částic film, který může blokovat vznik vazeb a tím snižovat pevnost tablet a následně zvyšovat jejich oděr a měnit disoluční profily^{13,14}.

4. Fáze lisovacího procesu

Proces přeměny prachovitých materiálů ve výlisky nebo tablety je v různých průmyslových odvětvích popisován jinak. Je to z důvodů různého chování použitých látek. Keramické materiály například nemají žádnou elasticitu a dochází u nich pouze k fragmentaci. Kovové materiály vykazují obvykle nízkou elasticitu, ale velmi výraznou plasticitu. Farmaceutické látky jsou specifické svou různorodostí chování během lisování, a proto je jejich lisovací proces dělen a popisován odlišně. Lisovací proces farmaceutických látek se obvykle dělí do tří fází. V první dochází k přeskupování částic. Ve druhé k elastickým (vratným) deformacím materiálu. Poslední fáze je popisována jako fáze plastické (nevratné) deformace lisovaného materiálu^{2,15}.

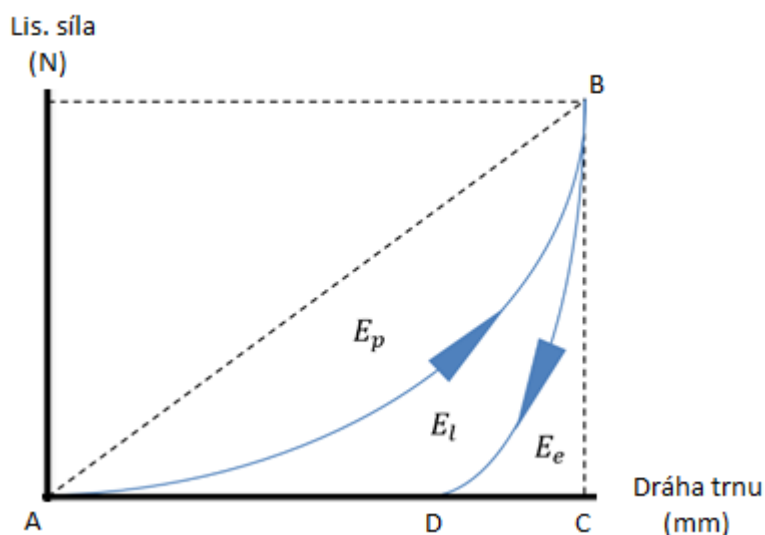
5. Popis průběhu lisovacího procesu

Průběh lisovacího procesu je možné v různé míře popisovat několika metodami. Řadí se mezi ně například:

- Metoda záznamu síla-dráha
- Stresová relaxace a tzv. creep test
- Hodnocení elasticity
- Rovnice lisování
- Další matematické modely

1. Záznam síla-dráha

Tato metoda popisuje kompresní fázi a následně i dekompresní fázi lisování. Sleduje se zde závislost dráhy (horního) lisovacího trnu na použité lisovací síle¹⁶. Ukázka výsledného grafického záznamu této metody je uvedena na obrázku 5.1. Lisování a tedy i závislost začíná v bodě A - kontaktu lisovacího trnu s materiálem. V tomto okamžiku se také začíná zaznamenávat dráha. Následuje vlastní kompresní fáze, kdy stoupá lisovací síla a současně se pohybuje i lisovací trn. Dochází tak k záznamu vzestupné části závislosti až po dosažení maximální nastavené síly (A → B). Pak následuje dekompresní fáze – snižuje se působící síla a dochází ke zpětnému pohybu trnu. Zapisuje se průběh dekompresní fáze lisování (B → D). Samotný lisovací proces je poté možné popsat a následně hodnotit základními energetickými parametry této metody - E_1 , E_2 a E_3 ¹⁷.



Obrázek 5.1 - Příklad záznamu síla-dráha

První energetický parametr E_1 udává energii spotřebovanou na přeskupování částic, jejich vzájemnému tření a vytlačování mezičásticového vzduchu (fáze předlisování). Počítá se integrací závislosti mezi vzestupnou částí grafického záznamu (body A a B) a teoretickou spojnici bodů A a B¹⁷.

Druhý energetický parametr E_2 popisuje množství energie utilizedované pro trvalou plastickou deformaci materiálu spojenou s tvorbou vazeb. Počítá se jako integrál plochy mezi vzestupnou (kompresní; A → B) a sestupnou (dekompresní; B → D) částí záznamu¹⁷.

Konečně třetí energetický parametr E_3 popisuje tzv. elastickou energii materiálu. Je to energie, kterou působí materiál na lisovací trn ve fázi dekomprese. Energetický parametr E_3 lze vypočítat integrací dekompresní fáze záznamu (B → D)¹⁷.

2. Stresová relaxace a creep test

Tuto metodu je možné použít pro hodnocení velmi krátké mezifáze mezi kompresní a dekompresní fází lisovacího procesu. Tato mezifáze, resp. její délka má na vlastnosti tablet významný vliv¹⁸. Při klasickém lisování je tato mezifáze velmi krátká a pro její hodnocení je nutné ji nastavením lisovacích podmínek prodloužit. Při hodnocení metodou stresové relaxace se materiál stlačí a po určité době se

udržuje konstantní výška a následně se sleduje úbytek síly. U tzv. creep testu se naopak udržuje konstantní působící síla a sleduje se pohyb trnu. Z výsledných záznamů se poté počítá elasticita a plasticita materiálu¹⁹. Záznam stresové relaxace se dá hodnotit jednoduše absolutní hodnotou snížení lisovací síly během prodlevy, nebo složitě za využití matematických funkcí jako např. trojexponenciální, které jsou schopné popsat tuto mezifázi pomocí několika dějů²⁰:

$$F = A_1 \cdot e^{-\frac{t}{t_1}} + A_2 \cdot e^{-\frac{t}{t_2}} + A_3 \cdot e^{-\frac{t}{t_3}} + A_0 \quad [1]$$

kde F je lisovací síla, A_1 až A_3 jsou parametry elasticity, A_0 je lisovací síla působící v materiálu zůstane po dané prodlevě, parametry t_1 až t_3 jsou relaxační konstanty popisující „rychlost“ děje.

Z těchto základních parametrů je možné počítat tzv. plasticity jednotlivých dějů:

$$P_i = A_i \cdot t_i \quad [2]$$

kde pro jednotlivé děje je P_i plasticitou, A_i faktorem elasticity a t_i relaxační konstantou.

Parametry prvního děje (A_1 , t_1 a P_1) popisují interakce mezi elasticky deformovanými částicemi a nedeformovanými částicemi. Parametry druhého děje (A_2 , t_2 a P_2) popisují interakce mezi elasticky deformovanými částicemi a plasticky deformovanými částicemi. Parametry třetího děje (A_3 , t_3 a P_3) popisují interakce mezi elasticky deformovanými částicemi.

3. Hodnocení elasticity

Při tomto testování se hodnotí elastická relaxace (zotavení, zvětšení objemu) tablety ihned po vylisování, před jejím vysunutím z matrice, nebo po vyjmutí z matrice²¹. Je možné hodnotit tzv. axiální relaxaci tablety:

$$ER_a = \frac{h_0 - h_{max}}{h_{max}} \cdot 100 \quad [3]$$

kde ER_a je axiální elastické zotavení, h_0 výška tablety po odlehčení a h_{max} je výška při max. stlačení²².

Případně je tímto testem možné sledovat i objemovou relaxaci po vyjmutí tablety z matrice:

$$ER_v = \frac{d_0^2 \cdot h_0 - d_{max}^2 \cdot h_{max}}{d_{max}^2 \cdot h_{max}} \cdot 100 \quad [4]$$

kde ER_v je objemové elastické zotavení, d_0 je průměr po vyjmutí z matrice a relaxaci, h_0 je výška tablety po vyjmutí z matrice a relaxaci, d_{max} je průměr při max. stlačení a h_{max} je výška při max. stlačení²³.

Jedná se o relativně snadné a rychlé metody pro hodnocení lisovaných látek (nejen farmaceutických). Výsledky těchto testů je možné použít např. pro predikci víčkování nebo laminace tablet během výrobního procesu.

4. Rovnice lisování

Rovnice lisování nacházejí využití především při hodnocení kompresní fáze lisovacího procesu. Konkrétní lisovací rovnice budou popsány v následujících kapitolách.

Základním procesem pro výrobu tablet je tvarování materiálů využitím vysokého tlaku – lisováním.

Snaha o popsání chování lisovaného materiálu vedla k vývoji lisovacích rovnic. Jednotlivé lisovací rovnice se liší použitými proměnnými. Sledovanými veličinami může být výška lisovaného materiálu, objem, hustota případně jeho pórovitost. Dále se rovnice lisování liší způsobem matematického popisu dané závislosti²⁴. Starší

rovnice tuto závislost linearizují za použití lineárních nebo hyperbolických funkcí²⁵. Novější rovnice počítají s nelineárními průběhy²⁶. Dále se lisovací rovnice liší způsobem dělení lisovacího procesu. Některé ho dělí do na sebe navazujících dějů. Jiné počítají se souběžným průběhem několika procesů^{27,28}. Hodnot parametrů rovnic lisování je možné použít pro popis a porovnání lisovaných látek, vlivu složení tabletoviny nebo k hodnocení průběhu lisovacího procesu^{29,30}.

1. Walkerova rovnice

Jedná se o jednu z prvních rovnic lisování, která popisuje závislost objemu lisovaného materiálu na lisovacím tlaku³¹. Má tento tvar:

$$V = -s_1 \cdot \ln p + i_1 \quad [5]$$

kde V je objem lisovaného materiálu, p lisovací tlak, s_1 a i_1 jsou konstanty rovnice. Parametr s_1 charakterizuje lisovatelnost materiálu a sám autor ho používal pro popis lisování trhavin^{32,33}. V současnosti se používá například v potravinářství pro hodnocení lisovatelnosti potravin³⁴.

2. Kawakitova rovnice

Tato rovnice lisování byla vyvinuta pro hodnocení lisování kovů. Rovnice popisuje vztah mezi objemem a lisovacím tlakem^{35,36}.

$$\frac{V_0 - V}{V_0} = \frac{v_1 \cdot w_1 \cdot p}{1 + w_1 \cdot p} \quad [6]$$

kde V_0 je objem materiálu před působením tlaku a V je objem při aktuálním tlaku p . v_1 a w_1 jsou parametry rovnice.

Parametr v_1 popisuje maximální objemová redukce materiálu při nekonečně vysokém

lisovacím tlaku. Reciproká hodnota druhého parametru $\left(\frac{1}{w_1}\right)$ pak popisuje tlak

potřebný pro poloviční objemovou redukci a dá se tedy použít pro popis plasticity materiálu³⁷.

3. Heckelova rovnice

Tato rovnice lisování sleduje závislost hustoty materiálu na lisovacím tlaku²⁷.

Heckelova rovnice má následující tvar:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = s \cdot p + i \quad [7]$$

kde D je hustota lisovaného materiálu, s směrnice lineární části, p je lisovací tlak a i konstanta rovnice²⁷.

Původně byla vyvinuta pro hodnocení lisování kovů a poté se začala používat i pro popis lisování u keramických, farmaceutických a dalších materiálů. V současné době patří k nejpoužívanějším rovnicím lisování^{38,39}.

4. Cooper-Eatonova rovnice

Cooper-Eatonův model je čtyřparametrická exponenciální rovnice vyvinutá pro hodnocení keramických materiálů. Na rozdíl od dříve zmíněných rovnic dělí lisovací proces na dvě současně probíhající fáze. První fáze popisuje přeskupování částic a druhá fáze popisuje plastickou deformaci. Rovnice má následující tvar:

$$\frac{V_0 - V}{V_0 - V_\infty} = c_1 \cdot e^{\frac{-c_2}{p}} + c_3 \cdot e^{\frac{-c_4}{p}} \quad [8]$$

kde V_0 je objem lisovaného materiálu při nulovém lisovacím tlaku, V je objem při použitém lisovacím tlaku p , V_∞ je objem při nekonečně vysokém tlaku. c_1 a c_3 jsou konstantami rovnice. Parametry c_1 a c_3 souvisí s teoretickým maximálním zhuštěním, kterého může být dosaženo vyplňováním mezer o stejné velikosti, jakou mají částice (c_1) a vyplňováním mezer menších než velikost částic (c_3)²⁸.

Výhodou Cooper-Eatonovy rovnice je obvykle přesný popis lisování při použití nižších tlaků. Nevýhodou je problematické určení hodnot konstant c_1 a c_3 . Toto je silně závislé na použitém rozpětí lisovacích tlaků.

5. Řehulova rovnice

Tato rovnice byla původně navržena doc. RNDr. Milanem Řehulou, CSc. pro hodnocení farmaceutických látek. Při jejím návrhu se vycházelo z rovnice podle Cooper-Eatona. Tato byla rozšířena o další člen do následujícího tvaru ⁴⁰:

$$\frac{V}{V_0} = A_{20} \cdot e^{\frac{-1}{t_{20}} p} + A_{21} \cdot e^{\frac{-1}{t_{21}} p} + A_{22} \cdot e^{\frac{-1}{t_{22}} p} + y_0 \quad [9]$$

kde V je objem materiálu, p lisovací tlak, V_0 objem materiálu před lisováním, A_{20} teoretická maximální objemová redukce způsobená přeskupováním částic, A_{21} teoretická maximální objemová redukce způsobená elastickými deformacemi částic, A_{22} teoretická maximální objemová redukce způsobená plastickými deformacemi částic, $\frac{-1}{t_i}$ směrnice příslušných dějů, resp. t_i je parametr popisující rychlost příslušných dějů lisovacích procesů a y_0 je teoretická maximální objemová redukce při nekonečně vysokém tlaku.

Tyto základní parametry jsou pak použity pro výpočet dalších parametrů. Jejich odvození je stejné jako u starší interpretace rovnice podle Řehuly a Rysla. Tzv. „půltlaky“ jednotlivých dějů p_{Hi} udávají lisovací tlaky, při kterých dojde k poloviční objemové redukci lisovaného materiálu způsobené příslušným dějem. Počítají se podle následujícího vzorce:

$$p_{Hi} = t_i \cdot \ln 2$$

[10]

kde p_{Hi} je pŮltlak, t_i je parametr popisující rychlost příslušného děje lisovacího procesu.

Dále je možné počítat energetické náročnosti jednotlivých dějů podle rovnice:

$$E_i = V_0 \cdot a_i \cdot t_i \quad [11]$$

kde E_i je energie fáze lisovacího procesu, V_0 objem materiálu před lisováním, a_i relativní teoretická maximální objemová redukce a t_i rychlostní parametr.

Výhodou této rovnice v porovnání s ostatními rovnicemi lisování je, že není potřeba zjišťovat pravou hustotu materiálů.

5. Další matematické modely

Mezi další matematické modely se řadí komplexní a propracovanější matematické funkce a další simulační a 3D modelovací techniky. Tyto metody mohou teoreticky popsat lisovací proces detailněji. Jejich nevýhodou je však nelehká interpretace parametrů, kterých bývá obvykle mnoho.

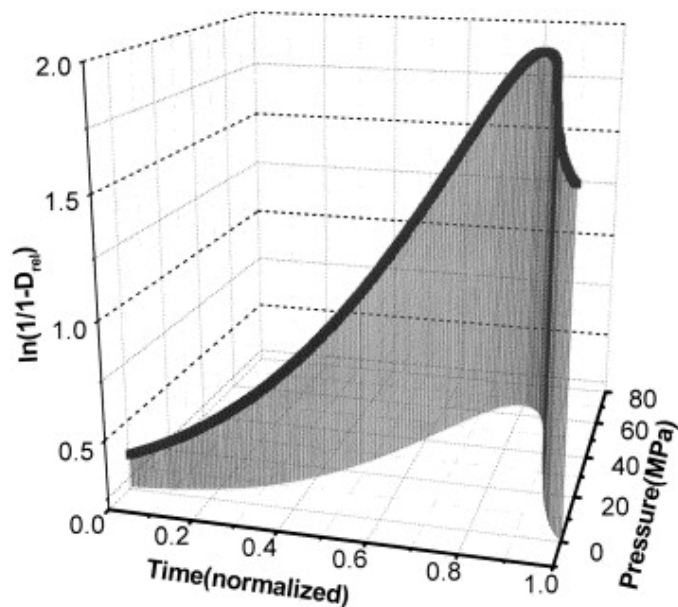
1. Picker-Fryer model

Model lisování vyvinutý Katharinou Picker-Fryer sleduje změnu porozita podobně jako Heckelova rovnice lisování. Sleduje ale celý lisovací proces (kompresní i dekompresní fázi) za pomoci. Rovnice tohoto modelu je následující⁴¹:

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = ((t - t_{max}) \cdot (d + \omega \cdot p_{max} - p)) + (e \cdot p) + (f + d \cdot t_{max}) - \omega \quad [12]$$

kde D je hustota, t čas, t_{max} maximální čas, p aktuální tlak, p_{max} maximální dosažený tlak, d , ω , e a f jsou parametry.

Ukázka záznamu hodnocení lisovacího procesu metodou je uvedena na obrázku 5.2.



Obrázek 5.2 - Příklad záznamu při hodnocení Picker-Fryerovou metodou⁴¹

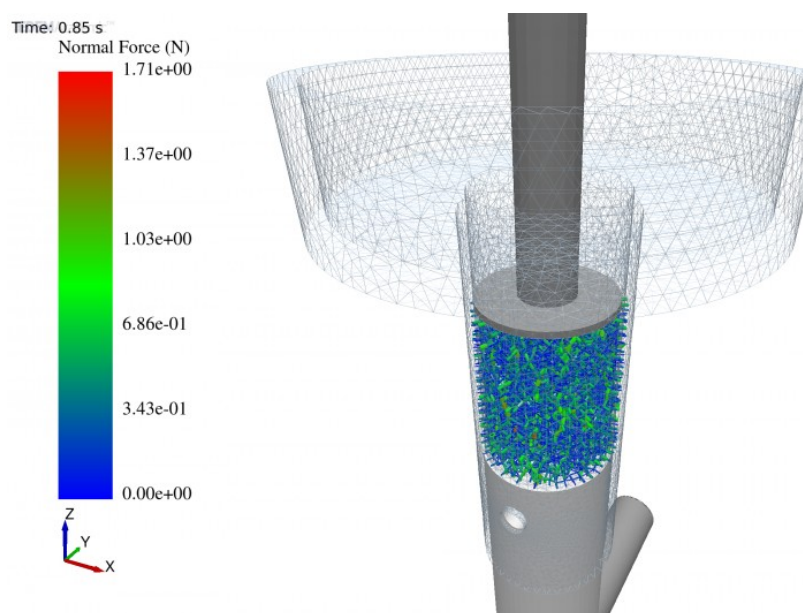
Výhodou tohoto modelu je komplexní a detailní popis lisování ve všech fázích. Pomocí svých parametrů popisuje závislost změny hustoty materiálu na době lisování i lisovacím tlaku. Parametry d a e například indikují tlakově a časově závislou plasticitu materiálu. Ostatní parametry popisují míru materiálového tření a dále tlakově a časově závislou elasticitu materiálu.⁴¹ Tento model byl přímo vyvinut pro hodnocení farmaceutických materiálů, ale vzhledem k obtížnosti interpretace jeho parametrů není příliš rozšířená.^{42,43,44} Na základě tohoto modelu jsme ve spolupráci s panem Ing. Karlem Kupkou, PhD. et PhD. z firmy Trilobyte navrhli náš nový a zjednodušený matematický model, který je popsán v experimentální části práce.

2. 3D simulace a 3D modelování

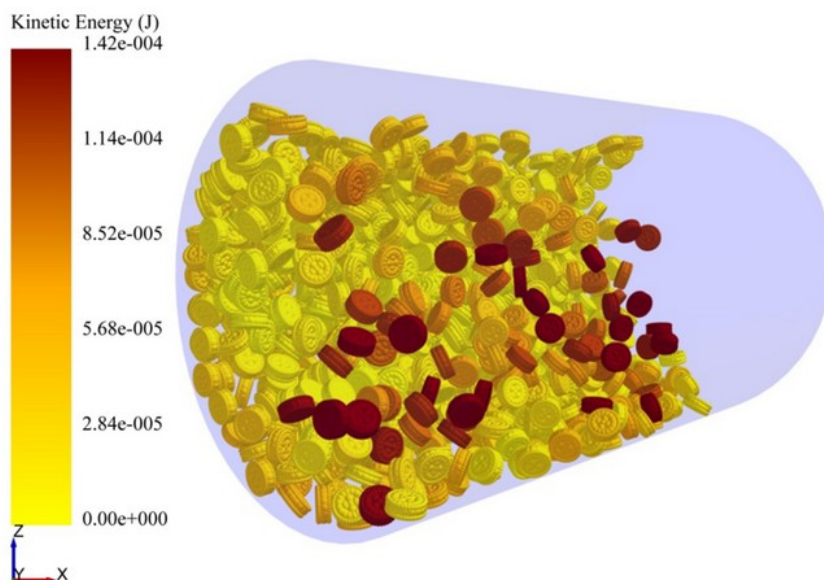
Další možností, jak popisovat a charakterizovat lisovací proces, je využití simulačních metod. Jedná se o teoretickou in-silico metodu pro hodnocení rozličných farmaceuticko-technologických výrobních kroků. Jednotlivé modelovací a simulační metody můžeme rozdělit do tří skupin – DEM, FEM a MPFEM, které budou popsány dále.

DEM je zkratka pro **D**iscrete (**D**istinct) **E**lement **M**ethod. Metoda popisuje více jednotlivých částic (běžně i více než milion). Tato metoda je hodná např. pro simulaci mletí, toku prášku, plnění matrice, distribuce částic během tabletování, uvolňování částic účinných látek během disolučního testu, potahování tablet, drcení tablet atd. Částice jsou často definovány jako rigidní bez možnosti deformace, a proto tato metoda není vhodná pro hodnocení vlastního lisování tablet.

Na obrázku 5.3 je ukázka takové simulace pro hodnocení pohybu částic při lisování, který je použitelný pro predikci porozity a vzniku možných defektů v tabletách během lisování (např. víčkování nebo laminace tablet)⁴⁵. Na obrázku 5.4 je simulace hodnocení kinetických parametrů tablet během potahování pro predikci správného nastavení potahovacího zařízení.

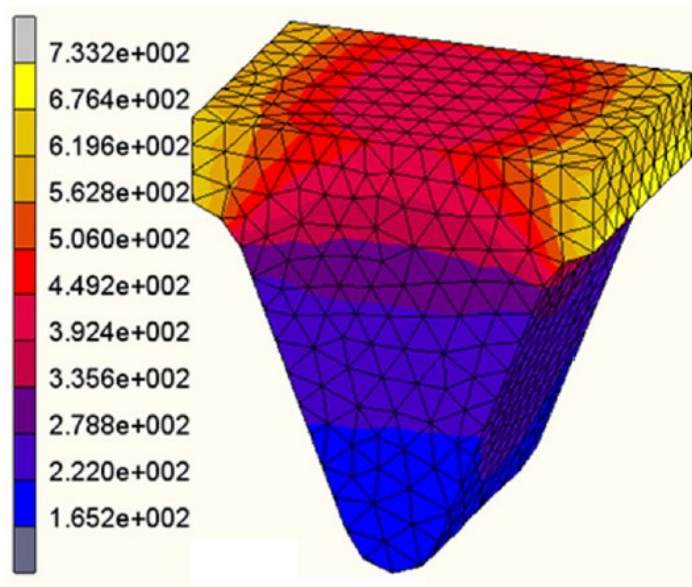


Obrázek 5.3 – Příklad využití DEM metody pro hodnocení procesu lisování. Barevně je dle stupnice zobrazena hodnota lisovací síly v N⁴⁵



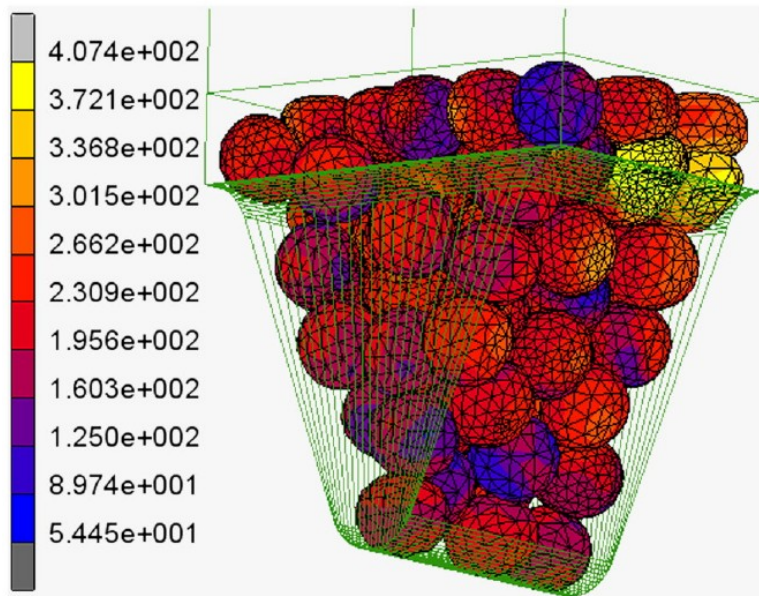
Obrázek 5.4 - Příklad využití DEM metody pro hodnocení potahovacího procesu. Barevně je dle stupnice zobrazena hodnota kinetické energie jednotlivých částic/tablet⁴⁶

Druhá simulační metoda je FEM – **F**inite **E**lement **M**ethod. Hodnocený materiál se vždy popisuje jako jedno těleso. Je použitelná pro hodnocení lisovacího procesu, vlivu geometrie trnů, simulaci tření mezi materiálem a stěnami matrice, změny elasticity, hustoty atd. Výhodou této metody je práce pouze s jedním tělesem, což bývá jednodušší a rychlejší. Na druhou stranu nedokáže pracovat s prostory mezi jednotlivými částicemi. Příklad takové simulace je na obrázku 5.5. Jedná se o simulaci lisování materiálu - a rozložení lisovací síly v jeho objemu. Je to důležité například pro predikci pevnosti výlisku nebo chování lisovacích trnů s písmeny nebo ornamenty⁴⁷.



Obrázek 5.5 - Příklad využití FEM metody pro hodnocení lisovacího procesu. Barevně je dle stupnice zobrazena hodnota lisovací síly v kN⁴⁷

Poslední zmíněnou simulační metodou je MPFEM - **M**ulti **P**article **F**inite **E**lement **M**ethod. Jedná se o kombinaci předchozích dvou metod (DEM a FEM). U této metody se často hodnotí stovky až tisíce jednotlivých částic (analogie DEM). Každé z těchto těles má však vlastní deformovatelnost (analogie FEM). Příklad takové simulace je na obrázku 5.6. Hodnotí se však jak rozložení sil v celém objemu materiálu a zároveň i na jednotlivé částice.



Obrázek 5.6 - Příklad využití FEM metody pro hodnocení lisovacího procesu. Barevně je dle stupnice zobrazena hodnota lisovací síly v kN ^{cit.47}

Tato metoda se může jevit jako optimální. Nicméně má také několik nevýhod. Jedná se stále pouze o simulaci a podobně jako DEM a FEM je velmi závislá na nastavení vlastností jednotlivých částí. Zavedení příliš mnoho vstupních parametrů částic (např. velikost, distribuce velikosti částic, hustota, porozita, povrchové nerovnosti atd.) může tak velmi dramaticky prodloužit dobu simulace i za použití výkonné počítačové techniky. Na druhou stranu jsou tyto simulační metody relativně nové a výkon počítačové techniky se stále zvyšuje. Dá se tedy předpokládat jejich stále častější využívání v budoucnu v souvislosti s rozvíjejícím se trendem „Quality by Design“⁴⁸.

6. Charakteristika použitých pomocných látek

V této práci byla jako modelová plniva použita polymerní mikrokrytalická celuloza, a laktosa. Tyto látky byly vybrány proto, že se při jejich lisování uplatňují různé vazebné mechanismy.

1. Mikrokrytalická celuloza

Mikrokrytalická celuloza (MCC) má ve farmaceutickém průmyslu široké možnosti použití. V koncentracích 20 až 90 % se mikrokrytalická celuloza používá jako plnivo v tabletách, v náplni tvrdých želatinových tobolek a jako pojivo při suché i vlhké granulaci při výrobě tablet. Ve stejných koncentracích se používá jako adsorbent. Přidáním 5 až 20 % mikrokrytalické celulosy k tabletovině je možné snížit její přilnavost na části lisovacího zařízení. Přídavek 5 až 15 % mikrokrytalické celulosy do formulací urychluje rozpad tablet. Je také využívána v potravinářském a kosmetickém průmyslu⁴⁹.

Mikrokrytalická celuloza je čištěná a částečně depolymerizovaná celuloza. Sumární vzorec je $(C_6H_{10}O_5)_n$ kde $n \approx 220$ a molekulová hmotnost přibližně 36 000. Mikrokrytalická celuloza je bílý krystalický prášek bez chuti a zápachu. Vyrábí se v různých formách. Ty se liší velikostí částic, která může být v rozsahu 20 až 180 μm . Sypná hustota se pohybuje v rozmezí 0,35 až 0,48 g/cm^3 , pravá hustota 1,42 až 1,67 g/cm^3 . Formy mikrokrytalické celulosy se mohou lišit i obsahem vlhkosti, která může být v rozmezí od 1,5 až 5 %. Velikost částic, obsah vlhkosti a pórovitost ovlivňuje důležité farmaceuticko-technologické vlastnosti jako např. lisovatelnost a sypnost.⁵⁰

Tabulka č. 5.1 shrnuje vlastnosti jednotlivých typů mikrokrystalické celulosy firmy FMC Biopolymer vyráběné pod značkou Avicel.⁵¹

Název produktu	Velikost částic	Sypná hustota	Obsah vlhkosti
	[μm]	[g/cm^3]	[%]
Avicel PH-101	50	0,26 - 0,31	3,0 - 5,0
Avicel PH-102	100	0,28 - 0,33	3,0 - 5,0
Avicel HFE-102	100	0,28 - 0,33	< 5,0
Avicel PH-105	20	0,20 - 0,30	< 5,0
Avicel PH-200	180	0,29 - 0,36	2,0 - 5,0
Avicel PH-112	100	0,28 - 0,34	< 1,5

Tabulka 5.1: Vlastnosti základních typů MCC

Mikrokrystalická celulosa je těžce rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a ve většině organických rozpouštědel. Je velmi stabilní, ale hygroskopická, a proto by se měla skladovat v dobře uzavřených nádobách chráněná před vzdušnou vlhkostí.

Vyrábí se hydrolýzou čištěné α -celulosy z vláknitých částí rostlin minerálními kyselinami. Částečně depolymerizovaný produkt je pak čištěn, filtrován a sprejově sušen. Tím vznikají pórovité částice se širokou distribucí velikosti částic. Částice se pak síťují na potřebné velikostní frakce^{52,53}. Na obrázku č. 5.7. je snímek z rastrovacího elektronového mikroskopu použité mikrokrystalické celulosy.



Obrázek 5.7: SEM snímek mikrokrystalické celulosy Avicel PH-200 cit. 57

2. Laktosa

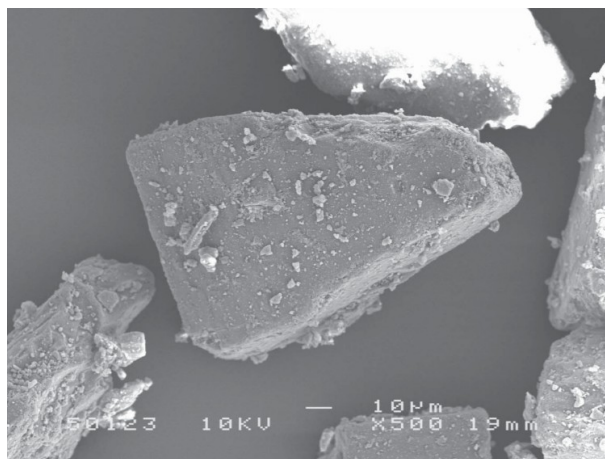
Laktosa (LAC) je ve farmaceutickém průmyslu využívána jako plnivo a pojivo při výrobě tablet, v náplni tobolek, při výrobě lyofilizovaných přípravků a při výrobě inhalačních přípravků. Je vyráběna v různých formách, s rozdílnou distribucí velikosti částic, tokovými vlastnostmi, lisovatelností, obsahem vlhkosti atd.

Laktosa je disacharid složený z galaktosové a glukosové jednotky, které jsou spojeny β -1 \rightarrow 4 glykosidickou vazbou. Může existovat ve dvou formách a to ve formě α -laktosy nebo β -laktosy. Podle výrobních podmínek se vyrábí α -laktosa jako anhydrát nebo monohdrát, anhydrát β -laktosy, případně směs α a β -laktosy, která může být amorfni. Sumární vzorec je $C_{12}H_{22}O_{11}$ a molekulová hmotnost 342,30, resp. $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ a molekulová hmotnost 360,31 pro monohdrát. Chemický název je dle Českého lékopisu β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosa, nebo β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosa⁵⁴.

Laktosa má vzhled bílého nebo lehce nažloutlého prášku. Je bez zápachu a má lehce nasládlou chuť. α -laktosa má asi 20% a β -laktosa asi 40% sladivost v porovnání se sacharosou. Její sytná hustota je 0,43 až 0,81 g/cm³, setřesná hustota 0,54 až 1,02 g/cm³ a pravá hustota 1,545 až 1,589 g/cm³. Teplota tání anhydrátu α -laktosy je 223 °C, anhydrátu β -laktosy 252 °C a monohdrátu α -laktosy 201 až 202 °C. U anhydrátů se udává méně než 1 % vlhkosti, u monohdrátů až 5,5 %. Laktosy ve formě anhydrátů jsou hygroskopické, a proto je potřeba je uchovávat v dobře uzavřených nádobách. Laktosa je prakticky nerozpustná v chloroformu, etanolu a éteru. Snadno, ale pomalu rozpustná je ve vodě.⁵⁵

Laktosa je přírodní disacharid obsažený v mléce většiny savců. Vyrábí se ze syrovátky kravského mléka. Kravské mléko obsahuje 4,4 až 5,2 % laktosy. Laktosa představuje 38 % sušiny. α -laktosa monohdrát se získává krystalizací z přesycených roztoků při teplotě pod 93 °C. V závislosti na krystalizačních a srážecích podmínkách se získávají krystaly různých tvarů. Laktosa pro přímé lisování se vyrábí sprejovým sušením suspenze krystalické α -laktosy v jejím vodném roztoku. Výsledný produkt má sférické částice a může obsahovat více než 80 % krystalické a méně než 20 % amorfni formy. Anhydrát α a β -laktosy se připravuje sušením roztoků při teplotách vyšších než 93 °C. Sušený produkt se poté drtí a prosévá na požadované velikostní frakce. Amorfni laktosu je možné připravit například lyofilizací, při které se z roztoku laktosy odstraní voda a molekuly laktosy tak nemají možnost se uspořádat do krystalické mřížky.⁵⁶

Na obrázku č. 5.8. je SEM snímek použité laktosy.



Obrázek 5.8: SEM snímek laktosy Lactopress Fine Crystals^{cit. 58}

6. Experimentální část

1. Použité suroviny

- Laktosa – Lactochem Fine Crystals

Výrobce: DMV – Fronterra Excipients GmbH & Co. Kg., Německo

Šarže: 585418

- Mikrokrystalická celulóza – Avicel PH-200

Výrobce: FMC Europe N.V., Belgie

Šarže: M921C

2. Použité přístroje a zařízení

- Navažovací váhy Kern 440-45N; KERN & SOHN GmbH, Německo

Tyto váhy byly využity pro vážení plniv pro přípravu lisovacích směsí.

- Pohonná jednotka Erweka AR 401; Erweka GmbH, Německo

- Mísící krychle Erweka KB 15S; Erweka GmbH, Německo

Tato dvě zařízení byla využita pro přípravu směsi plniv.

- Analytické váhy HR-120; A&D Company, Japonsko

Tyto váhy byly použity pro přesné navažování jednotlivých dávek lisovaných materiálů a směsí.

- Lisovací přípravek Adamus HT; Machine Factory Group, Polsko

Tento lisovací přípravek se skládá z vnějšího pláště, matrice o průměru 13 mm, horního a dolního trnu a zajišťovací části, která udržuje spodní lisovací trn v matrici. Byl využit při lisování tablet.

- Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50; Zwick GmbH, Německo

Jedná se o univerzální zařízení pro testování materiálů v tahu a tlaku. Bylo využito pro lisování tablet, a poté pro drcení tablet při hodnocení kinetiky drcení.

3. Použitý software

Pro práci byl využit následující software:

- TestXpert v9.01

Ovládací software trhacího lisu, který poskytl základní informace o průběhu lisovacího procesu.

- QCExpert v 3.1 s programovacím rozhraním DARWin

Matematický a statistický software, který pomohl zpracovat výsledky lisovacího procesu. Rovněž sloužil pro statistické hodnocení výsledků – test ANOVA ($\alpha = 0,05$). Dále byl využit pro korelační analýzu parametrů jednotlivých testů.

4. Příprava tabletovin

Modelovými plnivy byly mikrokrytalická celuloza Avicel PH-200 a laktosa Lactochem Fine Crystals. Dále byla připravena jejich směs v poměru 1:1. Tato směs

byla mísená 5 minut při 17 ot. /min. v mísící krychli Erweka KB 15S s použitím pohonné jednotky Erweka AR 401 s redukční převodovkou.

5. Příprava tablet

Tablety byly připravovány pouze jednou, ale hodnoceny třemi způsoby. Hodnocení proběhlo klasickou metodou stresové relaxace, metodou síla-dráha a poté nově navrženou funkcí. Z každého plniva a následně i směsi plniv bylo vylisováno 20 ks tablet. Lisované tablety byly bez fazet a půlící rýhy. Lisování probíhalo tak, že se navážený materiál ($500 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg}$) umístil do lisovacího přípravku Adamus HT s matricí a lisovacími trny o průměru 13 mm. Poté se do matrice opatrně zasunul horní lisovací trn a po lehkém sklepnutí se lisovací přípravek umístil mezi čelisti trhacího lisu Zwick/Roell T1 FRO 50 s 50kN siloměrnou hlavou a spustil se lisovací proces s následujícím nastavením trhacího lisu (výpis z nastavení ovládacího programu):

Metoda měření	Diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	na předzatížení
Zatížení zkušebního cyklu	Standardní síla 10 000 N
Odlehčení zkušebního cyklu	Standardní 2 N
Rychlost cyklu	Dráha příčnicku 0,5 mm/s
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Kruhová tyč
Průměr	13 mm
Zkoušená délka vzorku	13 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min

Po ukončení lisovacího procesu byl lisovací přípravek vyjmut z trhacího lisu, odjistila a vyjmula se zajišťovací část lisovacího přípravku. Poté se vyjmul dolní trn a tlakem na horní trn se vytlačila vylisovaná tableta. Tablety připravené touto metodou se už dále nehodnotily. Pro lisování další tablety bylo potřeba matrici vyčistit, zasunout dolní lisovací trn a zajistit ho zajišťovací částí lisovacího přípravku. Data získaná z průběhu lisování ve formě „TRA“ souborů byla následně zpracovávána ručně nebo za použití dále uvedených skriptů.

6. Hodnocení lisování metodou stresové relaxace

Metoda stresové relaxace byla hodnocena následující rovnicí:

$$F = A_1 \cdot e^{-\frac{t}{t_1}} + A_2 \cdot e^{-\frac{t}{t_2}} + A_3 \cdot e^{-\frac{t}{t_3}} + A_0 \quad [1]$$

kde F je lisovací síla, A_1 až A_3 jsou parametry elasticity, A_0 je lisovací síla působící v materiálu zůstane po dané prodlevě, parametry t_1 až t_3 jsou relaxační konstanty popisující „rychlost“ děje.

Pro urychlení práce se získanými daty byl napsán níže uvedený skript pro matematický a statistický software QCExpert v 3.1, resp. pro jeho programovací rozhraní DARWin. Tento skript má za úkol v definovaném adresáři otevřít soubor TRA připravený lisovacím zařízením. Z tohoto souboru vyextrahovat data potřebná pro hodnocení stresové relaxace. Tato data proložit výše uvedenou funkcí a nakonec připravit tabulku s výsledky.

```
deletevars()
path="C:\...\\"
ff=filefind(path,"*")

graphsheat(name="Stresová relaxace",cols=5,erase=1)
for(ifil=1:20)
{
file="i"+ifil+".txt"
import(data,path+file,decimalsepar=",")
data[,3]=data[,3]-min(data[,3])
data[,2]=data[,2]-min(data[,2])
data=data[-(1:5),]
n=nrows(data)
time=data[,3]
displ=data[,2]
force=data[,1]
fmax=eq(force,max(force))
ind1=(1:n)[[fmax]]
fmax2=lt(diff(force),-0.1)
ind2=(1:n)[[fmax2]]
```

```

ind2=min(ind2)-30
i1=1:(ind1-5)
i2=(ind1+5):ind2
time1=time[i1]
time2=time[i2]
time20=time[i2]-min(time[i2])
time0=data[1:ind2,3]
displ0=data[1:ind2,2]
force0=data[1:ind2,1]
force1=force[i1]
force2=force[i2]
displ1=displ[i1]
SR=bind(time20,force2)
fun="nlregobj"
Mo3="p[1]*exp(-x/p[2])+p[3]*exp(-x/p[4])+p[5]*exp(-x/p[6])+p[7]"
p=vec (0.26,0.32,0.18,4.12,0.15,60.00,4.53)
xg=bind(time20,force2)
yg=model(xg,p,Mo3)
z=bind(time20,force2)
a=optimize(p,fun,Z,Mo3,messages=1,maxiter=10,speed=0)
p=A$X
xg=bind(time20,force2)
yg=model(xg,p,Mo3)
xg=bind(time20,force2)
yg=model(xg,p,Mo3)
plot(time20,force2,main="Stresová relaxace"+" (+file+)")
plotadd(time20,yg[,1],type="line",color=3,width=1,main=file)
pars3=bindv(pars3,transp(vec(file,p)))
print(pars3)
}
print(pars1)
hlavicka=transp(vec ("soubor","A1","t1","A2","t2","A3","t3","A0"))
vysledky=bindv(hlavicka,pars3)

```

Nakonec byly dopočítány hodnoty plasticit podle vzorce:

$$P_i = A_i \cdot t_i \quad [2]$$

kde pro jednotlivé děje je P_i faktorem plasticity, A faktorem elasticity a t_i relaxační konstantou.

7. Hodnocení lisování metodou síla-dráha

Pro zachování integrity dat použitých pro všechna měření nebyly pro získání parametrů záznamu síla-dráha připravovány další tablety, ale použily se data z předchozího lisování.

Data byla získána opět z TRA souborů, které generuje ovládací software lisu. Hodnocení probíhalo tak jak je uvedeno v teoretické části práce (kapitola 5.5.1) nicméně z důvodu chybějící dekompresní křivky nebylo možné přesně spočítat elastickou energii E_3 ani energii plastických deformací E_2 . Bylo možné spočítat pouze energii předlisování E_1 a poté energii lisování E_{lis} (jako teoretický součet energie elastických deformací E_2 a elasticity E_3).

E_{lis} byla počítána jako integrál kompresní křivky záznamu síla-dráha. E_1 poté jako rozdíl absolutní plochy záznamu síla dráha a E_{lis} .

8. Hodnocení lisování nově navrženou funkcí

Nově navržený model pro hodnocení farmaceutických materiálů byl navržen ve spolupráci s ing. Karlem Kupkou, PhD., PhD z firmy TriloByte Statistical Software s.r.o., autorem matematického a statistického softwaru QCExpert v 3.1. Vycházeli jsme z předpokladu, že během lisovacího procesu dochází k elastickým a plastickým deformacím materiálu během kompresní i dekompresní fáze lisovacího procesu. Chtěli jsme tedy navrhnout model, který by hodnotil současně vztah aplikované

lisovací síly na dráze lisovacího trnu i na čase působení této síly. Vycházelo se ze základních diferenciálních rovnic pro hodnocení závislosti lisovací síly (F) na dráze (d) trnu a závislosti lisovací síly na čase (t):

$$\frac{\partial F(d,t)}{\partial d} = a \cdot F(d,t) \quad [13]$$

$$\frac{\partial F(d,t)}{\partial t} = -b \cdot t \cdot F(d,t) \quad [14]$$

Jejichž spojením je po integraci následující rovnice:

$$F(d,t) = c \cdot e^{\left(\frac{-1}{2} \cdot b \cdot t^2 + a \cdot d\right)} \quad [15]$$

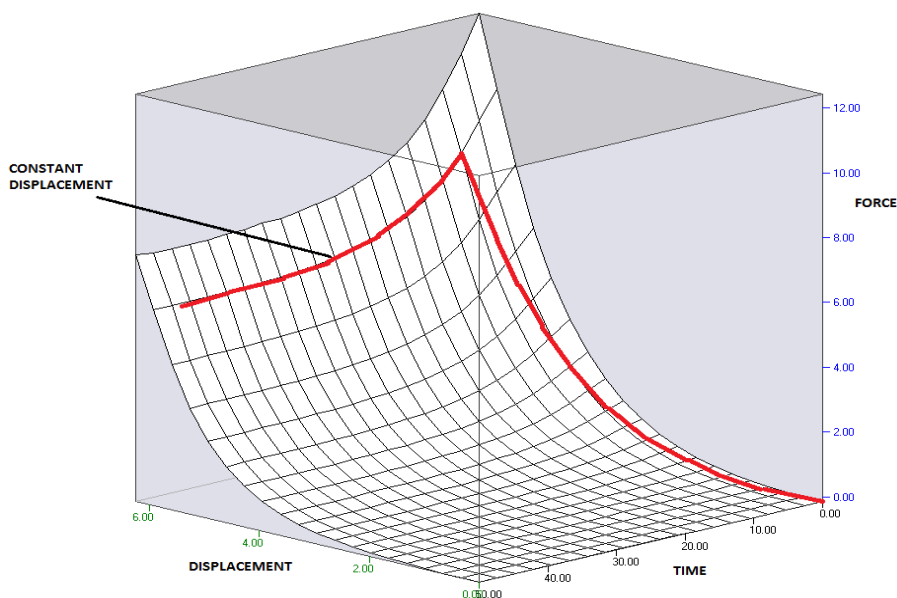
kde F je lisovací síla, d dráha trnu, t čas, a , b a c parametry.

Ta poté byla pro nepříliš dobrou korelaci s originálními daty následovně doplněna o semiempirické parametry do finální podoby:

$$F(d,t) = p_1 \cdot e^{(p_2 \cdot d)} + p_3 \cdot d^4 \cdot e^{\left(\frac{1}{2} \cdot p_4 \cdot t\right)} + p_5 \quad [16]$$

kde F je lisovací síla (kN), d dráha (mm), t je čas (s) a p_i jsou parametry rovnice. Parametry p_1 a p_2 by měly popisovat vzestupnou část křivky, ve které dochází k nárůstu lisovací síly v důsledku pohybu lisovacího trnu (růstu dráhy). Parametr p_2 vyjadřuje rychlost nárůstu síly během pohybu lisovacího trnu (kN/mm). Parametry p_3 a p_4 popisují klesající část grafu, ve které dochází k poklesu lisovací síly v závislosti na čase. V této části grafu se jako u klasického testu stresové relaxace udržuje konstantní vzdálenost mezi lisovacími trny, dráha se tedy nemění. Parametr p_4 popisuje rychlost poklesu síly ve fázi stresové relaxace (kN/s). Nakonec parametr p_5 popisuje posun na ose y (nulová síla) na začátku testu.

Jedná se v podstatě o zjednodušenou analogii modelu podle Picker-Fryerové, který popisuje změnu lisovací síly v závislosti na dráze trnu a čase současně⁴¹. Příklad takového záznamu je uveden na obrázku 6.1.



Obrázek 6.1 Příklad záznamu závislosti lisovací síly na dráze trnu a času

Pro hodnocení průběhu lisování nově navrženou funkcí byl využit program QCExpert v3.1 s programovacím rozhraním DARWin. Pro to bylo potřeba připravit dva skripty. Jeden pro vlastní prokládání zjištěných dat použitou matematickou funkcí (fitting dat, počítání a reportování plochy čtverců) a druhý pro práci s daty a tvorbou grafů (získání dat ze souborů poskytnutých ovládacím softwarem lisu, přípravy dat pro fitting a vytvoření tabulky finálních výsledků).

Skript pro práci s daty:

```
deletevars()
path="C:\\\"
ff=filefind(path,"*")
ini(pars1,pars2,pars3)
graphsheet(name="SSR",cols=5,erase=1)
for(ifel=1:1)
{
file="i"+ifel+".txt"
import(data,path+file,decimalsepar=",")
data[,3]=data[,3]-min(data[,3])
data[,2]=data[,2]-min(data[,2])
data=data[-(1:5),]
n=nrows(data)
time=data[,3]
displ=data[,2]
force=data[,1]
fmax=eq(force,max(force))
ind1=(1:n)[[fmax]]
fmax2=lt(diff(force),-0.1)
ind2=(1:n)[[fmax2]]
ind2=min(ind2)-30
i1=1:(ind1-5)
i2=(ind1+5):ind2
time1=time[i1]
time2=time[i2]
time20=time[i2]-min(time[i2])
time0=data[1:ind2,3]
displ0=data[1:ind2,2]
force0=data[1:ind2,1]
force1=force[i1]
force2=force[i2]
displ1=displ[i1]
fun="nlregobj"
Mo3="p[1]*exp(p[2]*x[,2])+p[3]*x[,2]^4*exp(1/2*p[4]*x[,1])
+p[5]";p=vec(0.05,2.00,0.17,-0.80,-0.07)
```



```

xg=bind(time0,displ0)
yg=model(xg,p,Mo3)
z=bind(time0,displ0,force0)
a=optimize(p,fun,Z,Mo3,messages=1,maxiter=1000,speed=0)
p=A$X
xg=bind(time0,displ0)
yg=model(xg,p,Mo3)
xg=bind(time0,displ0)
yg=model(xg,p,Mo3)
plot(time0,force0)
plotadd(time0,yg,type="line",color=3,width=2,main="Stress-Strain and Relax "+file)
pars3=bindv(pars3,transp(vec(file,p)))
print(pars3)
}
print(pars1)

```

Skript pro vlastní fitting připravených dat novou funkcí:

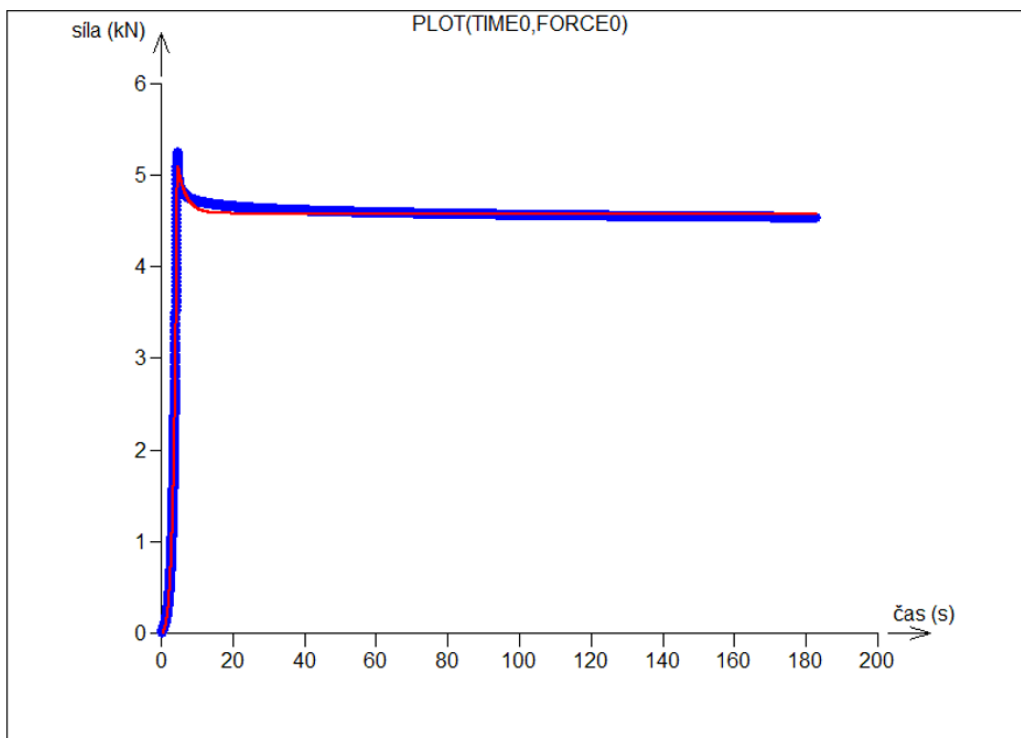
```

function model(x,p,Mo)
{
y=parse(Mo)
return(y)
}
function nregobj(p,z,Mo)
{
m=ncols(z)
x=z[,1:(m-1)]
y=z[,m]
yp=model(x,p,Mo)
ss=sum(sqr(y-yp))
return(ss)
}

```

Tyto dva skripty spolupracují a postupně zpracovávají data uložená softwarem pro ovládání lisu. U každé tablety je provedeno až 1000 iterací po odhadu parametrů. Míra shody změřených a modelem spočítaných dat se hodnotí metodou nejmenšího

čtverce. Pro každou tabletu se nakonec vytvoří níže uvedený graf a tabulku parametrů. V grafu jsou modře uvedeny změřené hodnoty a červeně křivka funkce s vypočítanými parametry.



File	p[1]	p[2]	p[3]	p[4]	p[5]
i1.txt	0,05993	2,03556	0,17269	-0,82515	-0,07133

Obrázek 6.2 Ukázka výstupu napsaného skriptu

7. Výsledky

1. Tabulky

Tabulka 1 - Parametry A_i testu stresové relaxace

Lisovací síla (kN)	Množství MCC (%)	A_1 (kN)		A_2 (kN)		A_3 (kN)		A_0 (kN)	
		σ	S	σ	s	σ	s	σ	s
5	0	0,25	0,01	0,17	0,01	0,15	0,00	4,55	0,02
	50	0,46	0,01	0,33	0,01	0,32	0,01	3,87	0,03
	100	0,62	0,01	0,43	0,01	0,38	0,01	3,49	0,02
10	0	0,35	0,01	0,25	0,01	0,25	0,01	9,46	0,03
	50	0,60	0,02	0,42	0,01	0,47	0,01	8,62	0,05
	100	0,83	0,01	0,57	0,01	0,59	0,02	8,01	0,02
15	0	0,45	0,01	0,33	0,01	0,36	0,02	14,29	0,06
	50	0,66	0,02	0,47	0,01	0,61	0,02	13,55	0,05
	100	0,83	0,02	0,60	0,00	0,70	0,00	13,12	0,04

Tabulka 2 – Parametry t_i testu stresové relaxace

Lisovací síla (kN)	Množství MCC (%)	t_1 (s)		t_2 (s)		t_3 (s)	
		σ	S	σ	s	σ	s
5	0	0,30	0,01	3,94	0,16	62,06	1,84
	50	0,31	0,01	4,03	0,12	62,83	1,25
	100	0,31	0,01	3,75	0,12	59,36	2,01
10	0	0,38	0,01	4,59	0,06	68,22	0,55
	50	0,38	0,01	4,44	0,05	65,43	0,27
	100	0,39	0,01	4,23	0,10	64,44	0,80
15	0	0,44	0,01	5,09	0,18	69,91	0,81
	50	0,45	0,02	5,02	0,27	70,28	2,34
	100	0,46	0,01	4,81	0,04	67,97	0,48

Tabulka 3 – Parametry P_i testu stresové relaxace

Lisovací síla (kN)	Množství MCC (%)	P ₁ (kN.s)		P ₂ (kN.s)		P ₃ (kN.s)	
		ø	S	ø	s	ø	s
5	0	0,08	0,00	0,68	0,04	9,46	0,27
	50	0,14	0,01	1,33	0,06	19,90	0,77
	100	0,19	0,00	1,61	0,06	22,31	1,14
10	0	0,13	0,01	1,13	0,06	16,87	0,62
	50	0,23	0,01	1,88	0,06	30,53	0,79
	100	0,32	0,00	2,42	0,09	37,86	1,53
15	0	0,20	0,01	1,68	0,10	25,11	1,75
	50	0,30	0,01	2,36	0,13	42,89	1,76
	100	0,38	0,01	2,87	0,03	47,55	0,35

Tabulka 4 – Parametry nového modelu

Lisovací síla (kN)	Množství MCC (%)	p ₁ (kN)		p ₂ (mm ⁻¹)		p ₃ (kN)		p ₄ (s ⁻¹)		p ₅ (N)	
		ø	S	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s
5	0	0,283	0,010	1,366	0,028	0,028	0,006	-0,266	0,025	-0,356	0,013
	50	0,038	0,007	1,092	0,002	0,009	0,001	-0,352	0,017	-0,087	0,019
	100	0,004	0,002	1,037	0,021	0,014	0,005	-0,448	0,057	-0,005	0,076
10	0	0,287	0,071	1,429	0,084	0,023	0,008	-0,216	0,083	-0,338	0,077
	50	0,056	0,010	1,096	0,026	0,008	0,003	-0,269	0,098	-0,086	0,020
	100	0,004	0,002	1,086	0,069	0,010	0,004	-0,395	0,053	0,010	0,100
15	0	0,372	0,032	1,293	0,017	0,026	0,002	-0,378	0,022	-0,098	0,003
	50	0,048	0,009	1,082	0,012	0,008	0,001	-0,377	0,008	-0,100	0,002
	100	0,005	0,001	1,050	0,017	0,005	0,003	-0,341	0,050	-0,085	0,004

Tabulka 5 – Parametry záznamu síla-dráha

Lisovací síla (kN)	Množství MCC (%)	E ₁ (J)		E _{lis} (J)	
		ø	s	ø	s
5	0	3,06	0,11	2,43	0,03
	50	6,36	0,32	4,42	0,07
	100	9,44	0,54	6,84	0,08
10	0	7,67	0,36	5,39	0,03
	50	15,34	0,57	8,44	0,05
	100	24,62	1,25	11,84	0,32
15	0	12,60	0,49	8,71	0,05
	50	27,81	1,51	12,72	0,13
	100	41,46	0,92	15,91	0,29

Tabulka 6 – Celková tabulka párových korelací mezi parametry pro všechny lisovací tlaky

Proměnná	A ₁	t ₁	A ₂	t ₂	A ₃	t ₃	A ₀	P ₁	P ₂	P ₃	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	E _{lis}	E ₁
A ₁	1	0,50	1,00	0,19	0,94	0,12	0,32	0,94	0,94	0,90	-0,76	-0,78	-0,72	-0,43	0,73	0,88	0,85
t ₁	0,50	1	0,53	0,92	0,70	0,85	0,96	0,74	0,74	0,77	0,02	-0,10	-0,23	-0,05	0,19	0,82	0,78
A ₂	1,00	0,53	1	0,23	0,96	0,15	0,35	0,95	0,96	0,92	-0,75	-0,77	-0,72	-0,44	0,74	0,90	0,87
t ₂	0,19	0,92	0,23	1	0,44	0,95	0,94	0,46	0,49	0,54	0,26	0,11	-0,04	0,07	0,01	0,57	0,52
A ₃	0,94	0,70	0,96	0,44	1	0,37	0,55	0,98	0,99	0,99	-0,66	-0,70	-0,71	-0,34	0,62	0,96	0,94
t ₃	0,12	0,85	0,15	0,95	0,37	1	0,89	0,39	0,41	0,47	0,30	0,19	-0,02	0,15	-0,10	0,50	0,46
A ₀	0,32	0,96	0,35	0,94	0,55	0,89	1	0,58	0,58	0,63	0,21	0,05	-0,07	0,01	0,07	0,70	0,64
P ₁	0,94	0,74	0,95	0,46	0,98	0,39	0,58	1	0,99	0,98	-0,59	-0,63	-0,64	-0,32	0,59	0,98	0,96
P ₂	0,94	0,74	0,96	0,49	0,99	0,41	0,58	0,99	1	0,99	-0,61	-0,67	-0,67	-0,36	0,64	0,97	0,94
P ₃	0,90	0,77	0,92	0,54	0,99	0,47	0,63	0,98	0,99	1	-0,58	-0,64	-0,67	-0,30	0,57	0,97	0,96
p ₁	-0,76	0,02	-0,75	0,26	-0,66	0,30	0,21	-0,59	-0,61	-0,58	1	0,84	0,84	0,33	-0,64	-0,47	-0,50
p ₂	-0,78	-0,10	-0,77	0,11	-0,70	0,19	0,05	-0,63	-0,67	-0,64	0,84	1	0,75	0,56	-0,77	-0,55	-0,53
p ₃	-0,72	-0,23	-0,72	-0,04	-0,71	-0,02	-0,07	-0,64	-0,67	-0,67	0,84	0,75	1	0,03	-0,50	-0,57	-0,59
p ₄	-0,43	-0,05	-0,44	0,07	-0,34	0,15	0,01	-0,32	-0,36	-0,30	0,33	0,56	0,03	1	-0,68	-0,30	-0,22
p ₅	0,73	0,19	0,74	0,01	0,62	-0,10	0,07	0,59	0,64	0,57	-0,64	-0,77	-0,50	-0,68	1	0,52	0,42
E _{lis}	0,88	0,82	0,90	0,57	0,96	0,50	0,70	0,98	0,97	0,97	-0,47	-0,55	-0,57	-0,30	0,52	1	0,97
E ₁	0,85	0,78	0,87	0,52	0,94	0,46	0,64	0,96	0,94	0,96	-0,50	-0,53	-0,59	-0,22	0,42	0,97	1

Tabulka 7 – Tabulka párových korelací mezi parametry při 5 kN

Proměnná	A ₁	t ₁	A ₂	t ₂	A ₃	t ₃	A ₀	P ₁	P ₂	P ₃	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	E _{lis}	E ₁
A ₁	1	0,08	1,00	-0,40	0,98	-0,43	-0,99	1,00	0,98	0,95	-0,94	-0,95	-0,66	-0,89	0,93	0,99	0,99
t ₁	0,08	1	0,11	0,64	0,14	0,34	-0,11	0,15	0,20	0,19	-0,13	-0,10	-0,14	-0,02	0,08	0,05	0,08
A ₂	1,00	0,11	1	-0,37	0,99	-0,42	-1,00	1,00	0,99	0,97	-0,96	-0,96	-0,69	-0,88	0,94	0,98	0,98
t ₂	-0,40	0,64	-0,37	1	-0,29	0,84	0,35	-0,35	-0,25	-0,19	0,20	0,23	-0,05	0,41	-0,28	-0,48	-0,42
A ₃	0,98	0,14	0,99	-0,29	1	-0,34	-0,99	0,98	0,99	0,99	-0,98	-0,98	-0,77	-0,84	0,95	0,94	0,96
t ₃	-0,43	0,34	-0,42	0,84	-0,34	1	0,40	-0,40	-0,30	-0,23	0,26	0,27	-0,02	0,43	-0,32	-0,51	-0,46
A ₀	-0,99	-0,11	-1,00	0,35	-0,99	0,40	1	-0,99	-0,99	-0,98	0,97	0,97	0,71	0,87	-0,95	-0,97	-0,98
P ₁	1,00	0,15	1,00	-0,35	0,98	-0,40	-0,99	1	0,99	0,96	-0,94	-0,95	-0,66	-0,89	0,93	0,98	0,99
P ₂	0,98	0,20	0,99	-0,25	0,99	-0,30	-0,99	0,99	1	0,99	-0,97	-0,97	-0,73	-0,86	0,94	0,95	0,96
P ₃	0,95	0,19	0,97	-0,19	0,99	-0,23	-0,98	0,96	0,99	1	-0,99	-0,98	-0,80	-0,82	0,94	0,91	0,94
p ₁	-0,94	-0,13	-0,96	0,20	-0,98	0,26	0,97	-0,94	-0,97	-0,99	1	0,99	0,82	0,81	-0,95	-0,89	-0,92
p ₂	-0,95	-0,10	-0,96	0,23	-0,98	0,27	0,97	-0,95	-0,97	-0,98	0,99	1	0,81	0,83	-0,96	-0,90	-0,92
p ₃	-0,66	-0,14	-0,69	-0,05	-0,77	-0,02	0,71	-0,66	-0,73	-0,80	0,82	0,81	1	0,40	-0,66	-0,57	-0,64
p ₄	-0,89	-0,02	-0,88	0,41	-0,84	0,43	0,87	-0,89	-0,86	-0,82	0,81	0,83	0,40	1	-0,91	-0,90	-0,88
p ₅	0,93	0,08	0,94	-0,28	0,95	-0,32	-0,95	0,93	0,94	0,94	-0,95	-0,96	-0,66	-0,91	1	0,90	0,90
E _{lis}	0,99	0,05	0,98	-0,48	0,94	-0,51	-0,97	0,98	0,95	0,91	-0,89	-0,90	-0,57	-0,90	0,90	1	0,99
E ₁	0,99	0,08	0,98	-0,42	0,96	-0,46	-0,98	0,99	0,96	0,94	-0,92	-0,92	-0,64	-0,88	0,90	0,99	1

Tabulka 8 – Tabulka párových korelací mezi parametry při 10 kN

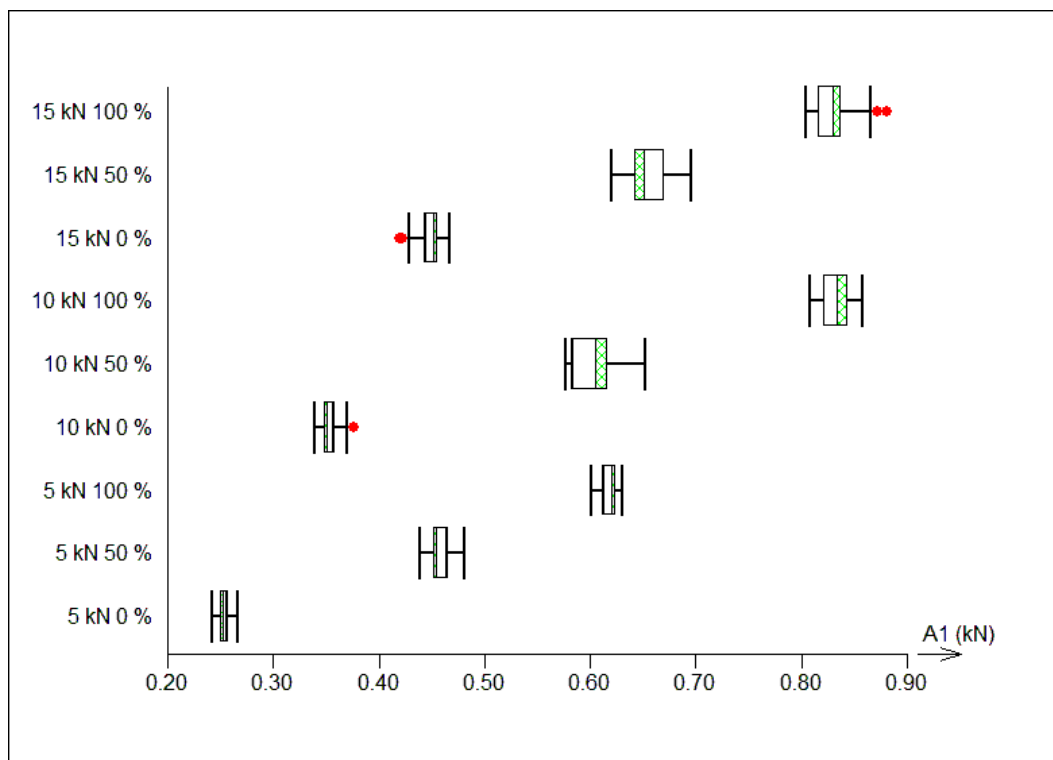
Proměnná	A ₁	t ₁	A ₂	t ₂	A ₃	t ₃	A ₀	P ₁	P ₂	P ₃	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	E _{lis}	E ₁
A ₁	1	0,41	1,00	-0,89	0,98	-0,91	-1,00	1,00	0,99	0,98	-0,90	-0,82	-0,63	-0,66	0,87	0,99	0,99
t ₁	0,41	1	0,45	-0,11	0,42	-0,20	-0,41	0,47	0,47	0,43	-0,31	-0,13	-0,18	-0,31	0,36	0,41	0,48
A ₂	1,00	0,45	1	-0,87	0,99	-0,91	-1,00	1,00	1,00	0,99	-0,91	-0,82	-0,65	-0,66	0,88	0,99	0,99
t ₂	-0,89	-0,11	-0,87	1	-0,83	0,88	0,87	-0,87	-0,83	-0,82	0,75	0,72	0,48	0,62	-0,72	-0,91	-0,87
A ₃	0,98	0,42	0,99	-0,83	1	-0,91	-0,99	0,98	1,00	1,00	-0,93	-0,86	-0,69	-0,63	0,89	0,97	0,97
t ₃	-0,91	-0,20	-0,91	0,88	-0,91	1	0,93	-0,89	-0,90	-0,90	0,92	0,86	0,70	0,55	-0,84	-0,91	-0,87
A ₀	-1,00	-0,41	-1,00	0,87	-0,99	0,93	1	-0,99	-0,99	-0,99	0,92	0,85	0,66	0,65	-0,88	-0,99	-0,98
P ₁	1,00	0,47	1,00	-0,87	0,98	-0,89	-0,99	1	0,99	0,98	-0,89	-0,80	-0,62	-0,67	0,86	0,99	0,99
P ₂	0,99	0,47	1,00	-0,83	1,00	-0,90	-0,99	0,99	1	1,00	-0,92	-0,83	-0,67	-0,64	0,88	0,97	0,98
P ₃	0,98	0,43	0,99	-0,82	1,00	-0,90	-0,99	0,98	1,00	1	-0,93	-0,86	-0,69	-0,62	0,89	0,96	0,97
p ₁	-0,90	-0,31	-0,91	0,75	-0,93	0,92	0,92	-0,89	-0,92	-0,93	1	0,78	0,80	0,46	-0,85	-0,88	-0,87
p ₂	-0,82	-0,13	-0,82	0,72	-0,86	0,86	0,85	-0,80	-0,83	-0,86	0,78	1	0,67	0,54	-0,77	-0,81	-0,77
p ₃	-0,63	-0,18	-0,65	0,48	-0,69	0,70	0,66	-0,62	-0,67	-0,69	0,80	0,67	1	-0,05	-0,57	-0,60	-0,61
p ₄	-0,66	-0,31	-0,66	0,62	-0,63	0,55	0,65	-0,67	-0,64	-0,62	0,46	0,54	-0,05	1	-0,62	-0,67	-0,67
p ₅	0,87	0,36	0,88	-0,72	0,89	-0,84	-0,88	0,86	0,88	0,89	-0,85	-0,77	-0,57	-0,62	1	0,86	0,84
E _{lis}	0,99	0,41	0,99	-0,91	0,97	-0,91	-0,99	0,99	0,97	0,96	-0,88	-0,81	-0,60	-0,67	0,86	1	0,99
E ₁	0,99	0,48	0,99	-0,87	0,97	-0,87	-0,98	0,99	0,98	0,97	-0,87	-0,77	-0,61	-0,67	0,84	0,99	1

Tabulka 9 – Tabulka párových korelací mezi parametry při 15 kN

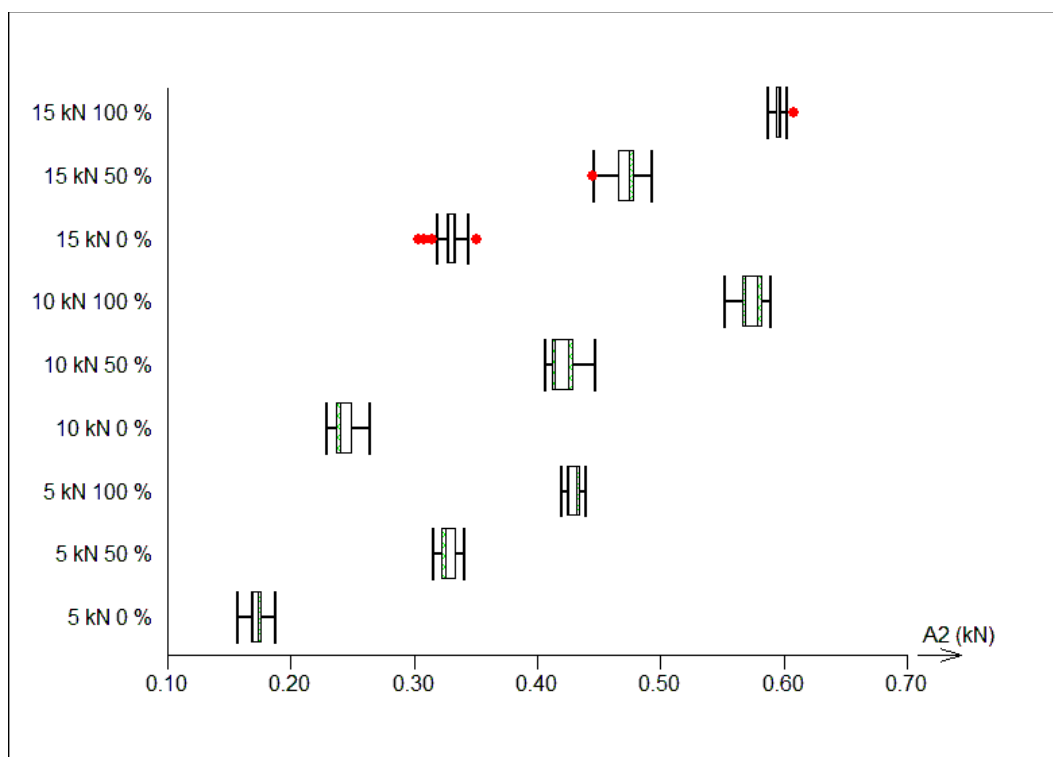
Proměnná	A ₁	t ₁	A ₂	t ₂	A ₃	t ₃	A ₀	P ₁	P ₂	P ₃	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	E _{lis}	E ₁
A ₁	1	0,61	0,99	-0,49	0,97	-0,41	-0,99	0,99	0,98	0,95	-0,92	-0,92	-0,92	0,41	0,66	0,99	0,99
t ₁	0,61	1	0,61	0,25	0,57	0,11	-0,61	0,68	0,71	0,60	-0,53	-0,53	-0,51	0,26	0,45	0,61	0,61
A ₂	0,99	0,61	1	-0,51	0,97	-0,43	-0,99	0,99	0,98	0,95	-0,92	-0,92	-0,91	0,41	0,67	0,99	0,99
t ₂	-0,49	0,25	-0,51	1	-0,46	0,83	0,47	-0,43	-0,35	-0,36	0,41	0,40	0,42	-0,33	-0,49	-0,50	-0,51
A ₃	0,97	0,57	0,97	-0,46	1	-0,34	-0,99	0,96	0,97	0,99	-0,98	-0,98	-0,96	0,34	0,51	0,97	0,96
t ₃	-0,41	0,11	-0,43	0,83	-0,34	1	0,37	-0,37	-0,29	-0,24	0,26	0,26	0,28	-0,31	-0,55	-0,42	-0,43
A ₀	-0,99	-0,61	-0,99	0,47	-0,99	0,37	1	-0,99	-0,98	-0,98	0,95	0,95	0,95	-0,39	-0,60	-0,99	-0,98
P ₁	0,99	0,68	0,99	-0,43	0,96	-0,37	-0,99	1	0,99	0,95	-0,91	-0,91	-0,91	0,41	0,67	0,99	0,98
P ₂	0,98	0,71	0,98	-0,35	0,97	-0,29	-0,98	0,99	1	0,97	-0,92	-0,92	-0,91	0,37	0,62	0,98	0,97
P ₃	0,95	0,60	0,95	-0,36	0,99	-0,24	-0,98	0,95	0,97	1	-0,98	-0,98	-0,96	0,31	0,46	0,95	0,94
p ₁	-0,92	-0,53	-0,92	0,41	-0,98	0,26	0,95	-0,91	-0,92	-0,98	1	0,99	0,98	-0,31	-0,40	-0,93	-0,92
p ₂	-0,92	-0,53	-0,92	0,40	-0,98	0,26	0,95	-0,91	-0,92	-0,98	0,99	1	0,97	-0,30	-0,38	-0,93	-0,92
p ₃	-0,92	-0,51	-0,91	0,42	-0,96	0,28	0,95	-0,91	-0,91	-0,96	0,98	0,97	1	-0,41	-0,42	-0,92	-0,91
p ₄	0,41	0,26	0,41	-0,33	0,34	-0,31	-0,39	0,41	0,37	0,31	-0,31	-0,30	-0,41	1	0,52	0,41	0,41
p ₅	0,66	0,45	0,67	-0,49	0,51	-0,55	-0,60	0,67	0,62	0,46	-0,40	-0,38	-0,42	0,52	1	0,66	0,68
E _{lis}	0,99	0,61	0,99	-0,50	0,97	-0,42	-0,99	0,99	0,98	0,95	-0,93	-0,93	-0,92	0,41	0,66	1	0,99
E ₁	0,99	0,61	0,99	-0,51	0,96	-0,43	-0,98	0,98	0,97	0,94	-0,92	-0,92	-0,91	0,41	0,68	0,99	1

2. Grafy

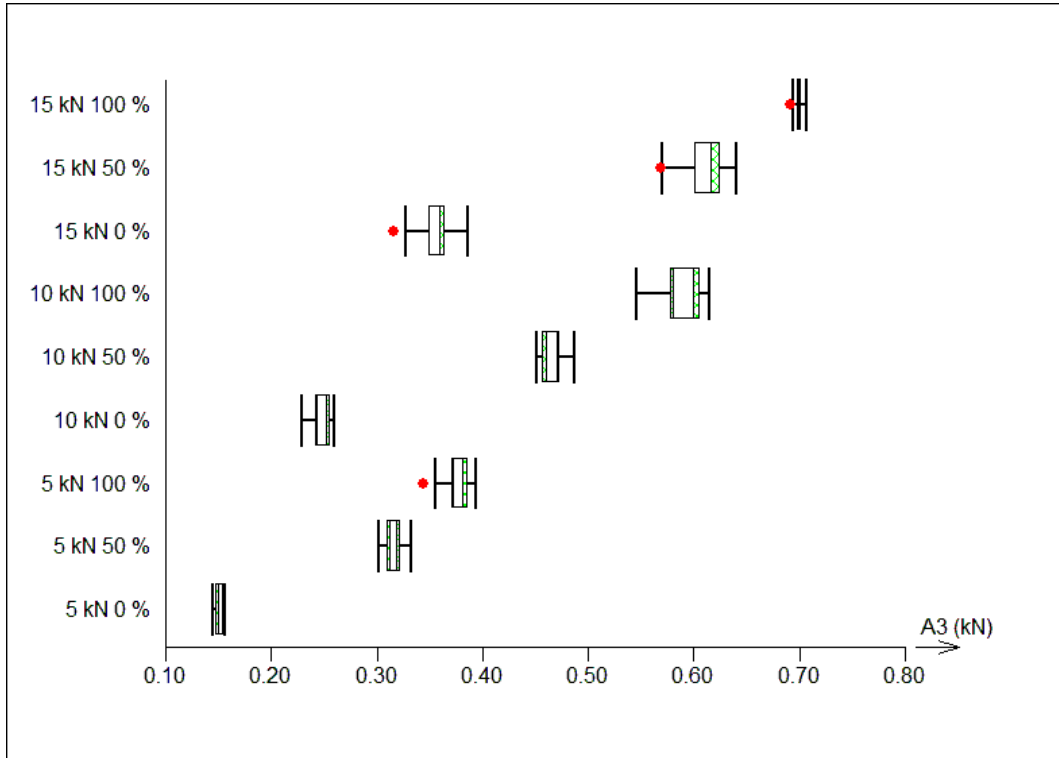
Graf 1 – Hodnoty parametru A1 testu stresové relaxace



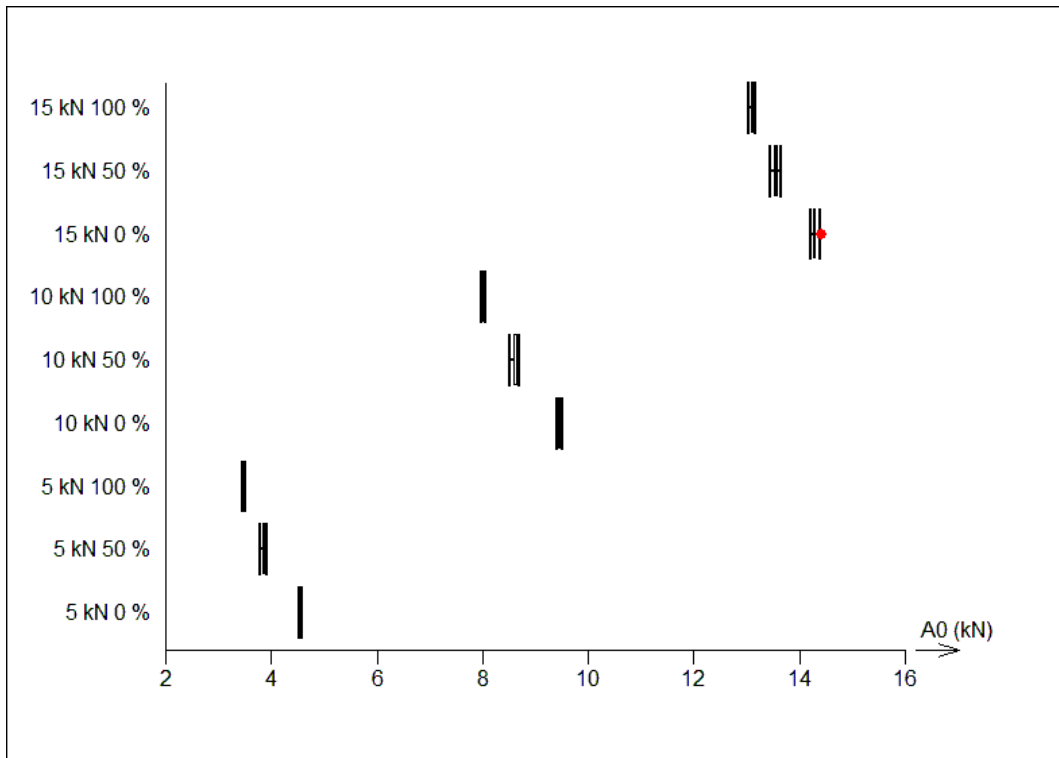
Graf 2 – Hodnoty parametru A2 testu stresové relaxace



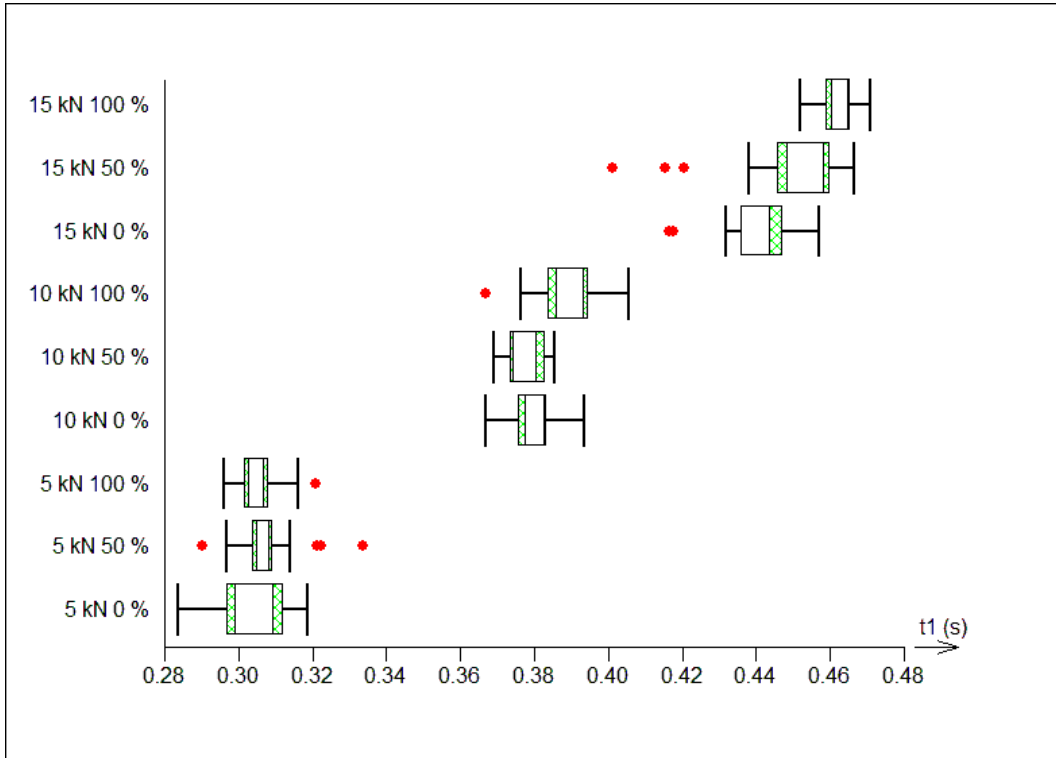
Graf 3 – Hodnoty parametru A3 testu stresové relaxace



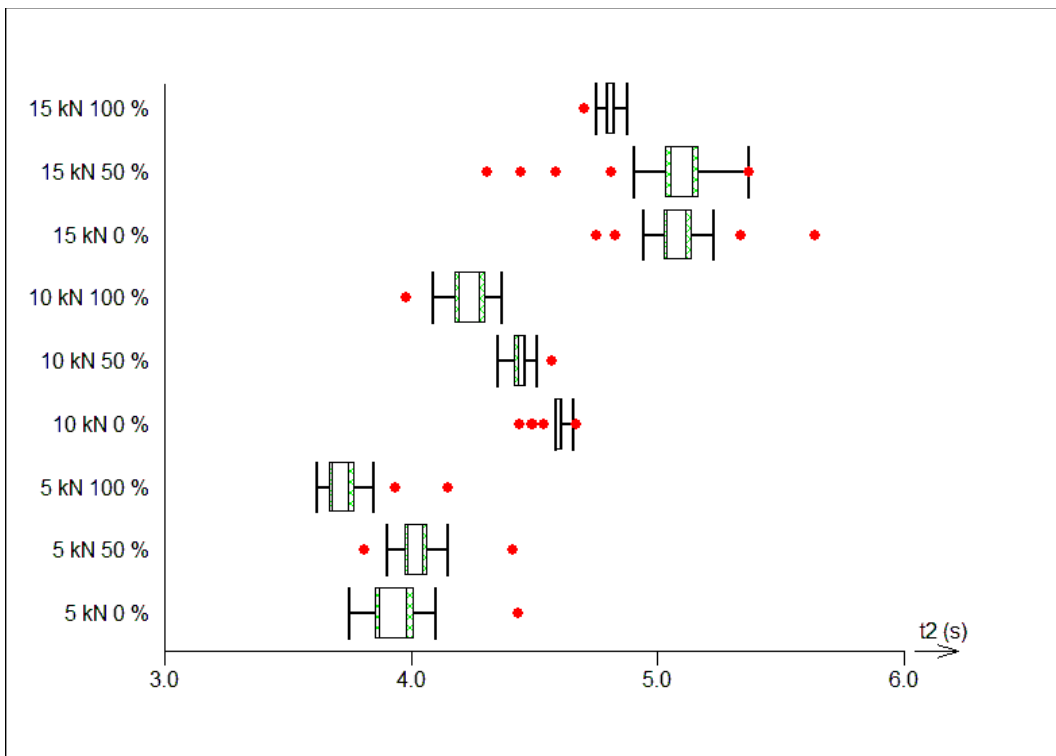
Graf 4 – Hodnoty parametru A0 testu stresové relaxace



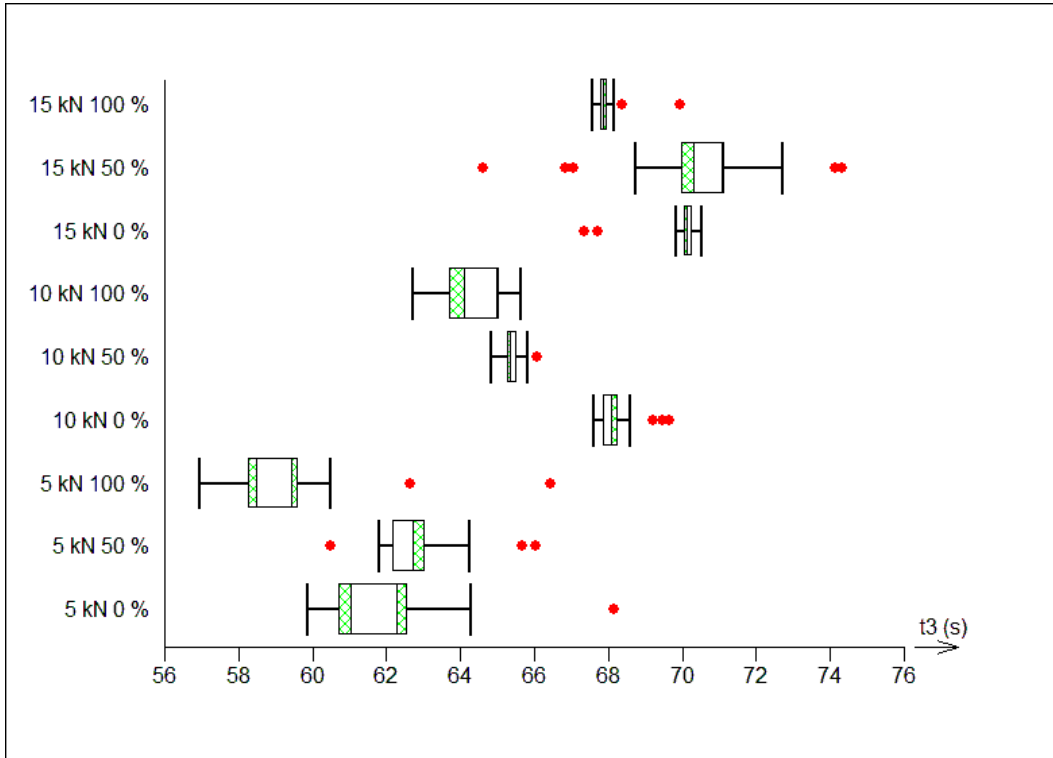
Graf 5 – Hodnoty parametru t1 testu stresové relaxace



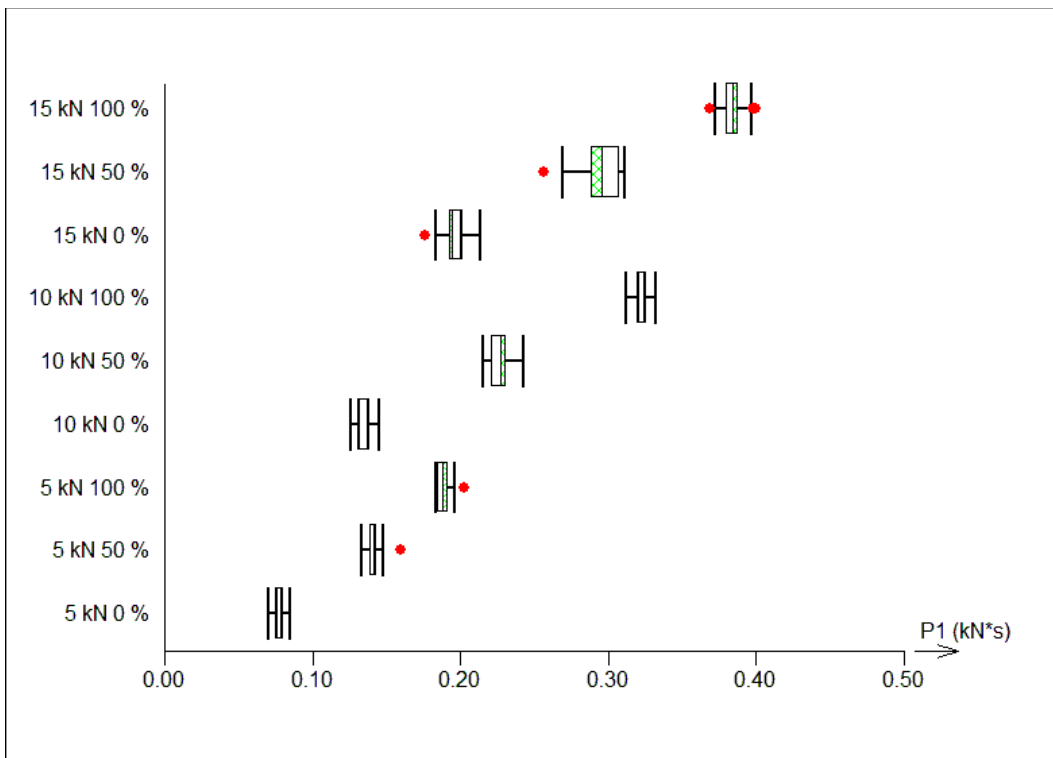
Graf 6 – Hodnoty parametru t2 testu stresové relaxace



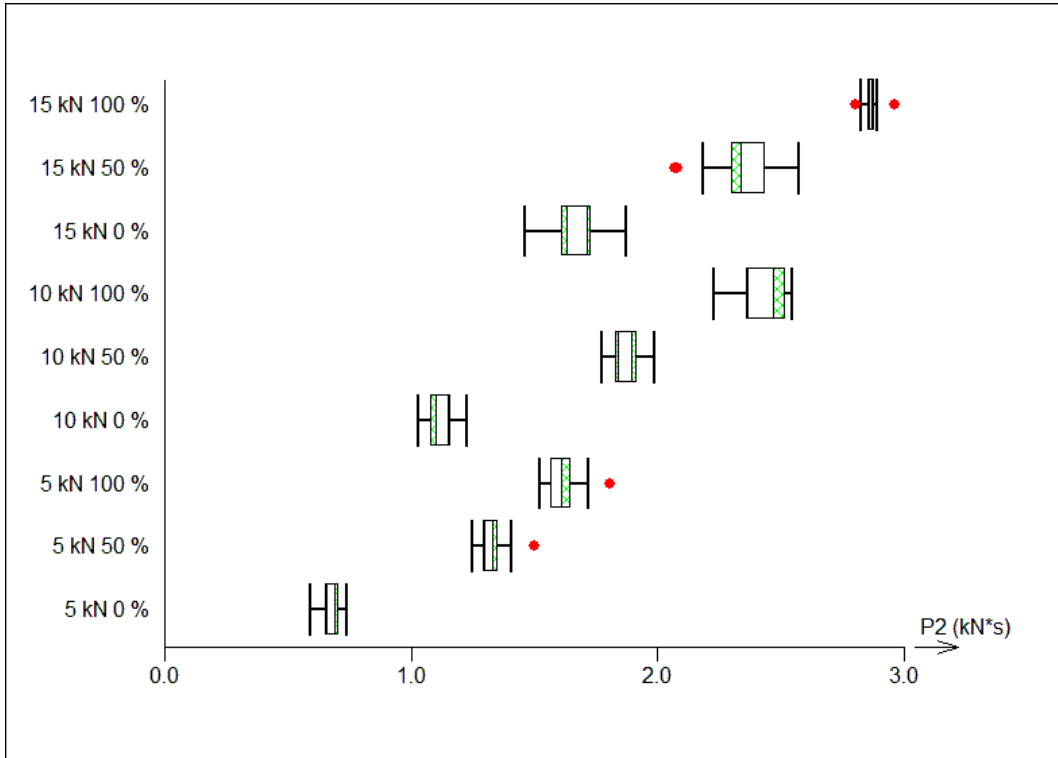
Graf 7 – Hodnoty parametru t3 testu stresové relaxace



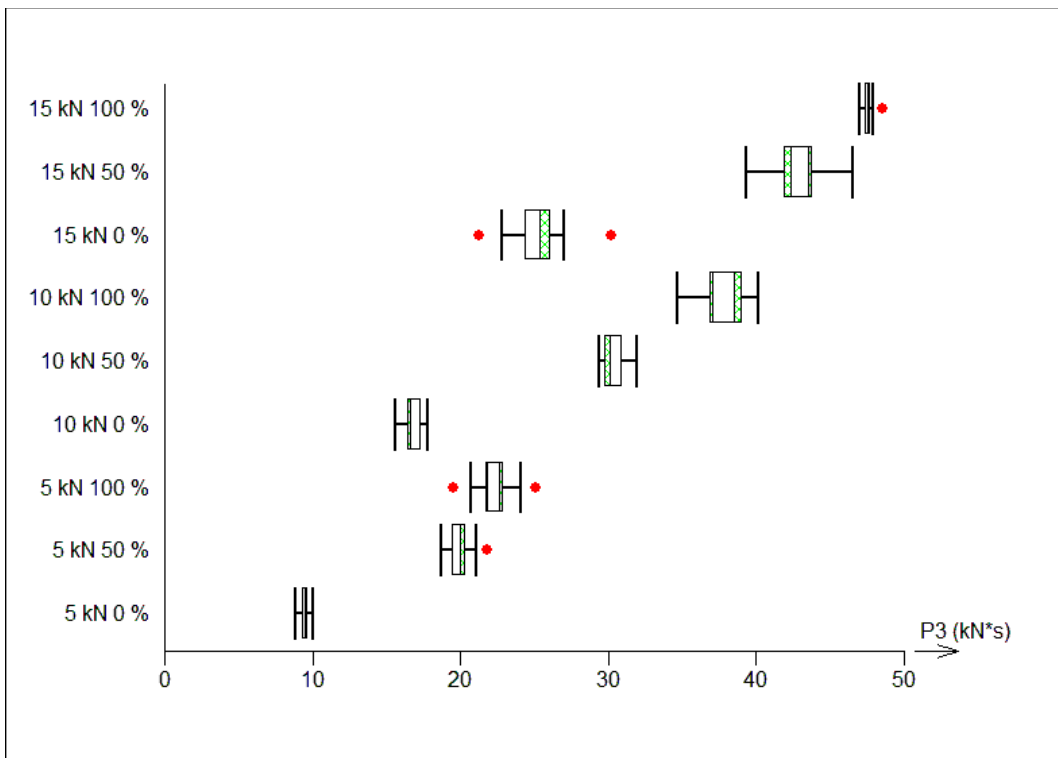
Graf 7 – Hodnoty parametru P1 testu stresové relaxace



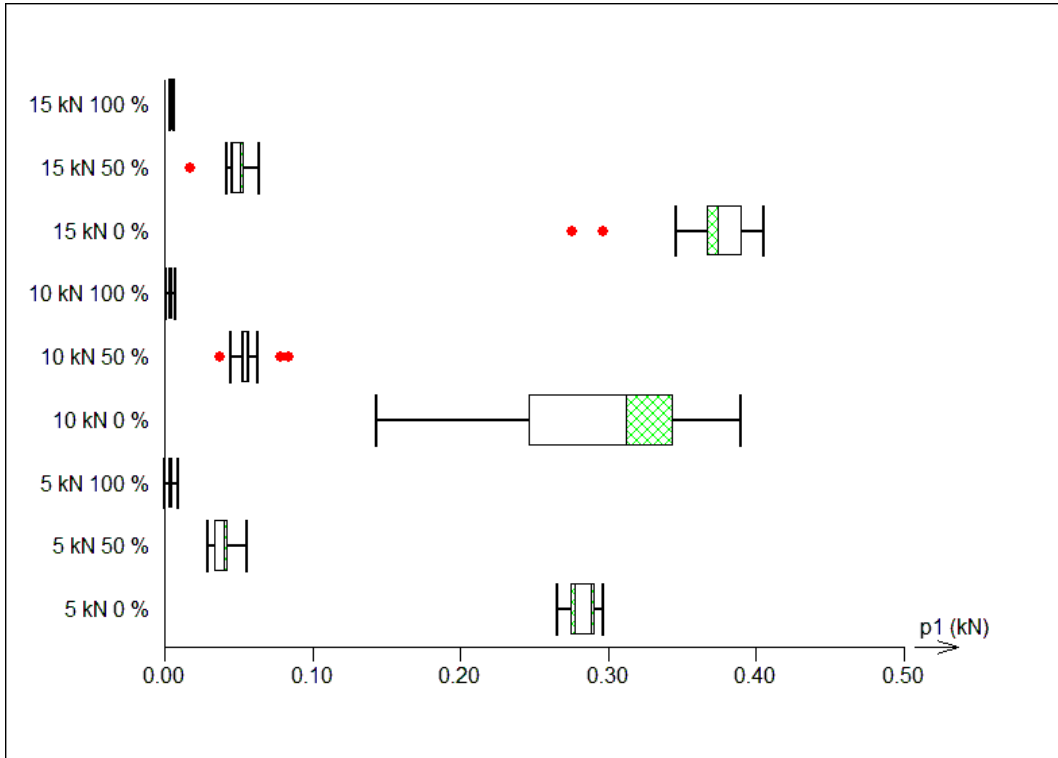
Graf 8 – Hodnoty parametru P2 testu stresové relaxace



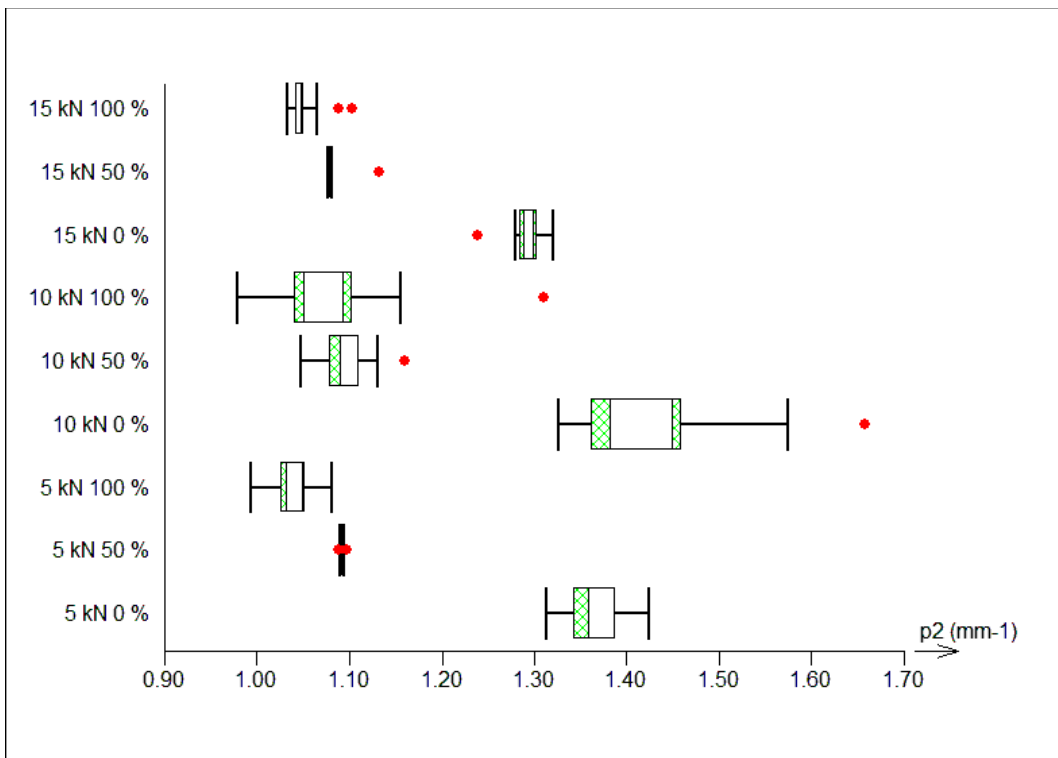
Graf 9 – Hodnoty parametru P3 testu stresové relaxace



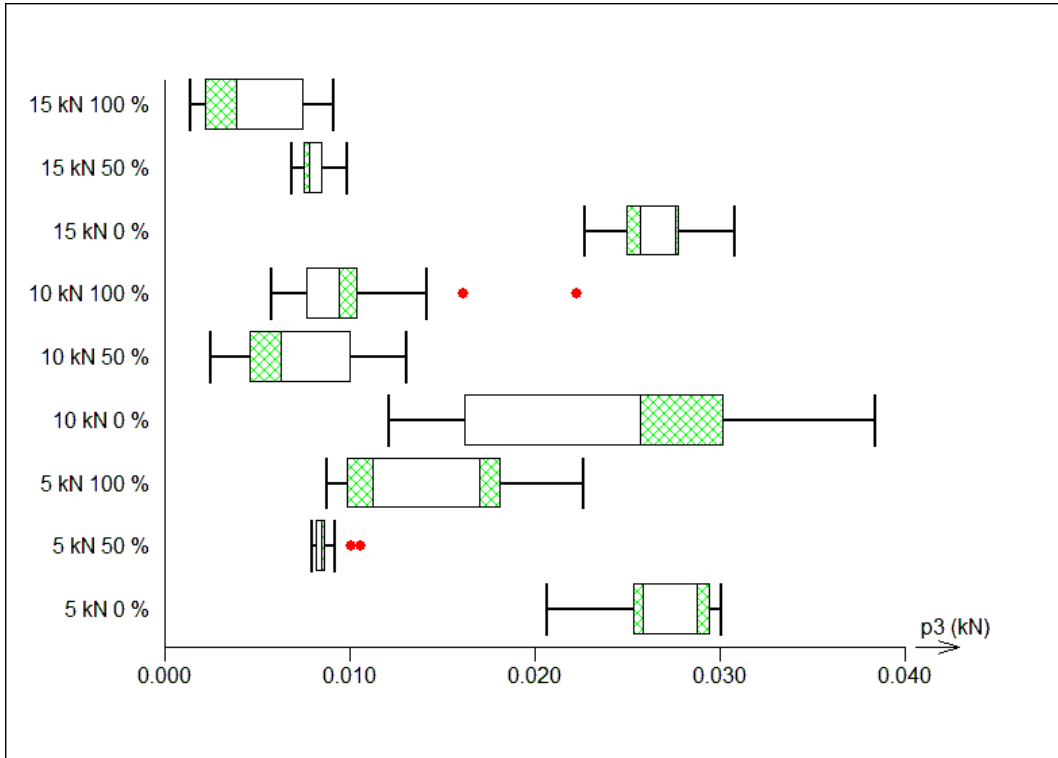
Graf 10 – Hodnoty parametru p1 nového modelu



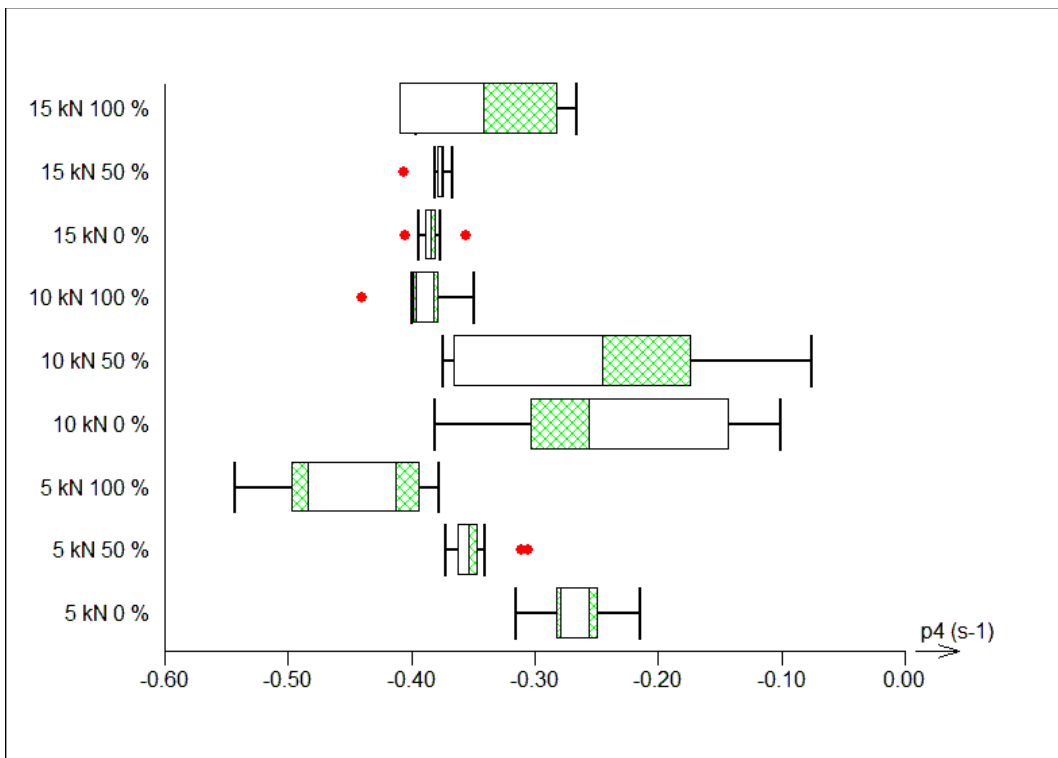
Graf 11 – Hodnoty parametru p2 nového modelu



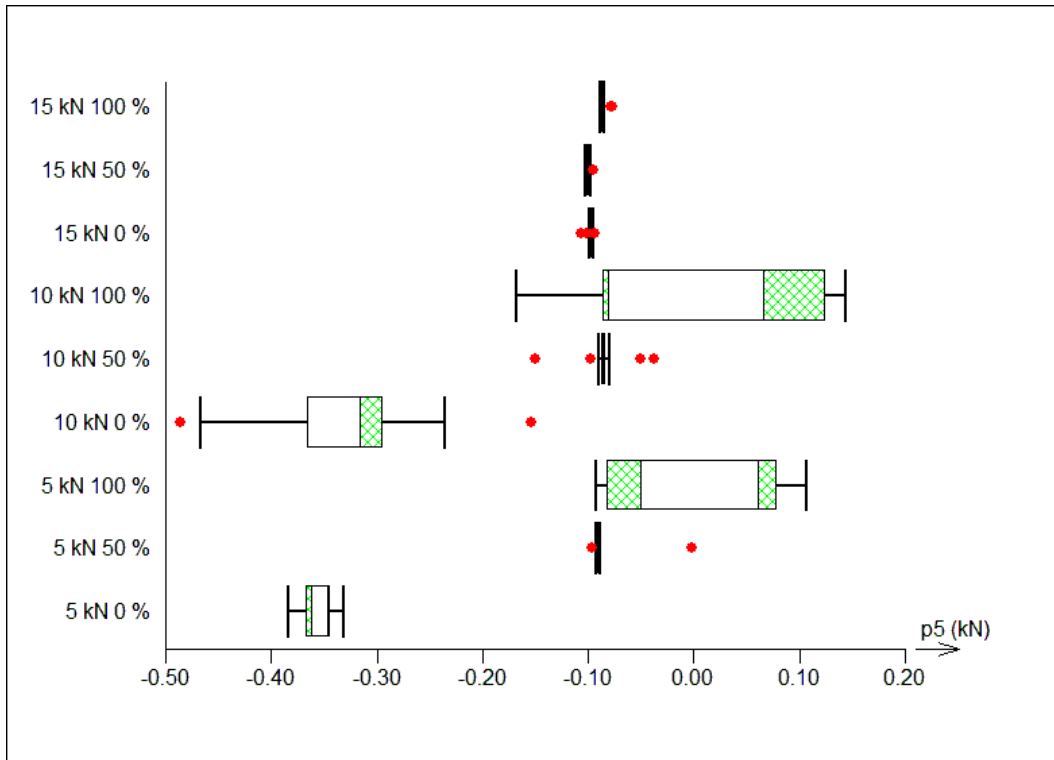
Graf 12 – Hodnoty parametru p3 nového modelu



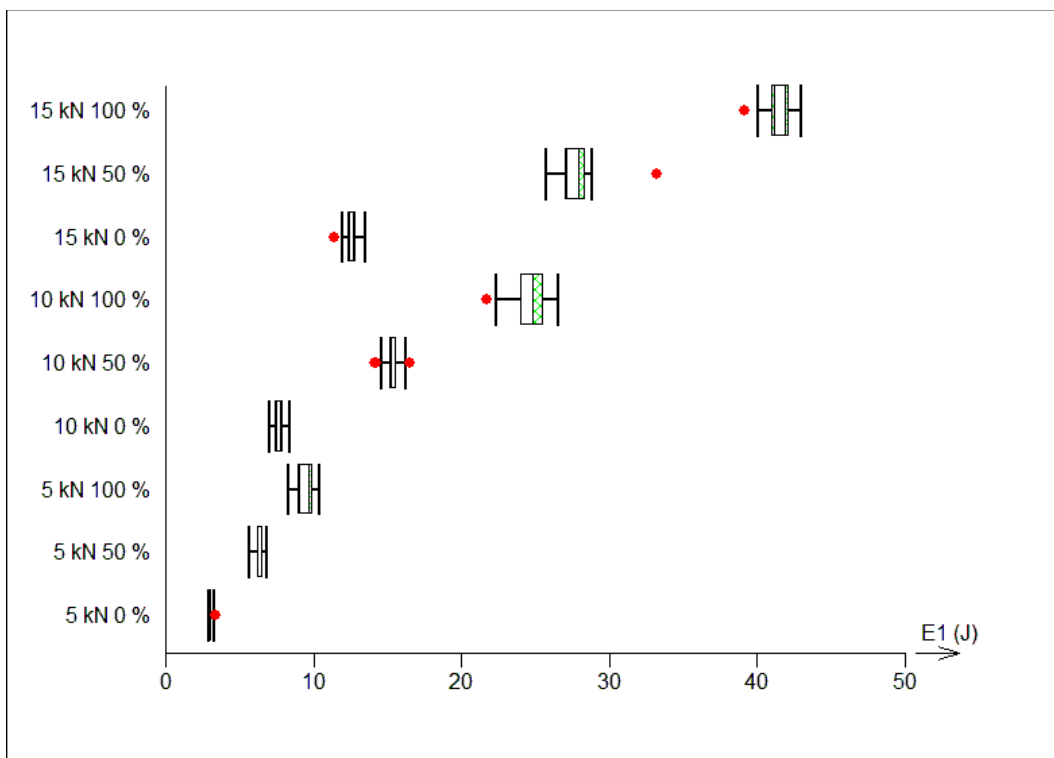
Graf 13 – Hodnoty parametru p4 nového modelu



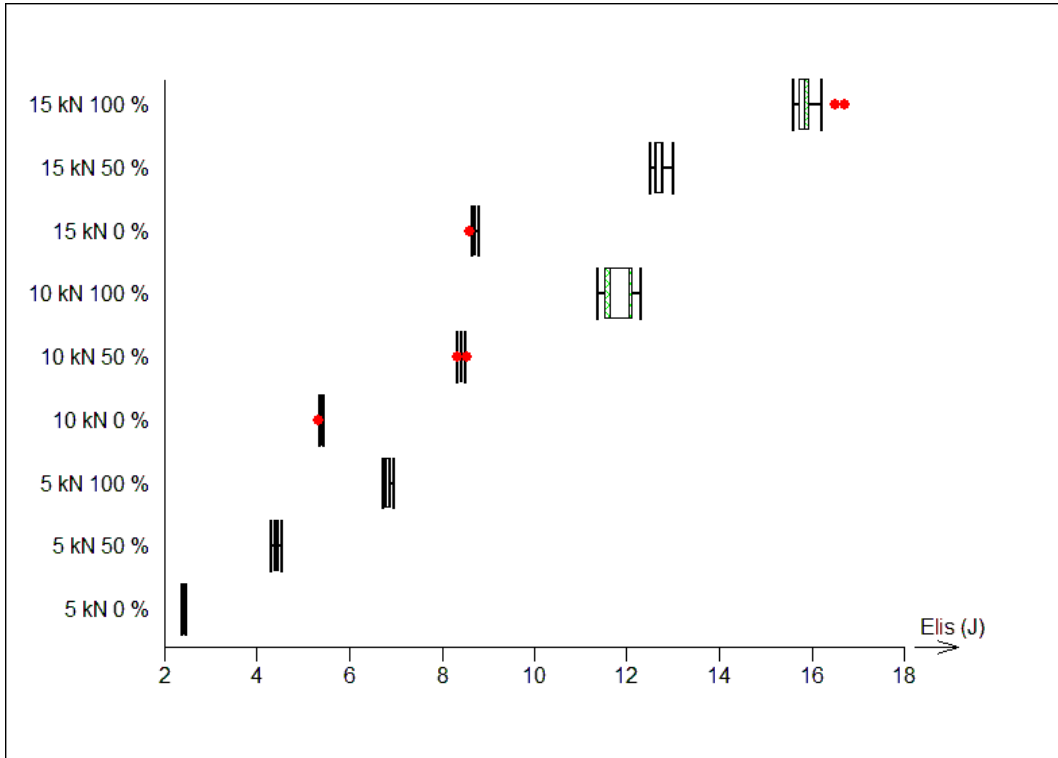
Graf 14 – Hodnoty parametru p5 nového modelu



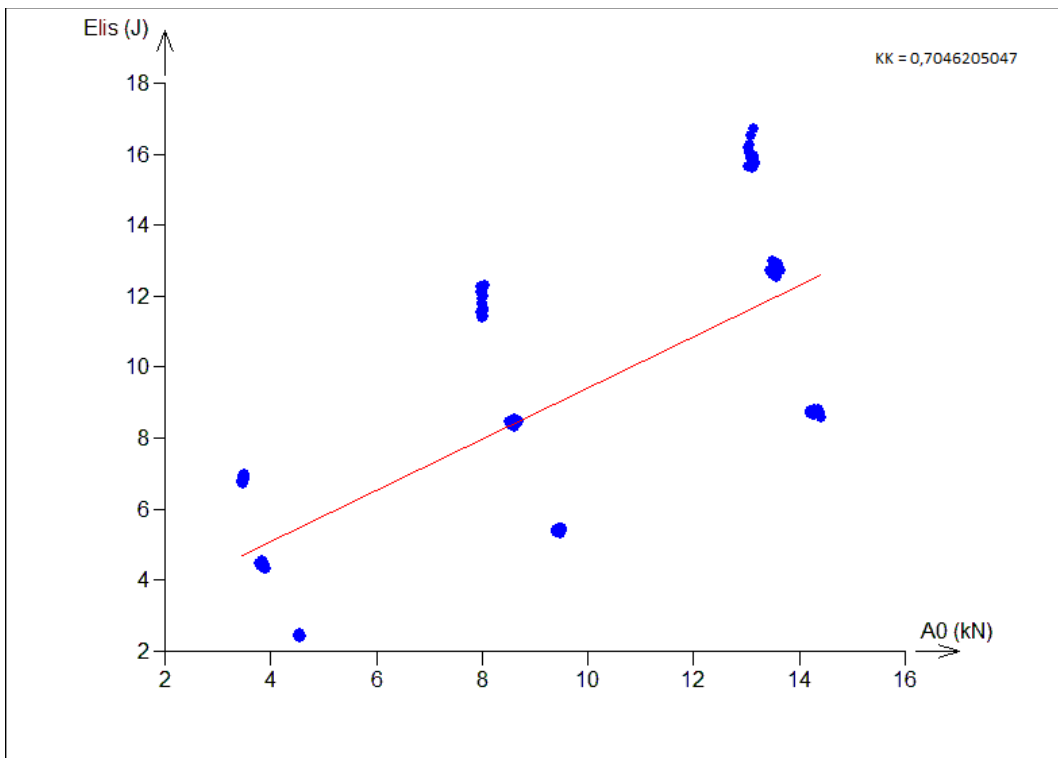
Graf 15 – Hodnoty parametru E1 záznamu síla-dráha



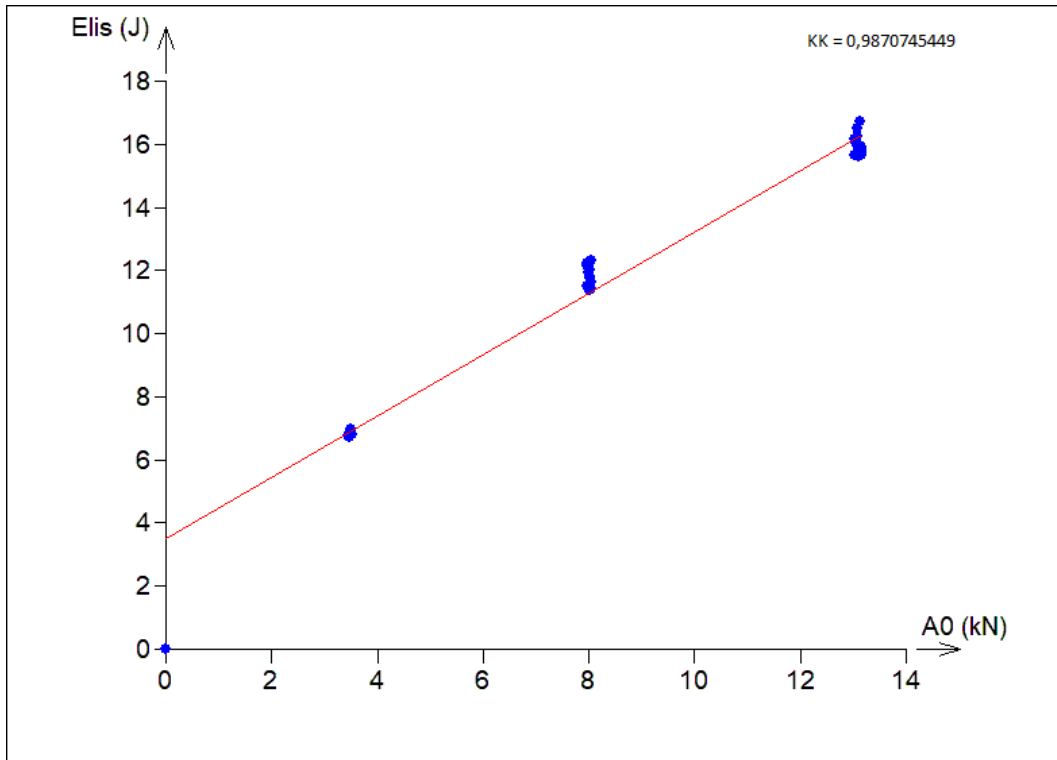
Graf 16 – Hodnoty parametru Elis záznamu síla-dráha



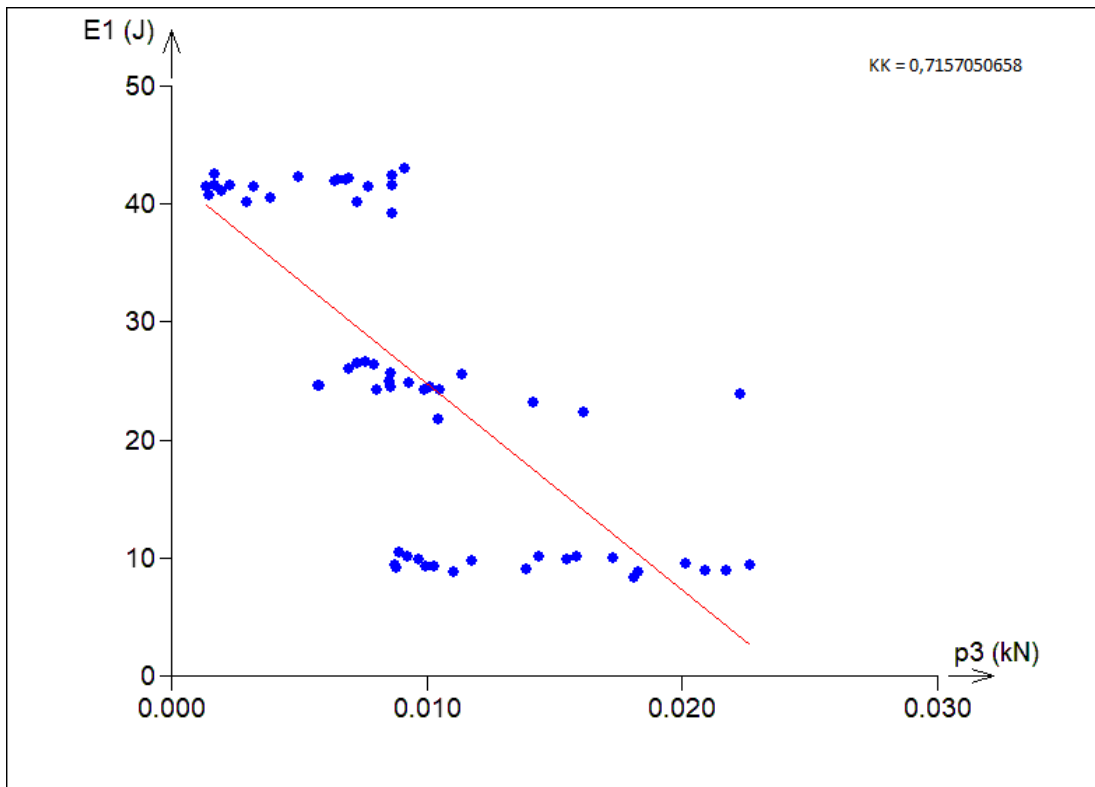
Graf 17 – Příklad korelační analýzy parametrů E_{lis} a A_0 pro všechny směsi a lis. síly



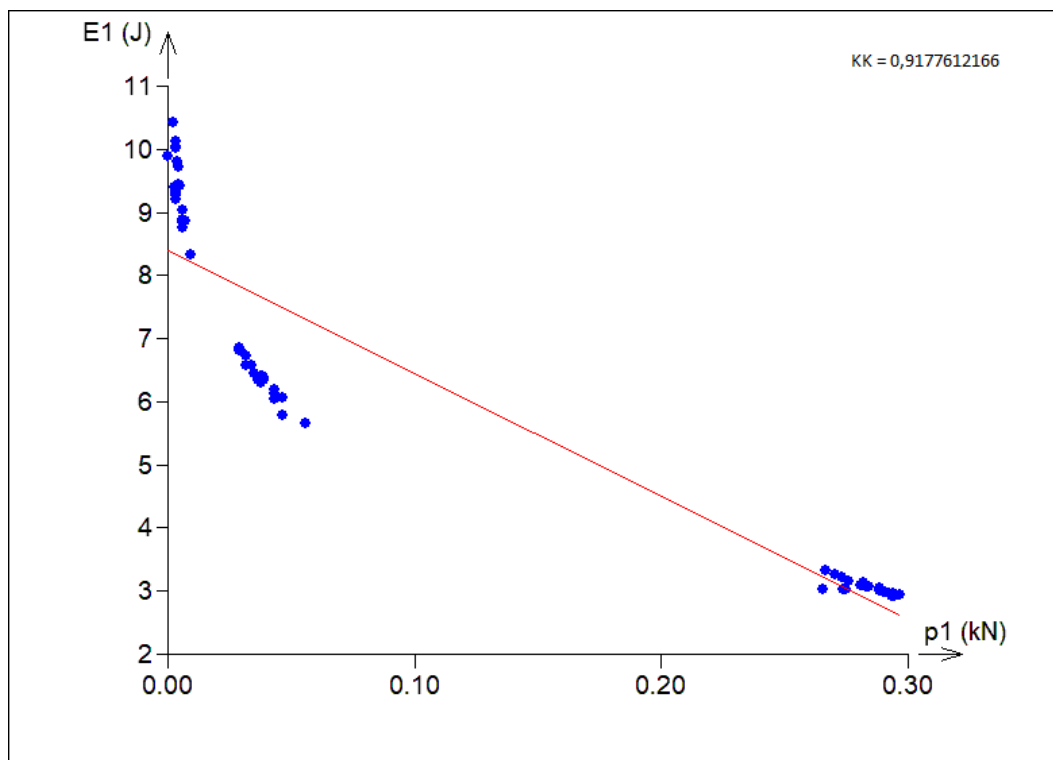
Graf 18 – Korelační analýza parametrů E_{lis} a A_0 pro MCC při všech lisovacích silách



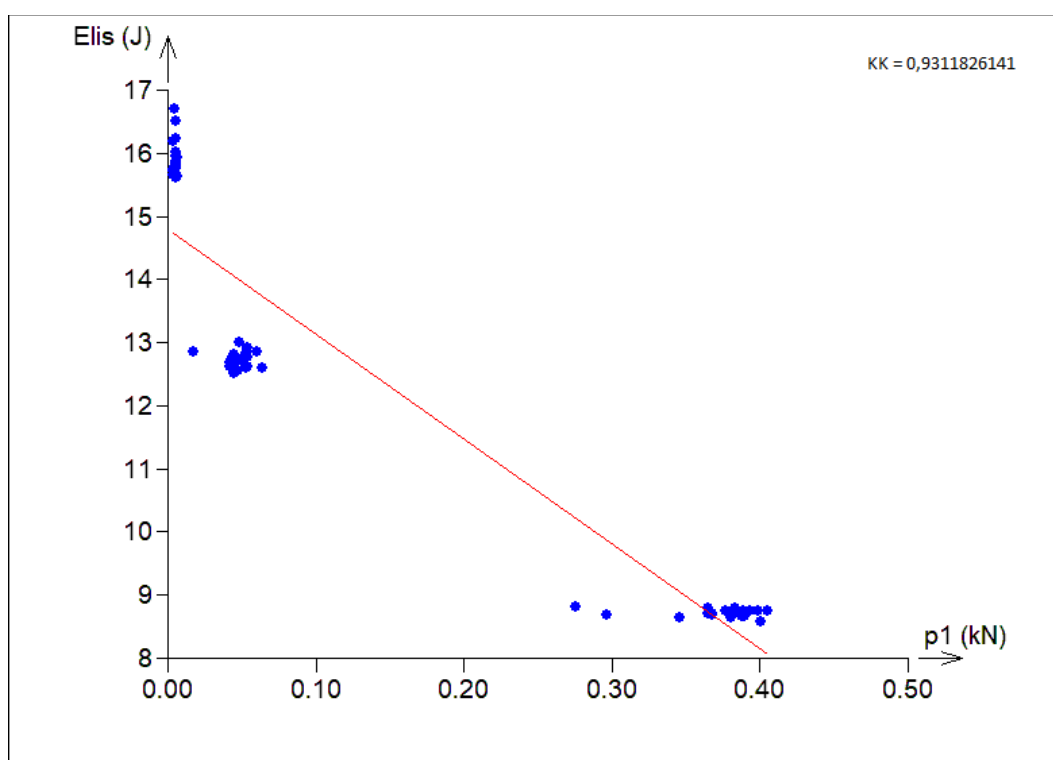
Graf 19 – Korelační analýza parametrů E_1 a p_3 pro MCC při všech lisovacích silách



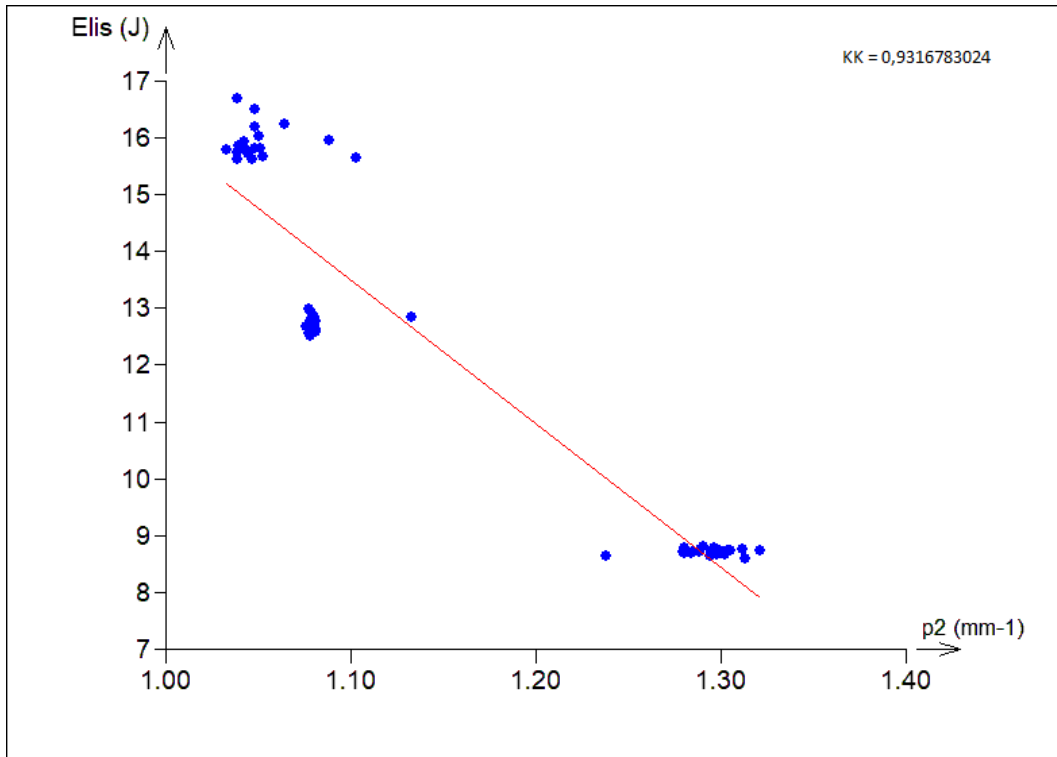
Graf 20 – Korelační analýza parametrů E_1 a p_1 pro všechny tabletoviny při 5 kN



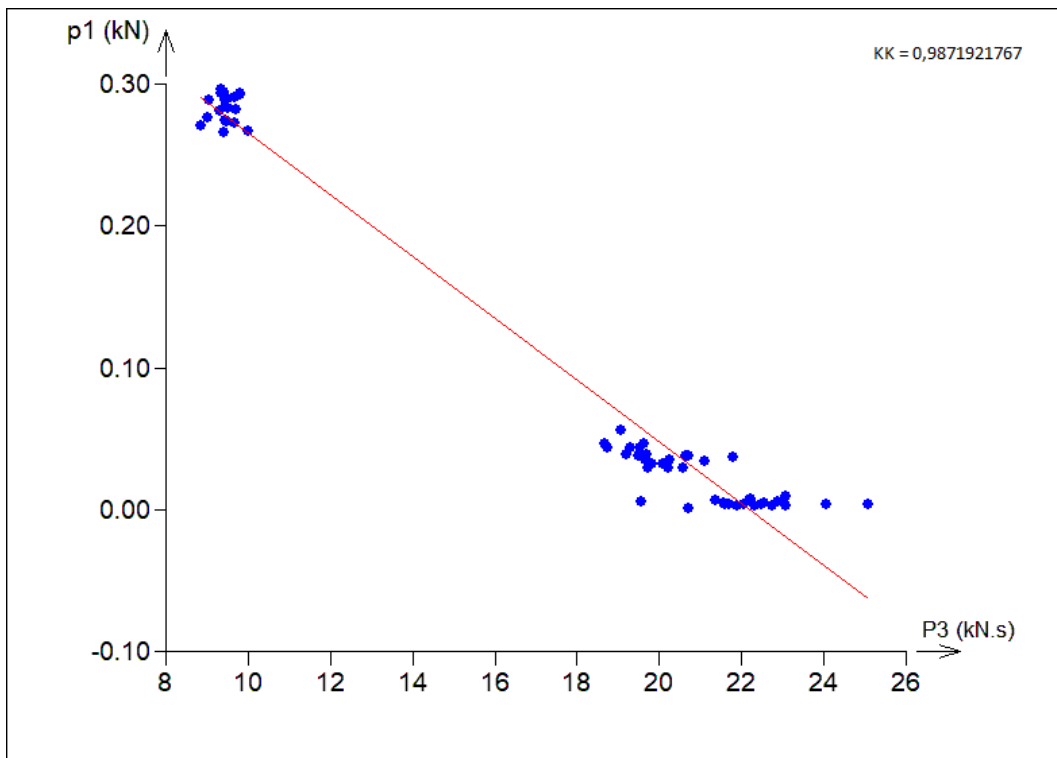
Graf 21 – Korelační analýza parametrů E_{lis} a p_1 pro všechny tabletoviny při 15 kN



Graf 22 – Korelační analýza parametrů E_{lis} a p_2 pro všechny tabletoviny při 15 kN



Graf 23 – Korelační analýza parametrů p_1 a P_3 pro všechny tabletoviny při 5 kN



8. Diskuze

1. *Stresová relaxace*

Použití této metody je ze tří použitých metod asi nejsložitější a časově nejnáročnější. Ze souborů, které poskytuje řídicí software lisu, je při manuálním zpracování výsledků nutné z každého záznamu manuálně vybrat data odpovídající třiminutovému úseku stresové relaxace. Při použití skriptu, uvedeného v kapitole 6.6 je však zpracování dat s přípravou správných hodnot odhadů jednotlivých parametrů otázkou několika hodin. Navržený skript dokáže otevřít soubor generovaný řídicím softwarem lisu, automaticky vyhledává data odpovídající křivce stresové relaxace a prokládá je zvolenou funkcí a výsledky následně zpracuje do formy tabulky.

Výsledky hodnocení stresové relaxace jsou v tabulkách č. 1 až 3 a grafech č. 1 až 9. S rostoucím množstvím MCC ve směsi stoupá i hodnota parametru A_1 . To je způsobeno pravděpodobně vlastnostmi tohoto materiálu. MCC má vyšší schopnost elastické deformace než laktosa, která je považována za fragmentující materiál. Částice MCC tak mohou více působit na ostatní částice a zvýšit tak i pravděpodobnost vzniku mezičásticových interakcí. Hodnoty tohoto parametru se také zvyšují s rostoucí lisovací silou. Mezi 10 a 15 kN už mezi hodnotami parametru A_1 ale není statisticky významný rozdíl. S rostoucí lisovací silou dochází k vyšší deformaci částic a tím i ke zvýšení interakcí. Malý rozdíl mezi silami 10 a 15 kN je nejspíše způsoben omezenou schopností deformace a při delším zvýšení lisovací síly by pravděpodobně docházelo ve větší míře k plastické deformaci a výrazným změnám v hodnotách parametru A_1 . V porovnání s ostatními parametry zde dochází k uvolnění poměrně vyššího množství síly (a také energie). Parametr A_2 vyjadřuje působení elasticky deformovaných částic na částice plasticky deformované. Hodnoty tohoto parametru jsou nižší než u parametru A_1 a rovněž se zvyšují s rostoucí lisovací silou. Vzájemné působení elasticky deformovaných částic popisuje parametr A_3 . Jeho hodnoty také rostou s rostoucí lisovací silou. Vzhledem k tomu, že všechny děje probíhají současně, tak se nejvíce síly uvolní při interakcích mezi elasticky deformovanými a nedeformovanými částicemi (popisováno parametrem A_1). Absolutní pokles síly během testu stresové relaxace, resp. sílu, která zůstane v tabletě

po testu, popisuje parametr A_0 . Ten byl nejvýraznější u samotné MCC. Jedná se o nefragmentující materiál, který dokáže během stlačení dotvářet svou vnitřní strukturu. Použitý typ laktosy je naopak fragmentující materiál, který potřebuje sílu pro inicializaci fragmentace. Během maximálního stlačení už na sebe méně elastické částice působí menšími silami a vnitřní struktura výlisku se dotváří méně výrazně – nedochází k dalším fragmentacím. I u parametru A_0 je pozorovatelný nárůst jeho hodnot s rostoucí lisovací silou.

Parametry T_i , relaxační konstanty jednotlivých dějů, jsou u testu stresové relaxace využity pro výpočet parametrů P_i . Budou diskutovány dále až ve srovnání s výsledky nového modelu.

Parametr P_1 popisuje plasticitu vzniklou na základě silového působení mezi částicemi elasticky deformovanými a částicemi nedeformovanými. Při porovnání hodnot parametrů A_1 a P_1 je zřejmé výrazné snížení plasticity nízkými hodnotami relaxační konstanty T_1 . Důsledek působení elasticky deformovaných částic na částice nedeformované není příliš výrazný. Nedeformované částice nedosahují ve vysoké míře plastických deformací. Hodnoty parametru P_1 rostou s rostoucí lisovací silou i množstvím plastické MCC ve směsi. Parametr P_2 vyjadřuje plasticitu vzniklou jako důsledek působení elasticky deformovaných částic na plasticky deformované částice. Hodnoty parametru P_2 jsou vyšší než u parametru P_1 . To je dáno opět vyšší hodnotou relaxační konstanty (T_2). I zde je vidět nárůst plasticity s rostoucí lisovací silou a množstvím MCC ve směsi. Parametr P_3 vyjadřuje plasticitu vzniklou jako důsledek vzájemného působení elasticky deformovaných částic. Tyto částice pravděpodobně přecházejí do stádia plastické deformace a díky nejvyšším hodnotám relaxační konstanty mají tyto interakce nejvyšší dopad na hodnoty parametru P_3 . Nárůst hodnot všech parametrů P_i s rostoucím množstvím MCC je dán viskoelastickými vlastnostmi tohoto materiálu. Výrazné rozdíly jsou především mezi samotnou laktosou a směsí MCC a laktosy. Použitý typ laktosy jako křehký materiál má omezenou schopnost plastické deformace bez toho, aby částice fragmentovaly, zatímco u částic MCC převládá plastická deformace.

2. Záznam síla-dráha

Hodnocení lisovacího procesu touto metodou je časově nejméně náročné. Algoritmus pro výpočet jednotlivých parametrů je součástí lisovacího software a naměřené výsledky jsou tedy okamžitě dostupné pro další použití.

Z výsledků záznamu síla-dráha (tabulka č. 5 a grafy č. 15 a 16) vyplývá, že hodnoty parametru E_1 i E_{lis} stoupaly s rostoucí lisovací silou i množstvím MCC. Hodnoty parametru E_1 jsou ovlivněny například morfologií, distribucí velikosti částic a povrchovými vlastnostmi částic lisovaného materiálu, nebo přítomností kluzných látek.⁵⁹ Použitý typ laktosy má velké a hladké krystaly a úzkou distribuci velikosti částic. Použitý typ MCC se skládá z aglomerátů primárních částic, které způsobují výrazné povrchové nerovnosti částic. Rovněž distribuce velikosti částic je u MCC mnohem širší a mezi částicemi zůstává mnoho vzduchu. U samotné MCC jsou tedy hodnoty energie předlisování E_1 vyšší. Parametr E_{lis} popisuje energii, která se použije na vlastní tvorbu tablety. To je spojeno s množstvím a typem vznikajících vazebných interakcí. U laktosy vznikají mezi částicemi slabší vazebné interakce a u MCC naopak silnější vodíkové můstky a vodíkové vazby. To se nakonec projevuje i ve výsledné pevnosti tablet.¹¹

3. Nově navržený model

Nově navržený model má celkem 5 parametrů. První dva parametry by měly popisovat závislost lisovací síly na dráze trnů. Druhé dva parametry poté popisují závislost lisovací síly na čase. Závislost lisovací síly na dráze lisovacího trnu je důležitá v kompresní fázi lisovacího procesu. Měla by být analogická vzestupné části záznamu síla-dráha. Naopak závislost lisovací síly na čase je nejméně výrazná ve fázi samotné stresové relaxace, kdy se sleduje síla při konstantní dráze (výšce materiálu). Výsledky hodnocení novým modelem jsou uvedeny v tabulce č. 4 a grafech č. 10 až 15. Hodnoty parametru p_1 stoupaly s rostoucí lisovací silou a stoupajícím množstvím laktosy v tabletovině. Hodnoty parametrů p_2 a p_3 rovněž stoupaly s rostoucím množstvím laktosy v tabletovině. Ze závislosti hodnot těchto parametrů na lisovací síle však není možné vyvodit závěry. U parametru p_4 byl při nižších lisovacích tlacích pozorován pokles hodnot s rostoucím množstvím laktosy ve směsi. Při

nejvyšší lisovací síle nebyl mezi tabletovinami pozorován statisticky významný rozdíl.

Při korelační analýze všech parametrů získaných při lisování všech tabletovin při všech lisovacích silách (tabulka č. 6) se u parametrů nově navrženého modelu neprojeví výrazné souvislosti. Stejně tak i při grafickém zobrazení korelační analýzy (ukázky viz. grafy č. 17 až 19). Jednotlivé hodnoty byly rozděleny často do více než tří skupin odpovídající třem tabletovinám (graf č. 17 a 19). Zajímavé bylo zjištění korelace mezi parametrem E_{lis} záznamu síla dráha a parametrem A_0 stresové relaxace (graf č. 18), jakožto energie spotřebované na vlastní tvorbu tablety a silou, která „zůstává“ v tabletě po prodlevě během lisování.

Souvislosti mezi jednotlivými parametry byly patrnější při porovnání výsledků pouze při jedné lisovací síle (tabulky č. 7 až 9 a grafy č. 20 až 23). U mnoha kombinací parametrů byly zjištěny hodnoty korelačního koeficientu blízké 1 nebo -1. V některých případech se v případě použitých materiálů může jednat o lineární závislost (viz. graf č. 18 nebo 25). U jiných parametrů je však i před velmi dobrým korelačním koeficientem patrné zakřivení měřených hodnot, poukazující na jiný než lineární průběh (viz. např. grafy č. 20 až 22). Zvláště při lisovací síle 5 kN (tabulka č. 7) byly pozorovány velmi dobré hodnoty korelačních koeficientů mezi parametry p_1 a p_2 nového modelu a parametry elasticity a plasticity testu stresové relaxace ($r \leq -0,94$, resp. $\geq 0,97$). O něco nižší pak byly korelační koeficienty pro kombinaci parametrů nového modelu a záznamu síla-dráha ($r = -0,89$ až $-0,92$). Nízké korelační koeficienty mezi parametry záznamu síla-dráha a nového modelu mohou být způsobeny jednak rozdílným chováním použitých materiálů, ale také způsobem provedení korelační analýzy. Jako velmi zajímavé se jeví korelace mezi parametry p_1 a p_2 nového modelu, které popisují kompresní fázi lisovacího procesu a parametry A_2 , A_3 , P_2 a P_3 stresové relaxace, které popisují fáze vlastní tvorby vazebných interakcí v tabletě. Podobné závěry je možné udělat i z výsledků hodnocení korelací při lisování vyššími lisovacími silami. Korelují spolu podobné parametry různých testů. Korelační koeficienty jsou ale nižší. Tyto rozdíly budou zřejmě způsobeny rozdílným chováním materiálů během lisování. Laktosa a především její krystalická

forma má při vyšších lisovacích silách tendenci mnohem více fragmentovat než při nižších silách.

(KK podobně i pro korelace p1-2 a P1-3 0,94 až 0,97; mezi p1-p3 a parametry A1-3 korelace 0,75 až 0,92) Mezi parametry pi a ti žádné významné korelace.

U parametru p4 sledovány pouze slabší korelace s parametry $A1 < A2 < A3$ například pro všechny tabletoviny při 5 kN = (0,89; 0,87 a 0,84)

Parametr p_5 obvykle více či méně koreloval s většinou parametrů A_i , P_i , E_{lis} , E_{max} a E_{lis} . Vzhledem k jeho matematickému významu (místa, ze kterého vychází grafický záznam; resp. průsečík grafického záznamu s vertikální osou, který má být už z podstaty provedení testu roven nule – vychází se z nulového lisovacího tlaku) a velmi nízkým hodnotám, nepředpokládáme jeho velký praktický význam.

9. Závěry

Hlavním cílem práce bylo navrhnout nový model, který by svými parametry detailněji popisoval kompresní fázi lisovacího procesu. Dalším cílem práce bylo v rámci experimentální části práce otestovat nově navržený model a porovnat ho se standardními metodami záznam síla-dráha a stresovou relaxací, za využití známých a běžně používaných plniv a jejich směsí.

- Byl navržen nový model pro popis kompresní fáze lisovacího procesu, který svými parametry popisuje závislost dráhy lisovacího trnu i změny lisovací síly během stlačování lisovaného materiálu a při prodlevě po dosažení maximálního stlačení.
- Pro nově navržený model ale i pro stávající metodu stresové relaxace byl následně v program QCExpert vyvinut skript pro zjednodušení práce s měřenými daty. Z výsledných souborů, které poskytuje řídicí software lisu, jsou potřebná data exportována, prokládána příslušným modelem a nakonec zpracována do výsledné tabulky.

V rámci experimentální práce byl při hodnocení lisovacího procesu nový model u dvou běžných typů farmaceutických plniv srovnáván se záznamem síla dráha a metodou stresové relaxace.

Při hodnocení použitých látek metodami síla-dráha a stresové relaxace byly získány výsledky odpovídající závěrům literatury a měření v rámci předchozích prací:

- Z výsledků záznamu síla-dráha u hodnot parametru E_1 i E_{lis} vyplývá, že parametry stoupaly s rostoucí lisovací silou i množstvím MCC.
- V případě stresové relaxace s rostoucím množstvím MCC ve směsi stoupá i hodnota parametru A_1 , nejspíše díky vyšší schopnosti elastické deformace než u laktosy. Hodnoty tohoto parametru se také zvyšují s rostoucí lisovací silou.
- Absolutní pokles síly během testu stresové relaxace, parametr A_0 , byl nejvýraznější u samotné MCC, která dokáže během stlačení dotvářet svou

vnitřní strukturu. I u parametru A_0 platí nárůst jeho hodnot s rostoucí lisovací silou.

- S rostoucím množstvím MCC rostou hodnoty všech parametrů P_i . To je dáno viskoelastickými vlastnostmi tohoto materiálu. Významné rozdíly najdeme také mezi samotnou laktosou a směsí MCC a laktosy.
- Nově navržený model popisuje lisovací proces pomocí pěti parametrů. První dva parametry popisují závislost lisovací síly na dráze trnů (analogie záznamu síla-dráha), další dva popisují závislost lisovací síly na čase (analogie metodě stresové relaxace s konstantní dráhou během prodlevy).
- U nového modelu byly při lisovací síle 5 kN byly pozorovány velmi dobré hodnoty korelačních koeficientů mezi parametry p_1 a p_2 a parametry elasticity a plasticity testu stresové relaxace ($r \leq -0,94$, resp. $\geq 0,97$). Podobné závěry je možné s nižšími korelačními koeficienty udělat i z výsledků hodnocení korelací při lisování vyššími lisovacími silami. Tyto rozdíly budou zřejmě způsobeny rozdílným chováním materiálů během lisování (plastická deformace u MCC a fragmentace u laktosy).
- Korelace byly pozorovány také mezi některými parametry nového modelu a záznamu síla-dráha. Korelační koeficienty však byly často pod úrovní statistické významnosti.
- Hodnoty parametru p_1 , p_2 a p_3 stoupaly s rostoucí lisovací silou a stoupajícím množstvím laktosy v tabletovině. Ze závislosti hodnot těchto parametrů na lisovací síle však není možné vyvodit zcela přesné závěry.
- U parametru p_4 byl při nižších lisovacích tlacích pozorován pokles hodnot s rostoucím množstvím laktosy ve směsi. Při nejvyšší lisovací síle ale nebyl mezi tabletovinami pozorován statisticky významný rozdíl.
- Vzhledem k jeho matematickému významu parametru p_5 a jeho velmi nízkým hodnotám, nepředpokládáme jeho velký praktický význam.

- U některých kombinací parametrů nového modelu a stávajících metod je z výsledků možné předpokládat nelineární korelace.
- Pro potvrzení reálné praktické použitelnosti, bude nutné touto metodou otestovat na větším souboru látek s různým chováním během lisování a jejich směsí.

10. Použitá literatura

1. Český lékopis 2009 - Doplněk 2016. Grada Publishing, a. s.: Praha, CZ, **2016**.
2. Chalabala, M., *Technologie léků*. Druhé, přepracované a doplněné vydání ed.; Galén: Praha, **2001**.
3. Okutgen, E., Compactibility functionality test. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2nd ed.; Celik, M., Ed. Informa Healthcare: London, UK, **2011**; pp 129-142.
4. Leuenberger, H., The compressibility and compactibility of powder systems. *International Journal of Pharmaceutics* **1982**, *12* (1), 41-55.
5. Ahmat, N.; Ugail, H.; Castro, G. G., Method of modelling the compaction behaviour of cylindrical pharmaceutical tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *405* (1-2), 113-121.
6. Mazel, V.; Busignies, V.; Duca, S.; Leclerc, B.; Tchoreloff, P., Original predictive approach to the compressibility of pharmaceutical powder mixtures based on the Kawakita equation. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *410* (1-2), 92-98.
7. Vromans, H.; De Boer, A. H.; Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F.; Kussendrager, K. D.; Bosch, H., Studies on tableting properties of lactose. Part 2. Consolidation and compaction of different types of crystalline lactose. *Pharmaceutisch Weekblad. Scientific edition*. **1985**, *7* (5), 186-193.
8. Obae, K.; Iijima, H.; Imada, K., Morphological effect of microcrystalline cellulose particles on tablet tensile strength. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *182* (2), 155-164.
9. Schulze, D., *Powders and Bulk Solids Behavior, Characterization, Storage and Flow*. Springer: Berlin, DE, **2008**.
10. Bolhuis, G. K.; de Waard, H., Compaction properties of directly compressible materials. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2nd ed.; Celik, M., Ed. Informa Healthcare: London, UK, **2011**; pp 143-204.
11. Roberts, R. J.; Rowe, R. C., The compaction of pharmaceutical and other model materials - a pragmatic approach. *Chemical Engineering Science* **1987**, *42* (4), 903-911.
12. York, P.; Pilpel, N., Tensile-strength and compression behavior of lactose, four fatty acids, and their mixtures in relation to tableting. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1973**, *25*, P1-P11.

13. Johansson, M. E.; Nicklasson, M., Investigation of the film formation of magnesium stearate by applying a flow-through dissolution technique. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1986**, 38 (1), 51-4.
14. van Veen, B.; Bolhuis, G. K.; Wu, Y. S.; Zuurman, K.; Frijlink, H. W., Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2005**, 59 (1), 133-138.
15. Rudnic, E. M.; Schwartz, J. D., Remington The Science and Practice of Pharmacy. In *Remington, The science and practice of pharmacy*, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA, **2000**; pp 858-893.
16. Vachon, M. G.; Chulia, D., The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, 177 (2), 183-200.
17. Ragnarsson, G., Force-displacement and network measurements. In *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Alderborn, G.; Nyström, C., Eds. Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, USA, **1995**; pp 77-97.
18. Akande, O. F.; Ford, J. L.; Rowe, P. H.; Rubinstein, M. H., The effects of lag-time and dwell-time on the compaction properties of 1:1 paracetamol/microcrystalline cellulose tablets prepared by pre-compression and main compression. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1998**, 50 (1), 19-28.
19. Řehula, M.; Adámek, R.; Špaček, V., Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets. *Powder Technology* **2012**, 217, 510-515.
20. Adamek, R.; Rehula, M.; Rysl, T., Chemical Structure and Viscoelasticity of Fillers for Direct Compression of Drug Tablets. *Chemicke Listy* **2011**, 105 (9), 691-696.
21. Armstrong, N. A.; Haines-Nutt, R. F., Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1972**, 24, Suppl:135P-136.
22. Picker-Freyer, K. M.; Brink, D., Evaluation of powder and tableting properties of chitosan. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* **2006**, 7 (3), 152-161.
23. Maganti, L.; Çelik, M., Compaction studies on pellets I. Uncoated pellets. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, 95 (1-3), 29-42.
24. Panelli, R.; Ambrozio, F., A study of a new phenomenological compacting equation. *Powder Technology* **2001**, 114 (1-3), 255-261.

25. Gibson, R., E., The progress of consolidation in a clay layer increasing in thickness with time. *Géotechnique* **1958**, 8 (4), 171-182.
26. Hafizpour, H. R.; Simchi, A.; Parvizi, S., Analysis of the compaction behavior of Al-SiC nanocomposites using linear and non-linear compaction equations. *Advanced Powder Technology* **2010**, 21 (3), 273-278.
27. Heckel, R. W., Density-pressure relationships in powder compaction. *Transactions of the Metallurgical Society of AIME* **1961**, 221 (4), 671-675.
28. Cooper, A. R.; Eaton, L. E., Compaction behavior of several ceramic powders. *Journal of the American Ceramic Society* **1962**, 45 (3), 97-101.
29. Denny, P. J., Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology* **2002**, 127 (2), 162-172.
30. Çomoğlu, T., An overview of compaction equations. *Ankara Universitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* **2007**, 36 (2), 123-133.
31. Walker, E. E., The properties of powders. Part VI. The compressibility of powders. *Transaction of the Faraday Society* **1923**, 19 (7), 73-82.
32. Yusof, Y. A.; Hamid, A. A. A.; Ahmad, S.; Razak, N. A.; Ling, C. N.; Mohamed, S., A comparison of the direct compression characteristics of *Andrographis paniculata*, *Eurycoma longifolia* Jack, and *Orthopishon stamineus* extracts for tablet development. In *New tribological ways*, Ghrib, T., Ed. InTech: Rijeka, HR, **2011**; pp 219-232.
33. Walker, E. E., The properties of powders. Part VII. The distribution of densities in columns of compressed powder. *Transactions of the Faraday Society* **1923**, 19 (7), 83-86.
34. Caillard, R.; Subirade, M., Quantification of the compactibility of several protein isolates: Relationship between isolate physical-chemical properties and compaction properties. *Food Research International* **2011**, 44 (4), 917-924.
35. Kawakita, K.; Lüdde, K. H., Some considerations on powder compression equations. *Powder Technology* **1971**, 4 (2), 61-68.
36. Picker-Freyer, K. M., Tablet production systems. In *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*, Gad, S. C., Ed. John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, **2008**; pp 1053-1098.
37. Nordström, J.; Welch, K.; Frenning, G.; Alderborn, G., On the physical interpretation of the Kawakita and Adams parameters derived from confined compression of granular solids. *Powder Technology* **2008**, 182 (3), 424-435.
38. Odeku, O. A.; Awe, O. O.; Popoola, B.; Odeniyi, M. A.; Itiola, O. A., Compression and mechanical properties of tablet formulations containing corn, sweet

potato, and cocoyam starches as binders. *Pharmaceutical Technology* **2005**, 29 (4), 82-90.

39. Soares, L. A. L.; Ortega, G. G.; Petrovick, P. R.; Schmidt, P. C., Dry granulation and compression of spray-dried plant extracts. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech* **2005**, 6 (3), 359-366.

40. 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), 687-693.

41. Picker, K. M., Three-dimensional modeling to determine properties of tableting materials on rotary machines using a rotary tableting machine simulator. *Eur J Pharm Biopharm* **2000**, 50 (2), 293-300.

42. Picker, K. M., The 3D model: explaining densification and deformation mechanisms by using 3D parameter plots. (0363-9045 (Print)).

43. Tho, I.; Picker-Freyer K Fau - Salbu, L.; Salbu L Fau - Bauer-Brandl, A.; Bauer-Brandl, A., On the drug-loading capacity of pectin powder for direct compression. (1530-9932 (Electronic)).

44. Picker-Freyer, K. M.; Brink, D., Evaluation of powder and tableting properties of chitosan. *AAPS PharmSciTech* **2017**, 7 (3), E152.

45. Morrissey, J. P. DEM simulation of cohesive granular solids. (accessed 2.10.2018).

46. Martinoli, R. C. Modelling of motion damaging of Pharmaceutical tablets in tumbling drums with DEM. (accessed 3. 6. 2018).

47. Güner, F.; Cora, Ö. N.; Sofuoğlu, H., Numerical modeling of cold powder compaction using multi particle and continuum media approaches. *Powder Technology* **2015**, 271, 238-247.

48. Kourti, T.; Lepore, J.; Liesum, L.; Nasr, M., Scientific and regulatory considerations for implementing mathematical models in the quality by design (QbD) framework. *Pharmaceutical Engineering* **2014**, (6), 1-21.

49. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Cable, C. G., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2017**; p 1216.

50. Doelker, E., Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1993**, 19 (17-18), 2399-2471.

51. FMC BioPolymer - Brochure - Avicel PH. (accessed 14. 2. 2013).

52. Reier, G. E. Avicel PH Microcrystalline Cellulose, NF, Ph Eur., JP, BP. (accessed 24. 10. 2014).
53. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7th ed.; Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Fenton, M. E., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2012**; pp 140-151.
54. Český lékopis 2009 - Doplněk 2015. Grada Publishing, a. s.: Praha, CZ, **2015**; pp 3012-3015.
55. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7th ed.; Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Fenton, M. E., Eds. Pharmaceutical Press: London, UK, **2012**; pp 410-429.
56. DFE Pharma - Brochure - Amorphous Lactose, Origins and measurement. (accessed 14. 6. 2014).
57. Svačinová, P., Ondrejček, P., Stonis, J., Jirásková, J., Rabišková, M., Šklubalová, Z., Evaluation of the Influence of Lubricants on the Viscoelastic Properties of Tablets Using the Stress Relaxation Test. *Česká a Slovenská Farmacie* **2015**, 64 (5), 199-201.
58. Hooton, J., Jones, M., Harris, H., Shur, J., Price, R., The Influence of Crystal Habit on the Prediction of Dry Powder Inhalation Formulation Performance Using the Cohesive–Adhesive Force Balance Approach. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2008**, 34 (9), 974-83.
59. Patel, S., Mohan Kaushal, A., Bansal, A., Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press. *AAPS PharmSciTech* **2007**, 8(4) E89.