

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Studium lisovatelnosti a citlivosti na mazadla dvou typů předbobtnalého
kukuřičného škrobu**

Hradec Králové, 2016

Nikola Hadravová

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

Za odborné vedení a příjemnou spolupráci při vypracování diplomové práce děkuji paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D.

V Hradci Králové dne 10. 5. 2016

Nikola Hadravová

Obsah

1. Abstrakt, Abstract.....	5
2. Zadání.....	7
3. Úvod.....	8
4. Teoretická část.....	9
4.1. Suchá pojiva.....	9
4.1.1. Škroby v přímém lisování tablet.....	12
4.1.1.1. Starch 1500 [®]	14
4.1.1.2. Lycatab [®] C.....	16
4.1.2. Sprejově sušená laktosa.....	17
4.2. Mazadla.....	20
4.2.1. Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet.....	21
4.2.2. Hodnota LSR.....	25
4.2.3. Stearan hořečnatý.....	26
4.2.4. Stearylfumarát sodný.....	29
5. Experimentální část.....	31
5.1. Použité suroviny.....	31
5.2. Použité přístroje a zařízení.....	32
5.3. Postup práce.....	33
5.3.1. Příprava tabletovin.....	33
5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu.....	34
5.3.3. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu.....	36
5.3.4. Výpočet hodnoty LSR.....	36
5.3.5. Statistické zpracování výsledků.....	37
6. Tabulky a grafy.....	38
6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	38
6.2. Tabulky.....	40

6.2.1.	Energetické hodnocení lisovacího procesu	40
6.2.2.	Pevnost tablet v tahu.....	48
6.3.	Grafy	72
7.	Diskuze.....	84
7.1.	Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu.....	84
7.2.	Pevnost tablet v tahu a hodnoty LSR.....	86
8.	Závěr.....	89
9.	Literatura	91

1. Abstrakt, Abstract

Abstrakt

Diplomová práce se zabývá porovnáním dvou typů částečně předbobtnalého škrobu Starch 1500[®] a Lycatab[®] C z hlediska jejich lisovatelnosti a citlivosti těchto látek na přídavek mazadel. Jako mazadla byly použity stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný v koncentraci 0,5 a 1 %. Škroby byly testovány také ve směsích se sprejově sušenou laktosou Flowlac[®] 90 v koncentraci 10, 20 a 30 %. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a pevnosti tablet v tahu. Citlivost látek na přítomnost mazadel byla hodnocena pomocí hodnot LSR.

Hodnoty celkové energie lisování a energie předlisování byly u tabletovin s látkou Lycatab[®] C vyšší než u tabletovin se Starch 1500[®], přídavek mazadel je snižoval. Tabletoviny s látkou Flowlac[®] 90 vykazovaly vyšší hodnoty těchto energií pro oba škroby, přídavek mazadel jejich hodnoty snižoval. Vyšší hodnoty energie lisování vykazovaly tabletoviny s látkou Lycatab[®] C, mazadla je opět snížila. Přídavek Flowlac[®] 90 neměl vliv na hodnotu energie lisování pro látku Starch 1500[®], u látky Lycatab[®] C došlo ke snížení hodnot. Tabletoviny s látkou Lycatab[®] C vykazovaly vyšší hodnoty plasticity než s látkou Starch 1500[®], vlivem mazadel plasticita lehce klesala. Flowlac[®] 90 plasticitu tabletovin se Starch 1500[®] zvýšil, u látky Lycatab[®] C snížil. Mazadla plasticitu lehce snížila. Tabletoviny se samotnými škroby poskytovaly pevnější tablety, přídavek mazadel pevnost tablet výrazně snížil, vyšší citlivost na přídavek mazadel vykazoval Lycatab[®] C. Flowlac[®] 90 pevnost tablet z tabletovin se Starch 1500[®] zvýšil, v případě látky Lycatab[®] C pevnost tablet snížil.

Abstract

This thesis is comparing two types of partially pregelatinized corn starch, Starch 1500[®] and Lycatab[®] C from the standpoint of compressibility and lubricant sensitivity of these substances. Magnesium stearate and sodium stearyl fumarate in 0.5 and 1 % concentration were used as lubricants. Starches were also tested in the mixtures with spray-dried lactose Flowlac[®] 90 in 10, 20 and 30 % concentration. The compressibility was evaluated by means of energy profile of compression process and determination of tensile strength of tablets. Lubricant sensitivity of substances was evaluated using LSR values.

The tableting materials with Lycatab[®] C exhibited higher values of the total compression and pre-compression energy, than with Starch 1500[®] tableting materials, lubricants addition decreased these values. The tableting materials with Flowlac[®] 90 exhibited higher values of these energies for both types of starch and lubricants addition decreased their values. Higher values of compression energy were in tableting materials with Lycatab[®] C, also decreased by lubricants. Flowlac[®] 90 addition had no effect in compression energy with Starch 1500[®], value decreasing was with Lycatab[®] C substance. The tableting materials with Lycatab[®] C had higher value of plasticity than with Starch 1500[®], lubricants decreased plasticity slightly. The plasticity of tableting materials with Starch 1500[®] was increased by Flowlac[®] 90, with Lycatab[®] C was decreased. The lubricants decreased plasticity slightly. The tableting materials with only starch provided stronger tablets. Lubricants addition decreased rapidly tensile strength. Lycatab[®] C exhibited higher lubricant sensitivity. Flowlac[®] 90 increased the strength of tablets with Starch 1500[®], with Lycatab[®] C decreased the strength of tablets.

2. Zadání

Cílem práce bylo porovnat dva firemní produkty částečně předbobtnalého kukuřičného škrobu Starch 1500[®] a Lycatab[®] C z hlediska lisovatelnosti a citlivosti na přídavek mazadel. Testovány byly také směsi těchto látek se sprejově sušenou laktosou Flowlac[®] 90 v koncentraci 10, 20 a 30 %. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a na základě pevnosti tablet v tahu. Citlivost látek na přítomnost mazadel byla hodnocena pomocí hodnot LSR.

3. Úvod

Škroby jsou často používané látky ve výrobě tablet a tobolek. Slouží jako plniva, pojiva nebo rozvolňovadla. Nativní škroby mají dobré lisovací vlastnosti, ale pro jejich špatné tokové vlastnosti a vysokou citlivost na mazadla je výběr nativních škrobů pro přímé lisování omezený. Proto se za účelem zlepšení těchto vlastností, nezbytných pro přímé lisování, fyzikálně modifikují¹. Předbobtnání je speciální metoda, kterou se vlastnosti nativních škrobů upravují. Škrobová zrna jsou za normálních okolností ve studené vodě nerozpustná. Během procesu předbobtnání dochází za zvýšené teploty pronikání vody do škrobových zrn a dochází ke změnám ve struktuře a narušení vazeb mezi zrny. Existují dva stupně předbobtnání a to částečné nebo úplné, v závislosti na tom, zda došlo k prasknutí všech nebo části škrobových zrn. Částečně předbobtnalý škrob má výhodnější vlastnosti, a to tokové i lisovací, které jsou důležité pro přímé lisování. V současnosti je nejrozšířenější předbobtnalý škrob na trhu Starch 1500[®] a dále také existuje novější Lycatab[®] C. Tyto škroby mají vlastnosti jak nativního, tak částečně předbobtnalého škrobu. Plní řadu funkcí a to plniva, pojiva, rozvolňovadla, mohou také plnit funkci kluzné látky či mazadla a eliminují tak potřebu dalších pomocných látek pro přímé lisování^{1,2}.

Studium lisovatelnosti výše uvedených škrobů, dále citlivosti na přídavek různých mazadel a jejich vzájemné porovnání bylo náplní této práce.

4. Teoretická část

4.1. Suchá pojiva³⁻⁶

Výroba tablet přímým lisováním je první volbou, protože poskytuje nejméně složitý a efektivní způsob výroby tablet ve srovnání s jinými postupy, např. s tabletováním přes krok vlhké granulace. Tablety jsou vyráběny velmi jednoduše, a to smísením léčivých a vhodných pomocných látek, tato směs se následně lisuje. Technologie přímého lisování vyžaduje, aby léčivé a pomocné látky tvořily kompatibilní směs s výbornými lisovacími a tokovými vlastnostmi a omezenou možností segregace^{3,6}.

Pomocné látky hrají v procesu přímého lisování důležitou roli. Správná volba pomocných látek je kritická. Jako první pomocná látka, která byla určena pro účely přímého lisování, byla sprejově sušená laktosa, následovala mikrokrytalická celuloza (Avicel[®] PH) a tím došlo ke zvýšenému zájmu o tvorbu tablet přímým lisováním³. Jednalo se o první tzv. suchá pojiva neboli přímo lisovatelná plniva. Tyto pomocné látky plní v přímém lisování tablet funkci plniva i pojiva. Pojiva slouží k zajištění lisovatelnosti a zhutnění práškové směsi do pevných výlisků, naproti tomu plnivo doplňuje objem léčivé látky pro získání vhodné velikosti tablet. Ovlivňuje také vnitřní strukturu výlisku a zlepšuje výsledné vlastnosti tablet, mezi které patří pevnost a rozpad^{4,5}.

Hlavní rozdíl mezi suchými pojivy je v jejich zřed'ovací kapacitě (maximální podíl léčivé látky, která může být lisována do pevného výlisku). Jsou látky, které mají tuto kapacitu vysokou, proto jsou lépe lisovatelné (např. mikrokrytalická celuloza), zatímco jiné mají zřed'ovací kapacitu nízkou kvůli jejich horším lisovacím vlastnostem (např. sprejově sušená laktosa). Zřed'ovací kapacita suchých pojiv závisí také na vlastnostech léčivých látek^{4,5}.

Ve většině případů suchých pojiv se jedná o běžné látky, které jsou fyzikálně modifikovány tak, aby jim byly uděleny dobré tokové a lisovací vlastnosti⁴. Mnoho faktorů ovlivňuje volbu optimálních suchých pojiv, které se v přímém lisování tablet používají. Tyto faktory se liší od základních vlastností prášků, jako jsou velikost a tvar částic, sypaná hustota, a rozpustnost, po lisovací a tokové vlastnosti potřebné pro tvorbu výlisků^{4,6}.

Požadavky na suchá pojiva jsou následující:³

- *Vysoká lisovatelnost* k zajištění pevnosti vytvořeného výlisku po ukončení působení lisovacího tlaku. Většina přímo lisovatelných plniv podstupuje fyzikální modifikace ke zlepšení jejich lisovacích vlastností.

- *Dobré tokové vlastnosti*, které zajistí, že matrice je naplněná rychle a stejnoměrně.
- *Nízká citlivost k mazadlům*
- *Dobrá mísitelnost* k zabránění možné segregace
- *Stabilita*, která umožní, aby výlisek zůstal bez chemické či fyzikální změny během skladování. Některá suchá pojiva jsou stabilní pouze za určitých podmínek skladování. Např. hygroskopická suchá pojiva (polyoly) nemohou být skladována při vysoké vlhkosti prostředí. Jejich vliv na stabilitu účinných látek v tabletě by byl nežádoucí.
- *Vysoká zředovací kapacita*
- *Vhodná velikost částic*, která má vliv na mísení, sytnost a také lisovatelnost tabletovin.
- *Kompatibilita se* všemi látkami v tabletě, ve které je součástí.
- *Neovlivnění biologické dostupnosti léčivých látek*
- *Podpůrný účinek na rozpad tablety*, je-li žádoucí
- *Podpůrný účinek na uvolnění léčivých látek*, je-li žádoucí
- *Nákladová efektivita*
- *Celosvětová dostupnost*
- *Konstantní kvalita šarží*

Modifikace suchých pojiv pro přímé lisování^{3,6}

Žádná pomocná látka nespĺňuje všechny požadavky optimálně. Většinou se využívá kombinace dvou pomocných látek, které zajistí přiměřené lisovací a tokové vlastnosti směsi a splní požadovaná kritéria. Pomocné látky je třeba fyzikálně modifikovat k zajištění zlepšení tokových a lisovacích vlastností. Pouze některé pomocné látky lze přímo lisovat bez fyzikální modifikace.

Mezi nejvýznamnější modifikace patří:

1) Mletí a/nebo sítování

Nejvíce přímo lisovatelných materiálů je připraveno krystalizací. Velikost a částečně i tvar krystalů může být vybrán procesem sítování nebo mletím. Použitým sítem nebo vybraným procesem mletí je dána velikost a tvar krystalů. Použití vhodných materiálů umožňuje kontrolu tokových i lisovacích vlastností³. Lisovací vlastnosti jsou upraveny díky

změněm povrchu prášku. Příkladem takto upravených látek je monohydrát α -laktosy nebo hydrogenfosforečnan vápenatý⁶.

2) Granulace a aglomerace

Granulace a aglomerace představují přeměnu malých, kohezivních prášků se špatnou sypností na částice s dobrými lisovacími vlastnostmi, které lze přímo lisovat^{3,6}. Pokud primární částice prášků nemají dobré vazebné vlastnosti, je nutný přídavek pojiva pro tvorbu granulí. V závislosti na zvolené metodě granulace se získávají částice s kulovitým tvarem a dobrou sypnou hustotou. Suchá pojiva získaná aglomerací mají několik výhod: zlepšují lisovatelnost křehkých materiálů a mají nižší citlivost na mazadla. Nicméně aglomerace může přinášet i některé nevýhody, např. granulace práškové celulosy nebo škrobu zvyšuje jejich citlivost na mazadlo³.

3) Speciální krystalizační metody

Podmínkami krystalizace se do značné míry určují některé vlastnosti přímo lisovatelných materiálů. Řízenou krystalizací je možné zlepšit tokové vlastnosti pomocných a léčivých látek^{3,6}. Látky, které vykazují polymorfismus, mají odlišnou lisovatelnost díky různému vnitřnímu uspořádání molekul uvnitř krystalů. Krystalické látky, které mají větší míru symetrie krystalické mřížky, budou více náchylné k plastické deformaci během lisování a to zhorší jejich lisovací vlastnosti. Možností jak zlepšit lisovatelnost látek je rekrystalizace, při které vzniknou částice s nepravidelným tvarem a se zaoblenými hranami, které navíc snižují tření během lisování³.

4) Sprejové sušení

Sprejové sušení zahrnuje tři kroky: atomizaci vodného roztoku nebo suspenze do spreje, kontakt spreje s horkým vzduchem v sušící komoře, což vede k odpaření vlhkosti a následuje sušení vzniklého materiálu³. Díky tomuto procesu se vytvoří porézní materiál s kulovitými aglomeráty částic, které zlepšují jeho tokové vlastnosti^{3,6}. Distribuce velikosti částic materiálu je dána způsobem atomizace a typem sušárny³.

5) Předbobtnání

Předbobtnání je proces při kterém dochází k roztrhnutí všech nebo části škrobových zrn v přítomnosti vody. Získaný škrob má lepší lisovací vlastnosti. Lisovatelný škrob se získává nejčastěji částečnou hydrolýzou kukuřičného škrobu³.

6) Dehydratace

Termální nebo chemickou dehydratací pevných látek se zlepši tokové a vazebné vlastnosti^{3,6}.

4.1.1. Škroby v přímém lisování tablet^{1,2,7-12}

Škroby jsou důležité pomocné látky používané při přípravě pevných lékových forem, především tablet a tobolek. Škroby mohou být použity jako plniva, pojiva, kluzné látky, mazadla či rozvolňovadla. Hlavním vysvětlením pro desintegrační vlastnosti škrobů je bobtnání škrobových zrn, v případě že jsou vystavena působení vody^{1,7}.

Škroby se získávají výhradně z rostlin a jejich vlastnosti se liší podle druhu rostliny, ze které byly získány (např. kukuřice, rýže, brambory, juka). Škroby jsou tvořeny lineární amylosou a rozvětveným amylopektinem⁹. Vlastnosti škrobů jsou určeny velikostí a množstvím těchto polymerů. Přitažlivé síly mezi polymery tvoří škrobová zrna. Lineární řetězce amylosy mají tendenci se spojovat do micel, které váží molekuly vody a tvořit poměrně uspořádanou strukturu. Amylopektin je obsažen ve struktuře škrobových zrn více. Společně s amylosou je intermolekulárně spojen do krystalové mřížky, a díky tomu jsou škrobová zrna ve studené vodě nerozpustná^{7,9-11}. Škrob je jemný bílý prášek, který tvoří velmi malé kulovité částice, je bez chuti a zápachu⁷.

Důležitým a nejvíce používaným škrobem je škrob získaný z kukuřice. Má dobré kohezivní vlastnosti, je inertní a dostupný. Nicméně použití nativních škrobů jako pomocných látek v přímém lisování není možné, i přesto, že mají poměrně dobré lisovací vlastnosti. Mají totiž špatné tokové vlastnosti, vysokou citlivost na mazadla, výsledné výlisky jsou málo pevné a dochází u nich k víčkování¹.

Za účelem zlepšení funkčních vlastností škrobů, se modifikují jejich fyzikální vlastnosti, mezi které patří velikost částic a distribuce velikosti částic, tvar, krystalinita, hygroskopičnost, rozpustnost a lisovatelnost¹. Těto modifikace je dosaženo pomocí předbobtnání. S narůstající teplotou dochází k bobtnání, při kterém se mírně zvyšuje podíl vody v zrnech. Při zahřívání škrobu ve vodě se vyžaduje určitá teplota, která se liší u různých škrobů, nicméně se pohybuje mezi 60 – 75°C. S touto rostoucí teplotou začne voda pronikat do škrobových zrn, kde dochází ke změnám v jejich struktuře. Proces předbobtnání poškodí mezimolekulární vazby molekul škrobu v přítomnosti vody a tepla. Proces poté vede k částečné a nevratné hydrolýze. Na molekulární úrovni způsobí tento proces přesmyk intra- a

intermolekulárních vodíkových vazeb mezi molekulami vody a škrobu, což vede k rozpadu nebo narušení molekulárních vazeb ve škrobových granulích. Získaný prášek se následně vysuší, čímž se získá pomocná látka vhodných vlastností ^{7,10,12}.

Během předbobtnání se z granulí vysráží amylosa a uvolní amylopektin, který je zodpovědný za bobtnání. Typické složení předbobtnalého škrobu je 5 % volné amylosy, 15 % volného amylopektinu a 80 % nemodifikovaného škrobu ^{1,2}. Vytvořený prášek má vlastnosti umožňující bobtnat ve studené vodě a má vyšší absorpční kapacitu pro vodu než přírodní škroby. V kontaktu s vodou tvoří předbobtnalé škroby snadněji gel, pevnost tohoto gelu závisí na obsahu amylosy, zatímco jeho kohezivní vlastnosti na amylopektinové složce ¹.

Předbobtnalý škrob je tedy škrob, který byl chemicky nebo mechanicky zpracován tak, aby došlo k prasknutí všech nebo části škrobových zrn. Existují dva stupně předbobtnalého škrobu a to částečně nebo plně, oba typy jsou komerčně dostupné. Částečně předbobtnalý škrob obsahuje rozpustnou frakci, získanou procesem předbobtnání a nerozpustnou frakci, která zahrnuje inaktivní škrobová zrna. Částečně předbobtnalý škrob získává lepší tokové a lisovací vlastnosti, kterých se využívá v přímém lisování. Plným předbobtnáním se vytváří škrob, který je rozpustný ve studené vodě a jeho využití je jako pojivo ve vlhké granulaci. Rozpustnost ve vodě je dána stupněm předbobtnání, nemodifikovaný škrob je ve vodě nerozpustný ^{2,8}.

I když má předbobtnalý škrob určité samomazací vlastnosti, v případě jeho použití ve formulacích s dalšími pomocnými látkami může být nezbytné přidání mazadla. Pro tento účel se běžně přidává stearan hořečnatý v koncentraci 0,25 %, jeho vyšší koncentrace může mít nepříznivý vliv na pevnost tablet a jejich disoluci, což samozřejmě nebývá žádoucí. V některých případech může být výhodnější použití kyseliny stearové jako mazadla ^{2,9}. Vysoká citlivost na mazadla u škrobů je důsledkem plastického chování při lisování. Výjimkou je rýžový škrob, který je na přídavek mazadla necitlivý. Je to způsobeno jeho špatnou sypností, která narušuje tvorbu filmu mazadla během mísení s mazadlem. Plastická deformace, kterou škroby v průběhu lisování podstupují, však závisí mimo jiné na velikosti, tvaru částic a distribuci velikosti částic. Může to být ovšem trochu odlišné u různých škrobů. Škroby z pšenice nebo ječmene jsou elastičtější než bramborový škrob. Ze studií jednotlivých škrobů a jejich tabletovacích vlastností vyplývá, že bramborový, pšeničný a kukuřičný škrob mají dobré lisovací vlastnosti, zatímco bramborový škrob je nejlepší, pokud jde o sypnost ⁹.

Lisovatelnost škrobů je závislá na rovnovážném obsahu vlhkosti, který závisí na relativní vlhkosti při skladování. Maximální pevnost tablet je získána za použití škrobů při relativní vlhkosti 60 – 70 %, což odpovídá rovnovážnému obsahu vlhkosti 10 %. Zatímco

obsah vlhkosti u škrobů je vyšší než u jiných pomocných látek pro přímé lisování, rovnovážná relativní vlhkost je nižší. Proto přípravky s obsahem škrobů mohou při vystavení vysoké vlhkosti dojít do rovnováhy pomaleji^{8,9}.

Předbobtnalý škrob musí být skladován na suchém místě a v dobře uzavřených nádobách. Protože je hygroskopický, může pohlcovat a udržovat vzdušnou vlhkost. Potenciál škrobů vázat vlhkost má samozřejmě i praktické využití pro látky citlivé na vlhkost, spolu s použitím procesu přímého lisování^{8,9}.

Modifikované škroby⁹

Mezi modifikované škroby patří sprejově sušený rýžový škrob. Tento škrob se vyrábí sprejovým sušením rýžového škrobu a je složen z agregátů kulovitých zrn. Modifikovaný rýžový škrob je suchý, bílý prášek bez zápachu a bez chuti. Většina částic má rozsah velikosti mezi 75 a 150 µm.

Tokové vlastnosti tohoto škrobu jsou lepší než u nativního rýžového škrobu a předbobtnalého škrobu Starch 1500[®]. Má vynikající vazebné vlastnosti. Lisovatelnost modifikovaného škrobu je stejně jako u nativního závislá na obsahu vlhkosti. Modifikované škrobové agregáty se při nízkých lisovacích tlacích podrobují deagregaci s následnou plastickou deformací podobně jako Starch 1500[®].

Mísení modifikovaného škrobu se stearanem hořečnatým způsobuje sníženou vazebnou kapacitu, ale snížení pevnosti tablet je mnohem menší než při použití předbobtnalého škrobu Starch 1500[®]. Snížená citlivost na mazadlo je důsledkem deagregace škrobových agregátů během lisování a to během počáteční fáze. Během procesu deagregace dojde ke zničení vytvořeného filmu mazadla.

Při tvorbě tablet se modifikované škroby využívají buď samostatně jako suchá pojiva nebo ve směsi s jinými pomocnými látkami. Ovšem kombinace s mikrokryсталickou celulosou není vhodná kvůli špatným tokovým vlastnostem této směsi a pomalému rozpadu tablet.

4.1.1.1. Starch 1500[®] ^{1,9,13-15}

Starch 1500[®] (obr. č. 1) se běžně nazývá přímo lisovatelný nebo lisovatelný škrob a jedná se o částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob. Byl uveden na trh v roce 1964 jako

STA-Rx 1500 od firmy Staley, nyní je k dispozici jako Starch 1500[®] od firmy Colorcon (UK)⁹. V současné době je Starch 1500[®] nejrozšířenější předbobtnalý škrob na trhu¹.

Starch 1500[®] se připraví fyzikální kompresí při vysoké vlhkosti a teplotě, následně dojde k předbobtnání a produkt se vysuší do práškové formy⁹. Výsledný produkt se skládá jak z individuálních škrobových zrn, tak z agregátů škrobových zrn vázaných na hydrolyzovaný škrob. Během výrobního procesu některé z vodíkových vazeb mezi amylosou a amylopektinem částečně prasknou tak, že výsledný produkt obsahuje 5 % volné amylosy, 15 % volného amylopektinu a 80 % nemodifikovaného škrobu. Volný amylopektin poskytuje rozpustnost ve studené vodě a vazebné vlastnosti, zatímco volná amylosa a nemodifikovaný škrob jsou zodpovědné za dezintegrační vlastnosti, které jsou dokonce lepší než u nativních škrobů^{9,14}.

Funkčně patří Starch 1500[®] mezi částečně předbobtnalé škroby, má vlastnosti jak nativního škrobu, tak i plně předbobtnalého. Díky těmto vlastnostem je používán jednak v přímém lisování, ale také je možné jeho použití ve vlhké granulaci. Tím, že Starch 1500[®] plní několik funkcí - pojivo, rozvolňovadlo, mazadlo, a plnivo, eliminuje potřebu dalších pomocných látek¹⁵.

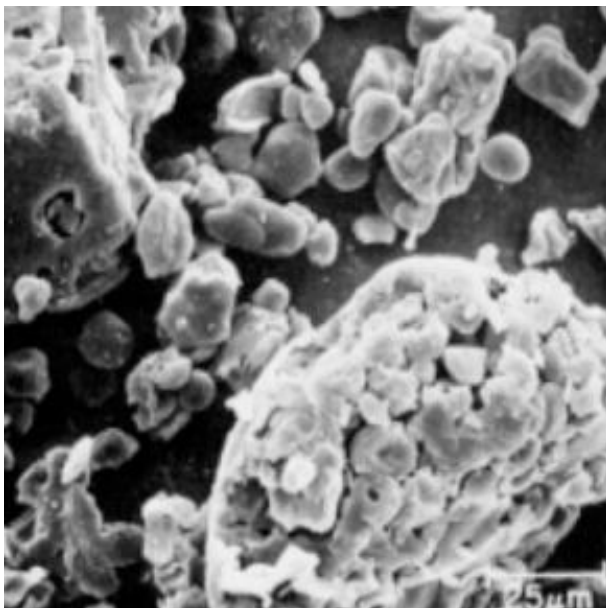
Starch 1500[®] vykazuje rozsáhlou, ale pomalou plastickou deformaci během lisování a to způsobuje nedostatečnou tvorbu mezičásticových vazeb během rychlejšího lisování. Kromě toho při lisování s vysokou rychlostí deformace dochází z velké části k elastické deformaci. Pokud dojde k elastické obnově při dekompresi, mezičásticové vazby nemohou být vytvořeny dostatečně rychle, aby se zabránilo křehkému lomu, v tomto případě dochází ke snížení pevnosti výsledných tablet a možnému víčkování⁹.

Kvůli plastickému chování při lisování je Starch 1500[®] citlivý na přídavek mazadel. Bylo prokázáno, že při mísení se stearem hořečnatým o koncentraci 0,5 % v mísícím zařízení Turbula při 90 ot/min došlo ke snížení pevnosti tablet po 10 minutách mísení. Aby se zabránilo snížené pevnosti tablet, je možné vynechat použití stearanu hořečnatého nebo snížit jeho koncentraci na 0,25 %. Další možností je využití alternativních mazadel, např. kyseliny stearové nebo hydrogenovaných olejů⁹. Navíc má Starch 1500[®] samomazací vlastnosti a tak může být lisován bez přídavku mazadla nebo po přidání pouze malého množství mazadla. Zlepší se tak mechanická pevnost a disoluce přípravků^{9,15}.

I když se tvrdilo, že má Starch 1500[®] lepší sypnost než nativní kukuřičný škrob, jeho tokové vlastnosti jsou ve skutečnosti špatné ve srovnání s jinými suchými pojivy kvůli jeho velkému měrnému povrchu prášku, což má za následek silné soudržné síly mezi částicemi. Jeho tokové vlastnosti mohou být zlepšeny přídavkem 0,25 % koloidního oxidu křemičitého.

Přestože lze čistý Starch 1500[®] snadno lisovat, netvoří pevné výlisky. Jeho diluční potenciál je minimální⁹.

Starch 1500[®] vykazuje částečnou rozpustnost, větší velikost částic, dobrou lisovatelnost v porovnání s nativním škrobem. Mimo jiné poskytuje stabilitu léčivým látkám, které jsou citlivé na vlhkost, a je vhodným nosičem pro nízké dávky léčiv a to díky udržení obsahové stejnosměrnosti^{13,14}.



Obr. č. 1 : Starch 1500[®], (zvětšení neuvedeno)¹⁴

4.1.1.2. Lycatab[®] C¹⁶

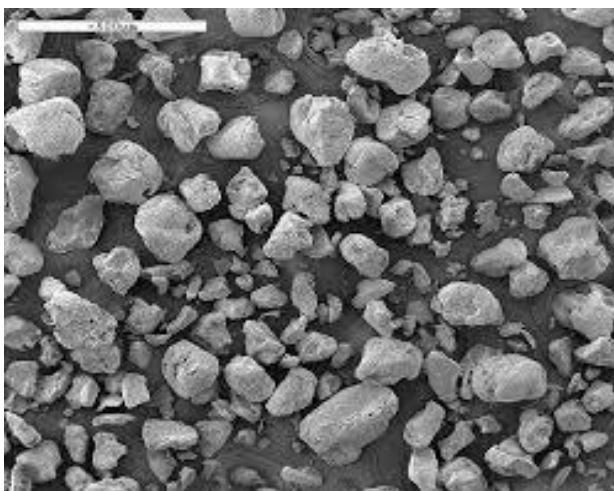
Lycatab[®] C (obr. č. 2) je částečně předbobtnalý kukuřičný škrob. Lycatab[®] C je vyroben mechanickou nebo chemickou úpravou, při které dochází k roztrhnutí všech nebo části škrobových zrn, stejně jako Starch 1500[®]. Je používán pro perorální pevné léčivé formy. Právě díky vynikajícím tokovým vlastnostem, umožňuje homogenní plnění tvrdých želatinových tobolek. Navíc je Lycatab[®] C plně kompatibilní se želatinou. Nezpůsobuje oproti jiným pomocným látkám žádné chemické interakce se želatinou. Při přípravě tablet může být použit jako plnivo, pojivo nebo rozvolňovadlo. Zajišťuje vysokou pevnost tablet s rychlým rozpadem při nízkých lisovacích silách a s nízkým oděrem.

Lycatab[®] C má jedinečné desintegrační vlastnosti, pro které se používá bez přídavku dalších rozvolňovadel. Za tyto vynikající vlastnosti jsou zodpovědná nemodifikovaná

škrobová zrna, která při styku s vodou okamžitě začínají bobtnat, což vede k rychlému rozpadu přípravku. Kromě toho nízká úroveň frakce rozpustné ve studené vodě (okolo 7 %) a výsledná nízká viskozita tohoto škrobu přispívají k rychlému pronikání vody do tobolek a vedou k rychlému rozkladu. Lycatab[®] C umožňuje také vyšší disoluci rozpustných i málo rozpustných léčiv v širokém rozmezí pH.

Lycatab[®] C má také jako Starch 1500[®] samomazací účinky, takže nemusí být používán s další pomocnou látkou. Nicméně přídavek stearanu hořečnatého o koncentraci 0,2 % je výhodný, protože mazadlo ve funkci kluzné látky může pomoci dosáhnout lepší hmotností stejnoměrnosti tablet a tobolek. Navíc nezhoršuje ani rozpad plněných tobolek. Vyšší koncentrace tohoto mazadla, příliš dlouhá doba mísení a nevhodně zvolené výrobní podmínky už s sebou problémy přináší. Vrstva filmu mazadla by se totiž mohla vytvářet na povrchu prášku, což omezuje jeho vazebné vlastnosti.

Lycatab[®] C je bílý prášek, který je bez zápachu a má malý obsah prachu (tedy částic velikostí < 30 μm), který činí $\leq 10\%$, toto přispívá k jeho lepším tokovým vlastnostem. Nativní škroby mají obsah prachu přibližně 80 %, proto by bylo použití nativních škrobů v těchto formulacích omezujícím faktorem. Díky svému rostlinnému původu je kompatibilní s mnoha léčivými látkami.



Obr. č. 2 : Lycatab[®] C, (velikost neuvedena, zvětšení 50x)¹⁶

4.1.2. Sprejově sušená laktosa¹⁷⁻²⁰

Sprejově sušená laktosa byla prvním suchým pojivem pro přímé lisování tablet. V dnešní době patří mezi nejčastěji používané pomocné látky. Získává se sprejovým sušením

suspenze krystalů monohydrátu α -laktosy v nasyceném vodném roztoku laktosy. Výsledný produkt se následně proseje, aby se získala úzká distribuce velikosti částic, která je významným faktorem pro dosažení vhodných tokových vlastností¹⁷. Sprejovým sušením se získávají kulovité částice, obsahující asi 80 % krystalické formy monohydrátu α -laktosy, které drží pohromadě díky obsahu 20 % amorfni složky, což pozitivně ovlivňuje lisovatelnost. Přítomnost amorfni laktosy může být problematická, pokud je skladována v otevřených nádobách při relativní vlhkosti vzduchu nad 50 %. V tomto případě může dojít k tomu, že část amorfni složky pomalu krystalizuje do formy α -laktosy^{18,20}.

Ve formě roztoku existuje laktosa ve dvou izomerních formách, lišící orientací hydroxylové skupiny na atomu uhlíku číslo 1 v glukózovém kruhu. Jedná se o α -laktosu a β -laktosu, které mohou být v amorfni či krystalické formě. Krystalická α -laktosa se vyskytuje ve formě monohydrátu i anhydrátu, zatímco β -laktosa existuje pouze ve formě anhydrátu. Poměr α -laktosy a β -laktosy je v podstatě sprejovým sušením nezměněn, proto sprejově sušená laktosa obsahuje asi 9-12 % β -laktosy, která je většinou přítomna v amorfni složce^{17,18}. Amorfni složka se lisuje plastickou deformací díky velmi jemným a kulovitým částicím. Výsledná sprejově sušená laktosa vykazuje díky tomu vynikající tokové vlastnosti. Sprejově sušená laktosa je lisována fragmentací, ale podstupuje i plastickou deformaci díky amorfni složce. Pokud je velikost částic nad 45 μm , tak se uskutečňuje fragmentace, menší částice vykazují plastickou deformaci, což je případ i amorfni formy laktosy, proto zde existuje určitá citlivost na mazadla^{17,19,20}.

Lisovací vlastnosti sprejově sušené laktosy jsou ovlivněny velikostí částic primárních krystalů monohydrátu α -laktosy a množstvím amorfni laktosy. Zmenšením velikosti částic krystalické formy monohydrátů α -laktosy pod 45 μm a navíc pokud jsou tvořeny jemnými částicemi, má za následek pevnější tablety. Navíc vzhledem k tomu, že monohydrát α -laktosy má špatné vazebné vlastnosti, amorfni část zde vazebné vlastnosti zlepšuje. Různí výrobci sprejově sušené laktosy mají samozřejmě upraveny podmínky a postup výroby, což dává možnosti vzniku trochu odlišných vlastností laktosy^{17,19}.

Sprejově sušená laktosa má sice ve srovnání s jinými suchými pojivy horší lisovatelnost a poměrně nízký diluční potenciál, ale její tokové vlastnosti jsou nejlepší ze všech přímo lisovatelných plniv. Je to způsobeno větší velikostí částic a jejich kulovitým tvarem^{17,20}.

Flowlac® 90²¹⁻²²

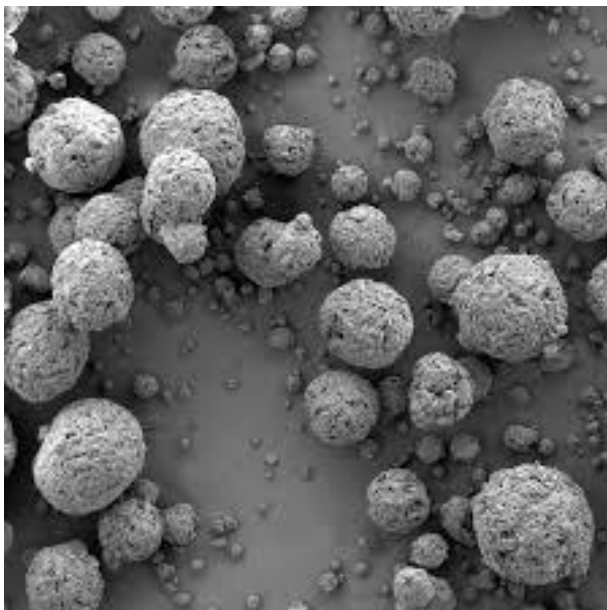
Sprejově sušená laktosa byla zavedena na trh už na začátku roku 1960 a pod názvem Flowlac® 90 (obr. č. 3) je do dnešní doby vyráběna firmou Meggle.

Zavedením této laktosy došlo k zvýšenému zájmu o technologii přímého lisování tablet, pro které byla Flowlac® speciálně vyvinuta. Používá se také jako plnivo tobolek a tablet ve směsi s jinými plnivy, které mají špatné tokové vlastnosti.

Flowlac® 90 se vyrábí sprejovým sušením jemně mleté koncentrované suspenze monohydrátu α -laktosy. V průběhu sprejového sušení dochází k rychlému odpařování vody, způsobující tvorbu amorfní formy. Většina komerčně dostupných produktů obsahuje v okamžiku výroby 10 až 15 % amorfní formy. Tablety připravené ze sprejově sušené laktosy jsou pevnější v porovnání s tabletami připravenými přímým lisováním monohydrátů α -laktosy. Během tabletování jsou třeba nižší lisovací síly a také dochází k menšímu opotřebování razidel lisovacích strojů. Navíc se Flowlac® 90 díky sprejovému sušení skládá z kulovitých částic, které mají lepší sypanost v porovnání s laktosou připravenou mletím nebo sítováním.

Mezi výhody laktosy Flowlac® 90 patří tedy výborné tokové vlastnosti, dobrá lisovatelnost, nízká hygroskopicita, vysoká stabilita a umožňuje také velmi rychlý rozpad tablet. Díky dobré distribuci velikosti částic je Flowlac® 90 téměř bez prachu.

V dnešní době je na trhu Flowlac® 90 a Flowlac® 100. Laktosa Flowlac® 90 byla vyvinuta s cílem poskytnout lepší lisovatelnost v porovnání s Flowlac® 100, díky optimalizování obsahu amorfní laktosy.



Obr. č. 3: Flowlac® 90, (velikost 800 μm , zvětšení neuvedeno)²¹

4.2. Mazadla²³⁻²⁹

Mazadla neboli antiadhezivní látky hrají jednu z hlavních rolí při výrobě tablet. Mazadla zamezují adhezi složek tabletoviny na lisovací trny a zmenšují tření mezi tabletou a stěnou matrice při vysouvání tablety a zabraňují lepení tablet na stěny matrice a také na plochy razidel. Slouží k překonání tření během lisování, při kterém dochází současně ke vzniku síly. Tato síla vzniká mezi stěnou matrice a povrchem částic. Částice, které jsou postupně stlačovány, se přeskupují, dochází k vzájemnému posunu a částice vyplňují póry matrice. Tato síla vyvolává tření, které znesnadňuje vyjmutí tablety z matrice^{23-26,29}. Pomáhají tedy zajistit, aby se tableta při vysouvání z matrice nelámala a nerozvrstvila²⁶. Mazadla jsou při výrobě tablet přidávána pouze v malém množství, obvykle je dostačující množství 0,25 % - 5,0 %²³.

Mazadla mohou působit také ve funkci kluzné látky, která podporuje plynulý tok tabletoviny do matrice, tím se dosáhne jednotného plnění matrice. Tento účinek je vysvětlen tím, že tyto látky vyplňují povrchové nerovnosti částic, povrch se tak stává hladkým a mezičásticové tření se sníží. Kluzné látky zmenšují tendenci částic k segregaci a rozdělování při pohybu v násypce a díky tomu přispívají k lepší hmotnostní stejnoměrnosti výsledných tablet^{24,26,27}.

Mazadla mohou působit dvěma mechanismy:²⁷

- Kapalinovým (hydromechanickým) – při tomto mazání se dva povrchy pohybují jako by byly oddělené vrstvou mazadla. Tímto mechanismem mohou působit minerální oleje. Tyto oleje se však při výrobě tablet používají zřídka, protože i při použití ve velmi malé disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny.
- Stykovým (dotykovým) – při stykovém mazání vychází účinek z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu razidel a matrice, na kterém je jemná vrstvička kovových oxidů.

Dělení mazadel:²⁷⁻²⁸

Mazadla ve vodě nerozpustná – hydrofobní

Ve vodě nerozpustná mazadla patří mezi nejpoužívanější. Hydrofobní mazadla jsou účinná v relativně malých koncentracích. Mnohé z těchto mazadel mohou mít také kluzné vlastnosti. Z těchto důvodů se používají častěji než hydrofilní mazadla²⁸. Na druhou stranu

mohou hydrofobní mazadla do určité míry změnit některé fyzikálně-chemické vlastnosti tablet, např. snížit pevnost tablet, prodloužit dobu rozpadu a uvolňování léčivé látky. Tento vliv může být vysvětlen tvorbou hydrofobního filmu kolem částic, který mění charakter povrchu částic. Ovlivňují vazebné síly mezi částicemi a díky tomu se vytváří méně pevné tablety. Tento problém může být vyřešen mísením složek tabletovin nejdříve bez přídavku mazadel a až poté se přidá mazadlo. Mezi hlavní zástupce hydrofobních mazadel patří stearylfumarát sodný, kyselina stearová a její hořečnaté, hlinité, zinečnaté a vápenaté soli^{27,28}.

Mazadla ve vodě rozpustná – hydrofilní^{27,28}

V porovnání s hydrofobními mazadly nejsou hydrofilní tak účinná. Jejich použití je vhodné v případě, že je potřeba rychlá disoluce léčivých látek z tablet, protože díky své rozpustnosti ve vodě vykazují rychlejší stupeň disoluce. Mezi hydrofilní mazadla patří laurylsíran sodný, laurylsíran hořečnatý, polyethylenglykoly (PEG 4000, 6000).

4.2.1. Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet^{23,25}

Mazadla jsou pro tvorbu tablet nezbytná, avšak mohou způsobit některé nežádoucí změny ve vlastnostech tablet. Typ mazadla, jeho koncentrace, způsob začlenění mazadla do formulace, to vše ovlivňuje vlastnosti tablet. Výběr nevhodného mazadla může způsobit snížení pevnosti tablet, nejvíce u krystalických materiálů^{23,25}.

Účinek mazadel na tabletovací sílu^{23,25}

Přidáním mazadel ve formě suchého prášku ke granulím způsobí vytvoření jakéhosi filmu okolo jednotlivých granulí. Je všeobecně známo, že stearan hořečnatý použitý jako mazadlo, má negativní vliv na pevnost tablet u více se deformujících materiálů než u těch křehkých^{23,25}. Stearan hořečnatý tvoří jakýsi film na výchozích částicích během mísicího procesu. Tento film interferuje s vazebnými vlastnostmi výchozích částic, protože působí jako fyzikální bariéra. Mísení s mazadlem ovlivňuje drtící sílu a pevnost tablet v tahu. Vliv stearanu hořečnatého je závislý na použitém materiálu. Velké snížení drtící síly je možno vidět se zvýšením doby mísení s tímto mazadlem u látek: mikrokrytalická celuloza, prášková celuloza, lisovatelný škrob a dihydrát síranu vápenatého²³.

Rozsah účinku mazadla na pevnost tablet je závislý na množství faktorů: na povaze a vlastnostech samotného mazadla, na povaze a vlastnostech všech složek tablety a také na

podmínkách zpracování. Všechny tyto faktory potom ovlivňují tvorbu filmu mazadla, který se vytváří během mísení složek tabletoviny²³.

Tvorba filmu, který vytváří mazadlo během mísení²³

Přídavek práškového mazadla do tabletovací směsi v procesu mísení vede k distribuci mazadla buď jako volné frakce nebo pokud je mazadlo náchylné k deaglomeraci a následující delaminaci, tak jako povrchový film na základním materiálu. Při delší době mísení se bude přenášet více mazadla z volné frakce na povrchový film, což vede ke snížení pevnosti tablet, způsobené tvorbou tohoto filmu. Snížení pevnosti tablet je připisováno slabším vazbám po lisování mezi molekulami mazadlo-mazadlo a mazadlo-suché pojivo více než vazby suché pojivo-suché pojivo. Ve snaze o posouzení tvorby tohoto filmu a pochopení příčiny škodlivého vlivu stearanu hořečnatého byla provedena řada studií, zabývajících se studiem rozložení mazadla na hostitelských částicích.

Vliv stearanu hořečnatého na vazebné vlastnosti v průběhu lisovacího procesu silně závisí na úplnosti filmu mazadla, což souvisí s možnostmi a rychlostí tvorby filmu při mísení.

Tvorba filmu mazadla je ovlivněna:²³

- povahou a vlastnostmi mazadla
- povahou a vlastnostmi výchozích látek
- přítomností dalších složek ve směsi
- specifickým povrchem výchozích látek, který je ve vztahu ke koncentraci přítomného mazadla
- typem, velikostí a obsahem mísícího zařízení

Vliv vlastností mazadla na tvorbě filmu²³

Povaha mazadla²³

Vliv mazadla na vazebné vlastnosti výchozích částic při tvorbě tablet závisí na povaze použitého mazadla. Snížení pevnosti tablet během mísení s mazadly bylo prokázáno u mazadel: stearan hořečnatý, kyselina stearová, stearyl fumarát sodný, laurylsíran sodný a hořečnatý, polyenthylen glykol 4000. Ukázalo se však, že vliv na pevnost tablet je ovlivněna také specifickým povrchem použitých mazadel.

Koncentrace a specifický povrch mazadel²³

Ukázalo se, že vliv na pevnost tablet v tahu má i koncentrace a specifický povrch použitého mazadla. Při použití nízké koncentrace stearanu hořečnatého bude tvorba filmu pomalejší a proto i pokles pevnosti tablet bude menší pro danou dobu mísení při zachování stejných podmínek mísení, v porovnání s vyšší koncentrací mazadla.

Při mísení pomocných látek s velkými částicemi stearanu hořečnatého dochází k zpomalení procesu tvorby filmu v porovnání s mísením s malými částicemi mazadla. To může být důvodem, proč je vliv granulovaného stearanu hořečnatého na pevnost tablet menší než u práškového stearanu hořečnatého. Je to způsobené tím, že jemné práškové mazadlo je přenášeno na povrch výchozích částic více a v důsledku toho to vede ke snížení pevnosti tablet. Při stejné době mísení se ukázalo, že mazací vlastnosti granulovaného stearanu hořečnatého jsou srovnatelné s práškovým mazadlem bez negativního vlivu na vlastnosti tablet, pokud je přítomný v koncentraci vyšší než 1 %. Negativní účinek granulovaného mazadla na pevnost tablet se však zvýší při delší době mísení, nebo když se zvýší velikost dávky. Tento účinek byl vysvětlen oslabením granulí stearanu po dlouhé době mísení a vyšším smykovým silám v důsledku většího použitého množství.

Morfologie a krystalické modifikace mazadla²³

Existují velké rozdíly mezi jednotlivými šaržemi stearanu hořečnatého, které se liší jeho chemickými i fyzikálními vlastnostmi. K určení rychlosti a rozsahu pokrytí povrchu částic mazadlem slouží chemické rozdíly, strukturální a krystalické vlastnosti mazadla.

Ukázal se zásadní rozdíl mezi komerčním stearanem hořečnatým a stearanem hořečnatým o vysoké čistotě, pokud jde o pokrytí povrchu částic. Komerční vzorky pokrývají výchozí částice v mnohem větší míře než čistý produkt. Navíc špatná tvorba filmu za použití čistých produktů je přičítána jeho krystalové struktuře. Čím je mazadlo více krystalické a o vysoké čistotě, tím je odolnější proti rozbití během mísícího procesu.

Vliv výchozího materiálu na tvorbu filmu mazadla²³

Předpokladem pro vytvoření filmu mazadla na výchozích částicích je rozdělení částic mazadla mezi výchozí částice. Tokové vlastnosti výchozích částic a jejich velikost mají vliv na rychlost, s jakou se film mazadla vytvoří. Pokud jsou tokové vlastnosti špatné, bude rozložení částic mazadla a následná tvorba filmu během mísení velice pomalé.

Vliv provozních podmínek na tvorbě filmu²³

Negativní vliv mazadla na pevnost tablet nezávisí jen na době mísení, ale i na samotném procesu. Byl zkoumán vliv stearanu hořečnatého na pevnost tablet za použití různých typů laboratorních mísících zařízení. Důležitou roli hraje čas a intenzita mísení. Je-li produkce ve větším měřítku, zvyšují se smykové síly. Může se tedy očekávat, že ve velkých zařízeních jsou smykové síly, které ovlivňují migraci částic stearanu hořečnatého na částice pomocných látek mnohem větší než v laboratorních mísících zařízeních. Znamená to tedy, že tvorba filmu bude záviset na typu, velikosti, zatížení a rychlosti otáčení použitých mísících zařízeních. Ke snížení pevnosti lisovaných tablet dochází výrazně rychlejší ve výrobním mísícím zařízení v porovnání s laboratorními mísícími zařízeními pracujícími se stejnou rychlostí otáčení. Negativní vliv mazadla se zvyšuje také s velikostí dávky, v důsledku vyšších smykových sil v mísícím zařízení s vyšším obsahem.

Tvorba filmu mazadla v závislosti na vlastnostech mazadla²³

Mazadlo, které reaguje s povrchem stěny matrice, vytváří na ní silnou vrstvu a díky této vrstvě dojde k lehčímu vysunutí tablety. Příkladem takového mazadla je stearan hořečnatý nebo stearylfumarát sodný. Hydrofobní uhlíkové řetězce těchto mazadel jsou orientovány směrem ven z povrchu raznice. Mazadla způsobují snížení tření na stěně a tvoří vrstvy zabráňující ulpívání a lepení tabletovin na povrchy tabletovacího stroje. Navíc mohou mazadla působit jako kluzné látky a podporovat tak syponost tabletovací směsi. Obecně platí, že je třeba pouze malé množství mazadla, které účinně sníží třecí síly.

Vliv třetí složky na tvorbu filmu mazadla²³

Tvorba filmu mazadla při mísení může být ovlivněna třetí složkou. Současné mísení částic pomocných látek se stearem hořečnatým a koloidním oxidem křemičitým (Aerosil 200) může významně potlačit negativní účinek mazadla na vazebné vlastnosti. Pokud se smísí nejdříve pomocné látky s koloidním oxidem křemičitým před přidáním mazadla, je tento účinek ještě patrnější. Naopak přidavek oxidu křemičitého po předchozím smísení pomocných látek se stearem hořečnatým může dokonce vazebné vlastnosti obnovit a to v případě, že je poměr mezi koloidním oxidem křemičitým a stearem hořečnatým 4:1. Dokonce nízká koncentrace (0,2 %) oxidu křemičitého může potlačovat škodlivé účinky 0,5 % stearanu hořečnatého. Pokud se smísí koloidní oxid křemičitý společně s mazadlem, je pokrytí povrchu částic mazadlem sníženo. Koloidní oxid křemičitý má funkci kluzné látky, která může

zpomalit tvorbu filmu stearanu hořečnatého, pokud je tabletovací směs smíchána nejdříve s koloidním oxidem křemičitým a poté se stearanem hořečnatým.

K omezení nežádoucího vlivu stearanu hořečnatého na vlastnosti tablet bez ovlivnění účinnosti mazání existují různé možnosti: ²³

- vynechání mazadla a použití alternativních metod mazání – většinou se provádějí úpravy tabletovacích strojů k dodání přesného množství vhodného mazadla přímo na povrch matrice a razníků pomocí speciálních technik. Tyto metody jsou ovšem poměrně drahé.
- minimální koncentrace použitého mazadla
- výběr alternativních mazadel
- změna procesu mísení – kdy by se měly léčivé a pomocné látky smísit jako první bez přídavku mazadla. Po přídavku mazadla by mísení mělo pokračovat pouze krátkou dobu.
- výběr vhodného suchého pojiva – citlivost mazadla může být snížena správnou volnou vhodnou pomocnou látkou, protože účinek stearanu hořečnatého závisí mimo jiné na povaze pomocné látky. Nejvyšší snížení pevnosti tablet lze očekávat při použití škrobů nebo celulosy, naopak nejmenší snížení pevnosti je u tablet obsahující křehké materiály jako je dihydrát fosforečnanu vápenatého nebo bezvodá β-laktosa.
- předmísení s koloidním oxidem křemičitým

4.2.2. Hodnota LSR ^{23,30}

Citlivost látek vůči mazadlu se vyjadřuje hodnotou LSR („Lubricant sensitivity ratio“), která se vypočítá dle vzorce č. 1: ³⁰

$$\text{LSR} = (\text{CSu} - \text{CSI}) / \text{CSu}, \quad (1)$$

CSu vyjadřuje pevnost tablet bez mazadla a CSI vyjadřuje pevnost tablet s mazadlem. Čím více se hodnota LSR blíží hodnotě 1, tím je citlivost látky k mazadlům větší a pevnost tablet nižší ³⁰. Takže hodnota LSR je používána jako kvantitativní míra pro vyjádření citlivosti tabletovin na mazadla ²³.

Předpokladem pro vytvoření filmu mazadla na částicích je rozdělení částic mazadla mezi výchozí částice. Velikost částic má vliv na rychlost tvorby filmu mazadla. Například bylo zjištěno, že vliv doby mísení na pevnost tablet se snižuje s rostoucí velikostí částic mikrokrystalické celulosy. To bylo vysvětleno většími smykovými silami vytvořenými částicemi během mísení s mazadlem v mísícím zařízení. Kromě velikosti částic má vliv na rychlost tvorby mazadla i tokové vlastnosti částic. V případě, že jsou tokové vlastnosti špatné, bude rozložení částic mazadla a následná tvorba filmu během mísení velmi pomalé.

Byly prováděny studie na porovnání tokových vlastností různých škrobů. Porovnával se například rýžový škrob s velmi špatnými tokovými vlastnostmi s bramborovým škrobem, který má tyto vlastnosti lepší. Hodnoty pevnosti tablet s rýžovým škrobem v porovnání s tabletami obsahující bramborový škrob nebyly ovlivněny mísením po dobu 30 minut s 0,5 % stearanem hořečnatým. V těchto studiích byla kvantitativní míra pro vyjádření citlivosti k mísení se stearanem hořečnatým použita hodnota LSR²³.

4.2.3. Stearan hořečnatý^{24,25,31,32}

Sumární vzorec: $C_{36}H_{70}MgO_4$

Popis a vlastnosti

Stearan hořečnatý (obr. č. 4) je získáván z rostlinných i živočišných zdrojů. Připravuje se buď chemickou reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo reakcí oxidu hořečnatého, hydroxidu nebo uhličitanu s kyselinou stearovou při zvýšené teplotě. Surové materiály, které se k přípravě stearanu hořečnatého používají, jsou rafinované mastné kyseliny, jedná se o směs kyseliny stearové a palmitové. Obsah hořčičku je 4-5 % počítáno na suchý základ, mastné kyseliny jsou obsaženy dohromady do 90 %, s hlavním obsahem kyseliny stearové, které je více než 40 %^{24,31}.

Stearan hořečnatý je velmi jemný, světle bílý prášek. Tento prášek je mastný na dotyk a snadno přilne na kůži. Má slabý zápach po kyselině stearové a charakteristickou chuť. Je prakticky nerozpustný ve vodě, ethanolu a etheru. Stearan hořečnatý je stabilní a měl by být uchováván ve vzduchotěsné nádobě na suchém a temném místě³¹.

Stearan hořečnatý může tvořit řadu hydrátů po vystavení vlhkosti. Amorfni stearan hořečnatý má čtyři stavy hydratace: anhydrát, monohydrát, dihydrát a trihydrát. Tyto stavy mohou reverzibilně přecházet v závislosti na teplotě a relativní vlhkosti. Například bezvodá forma stearanu hořečnatého při vlhkosti nad 70 % rehydratuje za vzniku trihydrátu.

V závislosti na prostředí, kterému byl vystaven, může být stearan hořečnatý od dodavatele získán jako směs anhydrátu, hydrátu a amorfni formy. Účinnost mazání stearanu se ovšem liší jeho hydratačním stavem. Obecně platí, že za neúčinnější mazadlo je považován dihydrát, díky své krystalické struktuře. Stav hydratace stearanu hořečnatého ovlivňuje také sypnost, pórovitost a lisovatelnost tablet. Obecně platí, že tablety s monohydrátem stearanu mají nejnižší propustnost a pórovitost, následováno dihydrátem a anhydrátem. Struktura mazadla má totiž vliv na vnitřní uspořádání částic a směsi obsahující monohydrát mazadla vyžadují vyšší lisovací tlaky v porovnání s dihydrátem a anhydrátem^{24,31,32}.

Kromě hydratačního stavu má vliv na účinnost mazání i vlastnosti prášku jako takové. Stearan hořečnatý získaný od různých dodavatelů nebo z různých šarží má odlišnou velikost částic, jejich tvar či povrch. Je důležité pochopit, jak tyto vlastnosti ovlivňují mechanické vlastnosti lisovaných tablet a jejich disoluci. Obecně se očekává, že účinnost mazání stearanu hořečnatého se zlepšuje se sníženou velikostí jeho částic a zvýšení povrchové plochy, neboť toto zvýšení může poskytnout větší pokrytí povrchu částic. V důsledku většího pokrytí povrchu částic stearanem jsou vazby částice-částice oslabeny, což má za následek méně pevné tablety^{24,31}.

Přídavek stearanu hořečnatého obecně zlepšuje sypnost práškové směsi. Sypnost směsi je ovlivněna hlavně typem mazadla, koncentrací a dobou mísení s mazadlem. Například při mísení laktosy s malým množstvím stearanu hořečnatého dochází k největšímu zlepšení sypnosti v porovnání s jinými mazadly (kyselina stearová, stearan vápenatý). Mechanismem tohoto účinku je interakce s částicemi laktosy, kdy částice stearanu vyplní dutiny částic laktosy. Navíc dochází ke snížení pevnosti a rozpadu tablet lisovaných ze směsi laktosy a stearanu. Je to z důvodu toho, že jakmile stearan vytvoří na částicích film, je velice obtížné ho narušit. Sypnost výsledné směsi je také ovlivněna velikostí a distribucí velikosti částic práškové směsi. Malé částice mohou způsobovat problémy se sypností a s pokrytím částic částicemi stearanu. Aby mazadlo účinně snižovalo tření mezi částicemi, musí být na jejich povrchu. Přídavek stearanu ovlivňuje tedy mechanické vlastnosti lisovaných tablet^{24,25}.

Vzhledem k výrobnímu procesu existují různé nečistoty stearanu hořečnatého (např. oxid hořečnatý). Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa. Jeho mísení s oxidujícím materiálem není vhodné. Také způsobuje inkompatibility s některými léčivy, například nemůže být použit v přípravcích s obsahem aspirinu nebo některých vitamínů^{24,31}.

Hydrofobicita^{24,31}

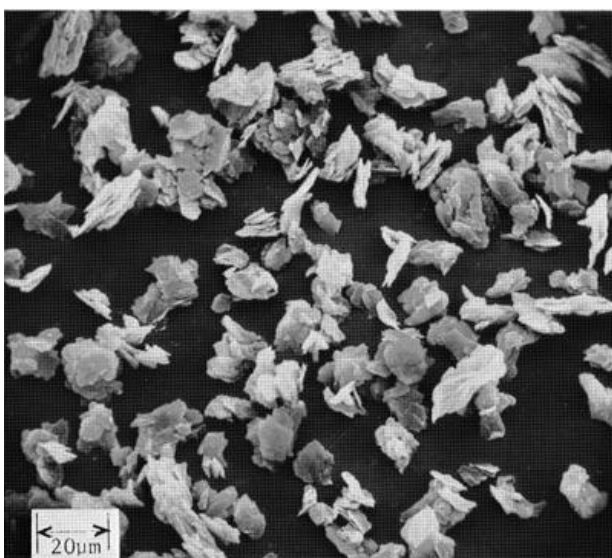
Protože je stearan hořčnatý hydrofobní, může zpomalovat disoluci pevných lékových forem, proto je v těchto formách používán v co nejnižší možné koncentraci. Disoluce léčivých látek z tablet a tobolek je ovlivněna množstvím stearanu hořčnatého a také časem mísení s mazadlem. Vyšší koncentrace stearanu hořčnatého a delší čas mísení může způsobit, že při použití stearanu hořčnatého v tobolkách nedojde k jeho rozptýlení poté, co se tobolka rozpustí. U tablet dochází k pokrytí povrchu částic stearanem, což způsobí pomalou disoluci léčivých látek z tablet.

Použití^{24,31}

Stearan hořčnatý se používá především jako kluzná látka pro tablety a tobolky. Mimoto je používán v kosmetice (ochranné krémy), potravinách slouží k vázání cukru v tvrdých cukrovinkách pro děti. Je schválen organizací FDA (Food and Drug Administration) jako netoxická látka běžně používaná ve farmaceutickém průmyslu pro perorální podání. Ovšem jeho větší konzumace může působit laxativně nebo může iritovat sliznici úst.

Stearan hořčnatý je často využíván pro své mazací vlastnosti v tabletách. Je to velmi účinné mazadlo, které se používá v nízké koncentraci: 0,25 – 0,5 %. Zabraňuje složkám přípravku lepit se na výrobní zařízení během lisování směsi do tablet. Vliv koncentrace stearanu hořčnatého a doby mísení s ostatními složkami přípravku spolu souvisí.

Podrobnější popis v kapitole 4.2.1.



Obrázek č. 4: Stearan hořčnatý, (zvětšení 600x)³¹

4.2.4. Stearylfumarát sodný³³⁻³⁴

Sumární vzorec: $C_{22}H_{39}NaO_4$

Popis a vlastnosti

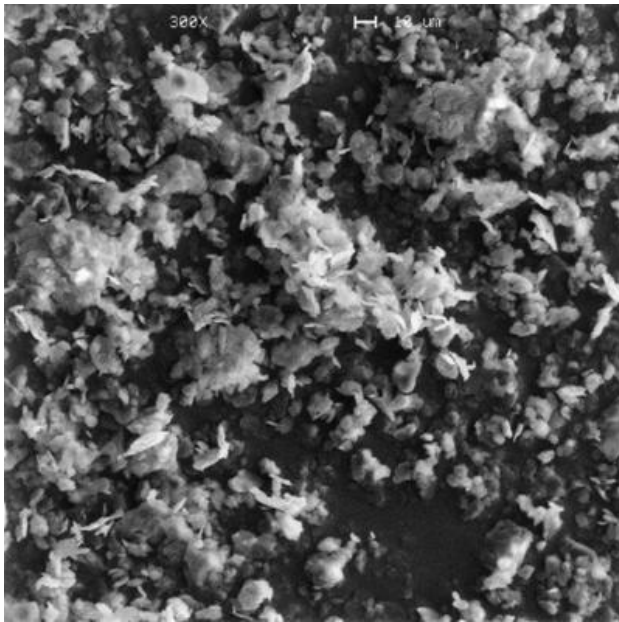
Stearylfumarát sodný (obr. č. 5) je jemný bílý prášek, tvořen aglomeráty o velikosti 5-10 μm . Je prakticky nerozpustný v ethanolu, acetonu a chloroformu. Ve vodě se jeho rozpustnost mění v závislosti na teplotě vody: 1:20 000 při 25°C, 1:10 při 80°C a 1:5 při 90°C³³. Pro stearylfumarát sodný jsou typické inkompatibility pro sodné soli a to především při vyšším zastoupení vody. Jsou známy inkompatibility s léčivy, např. s acetátem chlorhexidia.

Stearylfumarát sodný by měl být skladován ve sklenicích z jantaru s polyethylenovými šroubovými uzávěry, díky tomu je při okolní teplotě stabilní až 3 roky. Vždy by měl být skladován v dobře uzavřené nádobě a na suchém chladném místě. Při manipulaci s ním je třeba pracovat v dobře odvětrávaném prostředí a je doporučována oční ochrana³³.

Použití

Stearylfumarát sodný se používá jako alternativa stearanu hořečnatého. Slouží také jako kluzná látka pro tablety a tobolky v koncentraci 0,5 - 2,0 %. Má přibližně stejnou mazací účinnost a způsobuje podobné snížení pevnosti tablet jako stearan hořečnatý. Oproti stearanu hořečnatému a kyselině stearové je však méně hydrofobní a navíc má méně zpomalující vliv na disoluci léčiv. Může existovat ve dvou polymorfních formách, jako malá hexagonální destička nebo jehličkové krystaly. A právě ve formě destičky je stearylfumarát používán jako mazadlo tablet^{33,34}.

Díky tomu, že je netoxický a nedráždivý materiál je využíván kromě perorálních farmaceutických přípravků i v potravinách jako přímý doplněk do potravin pro humánní spotřebu a také jako stabilizující prostředek v různých pekařských produktech, zpracovávaných obilovinách a moukou zahuštěných produktech³³.



Obr. č. 5: Stearyl fumarát sodný (velikost 10 μm , zvětšení 300x)³³

5. Experimentální část

5.1. Použité suroviny

Starch 1500[®] (Colorcon GmbH, SRN); č. šarže: IN 506757

částečně předbobtnalý kukuřičný škrob

průměrná velikost částic: 65 μm

sypná hustota: 0,66 g/cm^3

setřesná hustota: 0,83 g/cm^3

Lycatab C[®] (Roquette, Francie); č. šarže: E9885

částečně předbobtnalý kukuřičný škrob

průměrná velikost částic: 100 μm

sypná hustota: 0,63 g/cm^3

setřesná hustota: 0,81 g/cm^3

Flowlac 90[®] (Meggler, SRN); č. šarže: 1230

sprejově sušená laktosa

průměrná velikost částic: 90 μm

sypná hustota: 0,56 g/cm^3

setřesná hustota: 0,67 g/cm^3

Stearan hořečnatý (Acros Organics, USA)

č. šarže: A 011241701

Lubripharm[®] SSF (SPI Pharma, Francie)

stearyl fumarát sodný

č. šarže: 07F119

5.2. Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

Citlivost do 0,001g a váživost maximálně do 120g

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN

Citlivost do 0,01g a váživost maximálně do 200g

Mísicí krychle KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Zařízení umožňuje rychlé homogenní mísení tabletoviny. Krychle je vyrobena z nerezové oceli a je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401. Její objem je 3,5 l a rychlost otáček je nastavitelná.

Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Toto zařízení může vyvíjet sílu v tlaku i tahu až do 50 kN. Tablety se lisovaly pomocí dvouplášťové ocelové matrice. Propojení s počítačem a s programem testXpert V 9,01, umožňuje nastavení parametrů pro lisování a vyhodnocení výstupních dat.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger[®] Pharmatron, Švýcarsko

Jedná se o přístroj poháněný motorem pro měření rozměrů (průměr, výška) tablet a síly potřebné k destrukci radiálně uložené tablety. Je složen ze dvou čelistí, jedna je stacionární a druhá je pohyblivá. V momentě kdy pohyblivá čelist narazí na tabletu, stiskne ji a rozdrtí. Vyvinutá síla potřebná k rozdrčení tablety slouží k výpočtu pevnosti tablet v tahu. Přístroj je kalibrován s přesností na 1 N.

5.3. Postup práce

Nejprve byly připraveny tabletoviny. Z těchto tabletovin byly následně pomocí testovacího stroje T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell vylisovány tablety při současném hodnocení energetického profilu lisovacího procesu. U všech získaných výlisků byla hodnocena pevnost tablet v tahu a z hodnot pevnosti byla vypočítána hodnota LSR. Získané hodnoty byly následně vloženy do tabulek a graficky a statisticky zpracovány.

5.3.1. Příprava tabletovin

Tabletoviny byly připraveny mísením v mísící krychli KB 15S při rychlosti 17 otáček za minutu. Směsi škrobů s mazadly byly míchány po dobu 2,5 nebo 5,0 minut. V případě, že tabletoviny obsahovaly Flowlac[®] 90, tak se nejdříve škroby mísily s látkou Flowlac[®] 90 po dobu 5,0 minut a následně se přidalo mazadlo na dobu 2,5 minuty. Hmotnost tabletovin byla 30g.

Celkově bylo připraveno 24 tabletovin, jejich složení uvádí tabulka. č. 1 a 2.

Tabulka č. 1: Složení tabletovin s látkou Starch 1500[®]

typ škrobu	tabletoviny	MgSt (%)	L (%)	F 90 (%)	DM (min) s mazadlem
STARCH 1500 [®]	1	-	-	-	-
	2	0,5	-	-	2,5
	3	1	-	-	2,5
	4	1	-	-	5,0
	5	-	0,5	-	2,5
	6	-	1	-	2,5
	7	-	-	10	-
	8	-	-	20	-
	9	-	-	30	-
	10	1	-	10	2,5
	11	1	-	20	2,5
	12	1	-	30	2,5

Tabulka č. 2: Složení tabletovin s látkou Lycatab® C

typ škrobu	tabletoviny	MgSt (%)	L (%)	F 90 (%)	DM (min) s mazadlem
LYCATAB® C	13	-	-	-	-
	14	0,5	-	-	2,5
	15	1	-	-	2,5
	16	1	-	-	5,0
	17	-	0,5	-	2,5
	18	-	1	-	2,5
	19	-	-	10	-
	20	-	-	20	-
	21	-	-	30	-
	22	1	-	10	2,5
	23	1	-	20	2,5
	24	1	-	30	2,5

Vysvětlivky k tab. č. 1 a 2:

MgSt – stearan hořečnatý, L – Lubripharm® SSF, F 90 – Flowlac® 90, DM – doba mísení

5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Do matrice s průměrem 13 mm byl zasunut dolní lisovací trn, který byl zajištěný čepem a vpravena jednotlivá navážka tabletovací směsi vážící 0,5000 g ± 0,0010 g. Po lehkém sklepnutí tabletovací směsi byl do matrice volně zasunut horní lisovací trn, kterým se tato směs stlačila. Do testovacího zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell byla vložena mezi lisovací čelisti matrice s tabletovinou a následně byla lisována tableta tlakem horního trnu. Po samotném lisování byly oddáleny čelisti lisovacího zařízení, matrice vyjmuta a opatrně, aby nedošlo k poškození tablety, odstraněn čep zajišťující dolní lisovací trn. Z matrice byla uvolněna tableta, matrice a lisovací trny byly očištěny gázou.

Rychlost posunu horního lisovacího trnu (rychlost lisování) byla 40 mm.min⁻¹, předzatížení bylo 2 N a rychlost předzatížení 2 mm.s⁻¹. Byly použity lisovací síly 13 kN, 15 kN a 17 kN. Z každé tabletoviny bylo vylisováno 6 tablet od každé lisovací síly. Tabletoviny obsahující Flowlac® 90 byly lisovány pouze při lisovací síle 15 kN. Tablety měly klasický cylindrický tvar bez fazet s průměrem 13 mm.

U každé tablety byl lisovací proces zaznamenán počítačovým programem testXpert V 9.01, výstupem záznam „síla-dráha“ a číselným hodnocením energetického profilu a

lisovacího procesu. Příklad protokolu je uveden na obrázku číslo 6.

Obrázek č. 6: Protokol energetického profilu lisování

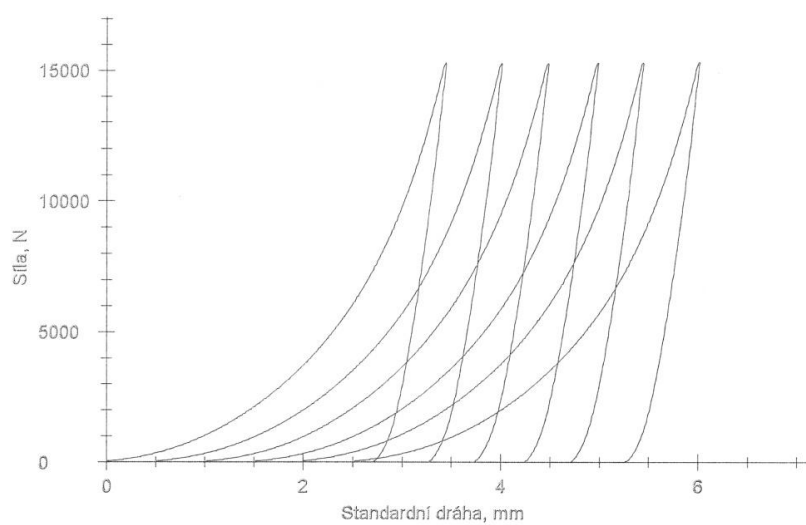
Zk. parametry:

Zákazník :
 Zkoušel(a) :
 Materiál : LYCATAB C + 0,5% MgSt D.M 2,5 15kN
 Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
 Přičník Výrobní číslo: 156573
 Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %
1	15344,63	11,971	10,358	4,115	26,44	14,47	45,27	71,57
2	15327,64	12,325	10,431	4,127	26,88	14,56	45,85	71,65
3	15311,94	12,048	10,469	4,129	26,65	14,60	45,22	71,71
4	15354,46	12,212	10,392	4,183	26,77	14,55	45,63	71,40
5	15341,51	11,869	10,425	4,133	26,43	14,56	44,91	71,61
6	15362,36	12,361	10,439	4,155	26,96	14,59	45,86	71,53

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 6	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %
\bar{x}	15340,42	12,131	10,419	4,137	26,69	14,56	45,45	71,58
s	18,29	0,199	0,039	0,018	0,22	0,05	0,38	0,11
v	0,12	1,64	0,37	0,44	0,83	0,31	0,84	0,15

Složky energetického profilu lisování jsou: ^{35, 36}

- E_1 – energie předlisování (energie spotřebovaná na tření a přeskupení částic)
- E_2 – energie plastické deformace (energie kumulovaná v tabletě po lisování)
- E_3 – energie elastické deformace (energie uvolněná z tablety při dekompresi)
- E_{max} – energie celková, součet energie předlisování, plastické a elastické deformace (celková energie spotřebovaná během lisovacího procesu)
- E_{lis} – energie lisování, součet energie plastické a elastické deformace
- PI – plasticita, se vypočítá ze vzorce č. 2:

$$PI = 100 \cdot E_2 / (E_2 + E_3) \quad (2)$$

5.3.3. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu

Pro měření destrukční síly všech vylisovaných tablet byl použit Schleunigerův přístroj, kterým se zjistí výška a průměr tablet a destrukční síla v N s přesností na 0,01. Měření bylo prováděno tak, že tableta byla mezi čelisti vložena ke změření výšky a průměru a následně byla přístrojem rozdrcena a zaznamenána síla potřebná k jejímu rozdrcení. Měření bylo možné provádět nejdříve po 24 hod od vylisování, protože tableta po lisování relaxuje. Pevnost tablet v tahu byla vypočtena podle následujícího vzorce č. 3 ³⁷

$$P = 2 \cdot F / (\pi \cdot d \cdot h) \quad (3)$$

P – pevnost tablet v tahu [MPa]

F – destrukční síla [N]

d – průměr tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

5.3.4. Výpočet hodnoty LSR ³⁰

Z průměrných hodnot pevností tablet v tahu byly vypočítány ze vzorce č. 1 hodnoty LSR, které umožní vzájemně porovnat citlivost škrobů a na přídavek mazadla:

$$LSR = (CSu - CSI) / CSu, \quad (1)$$

CSu vyjadřuje pevnost tablet bez mazadla a CSI vyjadřuje pevnost tablet s mazadlem. Čím více se tato hodnota blíží k 1, tím je škrob více citlivý na přídavek mazadla, z hlediska snížení pevnosti výsledných výlisků ³⁰.

5.3.5. Statistické zpracování výsledků

Hodnoty pevnosti tablet v tahu byly statisticky zpracovány programem Excel. Používaný počítačový program testXpert V 9.01 statisticky vyhodnotil energetický profil lisovacího procesu během lisování. Všechny naměřené hodnoty byly vloženy do tabulek a následně graficky a statisticky zpracovány. V případě nejasnosti rozdílu hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6. Tabulky a grafy

6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

DM [min]	doba mísení
E_1 [J]	energie předlisování
E_2 [J]	energie plastické deformace
E_3 [J]	energie elastické deformace
E_{lis} [J]	energie lisování
E_{max} [J]	celková energie lisovacího procesu
F [N]	destrukční síla
F 90	Flowlac [®] 90
h [mm]	výška tablet
LC	Lycatab [®] C
LS [kN]	lisovací síla
LSR	hodnota „Lubricant sensitivity ratio“
L	Lubripharm [®] SSF - stearyl fumarát sodný
MgSt	stearan hořečnatý
Ø	průměrná hodnota
P [MPa]	pevnost tablet v tahu
Pl [%]	plasticita
s_{E1} [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie předlisování
s_{E2} [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie plastické deformace
s_{E3} [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie elastické deformace
$s_{E_{lis}}$ [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie lisování

$s_{E_{max}}$ [J]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot celkové energie lisovacího procesu
s_p [MPa]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot pevnosti tablet v tahu
s_{PI} [%]	směrodatná odchylka pro průměr hodnot plasticity
S 1500	Starch 1500 [®]

6.2. Tabulky

6.2.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 3: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 pro tabletoviny s látkou Starch 1500[®]

Tabletovina		LS [kN]	E_1 [J]		E_2 [J]		E_3 [J]	
			\emptyset	s_{E1}	\emptyset	s_{E2}	\emptyset	s_{E3}
STARCH 1500 [®]	STARCH 1500 [®]	13	6,754	0,170	6,767	0,058	3,179	0,010
		15	8,412	0,102	7,740	0,057	4,067	0,030
		17	10,304	0,273	8,604	0,049	5,067	0,023
	+0,5 % MgSt DM 2,5 min	13	6,127	0,185	6,573	0,036	3,240	0,009
		15	7,798	0,110	7,564	0,042	4,144	0,028
		17	9,413	0,204	8,318	0,071	5,126	0,027
	+ 1 % MgSt DM 2,5 min	13	6,595	0,149	6,462	0,020	3,222	0,011
		15	8,171	0,154	7,355	0,042	4,136	0,008
		17	9,877	0,094	8,105	0,043	5,151	0,035
	+ 1 % MgSt DM 5,0 min	13	5,953	0,182	6,287	0,080	3,243	0,022
		15	7,402	0,108	7,204	0,050	4,138	0,017
		17	9,030	0,225	8,001	0,048	5,198	0,026
	+ 0,5 % L DM 2,5 min	13	5,342	0,145	6,320	0,045	3,227	0,013
		15	6,998	0,166	7,248	0,057	4,126	0,019
		17	8,307	0,112	8,079	0,056	5,144	0,023
	+ 1 % L DM 2,5 min	13	6,303	0,151	6,362	0,035	3,222	0,020
		15	8,173	0,138	7,279	0,027	4,140	0,015
		17	9,700	0,141	8,019	0,064	5,150	0,037

Tab. č. 4: Hodnoty E_{\max} , E_{lis} , PI pro tabletoviny s látkou Starch 1500[®]

Tabletovina		LS [kN]	E_{\max} [J]		E_{lis} [J]		PI [%]	
			\emptyset	$S_{E_{\max}}$	\emptyset	$S_{E_{\text{lis}}}$	\emptyset	S_{PI}
STARCH 1500 [®]	STARCH 1500 [®]	13	16,70	0,210	9,95	0,06	68,04	0,22
		15	20,22	0,120	11,81	0,08	65,55	0,18
		17	23,98	0,310	13,57	0,06	62,94	0,13
	+0,5 % MgSt DM 2,5 min	13	15,94	0,210	9,81	0,04	66,99	0,12
		15	19,51	0,110	11,71	0,06	64,61	0,12
		17	22,86	0,250	13,44	0,09	61,87	0,12
	+ 1 % MgSt DM 2,5 min	13	16,28	0,150	9,68	0,03	66,73	0,07
		15	19,66	0,190	11,49	0,05	64,01	0,11
		17	23,13	0,110	13,26	0,08	61,14	0,08
	+ 1 % MgSt DM 5,0 min	13	15,48	0,250	9,53	0,10	65,97	0,19
		15	18,74	0,140	11,34	0,07	63,51	0,08
		17	22,23	0,250	13,20	0,06	60,62	0,13
	+ 0,5 % L DM 2,5 min	13	14,89	0,160	9,55	0,05	66,20	0,17
		15	18,37	0,180	11,37	0,06	63,72	0,21
		17	21,53	0,180	13,22	0,08	61,10	0,06
	+ 1 % L DM 2,5 min	13	15,89	0,150	9,58	0,05	66,38	0,11
		15	19,59	0,150	11,42	0,04	63,74	0,05
		17	22,87	0,210	13,17	0,10	60,89	0,09

Tab. č. 5: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 pro tabletoviny s látkou Lycatab[®] C

Tabletovina		LS [kN]	E_1 [J]		E_2 [J]		E_3 [J]	
			\emptyset	s_{E1}	\emptyset	s_{E2}	\emptyset	s_{E3}
LYCATAB [®] C	LYTACAB [®] C	13	9,753	0,147	9,577	0,048	3,141	0,010
		15	12,488	0,143	10,726	0,041	4,033	0,009
		17	15,358	0,347	11,626	0,076	4,999	0,010
	+0,5 % MgSt DM 2,5 min	13	9,359	0,064	9,350	0,060	3,232	0,014
		15	12,131	0,199	10,419	0,039	4,137	0,018
		17	14,915	0,197	11,244	0,037	5,181	0,023
	+ 1 % MgSt DM 2,5 min	13	8,799	0,051	9,022	0,058	3,204	0,029
		15	11,256	0,265	9,935	0,054	4,104	0,029
		17	14,107	0,082	10,736	0,087	5,128	0,033
	+ 1 % MgSt DM 5,0 min	13	8,062	0,170	8,503	0,076	3,244	0,029
		15	10,329	0,191	9,527	0,075	4,170	0,024
		17	13,103	0,176	10,402	0,054	5,253	0,024
	+ 0,5 % L DM 2,5 min	13	9,233	0,105	9,298	0,034	3,213	0,021
		15	11,955	0,147	10,358	0,064	4,127	0,016
		17	14,570	0,166	11,260	0,071	5,145	0,031
	+ 1 % L DM 2,5 min	13	9,627	0,120	9,077	0,036	3,217	0,009
		15	12,130	0,100	10,087	0,058	4,130	0,019
		17	15,207	0,110	10,955	0,035	5,161	0,006

Tab. č. 6: Hodnoty E_{\max} , E_{lis} , PI pro tabletoviny s látkou Lycatab[®] C

Tabletovina		LS [kN]	E_{\max} [J]		E_{lis} [J]		PI [%]	
			\emptyset	$s_{E_{\max}}$	\emptyset	$s_{E_{\text{lis}}}$	\emptyset	s_{PI}
LYCATAB [®] C	LYCATAB [®] C	13	22,47	0,150	12,72	0,05	75,30	0,09
		15	27,25	0,180	14,76	0,04	72,68	0,09
		17	31,98	0,290	16,63	0,08	69,93	0,12
	+0,5 % MgSt DM 2,5 min	13	21,94	0,130	12,58	0,07	74,31	0,12
		15	26,69	0,220	14,56	0,05	71,58	0,11
		17	31,34	0,230	16,42	0,04	68,46	0,13
	+ 1 % MgSt DM 2,5 min	13	21,02	0,060	12,23	0,08	73,79	0,16
		15	25,30	0,210	14,04	0,07	70,77	0,15
		17	29,97	0,130	15,86	0,11	67,67	0,13
	+ 1 % MgSt DM 5,0 min	13	19,81	0,230	11,75	0,10	72,38	0,15
		15	24,03	0,280	13,70	0,09	69,55	0,16
		17	28,76	0,180	15,65	0,04	66,45	0,20
	+ 0,5 % L DM 2,5 min	13	21,74	0,110	12,51	0,05	74,32	0,10
		15	26,44	0,180	14,48	0,07	71,51	0,15
		17	30,98	0,190	16,41	0,08	68,64	0,18
	+ 1 % L DM 2,5 min	13	21,92	0,130	12,29	0,04	73,83	0,06
		15	26,35	0,110	14,22	0,07	70,95	0,07
		17	31,32	0,110	16,12	0,04	67,98	0,07

Tab. č. 7: Hodnoty E_1 , E_2 , E_3 pro tabletoviny s látkou Starch 1500[®] a F 90, LS 15 kN

Tabletovina		E_1 [J]		E_2 [J]		E_3 [J]	
		\emptyset	s_{E1}	\emptyset	s_{E2}	\emptyset	s_{E3}
STARCH 1500 [®]	10 % F 90	8,894	0,178	7,786	0,031	4,110	0,030
	20 % F 90	8,968	0,145	7,913	0,047	4,058	0,017
	30 % F 90	9,532	0,188	8,043	0,041	4,008	0,044
	10 % F 90 + 1 % MgSt	8,126	0,188	7,394	0,044	4,165	0,071
	20 % F 90 + 1 % MgSt	8,345	0,156	7,442	0,041	4,123	0,044
	30 % F 90 + 1 % MgSt	8,600	0,170	7,521	0,033	4,077	0,036

Tab. č. 8: Hodnoty E_{\max} , E_{lis} , PI pro tabletoviny s látkou Starch 1500[®] a F 90, LS 15 kN

Tabletovina		E_{\max} [J]		E_{lis} [J]		PI [%]	
		\emptyset	$S_{E_{\max}}$	\emptyset	$S_{E_{\text{lis}}}$	\emptyset	S_{PI}
STARCH 1500 [®]	10 % F 90	20,79	0,170	11,90	0,060	65,45	0,130
	20 % F 90	20,94	0,170	11,97	0,050	66,10	0,150
	30 % F 90	21,58	0,210	12,05	0,060	66,74	0,280
	10 % F 90 + 1 % MgSt	19,69	0,210	11,56	0,060	63,97	0,470
	20 % F 90 + 1 % MgSt	19,91	0,170	11,57	0,050	64,35	0,310
	30 % F 90 + 1 % MgSt	20,20	0,190	11,60	0,050	64,85	0,240

Tab. č. 9: Hodnoty E_1, E_2, E_3 pro tabletoviny s látkou Lycatab[®] C a F 90, LS 15 kN

Tabletovina		E_1 [J]		E_2 [J]		E_3 [J]	
		\emptyset	s_{E1}	\emptyset	s_{E2}	\emptyset	s_{E3}
LYCATAB [®] C	10 % F 90	13,604	0,147	10,370	0,063	4,078	0,026
	20 % F 90	13,487	0,202	10,125	0,047	4,041	0,021
	30 % F 90	13,824	0,162	9,913	0,064	4,002	0,034
	10 % F 90 + 1 % MgSt	11,111	0,114	9,550	0,049	4,146	0,039
	20 % F 90 + 1 % MgSt	11,328	0,197	9,320	0,061	4,091	0,020
	30 % F 90 + 1 % MgSt	11,329	0,156	9,107	0,054	4,064	0,031

Tab. č. 10: Hodnoty E_{\max} , E_{lis} , PI pro tabletoviny s látkou Lycatab[®] C a F 90, LS 15 kN

Tabletovina		E_{\max} [J]		E_{lis} [J]		PI [%]	
		\emptyset	$S_{E_{\max}}$	\emptyset	$S_{E_{\text{lis}}}$	\emptyset	S_{PI}
LYCATAB [®] C	10 % F 90	28,05	0,140	14,45	0,08	71,77	0,14
	20 % F 90	27,65	0,170	14,17	0,06	71,47	0,12
	30 % F 90	27,74	0,230	13,92	0,09	71,24	0,14
	10 % F 90 + 1 % MgSt	24,81	0,170	13,70	0,08	69,73	0,17
	20 % F 90 + 1 % MgSt	24,74	0,200	13,41	0,05	69,50	0,23
	30 % F 90 + 1 % MgSt	24,50	0,210	13,17	0,07	69,14	0,15

6.2.2. Pevnost tablet v tahu

Tab. č. 11: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®], LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,24	35	0,5290	ØP = 0,5342 s_P = 0,0577
2	3,23	32	0,4852	
3	3,25	34	0,5123	
4	3,30	36	0,5342	
5	3,24	33	0,4988	
6	3,26	43	0,6459	

Tab. č. 12: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®], LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,20	48	0,7346	ØP = 0,7109 s_P = 0,0282
2	3,16	48	0,7439	
3	3,18	47	0,7238	
4	3,14	43	0,6706	
5	3,20	45	0,6887	
6	3,20	46	0,7040	

Tab. č. 13: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®], LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,17	57	0,8805	<p>ØP = 0,8991</p> <p>s_P = 0,0588</p>
2	3,09	62	0,9826	
3	3,11	59	0,9290	
4	3,13	55	0,8605	
5	3,12	59	0,9260	
6	3,12	52	0,8162	

Tab. č. 14: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 0,5 % MgSt, DM 2,5 min, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,27	24	0,3594	<p>ØP = 0,3390</p> <p>s_P = 0,0247</p>
2	3,24	22	0,3325	
3	3,24	25	0,3779	
4	3,25	22	0,3315	
5	3,25	21	0,3164	
6	3,25	21	0,3164	

Tab. č. 15: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 0,5 % MgSt, DM 2,5 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,18	29	0,4466	<p>ØP = 0,4403</p> <p>s_P = 0,0166</p>
2	3,15	30	0,4664	
3	3,14	27	0,4211	
4	3,18	28	0,4312	
5	3,20	28	0,4285	
6	3,17	29	0,4480	

Tab. č. 16: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 0,5 % MgSt, DM 2,5 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,10	40	0,6319	<p>ØP = 0,6016</p> <p>s_P = 0,0460</p>
2	3,09	35	0,5547	
3	3,12	37	0,5807	
4	3,12	36	0,5650	
5	3,10	38	0,6003	
6	3,11	43	0,6771	

Tab. č. 17: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 1 % MgSt, DM 2,5 min, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,17	24	0,3708	<p>ØP = 0,3501</p> <p>s_P = 0,0251</p>
2	3,23	24	0,3639	
3	3,21	23	0,3509	
4	3,21	23	0,3509	
5	3,24	24	0,3627	
6	3,25	20	0,3014	

Tab. č. 18: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 1 % MgSt, DM 2,5 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,20	30	0,4591	<p>ØP = 0,4457</p> <p>s_P = 0,0147</p>
2	3,14	29	0,4523	
3	3,17	27	0,4171	
4	3,17	29	0,4480	
5	3,18	29	0,4466	
6	3,15	29	0,4508	

Tab. č. 19: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 1 % MgSt, DM 2,5 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,13	33	0,5163	<p>ØP = 0,5064</p> <p>s_P = 0,0142</p>
2	3,11	31	0,4881	
3	3,11	31	0,4881	
4	3,14	33	0,5147	
5	3,14	33	0,5147	
6	3,13	33	0,5163	

Tab. č. 20: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 1 % MgSt, DM 5,0 min, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,25	13	0,1959	<p>ØP = 0,1964</p> <p>s_P = 0,0140</p>
2	3,25	13	0,1959	
3	3,24	12	0,1814	
4	3,23	14	0,2123	
5	3,25	12	0,1808	
6	3,23	14	0,2123	

Tab. č. 21: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 1 % MgSt, DM 5,0 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,18	17	0,2618	<p>ØP = 0,2678</p> <p>s_P = 0,0525</p>
2	3,18	16	0,2464	
3	3,18	15	0,2310	
4	3,16	16	0,2480	
5	3,18	16	0,2464	
6	3,15	24	0,3731	

Tab. č. 22: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 1 % MgSt, DM 5,0 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,12	20	0,3139	<p>ØP = 0,3305</p> <p>s_P = 0,0316</p>
2	3,10	20	0,3159	
3	3,10	23	0,3633	
4	3,12	19	0,2982	
5	3,11	20	0,3149	
6	3,12	24	0,3767	

Tab. č. 23: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 0,5 % L, DM 2,5 min, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,26	13	0,1953	<p>ØP = 0,1746</p> <p>s_P = 0,0182</p>
2	3,30	11	0,1632	
3	3,27	12	0,1797	
4	3,27	10	0,1498	
5	3,25	11	0,1657	
6	3,28	13	0,1941	

Tab. č. 24: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 0,5 % L, DM 2,5 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,19	16	0,2456	<p>ØP = 0,2468</p> <p>s_P = 0,0329</p>
2	3,19	15	0,2303	
3	3,15	15	0,2332	
4	3,18	14	0,2156	
5	3,18	16	0,2464	
6	3,16	20	0,3099	

Tab. č. 25: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 0,5 % L, DM 2,5 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,10	18	0,2843	<p>ØP = 0,2831</p> <p>s_P = 0,0388</p>
2	3,10	18	0,2843	
3	3,12	16	0,2511	
4	3,13	19	0,2973	
5	3,12	15	0,2354	
6	3,11	22	0,3464	

Tab. č. 26: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 1 % L, DM 2,5 min, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,22	26	0,3954	<p>ØP = 0,3712</p> <p>s_P = 0,0281</p>
2	3,25	24	0,3616	
3	3,19	21	0,3224	
4	3,23	24	0,3639	
5	3,25	26	0,3918	
6	3,25	26	0,3918	

Tab. č. 27: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 1 % L, DM 2,5 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,14	26	0,4055	<p>ØP = 0,3815</p> <p>s_P = 0,0302</p>
2	3,14	24	0,3743	
3	3,14	21	0,3275	
4	3,14	24	0,3743	
5	3,16	26	0,4029	
6	3,15	26	0,4042	

Tab. č. 28: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 1 % L, DM 2,5 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,11	28	0,4409	<p>ØP = 0,4370</p> <p>s_P = 0,0373</p>
2	3,10	30	0,4739	
3	3,07	29	0,4626	
4	3,09	29	0,4596	
5	3,11	24	0,3779	
6	3,13	26	0,4068	

Tab. č. 29: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,41	88	1,2638	<p>ØP = 1,2308</p> <p>s_P = 0,0430</p>
2	3,41	87	1,2494	
3	3,40	82	1,1811	
4	3,43	82	1,1707	
5	3,45	89	1,2633	
6	3,43	88	1,2564	

Tab. č. 30: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,41	102	1,4648	<p>ØP = 1,5129</p> <p>s_P = 0,0488</p>
2	3,35	107	1,5641	
3	3,39	103	1,4879	
4	3,34	102	1,4955	
5	3,34	101	1,4809	
6	3,37	109	1,5839	

Tab. č. 31: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,32	121	1,7848	<p>ØP= 1,7690</p> <p>s_p= 0,0691</p>
2	3,34	117	1,7154	
3	3,30	114	1,6917	
4	3,32	120	1,7700	
5	3,28	118	1,7618	
6	3,29	127	1,8904	

Tab. č. 32: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 0,5 % MgSt, DM 2,5 min, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,36	38	0,5538	<p>ØP = 0,5158</p> <p>s_p = 0,0208</p>
2	3,36	34	0,4955	
3	3,42	35	0,5012	
4	3,40	36	0,5185	
5	3,38	35	0,5071	
6	3,40	36	0,5185	

Tab. č. 33: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 0,5 % MgSt, DM 2,5 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,32	45	0,6638	<p>ØP = 0,6405</p> <p>s_P = 0,0573</p>
2	3,29	46	0,6847	
3	3,35	41	0,5993	
4	3,34	37	0,5425	
5	3,34	46	0,6744	
6	3,32	46	0,6785	

Tab. č. 34: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 0,5 % MgSt DM 2,5 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,29	50	0,7442	<p>ØP = 0,7810</p> <p>s_P = 0,0256</p>
2	3,27	51	0,7638	
3	3,30	52	0,7717	
4	3,31	55	0,8137	
5	3,26	53	0,7962	
6	3,26	53	0,7962	

Tab. č. 35: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 1 % MgSt, DM 2,5 min, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,43	24	0,3427	<p>ØP = 0,3618</p> <p>s_P = 0,0286</p>
2	3,44	24	0,3417	
3	3,41	25	0,3590	
4	3,38	24	0,3477	
5	3,38	25	0,3622	
6	3,40	29	0,4177	

Tab. č. 36: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 1 % MgSt, DM 2,5 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,29	32	0,4763	<p>ØP = 0,4820</p> <p>s_P = 0,0166</p>
2	3,27	32	0,4792	
3	3,30	32	0,4749	
4	3,30	31	0,4600	
5	3,28	34	0,5076	
6	3,27	33	0,4942	

Tab. č. 37: Pevnost tablet v tahu - Lycatab C[®] + 1 % MgSt, DM 2,5 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,28	40	0,5972	<p>ØP = 0,5834</p> <p>s_P = 0,0274</p>
2	3,25	38	0,5726	
3	3,27	38	0,5691	
4	3,27	38	0,5691	
5	3,24	37	0,5592	
6	3,25	42	0,6329	

Tab. č. 38: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C +1 % MgSt, DM 5,0 min, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,36	12	0,1749	<p>ØP = 0,1683</p> <p>s_P = 0,0114</p>
2	3,40	12	0,1728	
3	3,39	11	0,1589	
4	3,39	11	0,1589	
5	3,40	11	0,1584	
6	3,42	13	0,1861	

Tab. č. 39: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C +1 % MgSt, DM 5,0 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,31	15	0,2219	<p>ØP = 0,2042</p> <p>s_P = 0,0202</p>
2	3,33	13	0,1912	
3	3,29	13	0,1935	
4	3,35	12	0,1754	
5	3,31	15	0,2219	
6	3,32	15	0,2213	

Tab. č. 40: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C +1 % MgSt, DM 5,0 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,25	17	0,2562	<p>ØP = 0,2751</p> <p>s_P = 0,0306</p>
2	3,23	17	0,2577	
3	3,20	20	0,3061	
4	3,25	16	0,2411	
5	3,25	18	0,2712	
6	3,23	21	0,3184	

Tab. č. 41: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 0,5 % L, DM 2,5 min, LS 13

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,41	27	0,3877	<p>ØP = 0,4103</p> <p>s_P = 0,0354</p>
2	3,42	28	0,4009	
3	3,39	29	0,4189	
4	3,38	28	0,4057	
5	3,41	26	0,3734	
6	3,40	33	0,4753	

Tab. č. 42: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 0,5 % L, DM 2,5 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,31	35	0,5178	<p>ØP = 0,5244</p> <p>s_P = 0,0398</p>
2	3,34	35	0,5132	
3	3,28	34	0,5076	
4	3,32	34	0,5015	
5	3,32	34	0,5015	
6	3,24	40	0,6046	

Tab. č. 43: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 0,5 % L, DM 2,5 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,20	43	0,6580	<p>ØP = 0,6397</p> <p>s_P = 0,0340</p>
2	3,26	42	0,6309	
3	3,31	41	0,6066	
4	3,29	42	0,6252	
5	3,25	41	0,6178	
6	3,22	46	0,6996	

Tab. č. 44: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 1 % L, DM 2,5 min, LS 13 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,41	26	0,3734	<p>ØP = 0,3674</p> <p>s_P = 0,0161</p>
2	3,41	24	0,3447	
3	3,38	27	0,3912	
4	3,40	25	0,3601	
5	3,27	24	0,3594	
6	3,39	26	0,3756	

Tab. č. 45: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 1 % L, DM 2,5 min, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,32	30	0,4425	<p>ØP = 0,4645</p> <p>s_P = 0,0365</p>
2	3,29	29	0,4317	
3	3,30	32	0,4749	
4	3,31	31	0,4586	
5	3,29	30	0,4465	
6	3,31	36	0,5326	

Tab. č. 46: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 1 % L, DM 2,5 min, LS 17 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,22	36	0,5475	<p>ØP = 0,5582</p> <p>s_P = 0,0063</p>
2	3,23	37	0,5610	
3	3,26	37	0,5558	
4	3,20	37	0,5662	
5	3,25	37	0,5575	
6	3,23	37	0,5610	

Tab. č. 47: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 10 % F 90, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,18	49	0,7546	<p>ØP = 0,7092</p> <p>s_P = 0,0270</p>
2	3,18	47	0,7238	
3	3,16	46	0,7129	
4	3,20	45	0,6887	
5	3,13	44	0,6884	
6	3,21	45	0,6865	

Tab. č. 48: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 20 % F 90, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,16	54	0,8368	<p>ØP = 0,8424</p> <p>s_P = 0,0601</p>
2	3,15	59	0,9172	
3	3,19	51	0,7829	
4	3,17	50	0,7724	
5	3,21	55	0,8391	
6	3,19	59	0,9057	

Tab. č. 49: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 30 % F 90, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,20	67	1,0253	<p>ØP = 0,9780</p> <p>s_P = 0,0447</p>
2	3,14	61	0,9513	
3	3,16	63	0,9763	
4	3,19	63	0,9671	
5	3,21	60	0,9153	
6	3,13	66	1,0326	

Tab. č. 50: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] +10 % F 90 + 1 % MgSt, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,18	23	0,3542	<p>ØP = 0,3203</p> <p>s_P = 0,0414</p>
2	3,16	18	0,2789	
3	3,14	24	0,3743	
4	3,16	19	0,2944	
5	3,16	18	0,2789	
6	3,16	22	0,3409	

Tab. č. 51: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 20 % F 90 + 1 % MgSt, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,13	22	0,3442	<p>ØP = 0,3321</p> <p>s_P = 0,0243</p>
2	3,15	20	0,3109	
3	3,14	24	0,3743	
4	3,13	21	0,3286	
5	3,17	21	0,3244	
6	3,16	20	0,3099	

Tab. č. 52: Pevnost tablet v tahu - Starch 1500[®] + 30 % F 90 +1 % MgSt, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,13	23	0,3598	<p>ØP = 0,3690</p> <p>s_P = 0,0330</p>
2	3,13	26	0,4068	
3	3,11	24	0,3779	
4	3,16	21	0,3254	
5	3,16	22	0,3409	
6	3,16	26	0,4029	

Tab. č. 53: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 10 % F 90, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,27	80	1,1981	<p>ØP = 1,1969</p> <p>s_P = 0,0952</p>
2	3,32	77	1,1358	
3	3,30	76	1,1278	
4	3,35	80	1,1695	
5	3,36	80	1,1660	
6	3,29	93	1,3843	

Tab. č. 54: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 20 % F 90, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,30	84	1,2465	<p>ØP = 1,1465</p> <p>s_P = 0,0723</p>
2	3,33	79	1,1618	
3	3,34	80	1,1730	
4	3,32	77	1,1358	
5	3,27	76	1,1382	
6	3,30	69	1,0239	

Tab. č. 55: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 30 % F 90, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,27	86	1,2879	<p>ØP = 1,1644</p> <p>s_P = 0,0802</p>
2	3,27	82	1,2280	
3	3,24	76	1,1487	
4	3,23	71	1,0764	
5	3,24	76	1,1487	
6	3,26	73	1,0966	

Tab. č. 56: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 10 % F 90 + 1 % MgSt, LS 15 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,28	23	0,3434	<p>ØP = 0,3360</p> <p>s_P = 0,0329</p>
2	3,27	23	0,3444	
3	3,30	21	0,3116	
4	3,28	19	0,2837	
5	3,27	25	0,3744	
6	3,28	24	0,3583	

Tab. č. 57: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 20 % F 90 + 1 % MgSt, LS 15 kN

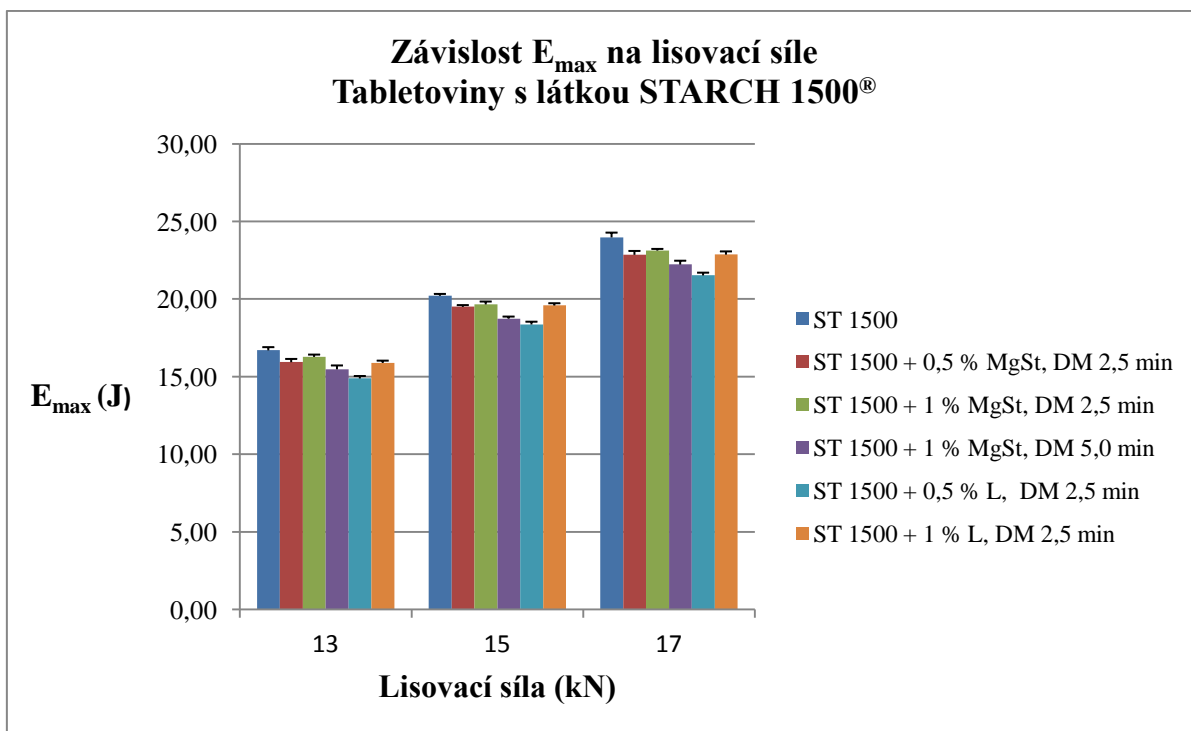
Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,24	25	0,3779	<p>ØP = 0,3397</p> <p>s_P = 0,0489</p>
2	3,29	23	0,3423	
3	3,30	17	0,2523	
4	3,27	23	0,3444	
5	3,25	26	0,3918	
6	3,27	22	0,3295	

Tab. č. 58: Pevnost tablet v tahu - Lycatab[®] C + 30 % FL 90 + 1 % MgSt, LS 15 kN

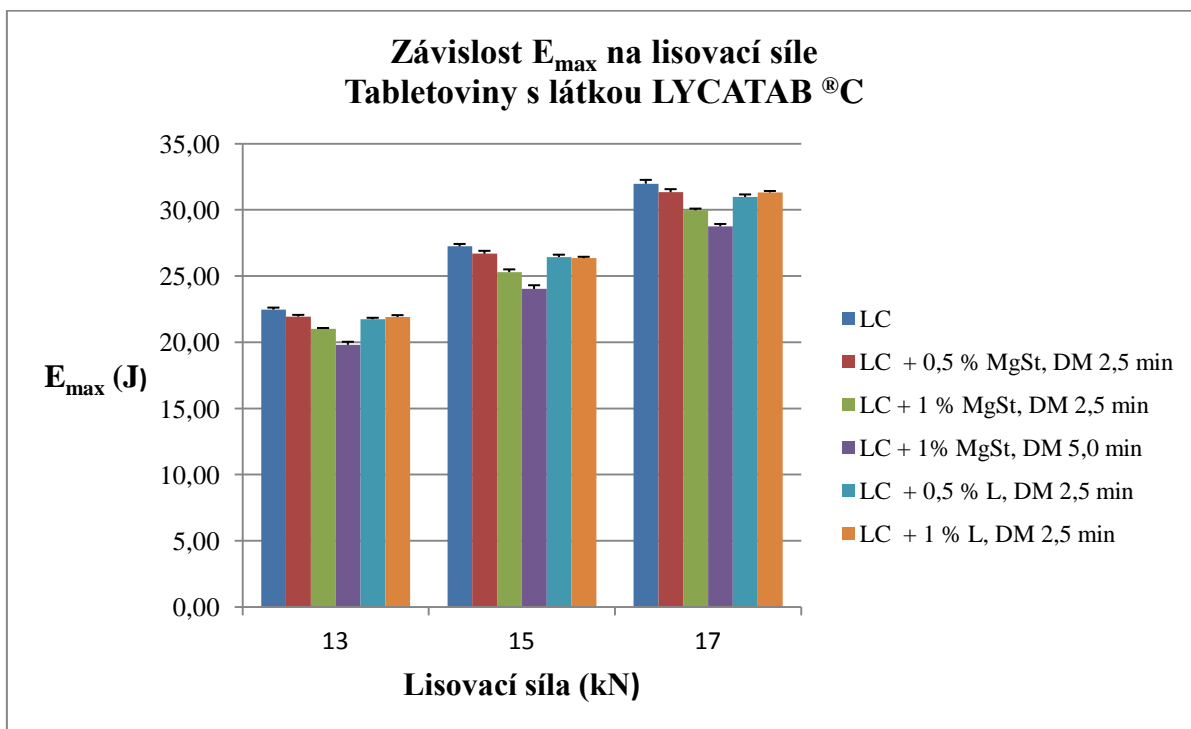
Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,24	26	0,3930	<p>ØP = 0,3629</p> <p>s_P = 0,0470</p>
2	3,24	24	0,3627	
3	3,25	22	0,3315	
4	3,26	22	0,3305	
5	3,22	29	0,4410	
6	3,23	21	0,3184	

6.3. Grafy

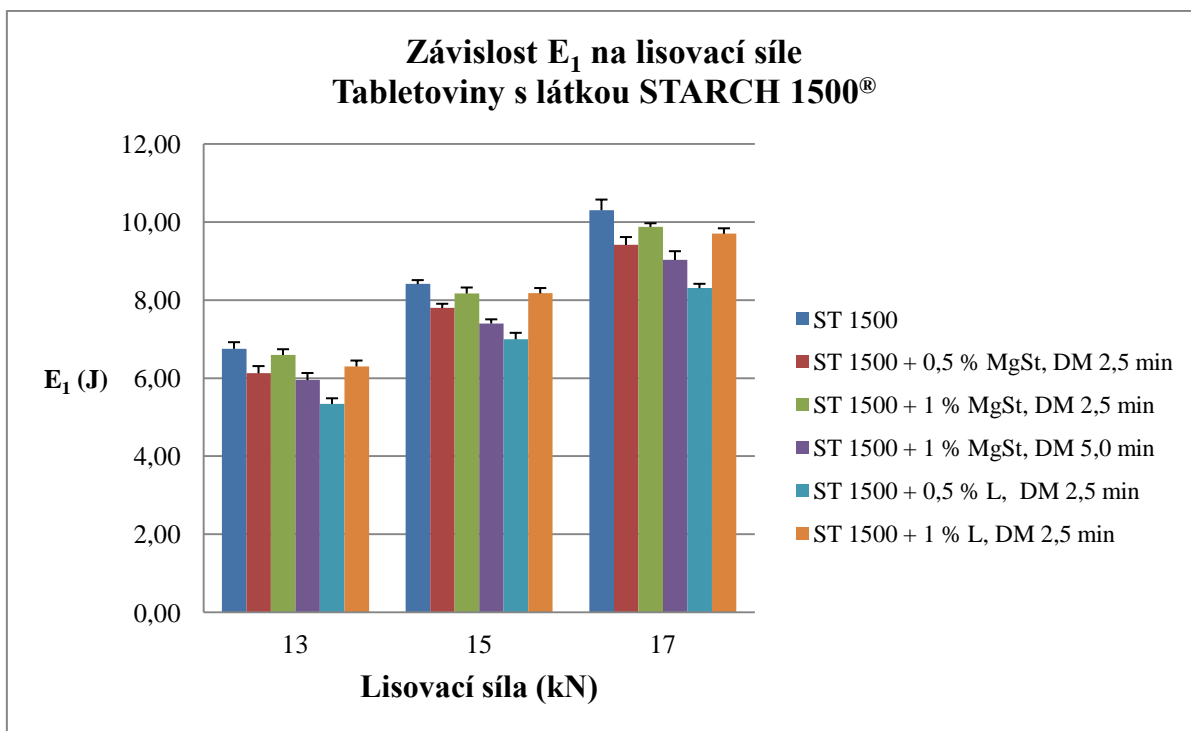
Graf č. 1



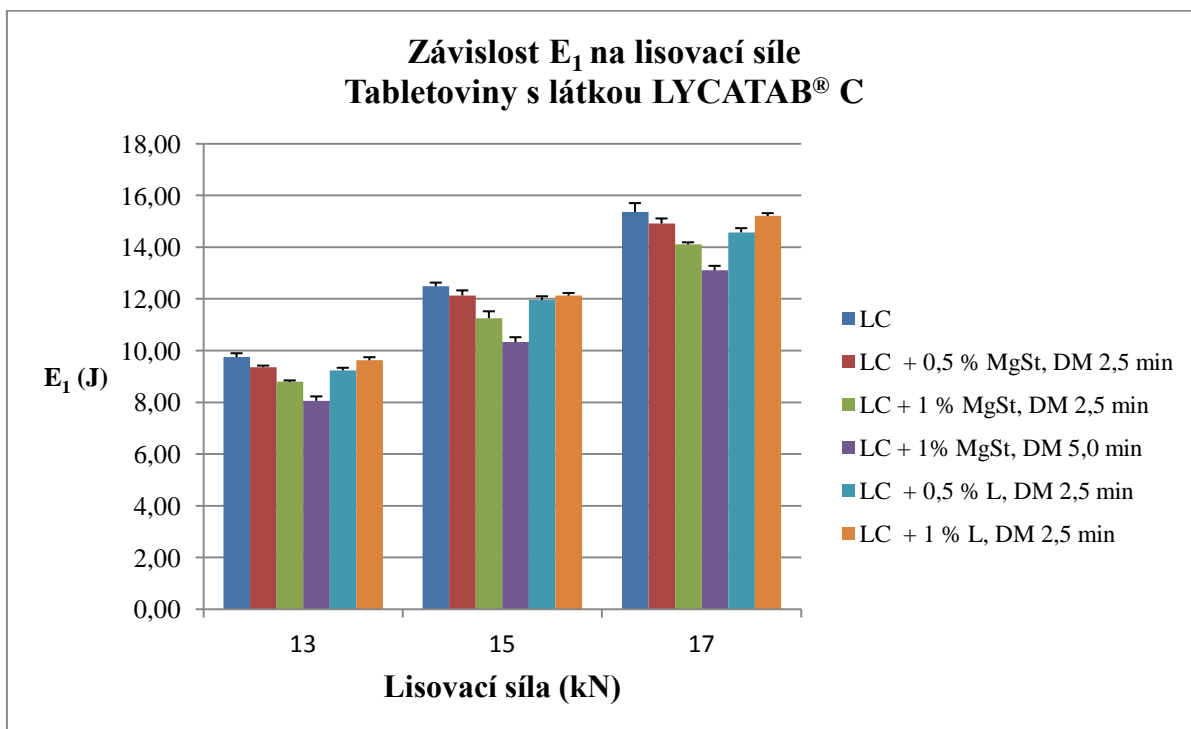
Graf č. 2



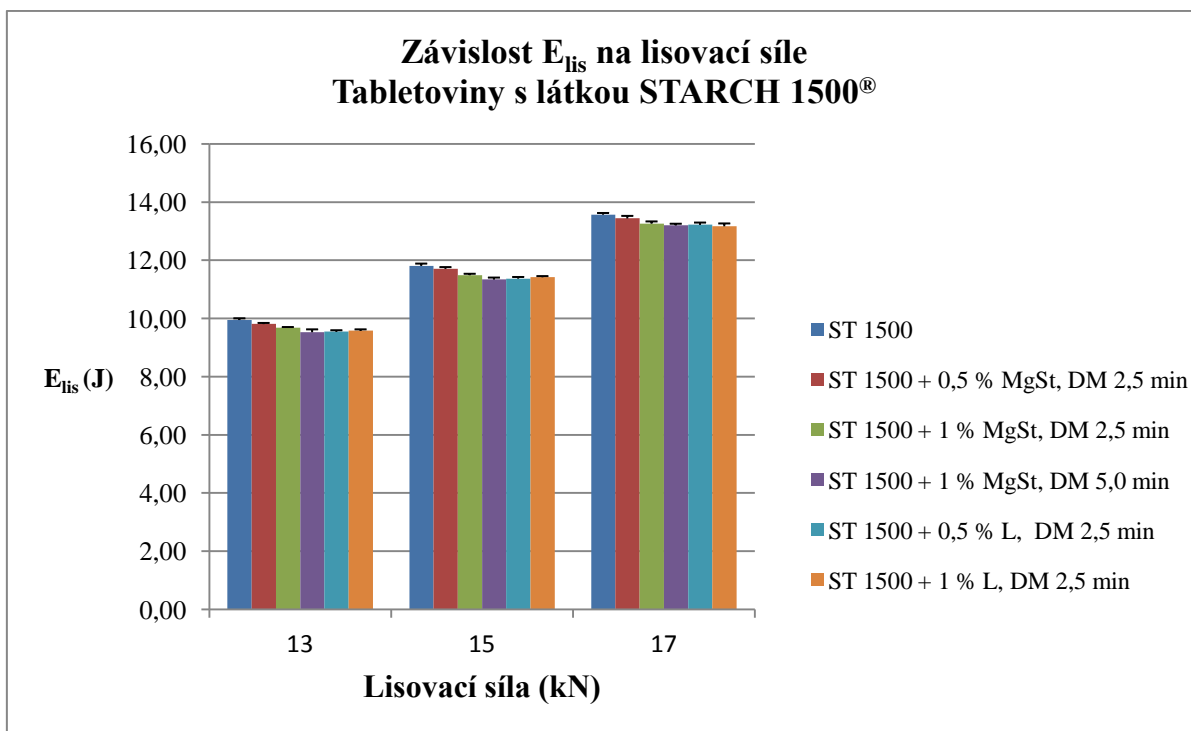
Graf č. 3



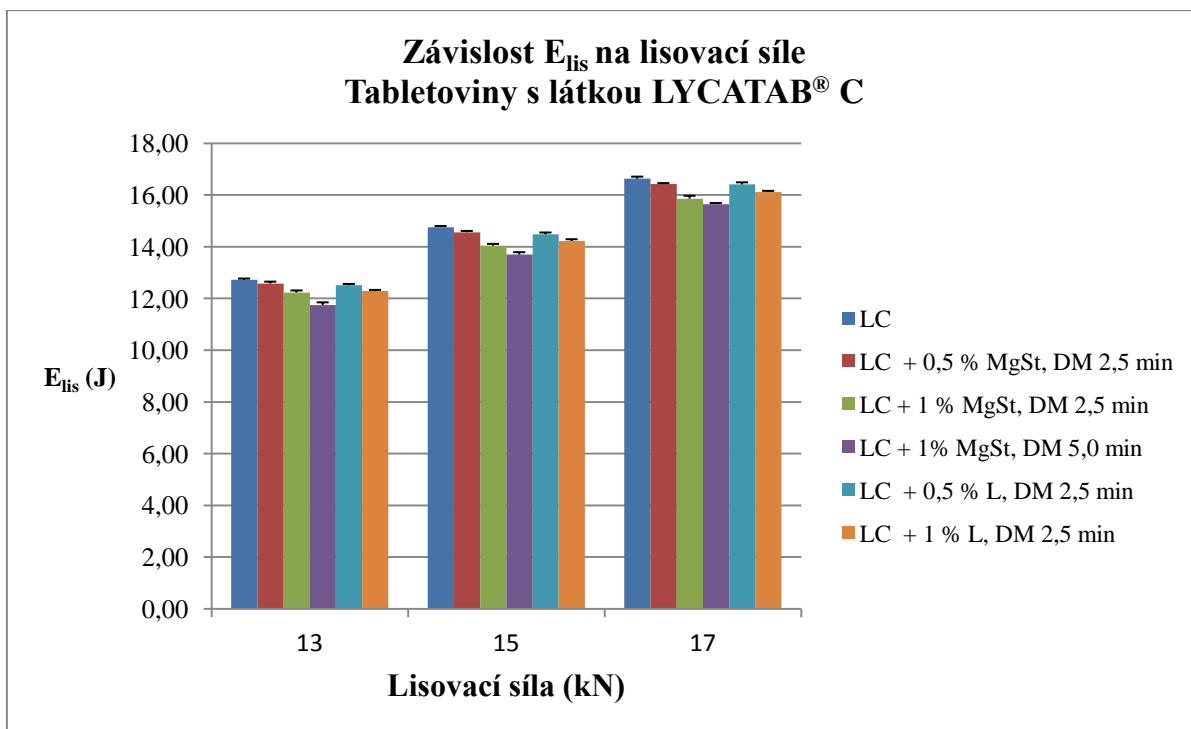
Graf č. 4



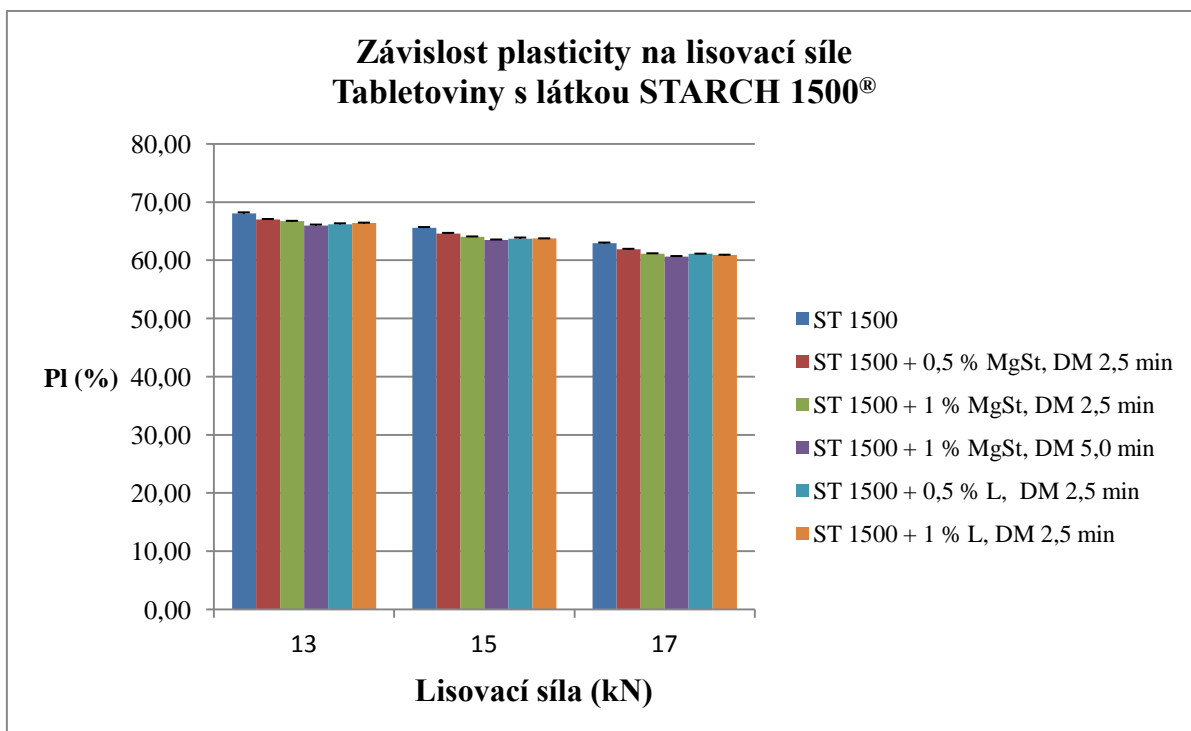
Graf č. 5



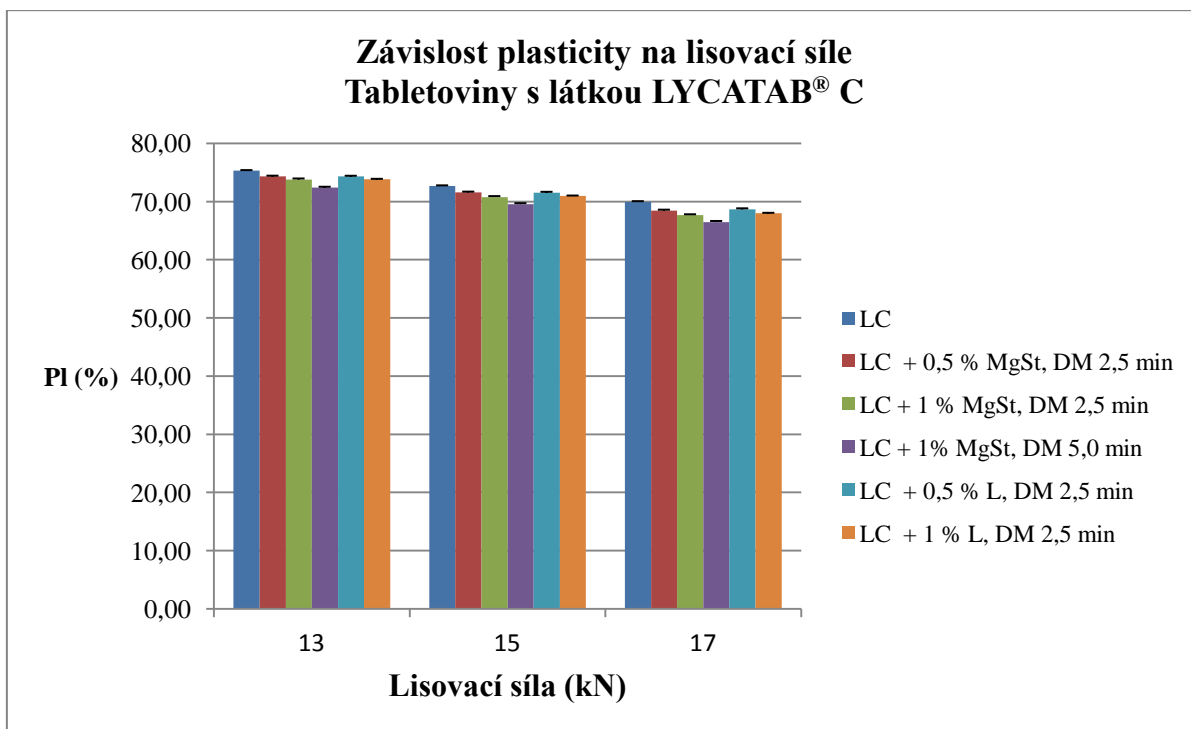
Graf č. 6



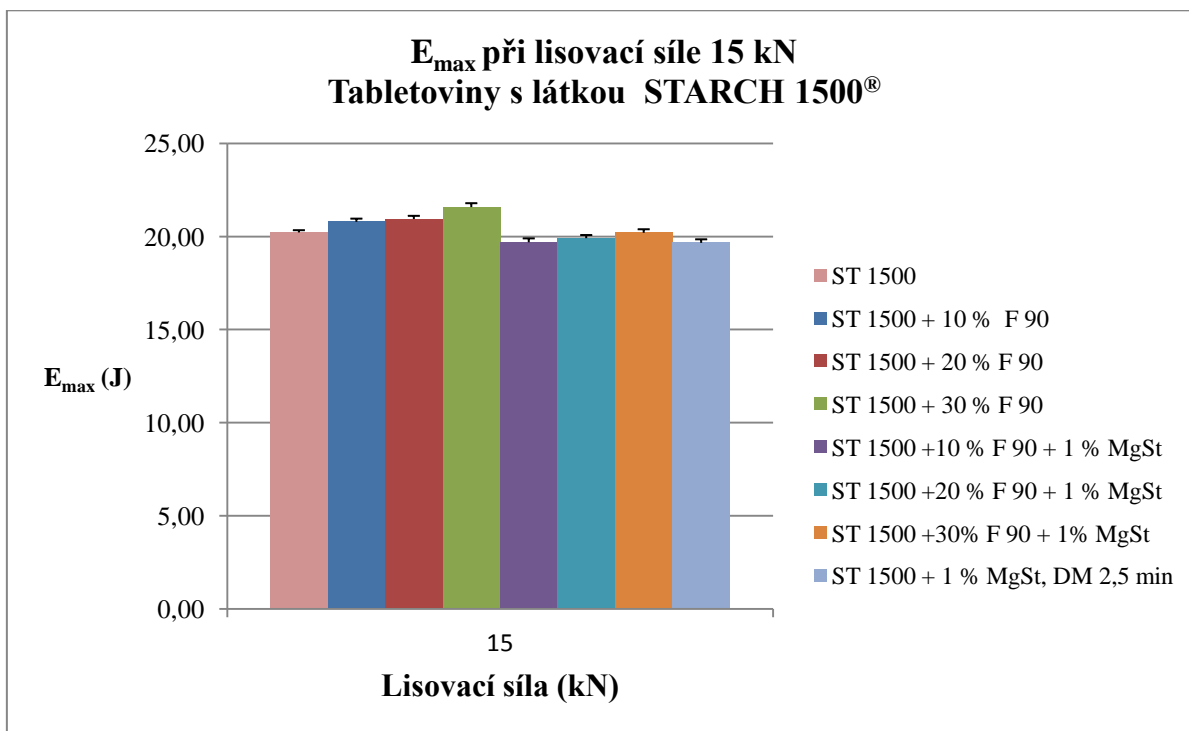
Graf č. 7



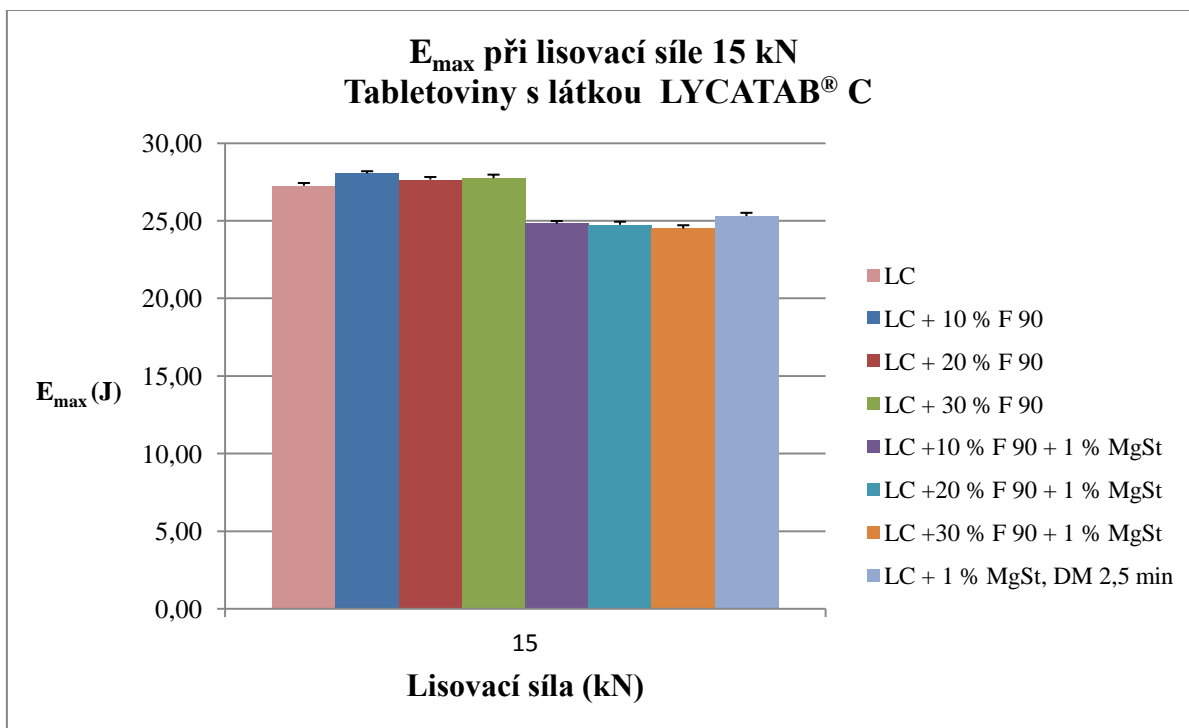
Graf č. 8



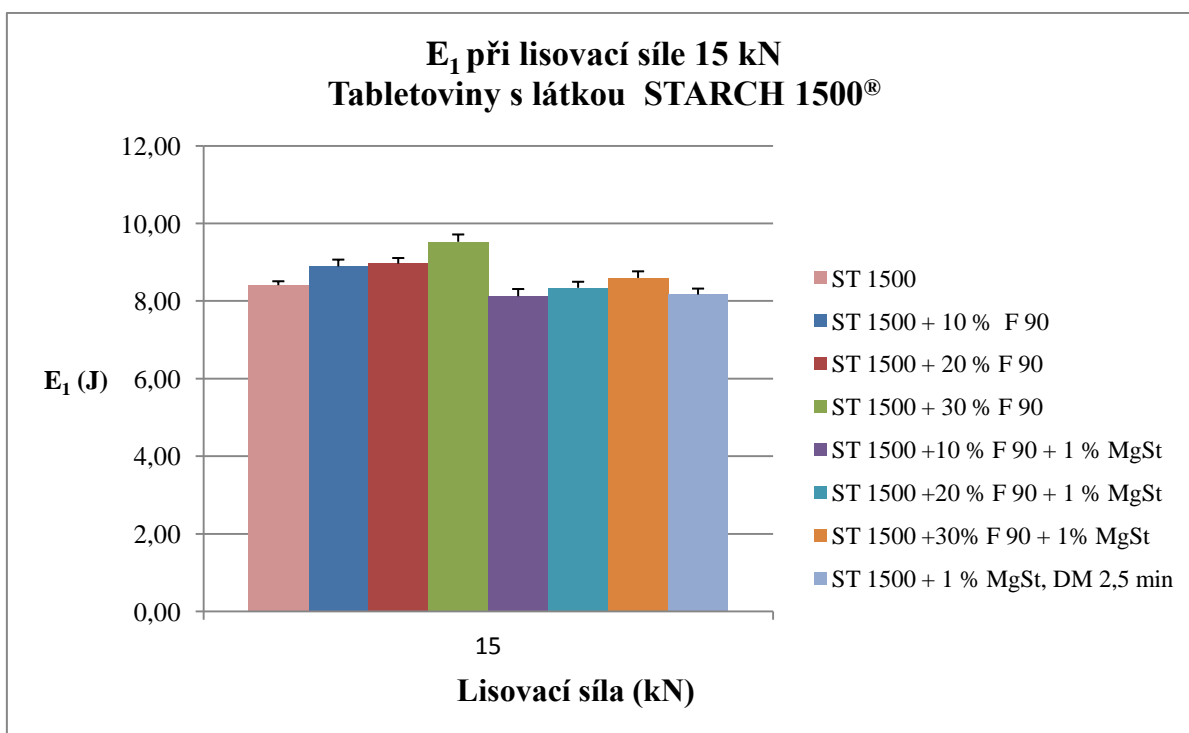
Graf č. 9



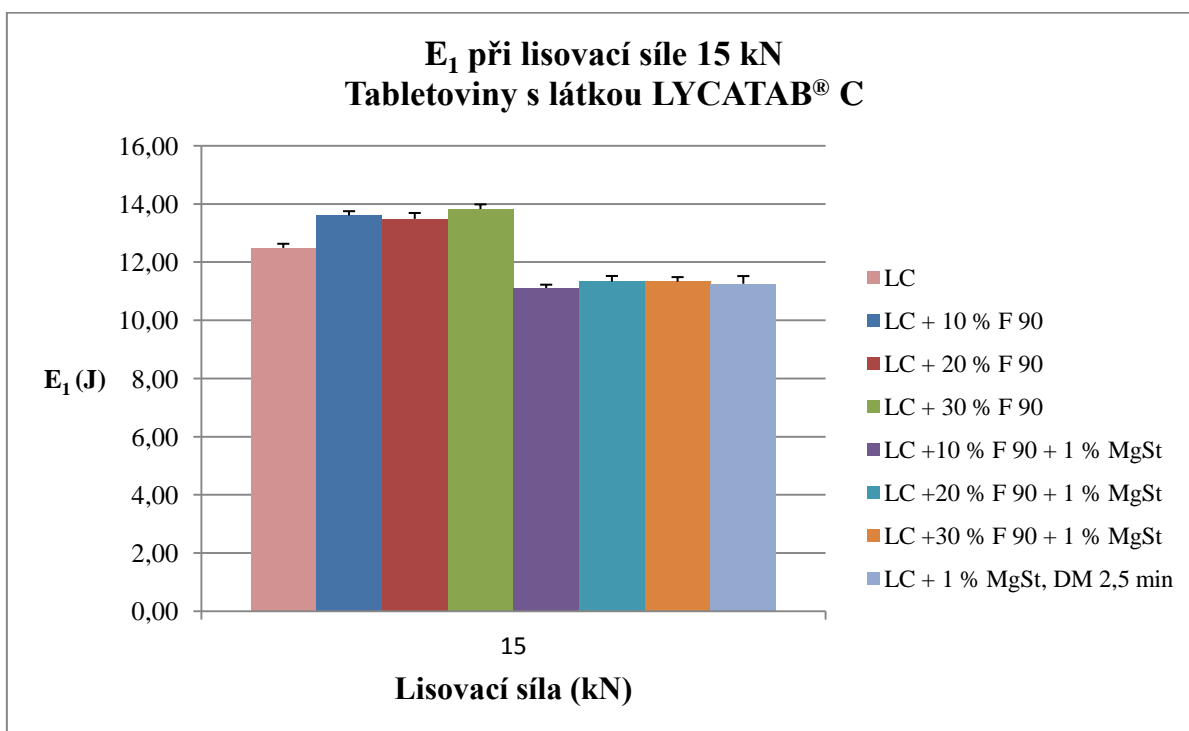
Graf č. 10



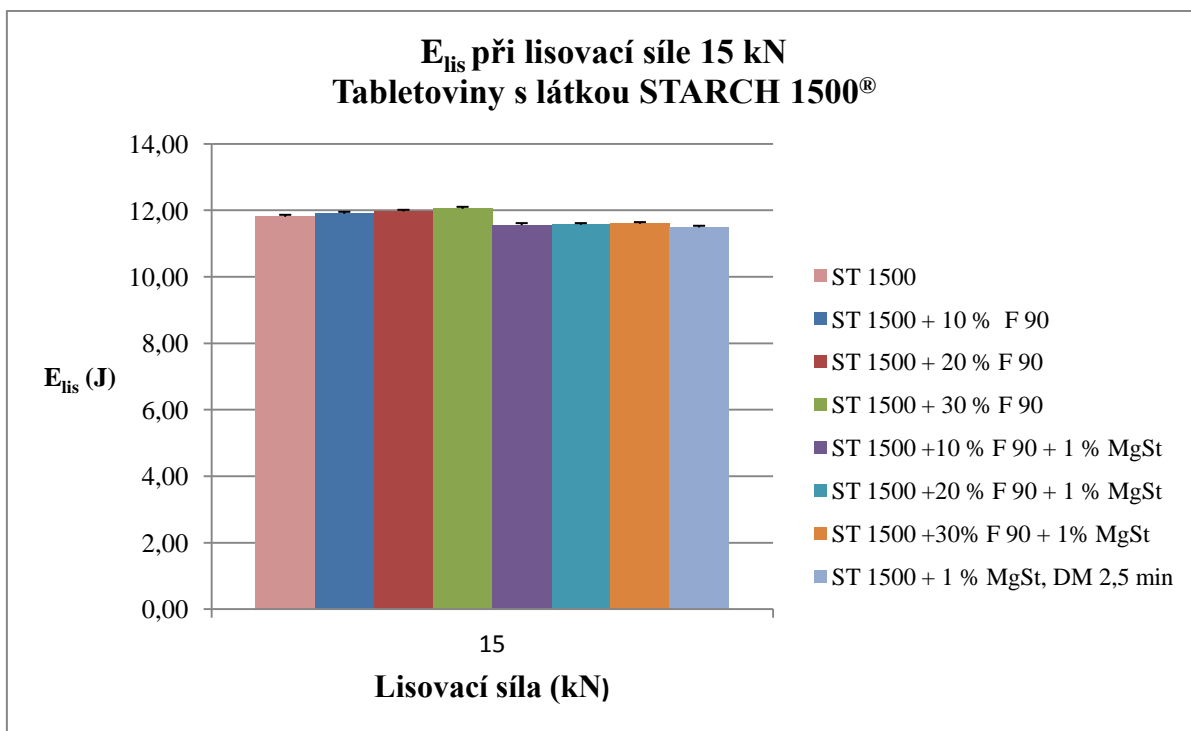
Graf č. 11



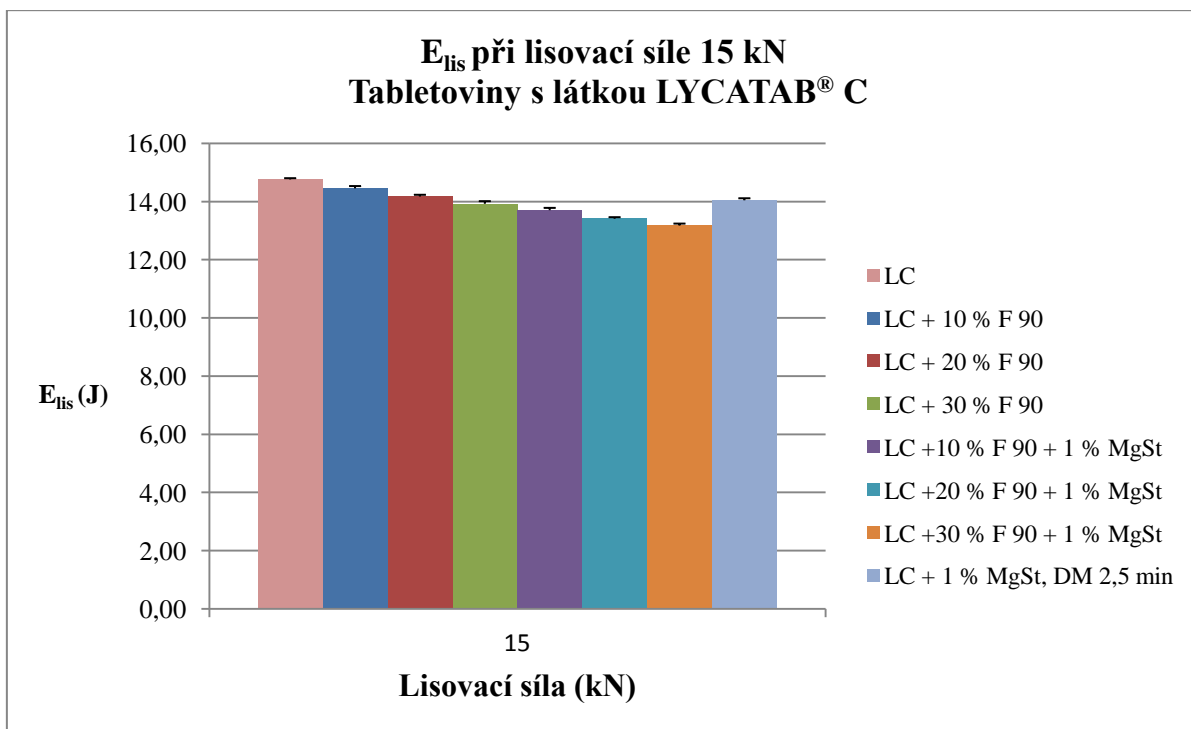
Graf č. 12



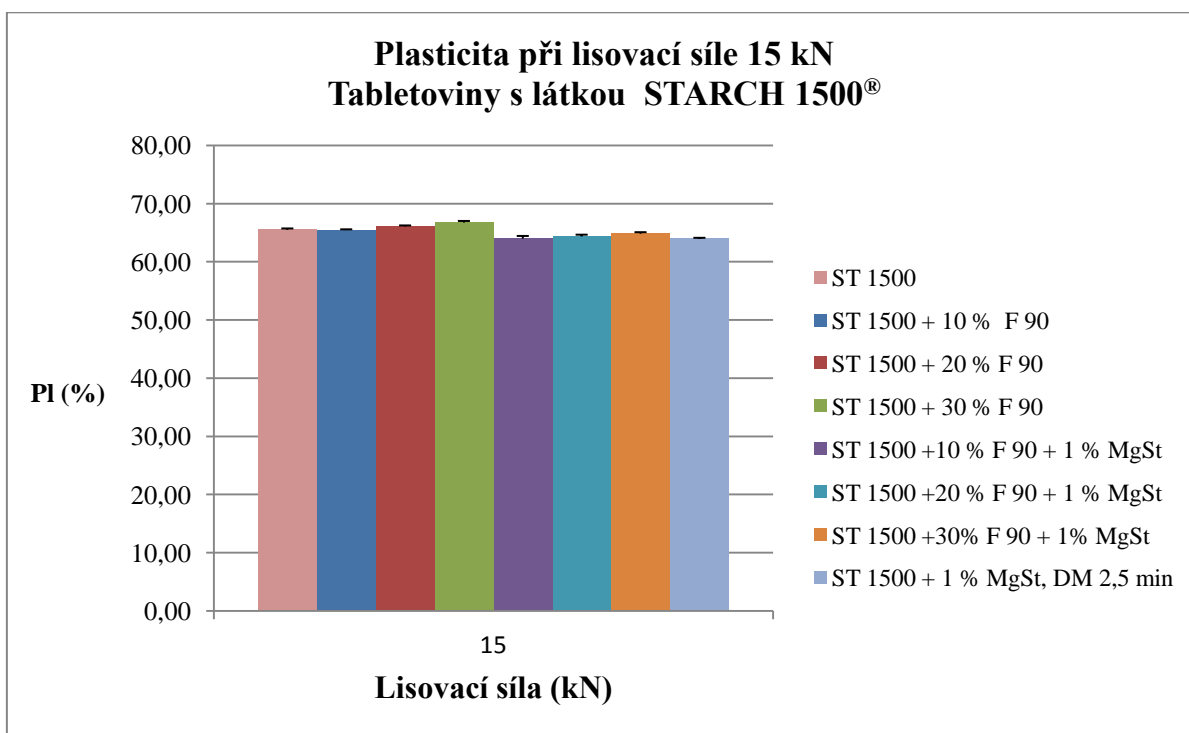
Graf č. 13



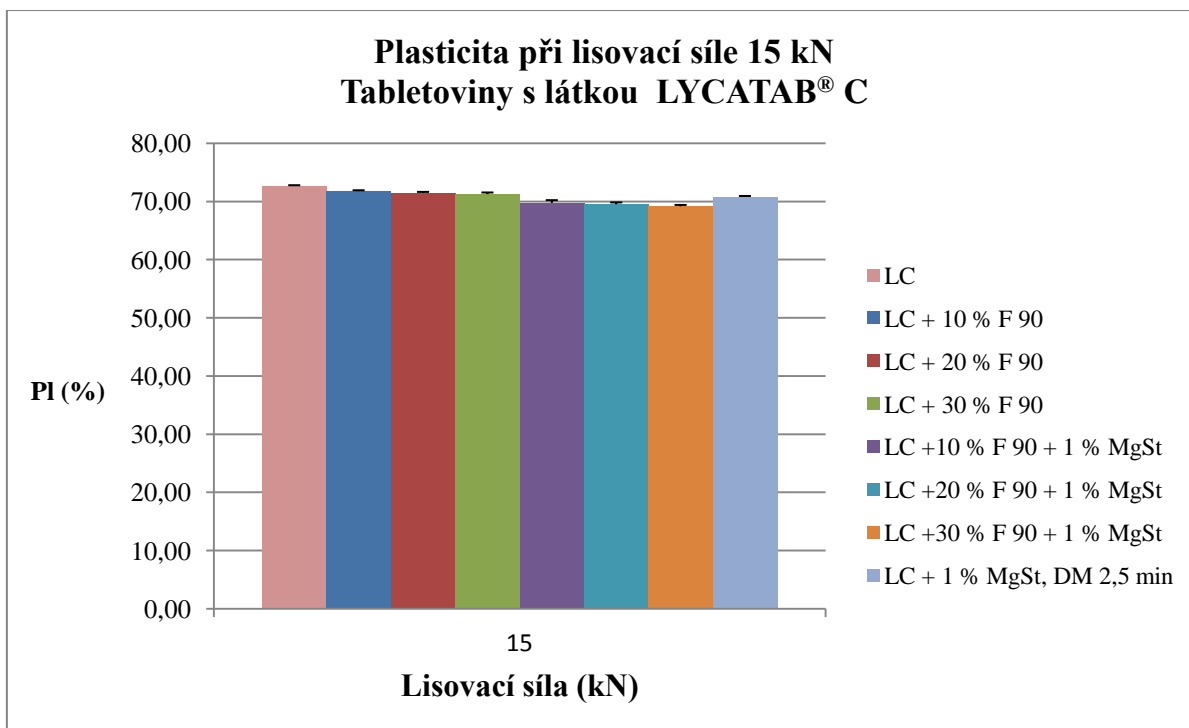
Graf č. 14



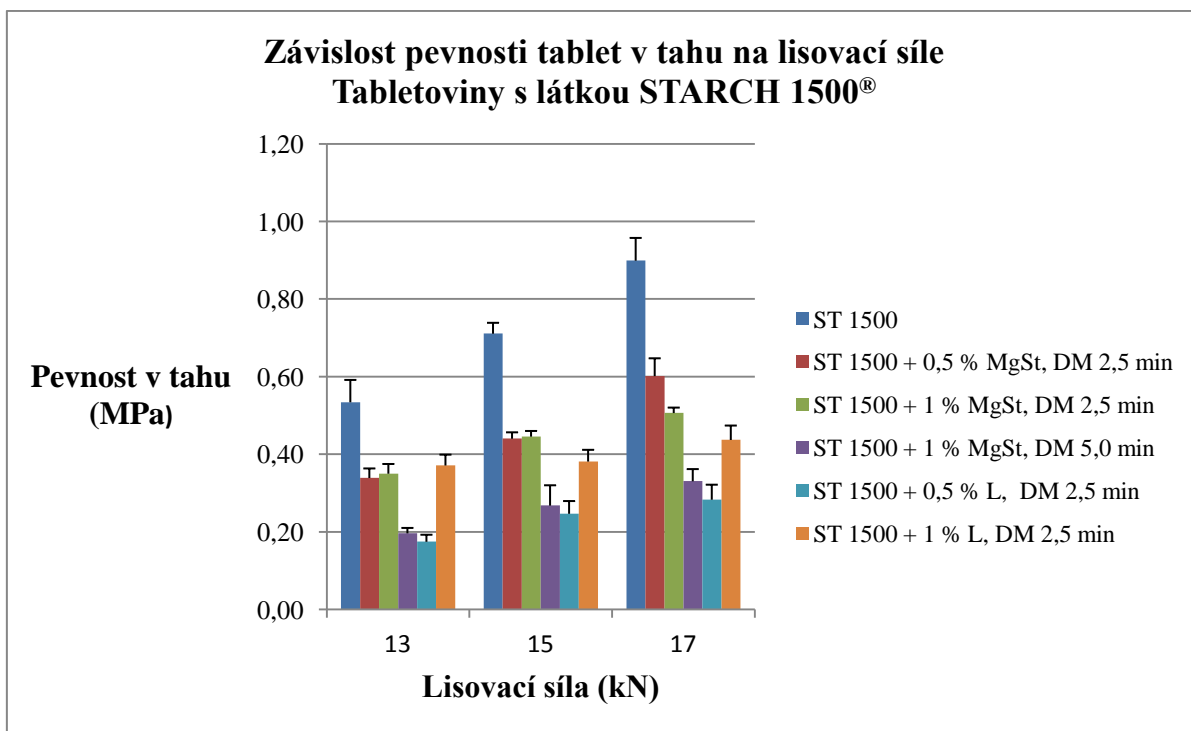
Graf č. 15



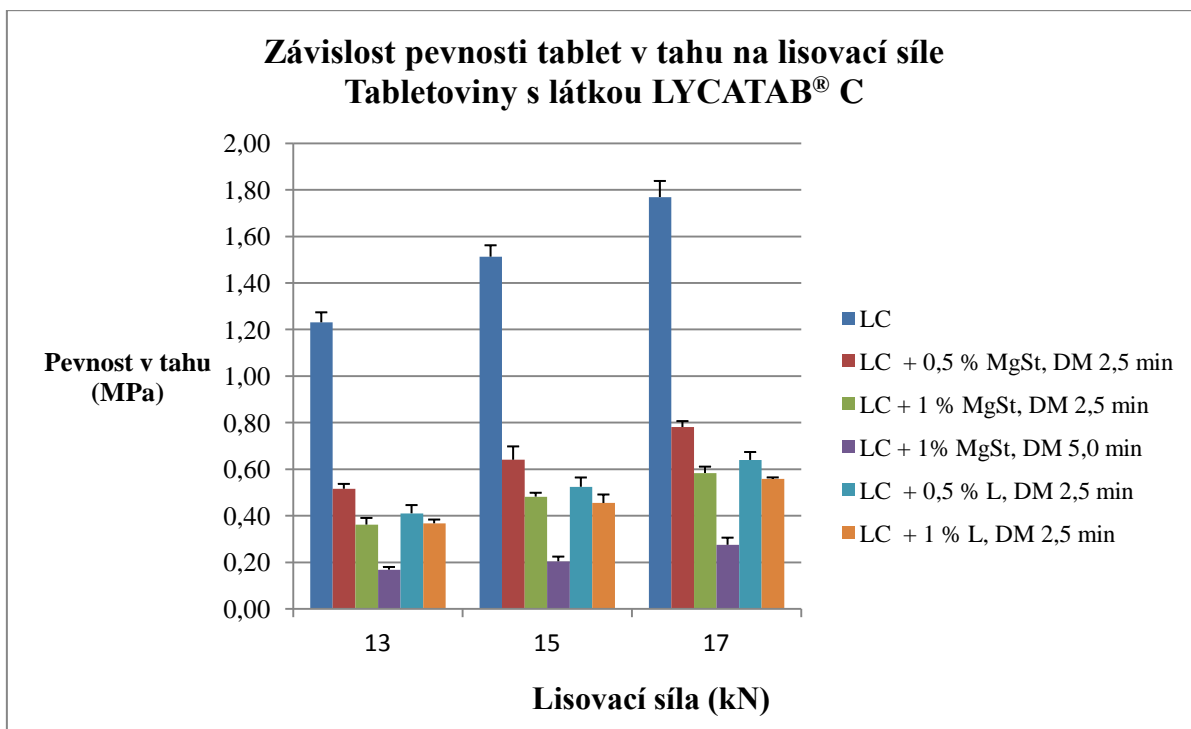
Graf č. 16



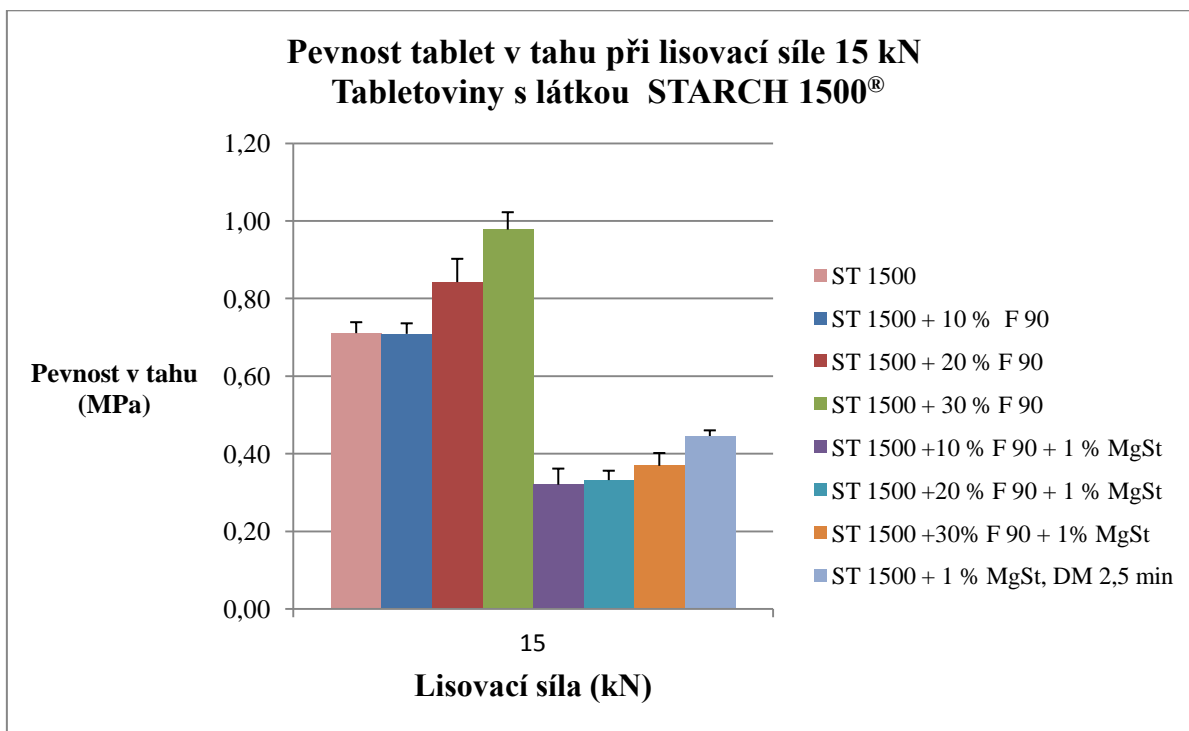
Graf č. 17



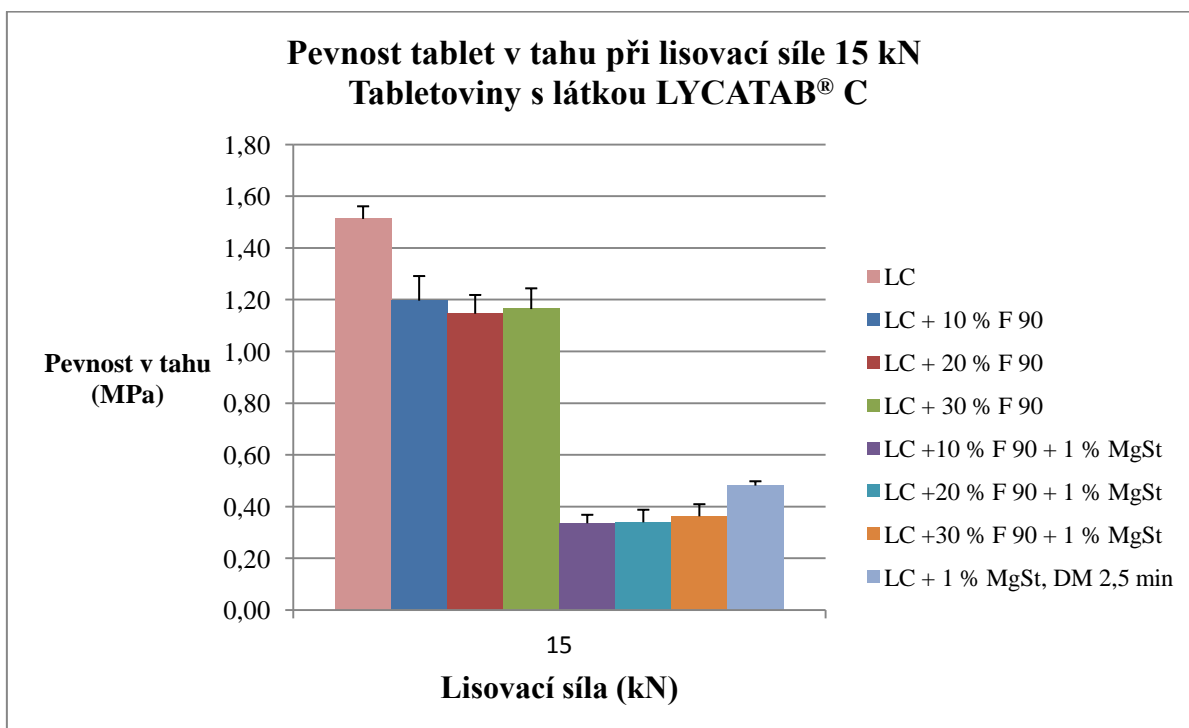
Graf č. 18



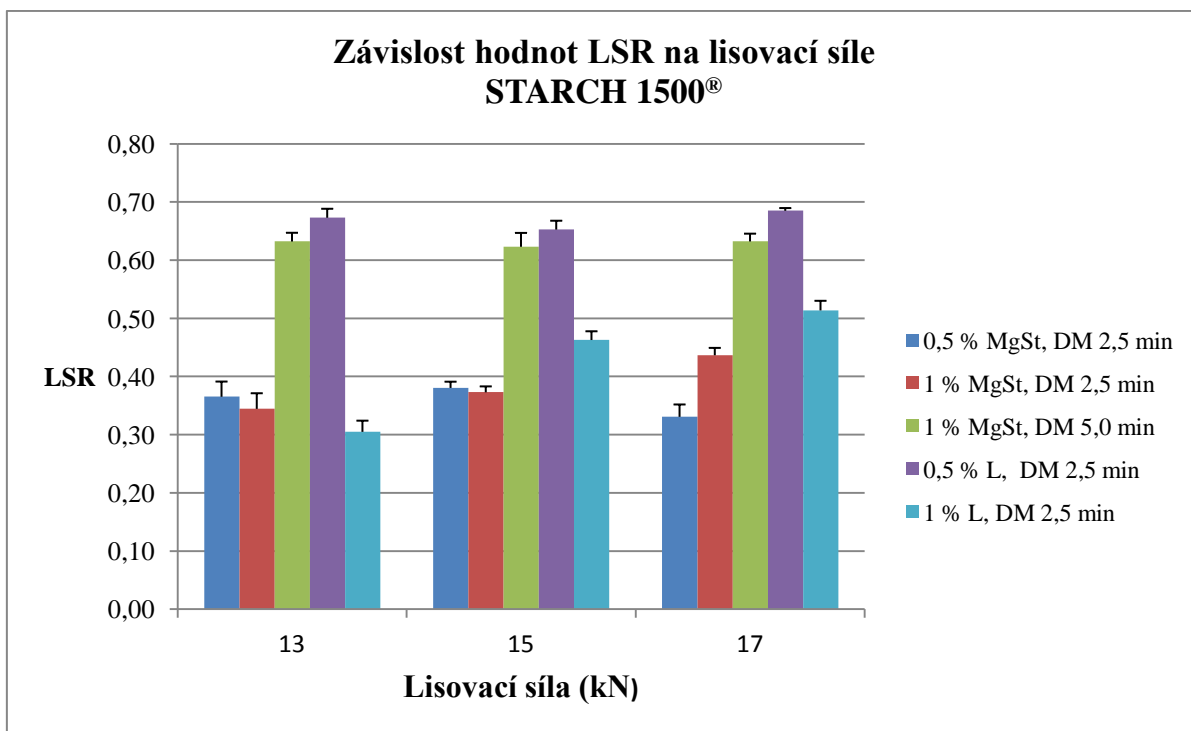
Graf č. 19



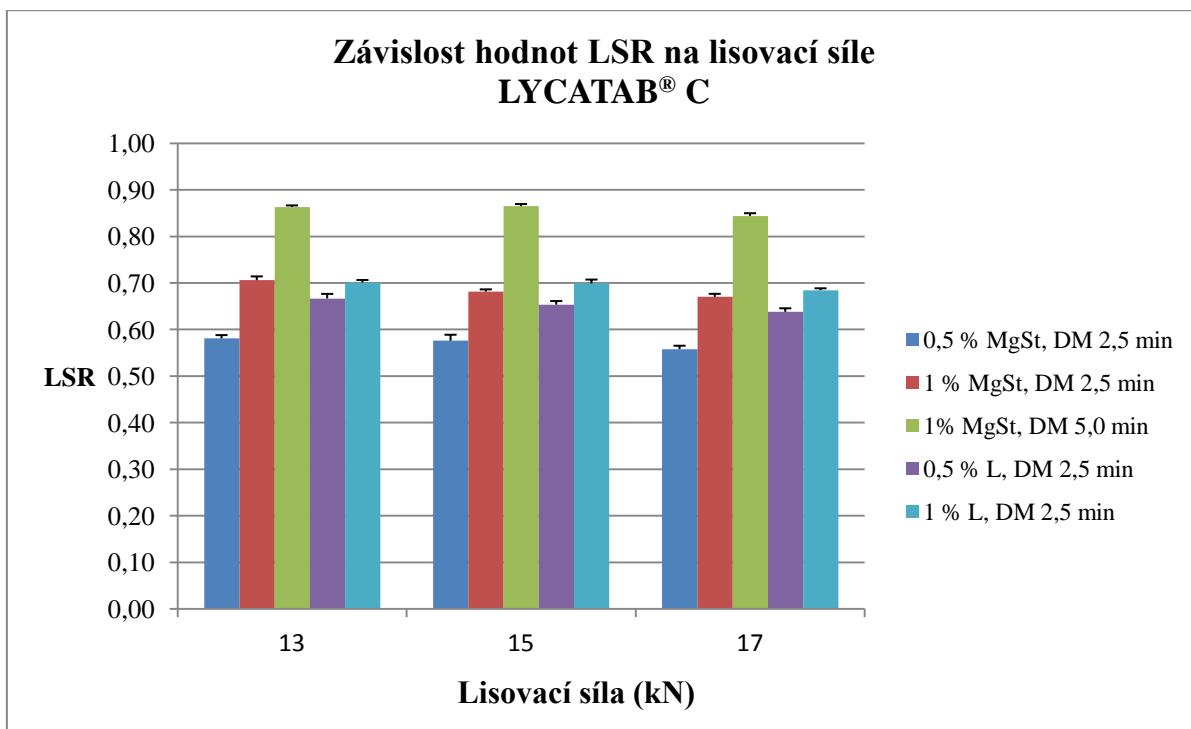
Graf č. 20



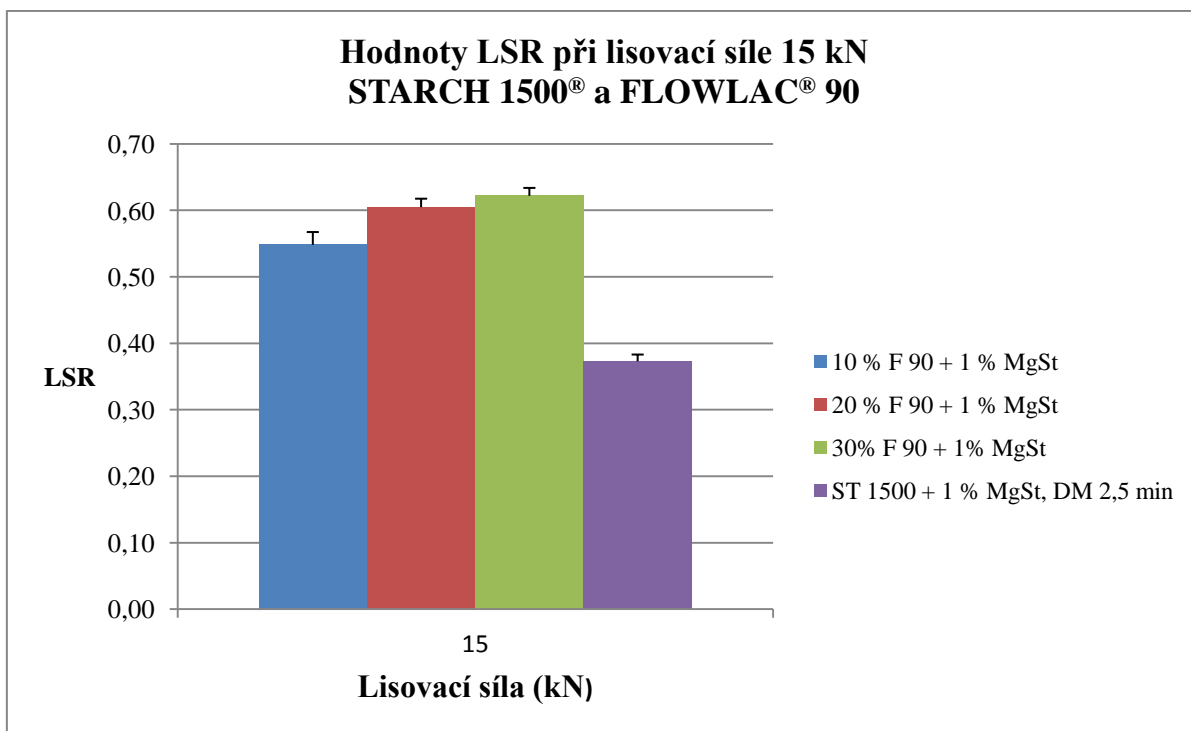
Graf č. 21



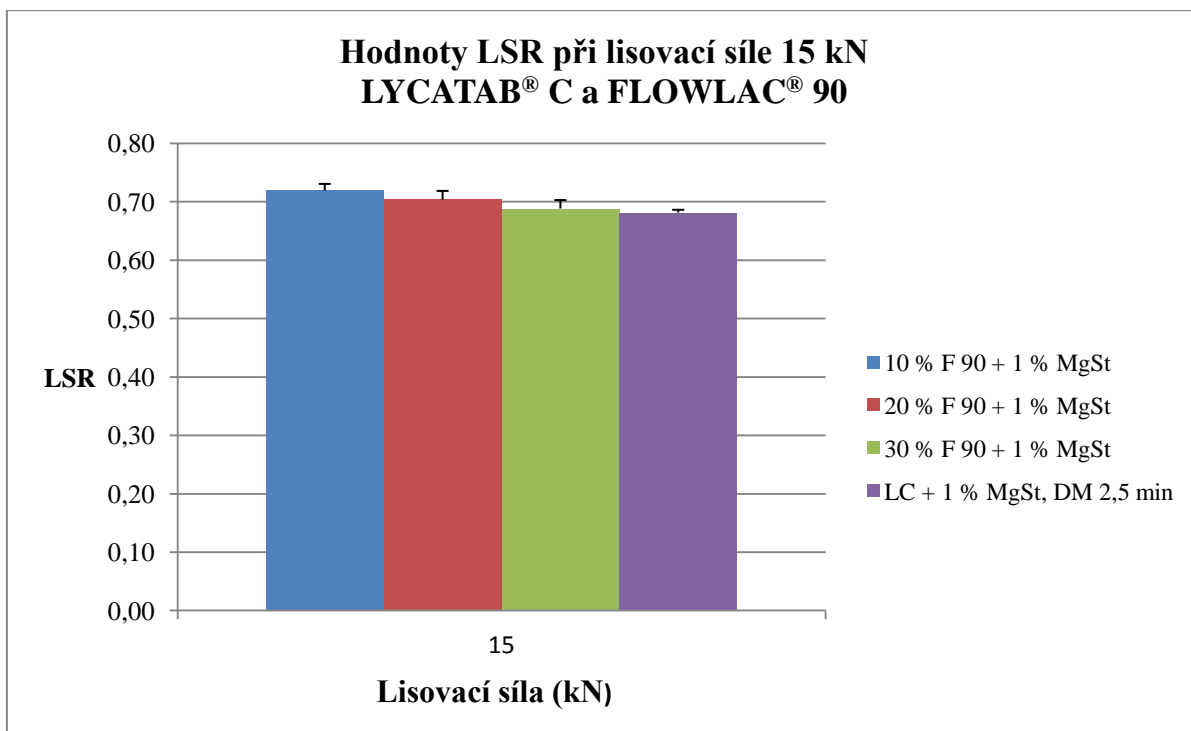
Graf č. 22



Graf č. 23



Graf č. 24



7. Diskuze

Cílem práce bylo porovnat dva firemní produkty částečně předbobtnalého kukuřičného škrobu Starch 1500[®] a Lycatab[®] C z hlediska lisovatelnosti a citlivosti na přídavek mazadel. Testovány byly také směsi těchto látek se sprejově sušenou laktosou Flowlac[®] 90 v koncentraci 10, 20 a 30 %. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a na základě pevnosti tablet v tahu. Lisovací síly byly zvoleny tak, aby se výsledné pevnosti výlisků pohybovaly v optimálním rozmezí tj. 0,56-1,11 MPa³⁸. Pro tabletoviny obsahující pouze Starch 1500[®] nebo Lycatab[®] C byly lisovací síly 13, 15 a 17 kN. Pro porovnání tabletovin s látkou Flowlac[®] 90 byla vybrána lisovací síla 15 kN.

Citlivost látek na přítomnost mazadel byla hodnocena pomocí hodnot LSR, která byla vypočítána z hodnot pevnosti tablet v tahu. Jako mazadlo byl použit stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný v koncentracích 0,5 % a 1 %. Škroby s mazadly byly míseny 2,5 min, navíc byla u 1 % koncentrace stearanu hořečnatého připravena také směs získaná dobou mísení 5 minut. Výsledky práce jsou uvedené v tabulkách č. 3 - 58 a grafech č. 1 - 24.

7.1. Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Hodnoty energetického profilu lisovacího procesu uvádí tabulky č. 3-10 a dále grafy č. 1 - 16. Grafy č. 1 a 2 znázorňují závislost celkové energie lisování E_{\max} na lisovací síle pro tabletoviny s látkou Starch 1500[®] a Lycatab[®] C. V grafech jsou uvedeny hodnoty pro čisté látky a také pro směsi látek s mazadly v různé koncentraci, přičemž pro 1 % koncentraci stearanu hořečnatého jsou hodnoty dvě a ty se liší dobou mísení (2,5 nebo 5 minut). Hodnota E_{\max} roste u všech tabletovin se zvyšující se lisovací silou. V případě látky Starch 1500[®] vykazuje nejvyšší hodnoty samotný škrob. Se zvýšením koncentrace mazadel dochází k růstu E_{\max} , která je v případě stearanu hořečnatého lehce vyšší při kratší době mísení. U tabletovin obsahujících Lycatab[®] C jsou hodnoty E_{\max} pro čistou látku také nejvyšší, vliv mazadel je ale jiný. S rostoucí koncentrací stearanu hořečnatého hodnoty E_{\max} klesají, více ještě při delší době mísení. V případě přídavku stearyl fumarátu sodného není mezi hodnotami E_{\max} pro různé koncentrace statisticky významný rozdíl. Z porovnání hodnot v obou grafech plynou vyšší hodnoty celkové energie lisování pro látku Lycatab[®] C.

Grafy č. 3 a 4 zobrazují závislost hodnot E_1 , tedy energie předlisování, spotřebované převážně na tření, na lisovací síle. U tabletovin s oběma škroby rostou hodnoty E_1 s lisovací

silou. Průběh závislosti pro jednotlivé tabletoviny je prakticky stejný jako u hodnot E_{\max} . U tabletovin s látkou Starch 1500[®] dochází vlivem zvýšené koncentrace mazadel ke zvýšení hodnot E_1 , její hodnoty jsou nejvyšší v případě samotného Starch 1500[®]. U tabletovin s látkou Lycatab[®] C vyšší koncentrace stearanu hořečnatého hodnoty E_1 snižuje, zatímco v případě stearylfulmarátu sodného není v případě lisovacích sil 15 a 17 kN statisticky významný rozdíl v hodnotách v rámci různé koncentrace. V případě látky Lycatab[®] C nejsou u této samotné látky zaznamenány nejvyšší hodnoty E_1 , neboť mezi hodnotami pro čistou látku a směsí se stearylfulmarátem sodným v koncentraci 1 % není statisticky významný rozdíl. Z porovnání obou grafů vyplývají vyšší hodnoty E_1 pro látku Lycatab[®] C.

Grafy č. 5 – 6 znázorňují hodnoty energie lisování E_{lis} , která zahrnuje energii plastické deformace E_2 , což je energie akumulovaná v tabletě po vylisování a energii elastické deformace E_3 , uvolněnou při dekompresi. Se zvyšující se lisovací silou se zvyšuje E_{lis} u všech tabletovin, hodnoty jsou vyšší u tabletovin s látkou Lycatab[®] C. V případě tabletovin s látkou Starch 1500[®] vykazují lehce vyšší hodnoty čistá látka a směs s 0,5 % stearanu hořečnatého. Ostatní tabletoviny mají hodnoty vyrovnané a není mezi nimi statisticky významný rozdíl. V případě tabletovin s látkou Lycatab[®] C, hodnoty E_{lis} klesají vlivem rostoucí koncentrace mazadel i vlivem prodloužené doby mísení. Statisticky významné rozdíly v hodnotách nejsou v případě stejné koncentrace mazadel mísených stejnou dobu, tedy 2,5 minuty.

Grafy č. 7 a 8 zobrazují hodnoty plasticity, která se u všech tabletovin snižuje s lisovací silou a její hodnoty jsou vyšší pro Lycatab[®] C. U tabletovin s látkou Starch 1500[®] je zaznamenán lehký pokles plasticity u směsí s mazadly, kdy mezi těmito hodnotami není statisticky významný rozdíl. U tabletovin s látkou Lycatab[®] C jsou patrné lehce vyšší hodnoty pro samotný Lycatab[®] C, vlivem mazadel a prodloužené doby mísení se stearanem hořečnatým hodnoty lehce klesají, v rámci stejné koncentrace mazadel a stejné doby mísení není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl.

Dalšími testovanými tabletovinami byly směsi škrobů se sprejově sušenou laktosou - Flowlac[®] 90 v koncentraci 10, 20 a 30 %. Tyto směsi byly lisovány pouze lisovací silou 15 kN. Výsledky pro tabletovinu obsahující Flowlac[®] 90 uvádí tabulky č. 7 - 10 a grafy č. 9 – 16. Ve všech grafech jsou pro lepší porovnání uvedeny také hodnoty pro čisté škroby a pro škroby s 1 % stearanem hořečnatým s dobou mísení 2,5 min.

Na grafech č. 9 a 10 jsou zobrazeny hodnoty celkové energie E_{\max} , která se zvyšuje u látky Starch 1500[®] se zvyšující se koncentrací Flowlac[®] 90. Příklad stearanu hořečnatého hodnoty snižuje, pro směsi s 10 a 20 % laktosy a Starch 1500[®] je rozdíl mezi hodnotami

statisticky nevýznamný. U tabletovin s látkou Lycatab[®] C je zaznamenána vyšší hodnota pro směs s 10 % sprejově sušené laktosy, s dalším navýšením laktosy hodnota lehce klesá a mezi hodnotami pro 20 a 30 % látky Flowlac[®] 90 není statisticky významný rozdíl. Vlivem stearanu hořečnatého dochází opět k poklesu hodnot E_{\max} a hodnoty jsou nižší než u směsi s látkou Lycatab[®] C s 1 % stearanu hořečnatého. Celkově jsou hodnoty E_{\max} vyšší u směsi s látkou Lycatab[®] C.

Grafy č. 11 a 12 zobrazují hodnoty energie E_1 při lisovací síle 15 kN. U tabletovin obsahujících Starch 1500[®] se zvyšuje tato hodnota s přidavkem laktosy, ale mezi hodnotami E_1 pro 10 a 20 % laktosy není statisticky významný rozdíl. Přídavek stearanu hořečnatého do tabletovin způsobuje pokles hodnot E_1 , přičemž opět není zaznamenán statisticky významný rozdíl pro směsi s 10 a 20 % laktosy a Starch 1500[®]. U tabletovin s látkou Lycatab[®] C je průběh závislosti obdobný, jen jsou všechny hodnoty celkově vyšší oproti tabletovinám s látkou Starch 1500[®].

Grafy č. 13 a 14 zobrazují hodnoty energie lisování E_{lis} . U tabletovin s látkou Starch 1500[®] nemá zvyšování koncentrace Flowlac[®] 90 vliv na tuto hodnotu, mezi hodnotami není statisticky významný rozdíl, v případě směsi stearanem hořečnatým platí totéž. V případě látky Lycatab[®] C dochází k pozvolnému snižování této hodnoty se zvyšující se koncentrací Flowlac[®] 90, další snížení nastává přidavkem mazadla stearanu hořečnatého a hodnoty pro směsi s látkou Flowlac[®] 90 jsou nižší než pro Lycatab[®] C. Celkově jsou hodnoty E_{lis} u těchto tabletovin vyšší než u tabletovin s látkou Starch 1500[®].

Na grafech č. 15 a 16 jsou uvedeny hodnoty plasticity. Tabletoviny s obsahem Starch 1500[®] vykazují mírné zvýšení hodnot vlivem zvyšující se koncentrace látky Flowlac[®] 90, lehký pokles nastává po přidavku stearanu hořečnatého. U tabletovin obsahujících Lycatab[®] C dochází k mírnému poklesu s rostoucím přidavkem látky Flowlac[®] 90 a také po přidání mazadla. Celkově jsou hodnoty plasticity vyšší než u směsi s látkou Starch 1500[®].

7.2. Pevnost tablet v tahu a hodnoty LSR

Hodnoty pevnosti tablet v tahu jsou uvedeny v tabulkách č. 11 - 58 a v grafech č. 17-24.

Pevnosti tablet v tahu v závislosti na lisovací síle pro oba škroby uvádí grafy č. 17 a 18. V případě obou škrobů roste pevnost s lisovací silou. U tabletovin s látkou Starch 1500[®] vykazuje nejvyšší hodnoty samotný Starch 1500[®], přidavkem mazadel dochází k jejich markantnímu snížení. Důsledkem je vytvoření filmu mazadla na částicích škrobu během

mísení a následný mechanismus lisování, kterým je plastická deformace ²³. V případě lisovacích sil 13 a 15 kN není statisticky významný rozdíl pro hodnoty s 0,5 a 1 % stearanu, hlubší pokles pevnosti nastává při prodloužené době mísení 5 minut u koncentrace stearanu 1 %. Tato hodnota pevnosti je blízká hodnotě pro 0,5 % stearylufumarátu sodného, která je významně nižší než hodnota pro 0,5 % stearanu hořečnatého, ale překvapivě i nižší v porovnání s hodnotou pro 1 % stearylufumarátu sodného. Pravděpodobně vyšší počet vazeb mezi částicemi stearylufumarátu pevnost navyšuje, tyto vazby jsou pevnější než vazby Starch 1500 – stearylufumarát sodný.

Tabletoviny obsahující samotný Lycatab[®] C vykazují vyšší pevnost než tabletoviny s látkou Starch 1500[®] (graf č. 18). Hodnoty pro samotný Lycatab[®] C jsou nejvyšší a při použitých lisovacích silách překračují horní hranici optimální pevnosti (1,12 MPa) ³⁸. Přídavek obou mazadel způsobuje markantní pokles hodnot pevnosti tablet, tento pokles se prohlubuje s rostoucí koncentrací mazadel a také s prodloužením doby mísení u 1 % směsi se stearem hořečnatým. V případě 0,5 % koncentrace mazadel způsobuje větší pokles pevnosti stearylufumarát sodný, u 1 % koncentrace není rozdíl mezi mazadly nijak výrazný (při stejné době mísení), u lisovacích sil 13 a 15 kN není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl.

Na grafech č. 19 a 20 jsou uvedeny hodnoty pevnosti tablet při lisovací síle 15 kN u tabletovin s laktosou Flowlac[®] 90. V případě směsi s látkou Starch 1500[®] roste od 20 % koncentrace sprejově sušené laktosy pevnost tablet, tablety jsou pevnější než se samotným škrobem. Po přídavku 1% stearanu hořečnatého dochází u všech směsí k rapidnímu snížení pevnosti tablet, neboť neustále převažuje ve směsích plasticky deformovatelný škrob ²³, nejmenší snížení je u směsi s 30 % Flowlacu 90[®]. Zajímavé je, že hodnoty pevnosti tablet směsí škrobu a laktosy jsou po přídavku stearanu menší než u samotného škrobu, neboť by se zde předpokládal spíš opačný vliv, a to že přítomnost laktosy bude snižovat pokles pevnosti, protože sprejově sušená laktosa je látka převážně během lisování fragmentující se a tudíž její nové mezipovrchy by měly zajistit vyšší vazebnost ¹⁷. U látky Lycatab[®] C je vliv sprejově sušené laktosy opačný, dochází totiž ke snížení pevnosti tablet a mezi hodnotami pro různé koncentrace laktosy není statisticky významný rozdíl. Vlivem stearanu hořečnatého pevnost tablet markantně klesá z důvodu převažující koncentrace škrobu ve směsích, mezi hodnotami pro různé koncentrace laktosy není opět statisticky významný rozdíl a hodnoty jsou také nižší než pro samotný Lycatab[®] C.

Graf č. 21 a 22 znázorňuje hodnoty LSR v závislosti na lisovací síle pro oba testované škroby, tedy jejich citlivost vůči mazadlu. Čím více se hodnota LSR blíží hodnotě 1, tím je citlivost látky k mazadlům větší a pevnost tablet vlivem mazadla nižší ³⁰. Nejvyšší citlivost

látky Starch 1500[®] na mazadlo se ukázala v případě stearyl fumarátu sodného v koncentraci 0,5%, a při přidavku 1 % stearanu hořečnatého, který byl mísen dvojnásobnou dobu, a to 5 minut. Doba mísení se tedy ukázala jako významnější faktor pro snížení pevnosti tablet než zvýšení koncentrace, dokonaleji vytvořený film mazadla na částicích škrobu zablokoval vazby plniva a následně více snížil pevnost²³. Rozdíl v hodnotách LSR pro různé koncentrace stearanu není tak vysoký jako v případě stearyl fumarátu sodného, kdy jsou navíc vyšší hodnoty pro jeho nižší koncentraci. Hodnoty LSR rostou s lisovací silou v případě 1 % koncentrace obou mazadel, v ostatních případech jsou hodnoty vyrovnané.

V případě tabletovin s látkou Lycatab[®] C jsou hodnoty LSR vyrovnané, nerostou s lisovací silou, celkově jsou vyšší než pro látku Starch 1500[®], tudíž Lycatab[®] C je na přídavek mazadel citlivější. Tato skutečnost patrně souvisí s větší průměrnou velikostí částic látky (100 μm), film mazadla je na částicích dokonalejší, neboť povrch látky je menší než u škrobu Starch 1500[®]. Hodnoty se zvyšují s koncentrací mazadel a s dobou mísení, nejvyšší byly u 1 % koncentrace stearanu hořečnatého míseného po dobu 5 minut. V případě 0,5 % koncentrace mazadel poskytuje vyšší hodnoty LSR stearyl fumarát sodný, u 1% koncentrace není mezi hodnotami v rámci stejného typu mazadla a při stejné době mísení statisticky významný rozdíl.

Na grafech č. 23 a 24 jsou zobrazené hodnoty LSR pro tabletovinu obsahující škroby a Flowlac[®] 90. Z grafů je patrné, že u látky Starch 1500[®] dochází ke zvyšování hodnot LSR se vzrůstající koncentrací Flowlac[®] 90, což bychom předpokládali obráceně, stejně tak i skutečnost, že samotný škrob Starch 1500[®] má hodnotu LSR nižší než směsi s laktosou. V případě látky Lycatab[®] C jsou hodnoty LSR u směsi s laktosou jen lehce vyšší než pro samotný Lycatab[®] C a není mezi nimi statisticky významný rozdíl.

8. Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Hodnota celkové energie lisování E_{\max} roste se zvyšující se lisovací silou, nejvyšší hodnoty vykazují samotné škroby. Vyšší hodnoty byly zaznamenány pro Lycatab[®] C. V případě látky Starch 1500[®] roste E_{\max} se zvýšením koncentrace mazadel. S rostoucí koncentrací stearanu hořečnatého a při delší době mísení u látky Lycatab[®] C hodnoty E_{\max} klesají. Po přidavku sprejově sušené laktosy Flowlac[®] 90 dochází v případě Starch 1500[®] ke zvyšování hodnot E_{\max} s rostoucí koncentrací laktosy. Přídavek stearanu hořečnatého hodnoty snižuje, což platí i v případě Lycatabu[®] C.
2. Hodnoty energie předlisování E_1 u tabletovin s oběma škroby rostou s lisovací silou. Průběh závislosti pro jednotlivé tabletoviny byl prakticky stejný jako u hodnot E_{\max} . U tabletovin s laktosou dochází vlivem její zvyšující se koncentrace k zvýšení hodnot E_1 , přídavek mazadel vede k jejich snížení. U tabletovin s látkou Lycatab[®] C je průběh podobný, hodnoty E_1 jsou ale vyšší.
3. Energie lisování E_{lis} roste s lisovací silou u všech tabletovin a její hodnoty jsou vyšší pro látku Lycatab[®] C. Samotná Starch 1500[®] a jeho směs s 0,5 % stearanu hořečnatého vykazují lehce vyšší hodnoty než ostatní směsi s mazadly. V případě látky Lycatab[®] C hodnoty E_{lis} klesají vlivem rostoucí koncentrace mazadel. Rostoucí koncentrace Flowlac[®] 90 nemá vliv na hodnotu E_{lis} u tabletovin se samotným Starch 1500[®] ani tabletovin s mazadlem. U tabletovin s látkou Lycatab[®] C se snižuje hodnota E_{lis} s rostoucí koncentrací laktosy. Přídavkem stearanu hořečnatého dochází k dalšímu snížení hodnot. Hodnoty E_{lis} jsou pro tyto tabletoviny vyšší než s látkou Starch 1500[®].
4. Hodnoty plasticity se snižují s lisovací silou u všech tabletovin a jsou vyšší pro Lycatab[®] C. V případě Starch 1500[®] je zaznamenán lehký pokles plasticity vlivem mazadel. Vlivem zvyšující se koncentrace Flowlac[®] 90, tabletoviny s látkou Starch 1500[®] vykazují mírné zvýšení hodnot, po přidavku mazadla dochází k jejich lehkému poklesu. U tabletovin s látkou Lycatab[®] C je zaznamenán pokles hodnot s rostoucím přídavkem laktosy i po přidání mazadla.

5. Pevnost tablet v tahu roste s lisovací silou a její hodnoty jsou nejvyšší pro samotné škroby. Vyšší hodnoty vykazují tabletoviny obsahující Lycatab[®] C. Přídavkem mazadel dochází k markantnímu snížení pevnosti tablet, toto snížení je výraznější v případě látky Lycatab[®] C. Laktosa navyšuje v případě Starch 1500[®] pevnost tablet až do její 20 % koncentrace. U látky Lycatab[®] C je vliv přídavku laktosy opačný, pevnost tablet klesá a je vyrovnaná pro všechny koncentrace laktosy. Vlivem mazadel pevnost tablet u směsi laktosy opět klesá.
6. Lycatab[®] C vykazuje vyšší citlivost na přídavek mazadel, hodnoty LSR jsou vyšší, dále jsou vyrovnané a nerostou s lisovací silou. Nejvyšší hodnoty jsou zaznamenány pro 1 % koncentraci stearanu hořečnatého při delší době mísení. Nejvyšší citlivost na mazadlo pro látku starch 1500 vykazuje přídavek 0,5 % stearyl fumarátu sodného a 1 % stearanu hořečnatého při delší době mísení. V případě látky Starch 1500[®] ve směsi s laktosou rostou hodnoty LSR s rostoucí koncentrací laktosy, u látky Lycatab[®] se snižují.

9. Literatura

1. Rojas, J., Uribe, Y., Zuluaga, A.: Powder and compaction characteristics of pregelatinized starches. *Pharmazie*, 2012, 67 (6), s. 513-517, ISSN 0031-7144.
2. Cunningham, R.: Starch Contrasts, Colorcon, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 1. 4. 2016]. Dostupné z:
http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/pfq_starch.pdf
3. Bolhuis, G. K., de Waard, H.: Compaction properties of directly compressible materials. In: Celik, M., ed., *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2011, Vol. 8, s. 143-149, ISBN 978-142-0089-172.
4. Carlin, B. A. C.: Direct compression and the role of filler-binders. In: Augsburger, L.L., Hoag, S. W., eds., *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 3rd ed., 2008, Vol. 2, s. 173-216, ISBN 978-1-4200-6386-8.
5. Pharminfo: Pomocné látky pro výrobu tablet, [online] 2016, [cit. 30. 3. 2016]. Dostupné z:
[https://www.pharminfo.cz/technologie/pomocne_latky_pro_vyrobu_tablet?s\[\]=pojivo](https://www.pharminfo.cz/technologie/pomocne_latky_pro_vyrobu_tablet?s[]=pojivo)
6. Marwaha, M., Sandhu, D., Marwaha, R. K.: Coprocessing of excipients: A review on excipient development for improved tableting performance. *Int. J. Appl. Pharma.*, 2010, Vol. 2 (3), s. 41-47.
7. Ofner, C. M., Klech-Gelotte, C. M.: Starches and Starches Derivates. In: Swarbrick, J., ed., *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 3rd. ed, 2006, Vol. 5, s. 3476-3481, ISBN 978-0-8493-9392-1.
8. Kibbe, A. H.: Starch, Pregelatinized. In: Rowe, R. C., Sheskey, P. J., and Quinn, M. E., eds, *Handbook of pharmaceutical excipients*, London, Pharmaceutical press, 6th ed., 2009, s. 691-694, ISBN 978-0-85369-792-3.

9. Bolhuis, G. K., de Waard, H.: Compaction properties of directly compressible materials. In: Celik, M., ed., Pharmaceutical powder compaction technology, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2011, Vol. 8, s. 159-164, ISBN 978-142-0089-172.
10. Institut Galenus: Polysacharidy, [online] 2016, [cit. 1. 4. 2016].
Dostupné z: <http://galenus.cz/clanky/vyziva/polysacharidy-skroby>
11. Ofner, C. M, Klech-Gelotte, C. M.: Gels and Jellies. In: Swarbrick, J., ed., Encyclopedia of pharmaceutical technology, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 3rd ed., 2006, Vol. 3, s. 1884 – 1885, ISBN 978-0-8493-9394-5.
12. Wikipedia, the free encyklopedia: Starch gelatinization, [online] 2016, [cit. 30. 3. 2016]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Starch_gelatinization
13. Colorcon: Starch 1500[®], Starch 1500[®] Product Brochure, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 31. 3. 2016]. Dostupné z:
<http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/COLORCON%20Starch%201500%20Brochure%2008.01.15%20Website.pdf>
14. Colorcon: Starch 1500[®], Technical Bulletin: Starch 1500[®], Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 31. 3. 2016]. Dostupné z:
http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/Tech%20Bulletin_Starch1500_properties.pdf
15. Colorcon: Multifunctional excipients, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 31. 3. 2016].
Dostupné z:
http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/Pharma_sept_colorcon_Multifunctional%20Excipients.pdf
16. Roquette-Pharma: Lycatab[®] C, Technical brochures, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 31. 3. 2016]. Dostupné z: http://www.roquette-pharma.com/media/flipbook/Lycatab_C-Lycatab_C-LM/index.html

17. Bolhuis, G., Kussendragen, K., Langridge, J.: New Developments in spray-dried lactose. *Pharm. Technol.*, 2004, Vol. 22, s. 26-31, ISSN 0147-8087.
18. Armstrong, N. A.: Tablet manufacture. In: Swarbrick, J. ed., *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 3rd ed., 2006, Vol. 6, s. 3681, ISBN 978-0-8493-9391-4.
19. DFE pharma: Directly compressible lactose, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 30. 4. 2016]. Dostupné z:
<http://www.dfepharma.com/en/downloads.aspx?id=%7B3B44C1E7-78C7-4A23-8395-AC9DBA542667%7D>.
20. Gohel, M. C., Jogani, P. D.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, [online], 2005, Vol. 8 (1), s. 76-93, [cit. 1. 5. 2016], ISSN 1482-1826. Dostupné z:
[https://www.ualberta.ca/~csps/JPPS8\(1\)/P.Jogani/excipients.htm](https://www.ualberta.ca/~csps/JPPS8(1)/P.Jogani/excipients.htm)
21. Meggle Pharma, Flowlac[®] 90, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 30. 3. 2016]. Dostupné z:
<http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/9-flowlac-90.html>
22. Meggle Pharma, Flowlac[®] 90, Technical Brochure, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 30. 3. 2016]. Dostupné z:
<http://www.megglepharma.com/en/documents/upload/87/flowlac.pdf>
23. Bolhuis, G. K., Hölzer, A. V.: Lubrication issues in direct compaction. In: Celik, M., ed., *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2nd ed., 2011, s. 205-234, ISBN 978-1-4200-8917-2.
24. Li, J., Yongmei, W.: Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants*, 2014, Vol. 2 (1), s. 21-43, ISSN 2075-4442.
25. Wang, J., Wen, H., Desai, D.: Lubrication in tablet formulation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Vol. 75 (1), 2010, s. 1-15, ISSN 0939-6411.

26. Armstrong, N. A.: Lubricants, Glidants, and Antiadherents. In: Augsburger, L. L. and Hoag, S. W., eds., *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 3rd ed., 2008, s. 251–267, ISBN 978-0-8493-9014-2.
27. Chalabala, M. et. al.: *Technologie léků*, 2. přepracované a doplněné vydání, 2001, s. 148-149, ISBN 80-7262-128-9.
28. Carter, C. J., Carter Pharmaceutical Consulting, Inc.: The role of lubricant in solid oral dosage manufacturing, *Firm. Lit.* [online] 2016, [cit. 15. 4. 2016].
Dostupné z: <http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/articles/role-of-lubricants-in-solid-oral-dosage-manufacturing.html>
29. Bolhuis, G. K., Hölzer, A. W.: Lubricant sensitivity. In: Alderborn, G., Nyström, C., eds., *Pharmaceutical powder compaction technology*, Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, USA, 1st ed., 1996, s. 517–560, ISBN 978-0-8247-9376-0.
30. Bos, C. E., Bolhuis, G. K., Van Doorne, H., Lerk, C. F.: Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.*, 1987, Vol. 9 (4), s. 274-282, ISSN 0031-6911.
31. Allen, Jr. L. V., Luner, P. E.: Magnesium stearate. In: Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G. and Fenton, M. E., eds., *Handbook of pharmaceutical excipients*, London: Pharmaceutical press, 7th ed., 2012, s. 457-461, ISBN 978-0-85711-027-5.
32. Schmidt, P.C.: Secondary Electron Microscopy in Pharmaceutical Technology. In: Swarbrick J., ed., *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 3rd ed., 2006, Vol. 5, s. 3321, ISBN 978-0-8493-9392-1.
33. Moreton, R. C.: Sodium stearyl fumarate. In: Rowe, R. C., Sheskey, P.J., Cook, W. G. and Fenton, M. E., eds., *Handbook of pharmaceutical excipients*, London: Pharmaceutical press, 7th ed., 2012, s. 763-765, ISBN 978-0-85711-027-5.

34. Armstrong, N. A.: Tablet Manufacture. In: Swarbrick J. ed., Encyclopedia of pharmaceutical technology, New York: Informa Healthcare USA, Inc., 3rd ed., 2006, Vol. 5, s. 3661, ISBN 978-0-8493-9392-1.
35. Ragnarsson, G.: Force-displacement and network measurements. In: Alderborn, G., Nyström, C., eds., Pharmaceutical powder compaction technology, New York, Basel and Honkong, Marcel Decker, Inc., 1st ed., 1996, Vol. 4, s. 77-97, ISBN 0-8247-9376-5.
36. Stamm, A., Mathis, C.: Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. Acta Pharm. Technol. Suppl., 1976, Vol. 22, s. 7-16, ISBN 978-3-7692-0396-7.
37. Fell, J. T., Newton, J. M.: Determination of tablet strength by diametral compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, Vol. 59 (5), s. 688-691, ISSN 1520-6017.
38. Belousov, V. A.: K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovania pri tablettirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Chim. Farm. Ž.*, 1976, Vol.10 (3), s. 105-111.