

UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Hodnocení viskoelastických vlastností dvou typů
předbobtnalého kukuřičného škrobu s využitím testu
stresové relaxace**

*The evaluation of viscoelastic properties of two types of pregelatinized corn starch
using stress relaxation test*

HRADEC KRÁLOVÉ, 2017

Jana HÁJKOVÁ

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

Hradec Králové 2017

Jana Hájková

Ráda bych tímto poděkovala vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odbornou pomoc a cenné rady při zpracování diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při zpracování výsledků v experimentální části.

OBSAH

1. ABSTRAKT	6
2. ABSTRACT	8
3. ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE	10
4. ÚVOD.....	11
5. TEORETICKÁ ČÁST	12
5.1 LÉKOVÁ FORMA – TABLETY	12
5.1.1 Tablety.....	12
5.1.2 Dělení tablet pro perorální podání dle Českého lékopisu 2009	12
5.2 ŠKROBY.....	15
5.2.1 Starch 1500®.....	17
5.2.2 Lycatab® C	19
5.2.3 Další modifikované škroby	20
5.3 KLUZNÉ LÁTKY	22
5.3.1 Stearan hořečnatý	23
5.3.2 Stearyl fumarát sodný	24
5.3.3 Další kluzné látky.....	25
5.3.4 Vliv kluzných látek na lisování škrobů	26
5.4 VÝROBA TABLET.....	27
5.4.1 Lisovací proces.....	27
5.4.2 Přímé lisování.....	28
5.5 HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU.....	31
5.6 PEVNOST TABLET	34
6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	35
6.1 Použité suroviny.....	35
6.2 Použité přístroje a zařízení	36
6.3 Postup práce	37
6.3.1 Příprava tabletovin	37

6.3.2	Příprava tablet	37
6.3.3	Hodnocení parametrů stresové relaxace.....	37
6.3.4	Statistické zpracování výsledků	38
6.3.5	Hodnocení radiální pevnosti tablet.....	38
7.	VÝSLEDKY	39
7.1	Vysvětlivky ke grafům a tabulkám	39
7.2	Tabulky	42
7.3	Grafy	48
8.	DISKUZE	50
8.1	Hodnocení první fáze – parametry A_1 a P_1	50
8.2	Hodnocení druhé fáze – parametry A_2 a P_2	52
8.3	Hodnocení třetí fáze – parametry A_3 a P_3	53
8.4	Hodnocení radiální pevnosti	54
9.	ZÁVĚR.....	56
10.	POUŽITÁ LITERATURA	58

1. ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Jana Hájková

Název diplomové práce: Hodnocení viskoelastických vlastností dvou typů předbobtnalého kukuřičného škrobu s využitím testu stresové relaxace

Tato práce se zabývá studiem viskoelastických vlastností dvou částečně předbobtnalých škrobů Starch 1500[®] a Lycatab[®] C a hodnocením pevnosti tablet. V teoretické části je zpracována charakteristika použitých škrobů, kluzných látek a jejich vliv na lisování škrobů. Dále je popsán proces lisování a jeho hodnocení s využitím testu stresové relaxace.

Experimentální část je zaměřena na lisování tablet a hodnocení jejich viskoelastických vlastností a pevnosti. Pro hodnocení viskoelasticity byl použit test stresové relaxace. Tablety byly lisovány silou 13, 15 a 17 kN. Jako kluzné látky byly použity stearan hořčnatý a stearyl fumarát sodný v koncentraci 0,5 % a 1 %. U paramaterů elasticity A_{1-3} a plasticity P_{1-3} se sledovaly rozdíly mezi oběma typy částečně předbobtnalých kukuřičných škrobů, vliv kluzných látek a vliv různých lisovacích sil. Lycatab[®] C a jeho směsi dosahovaly ve všech třech fázích lisovacího procesu vyšších hodnot parametrů A_i a P_i než Starch 1500[®] a jeho směsi. Rozdíly v hodnotách parametrů A_1 a P_1 jsou u obou látek a jejich směsí významné zejména při vyšší lisovací síle. Hodnoty A_2 a P_2 se u Lycatabu[®] C snižovaly po přidání kluzných látek, ale také s rostoucí lisovací silou. U Starch 1500[®] parametry A_2 i P_2 klesly u sil 13 a 17 kN a zvýšily se u 15 kN. Vyšší hodnoty se zjistily u stearyl fumarátu sodného. Hodnoty A_3 a P_3 jsou u Lycatabu[®] C ovlivněny pouze u lisovací síly 15 kN, kde se s přidáním kluzné látky zvyšují. U 17 kN došlo k poklesu hodnot. U Starch 1500[®] při silách 13 a 17 kN hodnoty A_3 a P_3 po přidání

kluzné látky klesly a u 15 kN se hodnoty zvýšily. Vyšší hodnoty se zjistily u stearylfumarátu sodného. Přidáním kluzných látek se hodnoty radiální pevnosti snížily u obou použitých plniv. Vyšší pevnost mají tablety z Lycatabu[®] C a jeho směsí. Delší doba míchání snížila pevnost tablet.

2. ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology

Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Student: Jana Hájková

Title of Thesis: The evaluation of viscoelastic properties of two types of pregelatinized corn starch using stress relaxation test

This thesis deals with viscoelastic properties of two partially pregelatinized starches (Starch 1500[®] and Lycatab[®] C) and with the evaluation of the tensile strength of tablets. In the theoretical part are described characterisations of used starches, lubricants and their effect on compression of starches. There is also described compression process and its evaluation with stress relaxation test.

Experimental part of this thesis is focused on tablet compression and evaluation of their viscoelastic properties and tensile strength of tablets. For evaluation of viscoelasticity was used stress relaxation test. Tablets were compressed at compression forces of 13, 15 and 17 kN. Magnesium stearate and stearyl fumarate in 0,5 % and 1,0 % concentrations were used as lubricants. The differences in parameters of elasticity (A_{1-3}) and plasticity (P_{1-3}) between both types of partially pregelatinized maize starches, effect of lubricants and different compression forces were observed. In all three phases of compression process, Lycatab[®] C and its mixtures implies higher values of parameters A_i and P_i than Starch 1500[®] and its mixtures. The differences in values of parameter A_1 and P_1 for both substances and their mixtures are significant especially at higher compressing force. Values A_2 and P_2 of Lycatab[®] C decreased after addition of lubricants and also with growing compression force. Parameters A_2 and P_2 of Starch 1500[®] decreased at 13 and 17 kN and increased at 15 kN. Higher values were measured when sodium stearyl fumarate was used. A_3 and P_3 values of Lycatab[®] C are influenced just at compressing force 15 kN, where increased after

addition of lubricants. At compression force 17 kN decrease of these values was detected. At compression forces of 13 and 17 kN values of A_3 and P_3 after adding of lubricants to Starch 1500[®] decreased and at 15 kN increased. Addition of sodium stearyl fumarate leads to higher values. Tensile strength of tablets from both used fillers decreased with addition of lubricants. Higher tensile strength have tablets which are prepared from Lycatab[®] C and its mixtures. Moreover decrease in tablets tensile strength was observed at longer mixing time.

3. ZADÁNÍ A CÍLE PRÁCE

Cílem předkládané diplomové práce je studium viskoelastických vlastností dvou částečně předbobtnalých škrobů a hodnocení pevnosti tablet. Pro hodnocení viskoelastivity bude použit test stresové relaxace. V teoretické části bude zpracována charakteristika škrobů, kluzných látek a jejich vliv na lisování škrobů. Dále bude popsán proces lisování a jeho hodnocení především s využitím testu stresové relaxace.

Experimentální část bude zaměřena na lisování tablet a hodnocení jejich pevnosti. Pro hodnocení bude použit Starch 1500[®] a Lycatab[®] C. Jako kluzná látka bude použit stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný vždy v koncentraci 0,5 % a 1 %. Lisování bude probíhat silou 13, 15 a 17 kN.

Dílčí cíle:

- Příprava směsí předbobtnalých škrobů a kluzných látek
- Lisování tablet s využitím testu stresové relaxace
- Stanovení radiální pevnosti tablet
- Vyhodnocení a zpracování výsledků: vyhodnocení viskoelastických parametrů testu stresové relaxace a pevnosti tablet v závislosti na typu předbobtnalého škrobu, vyhodnocení vlivu kluzných látek na viskoelastické parametry a pevnost tablet

4. ÚVOD

Tablety jsou nejpoužívanější lékovou formou. Mimo účinných látek musí také obsahovat látky pomocné. A to zejména plniva, která doplňují objem tabletoviny a dávají tak možnost vylisování tablety. Mezi tato plniva patří např. škroby, jež se dají použít i jako pojiva nebo rozvolňovadla. Nativní škroby mají špatné tokové vlastnosti, které jsou nezbytné pro přímé lisování, a proto se modifikují. Jednou z těchto modifikací je předbobtnání (pregelatinizace), při které dojde k částečnému nebo úplnému rozštěpení škrobových zrn. Částečně předbobtnalý škrob má výhodnější tokové i lisovací vlastnosti a je vhodný pro přímé lisování. Mezi tyto škroby patří např. Starch 1500[®] a novější Lycatab[®] C.

Dalšími důležitými pomocnými látkami jsou kluzné látky, které zlepšují sypnost tabletoviny, ulehčují plnění matrice, snižují tření mezi tabletou a stěnou matrice a zároveň zabraňují lepení tabletoviny na trny lisovacího zařízení. Mezi nejčastěji používané kluzné látky patří stearan hořečnatý.

Jednou z metod pro hodnocení viskoelastivity plniv je test stresové relaxace, který studuje jak plastické, tak elastické vlastnosti. Pomocí tohoto testu můžeme podrobněji hodnotit průběh lisování tablet a studovat vliv různých látek na viskoelastické parametry lisovacího procesu.

Náplní této práce je hodnocení viskoelastických vlastností dvou částečně předbobtnalých škrobů – Starch[®] 1500 a Lycatabu[®] C a jejich směsí s kluznými látkami – stearanem hořečnatým a stearyl fumarátem sodným a hodnocení pevnosti tablet z těchto látek a směsí.

5. TEORETICKÁ ČÁST

5.1 LÉKOVÁ FORMA – TABLETY

5.1.1 Tablety

- **latinsky:** Tabulettae
- **synonymum:** Compressi

Jedná se o pevnou lékovou formu obsahující jednu nebo více léčivých látek. Tablety mají různé tvary – válcovitý, čočkovitý, plochý. Mohou mít vyrytou půlicí rýhu či nápis. Tablety obsahují pouze jednu dávku léčivé látky. Podávají se perorálně a mohou se polykat celé, některé mohou být určeny k rozžvýkání, jiné se rozpouštějí či dispergují ve vodě. Mohou se také nechat rozpustit v ústech.¹

Mezi výhody tablet patří stabilita, přesné dávkování, snadná aplikace, možnost maskování nepříjemné chuti, řízené uvolňování nebo automatizovaná výroba. Nevýhodou však je pomalejší nástup účinku a problém s aplikací u starších lidí a dětí.²

Tablety musí mít určitou jakost, která se stanovuje zkouškami danými lékopisem. Mezi tyto zkoušky patří stejnoměrnost dávkových jednotek, obsahová stejnoměrnost, hmotnostní stejnoměrnost, disoluce, rozpadavost, pevnost a oděr.¹

Požadavky na přípravky označované jako tablety lze také najít v člancích Rectalia, Vaginalia a Oromucosalia.¹

5.1.2 Dělení tablet pro perorální podání dle Českého lékopisu 2009

- **neobalené tablety** (Tabulettae non obductae)
 - o Existují dva druhy – jednovrstevné a vícevrstevné. Jednovrstevné tablety vznikají prostým lisováním částic, vícevrstevné se skládají z vrstev vzniklých postupným lisováním různých částic.¹

- **obalené tablety** (Tabulettae obductae)
 - Obalené tablety se skládají z jádra, které je pokryto jednou nebo více vrstvami směsí různých látek, ty jsou nanášeny ve formě roztoků nebo suspenzí a za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla.¹

- **šumivé tablety** (Tabulettae effervescentes)
 - Šumivé tablety obsahují kyselé látky spolu s uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které v přítomnosti vody reagují a vzniká oxid uhličitý.¹

- **tablety pro přípravu roztoku** (Tabulettae pro solutione)
 - Jedná se o neobalené či filmem potažené tablety, které se před podáním rozpouštějí ve vodě.¹

- **dispergovatelné tablety** (Tabulettae pro dispersione)
 - Podobně jako tablety pro přípravu roztoku se před podáním dispergují ve vodě za vzniku homogenní disperze.¹

- **perorální tablety dispergovatelné v ústech** (Tabulettae perorales pro dispersione)
 - Neobalené tablety, které se dispergují v ústech před polknutím.¹

- **enterosolventní tablety** (Tabulettae enterosolventes)
 - Enterosolventní tablety jsou odolné vůči žaludeční tekutině a účinnou látku uvolňují až ve střevní tekutině.¹

- **tablety s řízeným uvolňováním** (Tabulettae cum liberatione modificata)
 - Mezi ně patří tablety s prodlouženým, zpožděným a pulzním uvolňováním. Mohou být obalené i neobalené.¹

- **tablety pro použití v ústech** (Tabulettae orales)
 - Obvykle se jedná o neobalené tablety určené k místnímu účinku nebo ke vstřebávání léčivé látky v definované části úst.¹

- **perorální lyofilizáty** (Lyophilisata peroralia)
 - Perorální lyofilizáty jsou pevné přípravky určené pro podání přímo do úst nebo k rozpuštění či dispergování ve vodě před podáním.¹

5.2 ŠKROBY

Škrob je jednou z nejběžněji používaných látek ve farmaceutickém průmyslu. Jedná se o polysacharid skládající se z rozvětveného amylopektinu nerozpustného ve vodě, který tvoří vnější část, přibližně 80 % škrobového zrna a lineární amylosy rozpustné ve vodě. Amylosa tvoří vnitřní část škrobového zrna a zaujímá přibližně 20 %. Amylopektin i amylosa se skládají z podjednotek α -D-glukopyranózy, podjednotky amylopektinu jsou spojeny glykosidickou vazbou v polohách 1-4 a 1-6, podjednotky amylosy pouze v polohách 1-4.³

Škrob je jemný, bíle zbarvený prášek, bez chuti a zápachu, má okrouhlý až vejcovitý tvar a různou velikost. Tvar a velikost jsou charakteristické pro každou z botanických odrůd, podle níž lze jednotlivé škroby rozeznat. Škrob bobtná ve studené vodě.⁴

Jestliže je škrob chráněn před vlhkostí, je stabilní. Ale je potřeba ho skladovat ve vzduchotěsné nádobě v chladu a suchu.⁴

Škrob se získává z rostlinných zdrojů prostřednictvím kroků, které zahrnují hrubé mletí, opakované promývání, prosévání za mokra a odstředivou separaci. Mokřý škrob získaný těmito procesy se dále suší a mele.⁴

Škrob se používá zejména v pevných lékových formách jako pojivo, plnivo a rozvolňovadlo. Používá se také při přípravě triturací silně účinných léčiv. Lze ho použít i jako plnivo želatinových tobolek. Terapeuticky se škrobový sliz používá jako změkčovadlo na kůži, tvoří základ některých klystýrů a je také používán v léčbě otravy jódem. Roztoky se základem z rýžového škrobu se používají v prevenci a léčbě dehydratace při akutních průjemových onemocněních.⁴

Škrob je jedlá látka běžně používána v potravinářství, obecně je považován za netoxický a nedráždivý. Nicméně jeho nadměrné požívání je nebezpečné a může vést k tvorbě kamenů, které mohou způsobit střevní obstrukci. Alergické reakce jsou vzácné.⁴

Mezi přírodní škroby patří škrob pšeničný, bramborový, kukuřičný a rýžový. Jednotlivé škroby se mezi sebou liší. Největší částice v rozmezí 10-100 μm má bramborový škrob, zatímco nejmenší velikost částic mezi 2-20 μm má škrob rýžový. Střední průměr částic kukuřičného škrobu je 17 μm a pšeničného škrobu

23 μm . Při 50% vzdušné vlhkosti obsahuje kukuřičný škrob 11 % vlhkosti, bramborový škrob 18 % vlhkosti, rýžový škrob 14 % vlhkosti a pšeničný škrob 13 % vlhkosti. Při 30-80% relativní vlhkosti je kukuřičný škrob nejméně hygroskopický a bramborový naopak nejvíce. Pevnost přírodních škrobů se s rostoucí lisovací silou zvyšuje. Nejvyšší pevnost mají tablety z bramborového škrobu, menší pak z kukuřičného škrobu a nejmenší ze škrobu pšeničného.⁴ Maximální pevnost tablet lze získat při relativní vlhkosti vzduchu 60-70 %.⁵

Bos a spol. ve své práci zjistili, že přírodní rýžový škrob má mnohem lepší stlačitelnost než škrob kukuřičný a bramborový a je téměř necitlivý na přítomnost stearanu hořečnatého, na rozdíl od bramborového škrobu, u kterého dochází v přítomnosti kluzné látky k poklesu pevnosti. Na druhou stranu vykazuje rýžový škrob, ve srovnání s kukuřičným a bramborovým škrobem, nejhorší sypanost díky jemným částicím. Také zjistili, že stlačitelnost škrobů je silně ovlivněna vlhkostí.⁶

Modifikované škroby se získávají částečnou hydrolyzou a obsahují i další sacharidy, např. maltosu. Přidávají se k nim i jiné pomocné látky, které zlepšují lisovatelnost, a proto jsou součástí směsí určených pro výrobu tablet.³

Mezi modifikované škroby patří předbobtnalý (pregelatinizovaný) škrob, který má částečně nebo úplně rozštěpená škrobová zrna, esterifikované a etherifikované škroby jako např. karboxymethylškroby, hydroxyethylškroby a dále aglomerované a granulované škroby.⁵

Předbobtnalé škroby se připravují mechanickou úpravou z rýžového, bramborového nebo kukuřičného škrobu. Mohou se upravovat za studena za přítomnosti vody nebo při zahřívání až do popraskání škrobových zrn, které může být úplné nebo částečné, následně se suší. Stejně jako u přírodních škrobů se jedná o bílý nebo žlutobílý prášek, který bobtná ve studené vodě.¹

Je používán hlavně jako pojivo při vlhké granulaci. Může se však upravit a díky tomu získat lepší lisovatelnost a sypanost. Mezi tyto škroby patří např. částečně předbobtnalý kukuřičný škrob Starch 1500[®].⁷ Tento škrob je stabilní, ale hygroskopický, a proto by měl být skladován v dobře uzavřené nádobě na chladném a suchém místě.⁴

Modifikovaný rýžový škrob Era-Tab[®] složený ze shluků kulovitých zrn rýžového škrobu byl vytvořen v roce 1992 fyzikální úpravou. Sypanost

modifikovaného rýžového škrobu je lepší než u nativního rýžového škrobu i částečně předbobtnalého kukuřičného škrobu Starch 1500[®]. Po přidání stearanu hořčnatého je jeho výhodou vyšší sypnost a pevnost ve srovnání s částečně předbobtnalým kukuřičným škrobem Starch 1500[®].⁵

Příkladem aglomerovaného škrobu je modifikovaný kukuřičný škrob označovaný také jako granulovaný. Jeho modifikace probíhá fyzikálními a chemickými procesy. Na trhu je dostupný pod názvem Sepistab[™] ST 200. Po přidání 1% kyseliny stearové je jeho lisovatelnost srovnatelná s částečně předbobtnalým kukuřičným škrobem Starch 1500[®], ale doba rozpadu je kratší.⁵

Mezi modifikované škroby dále patří např. C☆PharmGel[™], Era-Tab[®], StarCap 1500[®], StarLac[®], UNI-PURE[®] F, Nu-Tab.

5.2.1 Starch 1500[®]

Starch 1500[®] je částečně předbobtnalý kukuřičný škrob vyroben výhradně pro farmaceutický průmysl fyzikální modifikací (nejsou používány žádné chemické nebo povrchově aktivní látky), díky tomu má vlastnosti jak nativních škrobů tak plně předbobtnalých škrobů. Výsledkem této modifikace je zlepšení tokových vlastností, větší velikost částic a dobrá lisovatelnost ve srovnání s nativními škroby. Skládá se z 27 % z amylosy, která je zodpovědná za desintegrační vlastnosti a ze 73 % z amylopektinu zodpovědného za vazebné vlastnosti a rozpustnost ve vodě.⁷ V současnosti je Starch 1500[®] nejrozšířenější částečně předbobtnalý škrob na trhu.⁸ Částice Starch 1500[®] jsou zobrazeny na obrázku č. 1.

Zvyšuje stabilitu léčivých látek citlivých na vlhkost a je vhodný pro malá množství léčivých látek, protože zajišťuje jejich obsahovou stejnoměrnost.⁷

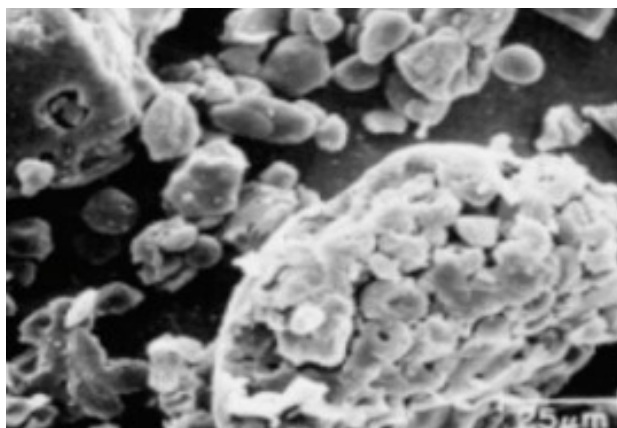
Starch 1500[®] je unikátní pomocná látka, která kombinuje několik vlastností v jediném výrobku. Plní funkci pojiva, rozvolňovačla, mazadla i plniva, díky tomu nemusí být použity další pomocné látky, případně snižuje jejich množství.⁷

Používá se jak při přímém lisování, tak při vlhké granulaci. Vzhledem k tomu, že je vhodný i pro přímé lisování, usnadňuje výrobu, snižuje výrobní čas a spotřebu energie. Díky tomu jsou kladeny menší požadavky na výrobní zařízení a prostory. Výroba tablet je pak nákladově efektivnější.⁷

Při vlhké granulaci je vynikajícím pojivem. Poskytuje tablety s lepší pevností než povidon a má pozitivní vliv na rozpad tablet.⁹

Má dobré vazebné vlastnosti, ale vyžaduje vysoký tlak, aby tablety měly dostatečnou pevnost. Tablety ze Starch 1500[®] mají dobrou rozpadavost a samomazací schopnosti, ale ve srovnání s jinými přímo lisovatelnými pomocnými látkami má Starch 1500[®] špatnou sypnost.¹⁰

Rojas a kol. ve své práci zkoumali vlastnosti tří předbobtnalých škrobů – kukuřičného škrobu, rýžového škrobu a škrobu z juky, které porovnávali s částečně předbobtnalým škrobem Starch 1500[®]. Starch 1500[®] měl nejmenší velikost částic a pórovitost a nejlepší tokové vlastnosti. Nicméně škrob z juky a kukuřičný škrob měl nepravidelnou morfologii částic a lepší stlačitelnost než Starch 1500[®]. Jejich nástup plastické deformace byl srovnatelný s částečně předbobtnalým škrobem Starch 1500[®]. Tyto dva škroby měly pomalejší rozpad ve srovnání se Starch 1500[®]. Naopak rýžový škrob vykazoval vysokou elasticitu, která není žádoucí pro přímé lisování.⁸



Obrázek č. 1 Starch 1500[®]¹¹

5.2.2 Lycatab[®] C

Lycatab[®] C je částečně předbobtnalý kukuřičný škrob skládající se z nativního a předbobtnalého škrobu a tvoří stabilní nedrobivou hmotu. Tato specifická kombinace umožňuje rychlý rozpad a tudíž rychlé uvolňování léčiva z perorální lékové formy. Lycatab[®] C se získává fyzikální modifikací nativního kukuřičného škrobu prostřednictvím unikátního výrobního procesu.¹²

Jedná se o bílý prášek, bez zápachu, s obsahem prachu (částice menší než 30 µm) do 10 % a díky tomu má Lycatab[®] C lepší tokové vlastnosti. Nativní škroby mají obsah prachu okolo 80 %.¹² Jeho částice jsou na obr. č. 2.

Používá se v perorálních pevných lékových formách a má všechny vlastnosti univerzální pomocné látky. Původně byl vyvinut jako plnivo želatinových tobolek, ale slouží i jako rozvolňovadlo nebo pojivo, a proto plní všechny důležité funkce vyžadované od pomocných látek určených k přímému lisování.¹²

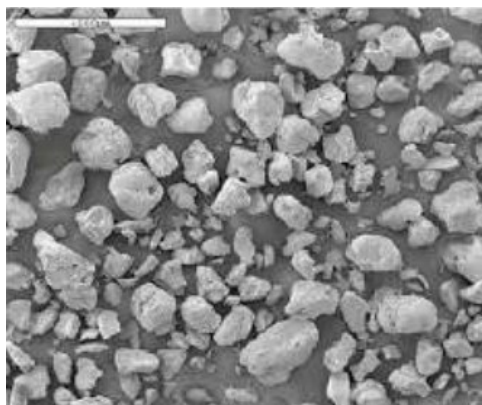
Díky jedinečným desintegračním vlastnostem se používá bez přídavku dalších rozvolňovadel. Nemodifikovaná škrobová zrna při kontaktu s vodou začínají okamžitě bobtnat, což vede k rozpadu.¹² Jedná se o vysoce hygroskopickou látku.¹³

Lycatab[®] C může být použit bez přidání kluzných látek, i přesto je lepší přidat stearan hořečnatý v 0,2% koncentraci kvůli dosažení lepší hmotnostní stejnoměrnosti tablet a tobolek.¹²

Nadměrné množství stearanu hořečnatého nebo dlouhá doba mísení mohou mít za následek tvorbu filmu mazadla na povrchu prášku, díky čemuž by se omezily jeho vazebné vlastnosti.¹²

Lycatab[®] C zajišťuje vysokou pevnost, nízký oděr a rychlý rozpad při nízkých lisovacích silách.¹²

Vzhledem k tomu, že se jedná o pomocnou látku rostlinného původu, je kompatibilní s většinou aktivních látek.¹²



Obrázek č. 2 Lycatab® C ¹²

5.2.3 Další modifikované škroby

C★PharmGel™ je předbobtnalý kukuřičný škrob, který se používá jako plnivo a pojivo při přímém lisování, ale i při suché a vlhké granulaci. Používá se také jako plnivo želatinových tobolek. ¹⁴

Era-Tab® je sprejově sušený rýžový škrob. Používá se jako plnivo při přímém lisování. ¹⁵

StarCap 1500® vznikl spojením přírodního a částečně předbobtnalého kukuřičného škrobu, vyniká vysokou stlačitelností, nízkou přilnavostí a rychlým rozpadem. Používá se jako plnivo želatinových tobolek. ¹⁶

StarLac® je kombinace laktosy a kukuřičného škrobu vytvořena pomocí sprejového sušení. Používá se při přímém lisování a je charakterizována rychlým rozpadem. ¹⁷

UNI-PURE® F je extra bílý kukuřičný škrob, který se používá jako plnivo, pojivo a rozvolňovadlo. Je doporučován, když je vyžadována vysoká bělost. Má vynikající pojivové vlastnosti při vlhké granulaci. ¹⁸

Nu-Tab se skládá ze sacharosy, invertního cukru, kukuřičného škrobu a stearanu hořečnatého. Má dobrou sypnost díky relativně velkým částicím. Používá se především pro přípravu žvýkacích tablet přímým lisováním.¹⁰

SEPISTAB™ ST 200 – je směs přírodního a předbobtnalého kukuřičného škrobu s vynikajícími tokovými vlastnostmi. Používá se jako pojivo, plnivo a rozvolňovadlo.¹⁹

5.3 KLUZNÉ LÁTKY

Většina látek určených k tabletování potřebuje přidat alespoň malé množství kluzné látky.²⁰ Bez kluzných látek dochází k lepení tabletoviny na lisovací trny a může dojít až k zastavení tabletovacího lisu.²¹ Existují však výjimky, např. acetylsalicylová kyselina, škrob, mikrokrystalická celulóza, které kluzné látky nepotřebují.²⁰

Rozlišujeme vnitřní a vnější lubrikaci. Jestliže se kluzné látky nanášejí na povrch lisovacích trnů a matrice, jedná se o vnější lubrikaci. Vnější lubrikace se používá v případě, když je tabletovina citlivá na kluznou látku. Při vnitřní lubrikaci dochází ke smísení kluzných látek s léčivými a pomocnými látkami a kluzné látky jsou tedy součástí tabletoviny. Tento způsob lubrikace je častější.²²

Kluzné látky zlepšují sypanost tabletoviny, ulehčují plnění matrice, zmenšují tření mezi tabletou a stěnou matrice a zároveň zabraňují lepení tabletoviny na trny lisovacího zařízení.³

Přítomnost kluzných látek může způsobit také nežádoucí změny ve vlastnostech tablet. Např. stearan hořečnatý má hydrofobní charakter, který snižuje mechanickou odolnost tablet, prodlužuje dobu rozpadu tablet a tím zpomaluje uvolňování léčivé látky.²¹

Kluzné látky můžeme rozdělit na klouzadla a mazadla, není mezi nimi však jasná hranice, většina pomocných látek dokáže plnit obě funkce. Klouzadla mají uplatnění při plnění matrice a v první fázi předlisování, kdežto mazadla ve fázi lisování a vysouvání tablety z matrice.³

KLOUZADLA

Zajišťují plynulý tok tabletoviny tím, že vyplňují nerovnosti v povrchu částic, díky tomu je povrch hladký a tření mezi částicemi se snižuje. Dochází tak k rovnoměrnému plnění matrice.³

Mezi ně patří nejčastěji používaný stearan hořečnatý, mastek, dále také kukuřičný škrob nebo koloidní oxid křemičitý.³

MAZADLA (antiadhezivní látky)

Odvádějí teplo, které vzniká při lisování, zamezují ulpívání tabletoviny na trnech a snižují tření mezi tabletou a matricí při vysouvání. Pokud je mazadla nedostatek, tablety nemají hladký povrch, mají ostré hrany a často se rozvrství, olupují a lámou.³

Nejčastěji se používá stearan hořečnatý, stearan vápenatý, kyselina stearová, laurylsíran sodný a makrogoly.³

5.3.1 Stearan hořečnatý

Synonyma: oktadekanoát hořečnatý, hořečnatá sůl kyseliny stearové, kyselina oktadekanová

Empirický vzorec: $C_{36}H_{70}MgO_4$

Strukturní vzorec: $[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$

Stearan hořečnatý je jedna z nejběžnějších kluzných látek, používá se v koncentraci 0,25-0,5 %. Je to směs hořečnatých solí, zejména stearanu hořečnatého a palmitanu hořečnatého. Jedná se o velmi jemný, lehký, bílý prášek o nízké sypané hustotě. Má slabý zápach kyseliny stearové a charakteristickou chuť. Prášek je mastný na dotek a snadno přilne k pokožce. Je prakticky nerozpustný v etanolu, etheru a vodě, mírně rozpustný v teplém etanolu. Stearan hořečnatý je stabilní a je potřeba ho skladovat v dobře uzavřených obalech na chladném a suchém místě. Neměl by přijít do styku se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa. Měli bychom se vyhnout také smísení se silnými oxidačními činidly. Nemůže být tedy použit v léčivých přípravcích obsahujících kyselinu acetylsalicylovou, některé vitamíny a většinu alkalických solí.⁴

Vyskytuje se v různých krystalických formách – anhydrát, dihydrát a trihydrát. Formy hydrátu jsou stabilní v přítomnosti vlhkosti, ale anhydrát se rehydratuje a přechází až na trihydrát.⁴

Stearan hořečnatý má hydrofobní charakter. Částice stearanu hořečnatého vytváří při mísení na povrchu jiných částic vrstvu, která oslabuje vazebné vlastnosti. Tloušťka této vrstvy závisí na době a intenzitě mísení. V případě, že dojde

k překročení optimální doby mísení, vzniká tzv. přemazání a lubrikační efekt mizí. Delší doba mísení má tedy negativní vliv na pevnost tablet.²³

Díky hydrofobní vrstvě stearanu hořečnatého dochází ke zpomalení pronikání vody do tablet, čímž dojde ke zpomalení rychlosti uvolňování léčivých látek z pevné lékové formy, také snižuje mechanickou odolnost tablet, a proto se stearan hořečnatý používá v co nejnižší možné koncentraci.^{4,21,22,24}

Připravuje se interakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo interakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou při zvýšené teplotě.⁴

Stearan hořečnatý je široce používán jako pomocná látka a je obecně považován za netoxický, nicméně perorální užívání velkých množství může vyvolat projímavé účinky nebo podráždění sliznic.⁴

5.3.2 Stearylfumarát sodný

Synonyma: sodná sůl oktadecylesteru kyseliny fumarové, Pruv, monostearylfumarát sodný

Empirický vzorec: $C_{22}H_{39}NaO_4$

Strukturní vzorec: $CH_3(CH_2)_{17}OCOCH=CHCOO^- Na^+$

Stearylfumarát sodný se používá jako kluzná látka v koncentraci 0,5-2,0 %, je to bílý prášek s plochými kruhovitými částicemi ve shlucích, je prakticky nerozpustný v acetonu, etanolu, chloroformu, mírně rozpustný v metanolu. Při teplotě místnosti je stabilní po dobu tří let, jestliže je uchováván v lahvích z hnědého skla s polyetylenovým šroubovacím uzávěrem. Údajně je neslučitelný s chlorhexidin acetátem.⁴

Vyrábí se reakcí stearylalkoholu s anhydridem kyseliny maleinové. Produkt této reakce poté prochází izomerizací a následuje tvorba soli.⁴

Obecně je považován za netoxickou a nedráždivou pomocnou látku.⁴

Stearylfumarát sodný se dodává v čisté formě, a je často používán, když jsou méně čisté kluzné látky stearanového typu nevhodné kvůli chemické inkompatibilitě.⁴

V porovnání se stearanem hořečnatým a kyselinou stearovou je více hydrofilní a umožňuje rychlejší absorpci vody do tablet a díky tomu se zvyšuje i rychlost uvolňování léčivé látky z pevné lékové formy. Doba rozpadu tablet je také kratší. Tablety obsahující stearylfulmrát sodný mají vyšší pevnost než tablety se stearanem hořečnatým.^{21,22}

5.3.3 Další kluzné látky

Koloidní oxid křemičitý známý také jako Aerosil je hydrofilní látka, která se používá např. jako absorbent, kluzná látka, stabilizátor emulzí, látka zvyšující viskozitu a rozvolňovadlo tablet. Díky malé velikosti částic má velký specifický povrch. Zlepšuje tokové vlastnosti prášků v řadě procesů, jako např. tabletování.⁴

Mastek neboli talek je přečištěný hydratovaný křemičitan hořečnatý používaný jako kluzná látka, plnivo tablet a želatinových tobolek a protispékavá látka. Před použitím by se měl sterilizovat, jelikož se jedná o přírodní látku, která může obsahovat mikroorganismy.⁴ V porovnání se stearanem hořečnatým je mastek méně účinná kluzná látka, ale používá se místo stearanu hořečnatého, když je nežádoucí, aby se např. zpomalilo uvolňování léčivé látky z tablety. V mnoha případech dochází i ke zvýšení pevnosti tablet. Lze ho také použít v kombinaci se stearanem hořečnatým.²⁵

Syloid FP je vysoce porézní, má velký povrch a vysokou adsorpční kapacitu, díky tomu se používá i jako nosič účinných látek. Jedná se o modifikovaný koloidní oxid křemičitý. Jako kluzná látka se používá v koncentraci od 0,25 % do 2 %, zlepšuje syponost tabletoviny a v některých případech zvyšuje pevnost tablet.²⁶

Stearan vápenatý je směs vápenatých solí různých mastných kyselin, zejména kyseliny stearové a palmitové. Používá se jako kluzná látka v koncentraci do 1 %.⁴

Kyselina stearová se používá jako kluzná látka, ale může být použita i jako pojivo.⁴ Ve srovnání se stearanem hořečnatým se používá méně často, ale stále funguje jako alternativa, když stearan hořečnatý použít nelze. Kyselina stearová je inkompatibilní s povidonem.²⁵

Laurylsíran sodný je směs skládající se z alkylsulfátů sodných zejména z laurylsulfátu sodného. Používá se jako povrchově aktivní látka, emulgační činidlo, smáčedlo a v koncentracích 1-2 % jako kluzná látka.⁴

Jako kluzné látky lze také použít **estery mastných kyselin** včetně esterů glycerolu a mastných kyselin (glycerol monostearát, glyceryltribehenát, glyceryldibehenát). Optimální koncentrace pro glycerol dibehenát jsou 2 %.²⁵ V porovnání se stearanem hořečnatým méně ovlivňují pevnost tablet a výrazně neprodlužují dobu rozpadu tablet.²²

5.3.4 Vliv kluzných látek na lisování škrobů

Hydrofobní kluzné látky jako stearan hořečnatý, stearan zinečnatý a stearan vápenatý zpomalují uvolňování léčivé látky z tablety. Míra zpomalení je závislá na koncentraci a vrstvě hydrofobní kluzné látky. Jestliže se vymění za hydrofilní kluznou látku např. stearylfumarát sodný, nedojde ke zpomalení disoluce.²⁷

Přidání koloidního oxidu křemičitého k částečně předbobtnalému škrobu Starch 1500[®] má za následek vyšší pevnost tablet než tablety ze samotného plniva. Když se přidá k částečně předbobtnalému škrobu Starch 1500[®] směs koloidního oxidu křemičitého a stearanu hořečnatého, pevnost tablet je podobná nebo vyšší ve srovnání se samotným plnivem.²⁸

Mitrevej a spol. ve své práci zjistili, že zvýšením obsahu stearanu hořečnatého v tabletách sprejově sušeného rýžového škrobu se sníží jejich pevnost.²⁹

Stearan hořečnatý i při nízkých koncentracích snižuje stlačitelnost předbobtnalého zesíťovaného hydroxypropyl škrobu, který se skládá ze 70 % z amylosy a 30 % amylopektinu. Koloidní oxid křemičitý má také negativní dopad na stlačitelnost, ale na rozdíl od stearanu hořečnatého nesnižuje tolik pevnost tablet.³⁰

Almaya a Aburub se ve své práci zabývali vlivem velikosti částic na stlačitelnost materiálů se stearanem hořečnatým a bez něj. Zjistili, že přítomnost kluzné látky snižuje pevnost tablet ze Starch 1500[®]. Čím je větší počáteční velikost částic škrobu, tím větší je pokles pevnosti tablet.³¹

5.4 VÝROBA TABLET

Tablety jsou jedna z nejčastěji používaných lékových forem ve farmacii. Získávají se lisováním tabletoviny, která vzniká smísením léčivých a pomocných látek a přímo se lisuje nebo lisováním granulátu, který se získává suchou, případně vlhkou granulací.² Tvar matrice udává vzhled tablety a vzdálenost razníků při maximální kompresi její tloušťku.³²

Při suché granulaci dochází k lisování briket – větších shluků, které se poté rozdrobňují na menší granulátová zrna. Využívá se u látek citlivých na vlhkost, ale vzhledem k tomu, že probíhá při vyšších lisovacích tlacích a musí se vynaložit větší energie, tak je nevhodná pro léčiva, která se inaktivují teplem.³

Vlhká granulace má širší použití a je univerzálnější. Granuláty se získávají hnětením nebo fluidně. Při vlhké granulaci dochází ke zvlhčení vlhčivem nebo roztokem pojiva ve vlhčivu a je vždy ukončena sušením.³

Při přímém lisování dochází k lisování tabletoviny (směsi pomocných a účinných látek) bez předchozí granulace.⁵

Existují dva typy lisovacích lisů. Výstředníkový lis má jedno lisovací místo, stacionární matrici a pohyblivou násypku. Lisování probíhá pouze z jedné strany. Jeho produktivita je nízká, je hlučný, ale čištění je snazší. Zatímco rotační lisovací lis může mít 10 až 60 lisovacích míst, která rotují spolu s lisovacími trny, násypka je stacionární. Lisování probíhá z obou stran, má vysokou produktivitu, je tichý, řízený počítačem, ale čištění je složitější.²

5.4.1 Lisovací proces

Lisovací proces má čtyři stádia, která jsou však jen teoretická, jelikož se látky v tabletovině chovají různě a nemusí projít všemi stádii.³

V počátečním stádiu se nasype tabletovina do matrice, to pokračuje do stádia zhutnění, kdy dochází k vyplnění intrapartikulárních prostor, ale nevzniká pevný výlisek, následuje třetí stádium elastické deformace, intrapartikulární prostory se zmenšují a výlisek se zahušťuje, jestliže však dojde k přerušení působení síly,

částice se vrátí do původní polohy. Lisovací proces končí stádiem plastické deformace a tedy překonáním hranice elasticity, změny jsou zde trvalé.³

Na lisovatelnosti se velkou měrou podílejí plniva, u kterých se hodnotí jejich viskoelastické parametry. Ideálně elastická a ideálně plastická plniva jsou pro lisování tablet nevhodná. Proto vyhledáváme plniva s viskoelastickým chováním.³³

5.4.2 Přímé lisování

Přímé lisování je proces, při kterém dojde ke stlačení práškové směsi účinných a vhodných pomocných látek za vzniku tablety.⁵

Látky používané pro přímé lisování by měly mít dobrou sypnost, aby se zajistila homogenita a rovnoměrné plnění tabletovacího lisu. Musí mít také vhodnou stlačitelnost, aby po odstranění lisovací síly zůstala tableta v kompaktní formě. Částice účinných a pomocných látek by měly mít podobnou velikost.³⁴

Před rokem 1960 bylo velmi málo látek, které by splňovaly vlastnosti vhodné pro přímé lisování. „Revoluce“ přímého lisování nastala až s výrobou sprejově sušené laktosy (1962) a mikrokrystalické celulosy (1964), které byly speciálně vyrobeny pro přímé lisování tablet.³²

Mezi výhody přímého lisování patří méně jednotkových operací ve výrobě, menší náročnost na zařízení a prostory, nižší mzdové náklady, méně času na zpracování a nižší spotřeba energie. Další výhodou je, že se tablety spíše rozpadají na primární částice než do granulí, větší plocha povrchu může vést k rychlejšímu uvolňování některých léčiv.⁵

Výhodou také je, že se dají tímto způsobem lisovat i látky, které by se při vlhké granulaci degradovaly.⁵

Proces přímého lisování má také řadu omezení. Tablety obsahující vysokou dávku účinné látky, která má špatné tokové vlastnosti a nízkou objemovou hmotnost, nemohou být připraveny přímým lisováním, protože plniva a pojiva mají omezenou schopnost ředění a také velikost a hmotnost tablet jsou omezené.⁵

Hlavní nevýhodou je segregace částic, ta se však dá omezit tím, že velikost a hustota částic léčivé látky odpovídá velikosti a hustotě částic pomocné látky.⁵

Další nevýhodou přímého lisování je velká spotřeba plniv a suchých pojiv ve srovnání s vlhkou granulací.⁵

5.4.2.1 Modifikace pomocných látek pro přímé lisování

Existuje řada léčivých látek, které mohou být zpracovány přímým lisováním, ale pomocných látek vhodných pro přímé lisování bez jakékoli fyzikální modifikace je naopak málo.⁵ Mezi tyto modifikace patří:

1. Drcení/Sítování

Většina přímo stlačitelných materiálů se připravuje krystalizací. Velikost a tvar krystalu jsou vybírány sítováním a v některých případech po rozdrcení. Velikost a tvar částic jsou dány velikostí ok síta, případně procesem drcení. Drcení a sítování jsou ale primárně určeny ke zlepšení tokových vlastností.⁵

2. Speciální metody krystalizace

Podmínky krystalizace určují do značné míry v pevné fázi vlastnosti přímo stlačitelných materiálů. Řízenou krystalizací se zlepšují tokové vlastnosti lisovaných látek. Pokud existuje látka v polymorfní formě, tak je její lisovatelnost u jednotlivých forem rozdílná díky vnitřnímu uspořádání molekul v krystalech.^{5,35}

3. Sprejové sušení

Při sprejovém sušení dochází k rozprašování vodného roztoku nebo suspenze do horkého vzduchu v sušící komoře, kde se odpaří voda a vzniknou porézní kulovité aglomeráty pevných částic se stejnou velikostí. To zajišťuje lepší sypnost.⁵

4. Granulace, aglomerace a potahování

Granulace a aglomerace transformují malé kohezivní prášky se špatnou sypností na prášky s dobrou sypností, které se mohou přímo lisovat. Během granulace vznikají téměř kulovité částice s vysokou pevností a sypnou hustotou. Na druhé straně aglomerace vede k tvorbě nepravidelných porézních částic s nízkou pevností a sypnou hustotou. Jestliže primární částice nemají vlastní vazebné vlastnosti, je nutné přidat pojivo.^{5,35}

5. Pregelatinizace

Lisovatelný škrob se vyrábí částečnou hydrolyzou škrobu. Vazebné vlastnosti zlepšuje volný amylopektin, rozpad materiálu zase volná amyloza.⁵

6. Dehydratace

Změna vlastností hydrátů tepelnou nebo chemickou dehydratací je zodpovědná za zvýšení pevnosti a zlepšení vazebných a tokových vlastností.^{5,35}

7. Hybridizace

Hybridizace je založena na vzájemném působení směsí prášků. Jemnější prášek díky elektrostatickému náboji přilne na povrch hrubšího prášku. Pokud by nebyla provedena hybridizace, jemnější prášek by se mohl od hrubšího prášku oddělit. Hybridizace prášky rozptyluje a dodává jim mechanickou/tepelnou energii.

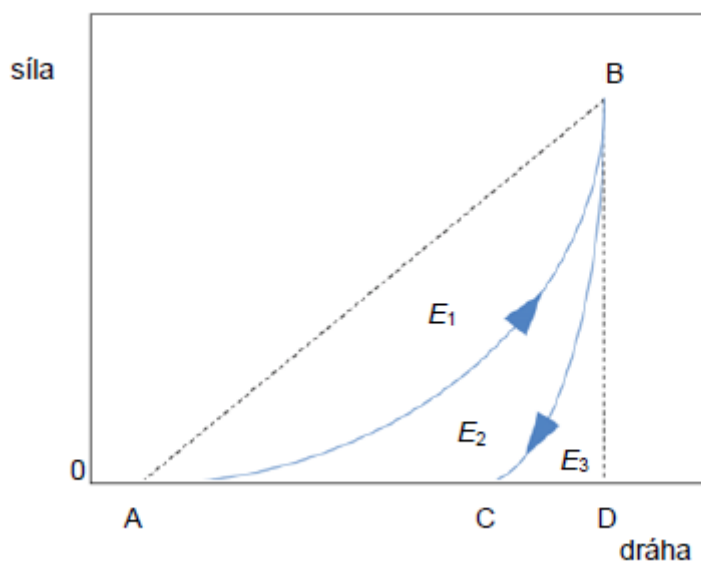
Tato metoda se zatím v přímém lisování nepoužívá, ale existuje velký potenciál pro její budoucí uplatnění.⁵

5.5 HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU

Lisovací proces lze hodnotit několika metodami. Univerzální metodou je hodnocení ze záznamu **síla-dráha**, která zahrnuje dvě fáze lisovacího procesu – kompresi a relaxaci tablety.³⁶

Při této metodě se nastaví určitá lisovací síla. Jakmile se jí dosáhne, horní lisovací trn se odlehčí a lisovací síla klesá. Získáme tak záznam síla-dráha (obr. č. 3), kde AB znamená kompresi a BC relaxaci. Veličina E_1 je energie předlisování, E_2 energie plastická a E_3 elastická energie.³⁶

Tuto metodu lze využít pro zjištění vlivu kluzných látek na proces lisování.



Obrázek č. 3 Záznam síla-dráha³⁶

Další metodou je **test stresové relaxace**, který hodnotí mezifázi mezi kompresí a relaxací tablet.³⁶ Stresová relaxace je vhodnou metodou pro studium viskoelasticity plniv. Studuje jak plastické tak i elastické vlastnosti.³³ Při stresové relaxaci se tabletovina lisuje do požadovaného tlaku, poté se lisovací proces zastaví a sleduje se pokles lisovacího tlaku. Výška tablety zůstává konstantní.³⁶

Existuje několik metod hodnocení testu stresové relaxace. Ebba a spol. použili jednobodové hodnocení testu stresové relaxace v práci zabývající

se viskoelastickými vlastnostmi granulátů a vlivem kluzných látek na test stresové relaxace.³⁷

Laylin se zabýval viskoelastickými vlastnostmi proteinů a k tomu využíval rovnici dvojexponenciální.³⁸

Poté vznikla trojexponenciální rovnice, která ukazuje přesněji popis dějů během testu stresové relaxace. Viskoelastické vlastnosti se hodnotí ze závislosti lisovacího tlaku na čase pomocí trojexponenciální rovnice, která vyjadřuje pokles lisovacího tlaku během časové prodlevy.³⁶ Trojexponenciální rovnici ve své práci využili autoři např. Kaur a spol.³⁹ nebo Adámek R., Řehula M. a Rysl T.³³

Rovnice má tvar:

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

p lisovací tlak [MPa] v čase t [s]

A_i poklesu tlaku [MPa] v materiálu během testu stresové relaxace při daném ději

A_0 tlak [MPa], který v látce zůstává na konci testu stresové relaxace

T_i relaxační konstanta definovaná jako čas [s], který klesající tlak potřebuje k dosažení $1/e$ maximálního tlaku

e Eulerovo číslo

Hodnoty A_{1-3} společně vyjadřují parametry elasticity.^{33,40}

V práci Svačinové P., Řehuly M., Ondrejčka P. a Rabiškové M. byl použit jiný význam parametrů trojexponenciální rovnice:³⁶

$$LT = A_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 e^{-\frac{t}{T_3}} + A_0 \quad (2)$$

LT lisovací tlak [MPa] v daném okamžiku v čase t [s]

A_i vzájemné působení částic v různé fázi deformace [MPa]

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

T_i relaxační konstanta udávající rychlost a strmost děje [s]³⁶

Rovnice pro výpočet plasticity:

$$P_i = A_i \cdot T_i \quad (3)$$

P_i plasticita [MPa·s]

A_i parametr elasticity pro daný děj [MPa]

T_i relaxační konstanta pro daný děj [s]³⁶

Parametr A_1 charakterizuje interakci mezi elasticky nedeformovanými a deformovanými částicemi. Interakci mezi elasticky a plasticky deformovanými částicemi vyjadřuje hodnota A_2 . Zatímco parametr A_3 vyjadřuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem.³⁶

Tlak v tabletě se pomalu snižuje a využívá se k tvorbě vazeb při vysoké hodnotě T_i . Zbytková plasticita je vyšší, čím je vyšší relaxační konstanta.⁴⁰

Rees a Rue se ve své práci zabývali deformací pomocných látek, konkrétně celulosou, bezvodou laktosou, modifikovaným škrobem, hydrogenfosforečnanem vápenatým a chloridem sodným. Zjistili, že modifikovaný škrob a celuloza mají výraznou stresovou relaxaci a naopak bezvodá laktosa a hydrogenfosforečnan vápenatý minimální. Ke chloridu sodnému přidali stearan hořečnatý a zjistili, že s přidanou kluznou látkou se stresová relaxace snižuje.²⁴

Ebba a kol. se zabývali vlivem kluzných látek na stresovou relaxaci. Použili dvě směsi, první obsahovala kukuřičný škrob, práškovou celulosu a teofylin a druhá obsahovala práškovou celulosu, hydroxyethylcelulosu, hydrogenfosforečnan vápenatý a teofylin. Jako kluzné látky byly použity mastek, stearan hořečnatý a Precirol. U obou směsí byl nejvyšší pokles síly u tablet obsahujících stearan hořečnatý. Také uvádějí, že stearan hořečnatý je kluzná látka vhodná k zabránění víčkování tablet. Kluzné látky brání interakcím mezi částicemi a díky tomu umožňují uvolnění napětí.³⁷

5.6 PEVNOST TABLET

Tableta musí mít určitou mechanickou pevnost, aby vydržela zacházení při výrobě, distribuci a výdeji.³² Pro hodnocení mechanické odolnosti se provádí lékopisná zkouška pevnost tablet.

Při zkoušce pevnosti tablet se tableta umístí mezi dvě čelisti, z nichž jedna se pohybuje směrem k druhé a měří se síla, která je potřebná k rozdrčení tablety.¹ Zjistíme tak destrukční sílu v N.

Ze získaných hodnot destrukční síly a rozměrů tablet se zjišťuje radiální pevnost podle vzorce:⁴¹

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

RP	radiální pevnost [MPa]
DS	destrukční síla [N]
D	průměr tablety [mm]
h	výška [mm] ⁴²

V práci zabývající se pevností tablet bylo zjištěno, že pevnost tablet ze 100% předbobtnalého bramborového škrobu je větší než z tablet obsahujících 100 % chloridu sodného. Je to díky větším soudržným silám mezi částicemi předbobtnalého škrobu. Sníženou pevnost mají také tablety ze směsi předbobtnalého škrobu a chloridu sodného, jelikož soudržné síly mezi částicemi těchto dvou materiálů jsou menší než mezi částicemi čistých látek.⁴³

6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 *Použité suroviny*

Starch 1500[®]

Výrobce: Colorcon GmbH, SRN

Č. šarže: IN 506757

Lycatab[®] C

Výrobce: Roquette, Francie

Č. šarže: E9885

Stearan hořčnatý

Výrobce: Acros Organics, USA

Č. šarže: A 011241701

Lubripharm[®] SSF – stearylfumarát sodný

Výrobce: SPI Pharma, Francie

Č. šarže: 07F119

6.2 Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Japonsko

Váživost do 120 g, přesnost 0,0001 g

Digitální váhy Kern 440-45N

Výrobce: KERN&SOHN GmbH, Německo

Váživost do 200 g, přesnost 0,01 g

Mísící krychle Erweka KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Zajišťuje homogenní mísení tabletoviny, je z nerezové oceli, má nastavitelnou rychlost otáček a její objem je 3,5 l.

Pohonná jednotka mísící krychle Erweka AR 401

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Lisovací přípravek Adamus HT

Výrobce: Machine Factory Group, Polsko

Skládá se z matrice, horního lisovacího trnu, dolního trnu a zarážky pro udržení polohy dolního trnu.

Trhací lis T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Německo

Přístroj pro měření rozměrů a pevnosti tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K.Schleuniger & Co., Švýcarsko

6.3 Postup práce

6.3.1 Příprava tabletovin

Nejprve jsem navázila jednotlivé látky a poté jsem připravila směsi ze Starch 1500[®] a Lycatabu[®] C s jednotlivými kluznými látkami v koncentraci 0,5 % nebo 1 %. Dané směsi jsem mísila v mísící krychli Erweka KB 15S s rychlostí otáčení 17 otáček za minutu po dobu 2,5 nebo 5 minut (pro směsi s obsahem 1 % stearanu hořečnatého).

6.3.2 Příprava tablet

Pro hodnocení testu stresové relaxace jsem použila čistý Starch 1500[®] a Lycatab[®] C a připravené směsi s kluznými látkami. Z každé tabletoviny jsem lisovala vždy 10 tablet o hmotnosti $0,5000 \text{ g} \pm 0,001 \text{ g}$ a průměru 13 mm v lisovacím přípravku Adamus HT v lisovacím zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. K přípravě tablet jsem použila tři lisovací síly – 13 kN, 15 kN a 17 kN (odpovídající tlak 97,94 MPa, 113,01 MPa a 128,08 MPa). Rychlost lisování (posunu horního lisovacího trnu) byla $40 \text{ mm} \cdot \text{min}^{-1}$, předzatížení 2 N a rychlost předzatížení $2 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$.

Po ukončení lisování jsem vytáhla matici, vyjmula z ní dolní lisovací trn a poklepáním na horní lisovací trn vypadla vylisovaná tableta. Záznam lisování je uveden na obr. č. 4.

6.3.3 Hodnocení parametrů stresové relaxace

Parametry stresové relaxace byly vypočteny dle trojexponenciální rovnice č. 2:

$$LT = A_1 e^{-\frac{t}{T_1}} + A_2 e^{-\frac{t}{T_2}} + A_3 e^{-\frac{t}{T_3}} + A_0 \quad (2)$$

LT lisovací tlak [MPa]

t čas [s]

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

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

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

Pro výpočet plasticity byla použita rovnice č. 3:

$$P_i = A_i \cdot T_i \quad (3)$$

P_i plasticita [MPa·s]

6.3.4 Statistické zpracování výsledků

Test stresové relaxace byl zaznamenáván řídicím softwarem trhacího lisu TestXpert v9.01. Parametry stresové relaxace byly zpracovány v programu Origin v7.5. Tabulky a grafy byly vytvořeny v programu Microsoft Excel. Pro statistické hodnocení výsledků byla použita vícefaktorová analýza ANOVA s hladinou významnosti 0,05.

6.3.5 Hodnocení radiální pevnosti tablet

Pro hodnocení radiální pevnosti byl použit přístroj Tablet Tester M8, který nejprve změřil výšku a průměr tablety, následně tabletu rozdrtil a zjistil destrukční sílu potřebnou k rozdrčení tablety. Tyto parametry pak byly použity pro výpočet radiální pevnosti podle vzorce č. 4:

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

RP radiální pevnost [MPa]

DS drtící síla [N]

d průměr tablety [mm]

h výška tablety [mm]

7. VÝSLEDKY

7.1 Vysvětlivky ke grafům a tabulkám

A₁	vzájemné působení elasticky deformovaných a nedeformovaných částic [MPa]
A₂	vzájemné působení elasticky a plasticky deformovaných částic [MPa]
A₃	vzájemné působení elasticky deformovaných částic mezi sebou [MPa]
T₁, T₂, T₃	relaxační konstanta [s]
P₁, P₂, P₃	parametry plasticity [MPa·s]
LS	lisovací síla
X	průměr
s	směrodatná odchylka
MgSt	stearan hořečnatý
StFuNa	stearyl fumarát sodný
2,5'; 5'	doba míchání

Obrázek č. 4: Příklad protokolu stresové relaxace: přední strana

Zwick / Roell

Protokol

25.04.2016

Zk. parametry:

Zákazník : Jana Hájková
Zkoušel(a) : 13kN

Materiál : Starch 1500+1%StFuNa 2,5'
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčnick Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

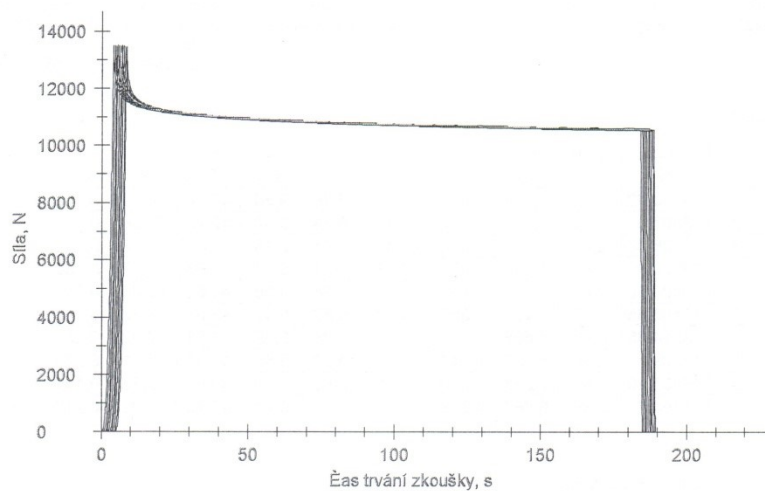
Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	k kN/mm
1	13498,62	2,41	6,748	7,416	2,082	16,24	9,50	41,54	78,08	0,312
2	13507,51	2,43	7,018	7,377	2,040	16,44	9,42	42,70	78,34	0,183
3	13486,00	2,49	7,310	7,318	2,134	16,76	9,45	43,61	77,42	0,107
4	13530,60	2,41	6,796	7,407	2,103	16,31	9,51	41,68	77,89	0,280
5	13500,38	2,43	6,821	7,464	2,096	16,38	9,56	41,64	78,08	0,341
6	13486,65	2,46	7,204	7,357	2,060	16,62	9,42	43,34	78,12	0,140
7	13514,65	2,43	6,805	7,414	2,174	16,39	9,59	41,51	77,32	0,259
8	13509,11	2,40	6,705	7,344	2,155	16,20	9,50	41,38	77,31	0,235
9	13465,10	2,47	7,256	7,270	2,131	16,66	9,40	43,56	77,33	0,141
10	13464,71	2,39	6,667	7,243	2,163	16,07	9,41	41,48	77,00	0,217

Nr	L při 13000 N Fzat. mm
1	2,41
2	2,44
3	2,49
4	2,41
5	2,43
6	2,47
7	2,43
8	2,40
9	2,48
10	2,39

Obrázek č. 5: Příklad protokolu stresové relaxace: zadní strana

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	k kN/mm
x	13496,33	2,43	6,933	7,361	2,114	16,41	9,47	42,24	77,69	0,221
s	21,07	0,03	0,243	0,069	0,045	0,22	0,07	0,95	0,46	0,078
v	0,16	1,37	3,51	0,94	2,13	1,33	0,70	2,24	0,59	35,33

Série n = 10	L pøi 13000 N Fzat. mm
x	2,43
s	0,03
v	1,37

7.2 Tabulky

Tabulka č. 1: Parametry vzájemného působení částic – Starch 1500[®]

Materiál	LS [kN]	A ₁ [MPa]		A ₂ [MPa]		A ₃ [MPa]	
		X	s	X	s	X	s
Starch 1500 [®]	13	9,568	0,582	6,357	0,095	6,350	0,133
	15	9,318	0,661	5,792	0,098	5,815	0,178
	17	9,587	0,507	6,159	0,069	6,350	0,056
Starch 1500 [®] + 0,5% MgSt 2,5'	13	9,882	0,557	6,218	0,059	6,212	0,089
	15	9,451	0,595	6,050	0,074	6,066	0,188
	17	9,023	0,442	5,934	0,065	6,102	0,132
Strach 1500 [®] + 1% MgSt 2,5'	13	9,304	0,803	6,083	0,098	6,103	0,098
	15	9,251	0,448	5,848	0,057	5,963	0,093
	17	8,838	0,488	5,739	0,067	5,940	0,080
Starch 1500 [®] + 1% MgSt 5'	13	9,437	0,127	6,120	0,062	6,012	0,068
	15	9,223	0,511	5,830	0,056	6,002	0,078
	17	8,581	0,101	5,612	0,044	5,664	0,069
Starch 1500 [®] + 0,5% StFuNa 2,5'	13	9,741	0,089	6,292	0,040	6,272	0,043
	15	9,574	0,097	6,185	0,031	6,309	0,046
	17	9,163	0,207	5,971	0,092	6,118	0,103
Starch 1500 [®] + 1% StFuNa 2,5'	13	9,567	0,085	6,189	0,049	6,214	0,043
	15	9,432	0,064	6,087	0,044	6,230	0,046
	17	8,964	0,181	5,841	0,074	6,032	0,086

Tabulka č. 2: Parametry plasticity – Starch 1500[®]

Materiál	LS [kN]	P ₁ [MPa·s]		P ₂ [MPa·s]		P ₃ [MPa·s]	
		X	s	X	s	X	s
Starch 1500 [®]	13	4,030	0,346	27,481	0,749	416,894	9,525
	15	4,034	0,357	25,822	1,003	386,289	13,152
	17	4,361	0,255	27,345	0,370	429,132	3,657
Starch 1500 [®] + 0,5% MgSt 2,5'	13	4,300	0,340	27,557	0,503	406,536	7,108
	15	4,213	0,329	26,799	0,460	394,302	16,235
	17	4,113	0,299	26,428	0,557	407,906	11,446
Strach 1500 [®] + 1% MgSt 2,5'	13	3,982	0,398	26,879	0,420	400,176	6,727
	15	4,218	0,309	26,544	0,514	394,221	11,283
	17	4,071	0,302	25,958	0,533	398,571	6,925
Starch 1500 [®] + 1% MgSt 5'	13	3,824	0,040	26,043	0,272	388,373	4,790
	15	4,197	0,289	26,780	0,351	399,075	7,608
	17	3,755	0,043	24,677	0,246	372,573	6,714
Starch 1500 [®] + 0,5% StFuNa 2,5'	13	3,980	0,046	27,005	0,172	410,766	3,482
	15	4,099	0,059	26,971	0,223	417,262	3,851
	17	4,026	0,074	26,168	0,329	405,715	8,483
Starch 1500 [®] + 1% StFuNa 2,5'	13	3,936	0,039	26,843	0,167	409,699	2,779
	15	4,036	0,037	26,745	0,250	412,251	3,984
	17	3,952	0,073	25,752	0,321	403,774	8,282

Tabulka č. 3: Parametry relaxační konstanty – Starch 1500[®]

Materiál	LS [kN]	T ₁ [s]		T ₂ [s]		T ₃ [s]	
		X	s	X	s	X	s
Starch 1500 [®]	13	0,421	0,012	4,323	0,083	65,656	0,522
	15	0,433	0,012	4,457	0,112	66,421	0,666
	17	0,455	0,007	4,440	0,049	67,576	0,417
Starch 1500 [®] + 0,5% MgSt 2,5'	13	0,435	0,013	4,432	0,087	65,445	0,425
	15	0,445	0,010	4,430	0,063	64,984	0,809
	17	0,455	0,014	4,454	0,089	66,838	0,721
Strach 1500 [®] + 1% MgSt 2,5'	13	0,428	0,014	4,419	0,075	65,568	0,625
	15	0,455	0,013	4,539	0,078	66,107	1,061
	17	0,460	0,013	4,523	0,082	67,092	0,487
Starch 1500 [®] + 1% MgSt 5'	13	0,405	0,003	4,255	0,019	64,603	0,282
	15	0,455	0,008	4,593	0,045	66,487	0,518
	17	0,438	0,003	4,397	0,022	65,770	0,426
Starch 1500 [®] + 0,5% StFuNa 2,5'	13	0,409	0,004	4,292	0,031	65,487	0,299
	15	0,428	0,003	4,361	0,029	66,133	0,265
	17	0,439	0,003	4,383	0,030	66,308	0,330
Starch 1500 [®] + 1% StFuNa 2,5'	13	0,411	0,003	4,337	0,026	65,930	0,264
	15	0,428	0,002	4,394	0,023	66,168	0,373
	17	0,441	0,002	4,409	0,021	66,936	0,480

Tabulka č. 4: Parametry vzájemného působení částic – Lycatab® C

Materiál	LS [kN]	A ₁ [MPa]		A ₂ [MPa]		A ₃ [MPa]	
		X	s	X	s	X	s
Lycatab® C	13	11,707	0,772	6,862	0,053	6,847	0,071
	15	10,737	0,714	6,399	0,091	6,526	0,053
	17	10,784	0,704	6,419	0,106	6,677	0,085
Lycatab® C + 0,5% MgSt 2,5'	13	11,278	0,122	6,860	0,062	6,899	0,044
	15	10,661	0,194	6,498	0,085	6,813	0,077
	17	10,179	0,185	6,211	0,058	6,592	0,051
Lycatab® C + 1% MgSt 2,5'	13	11,189	0,830	6,609	0,062	6,780	0,037
	15	10,406	0,349	6,313	0,028	6,629	0,036
	17	9,665	0,567	5,952	0,070	6,348	0,068
Lycatab® C + 1% MgSt 5'	13	10,528	0,592	6,608	0,067	6,797	0,067
	15	10,214	0,765	6,224	0,083	6,662	0,059
	17	9,932	0,556	5,990	0,044	6,441	0,056
Lycatab® C + 0,5% StFuNa 2,5'	13	10,890	0,570	6,692	0,114	6,897	0,060
	15	10,595	0,852	6,378	0,117	6,825	0,093
	17	10,015	0,656	6,104	0,056	6,604	0,039
Lycatab® C + 1% StFuNa 2,5'	13	10,844	0,801	6,638	0,085	6,825	0,051
	15	10,459	0,540	6,329	0,079	6,799	0,060
	17	9,687	0,555	5,985	0,062	6,467	0,052

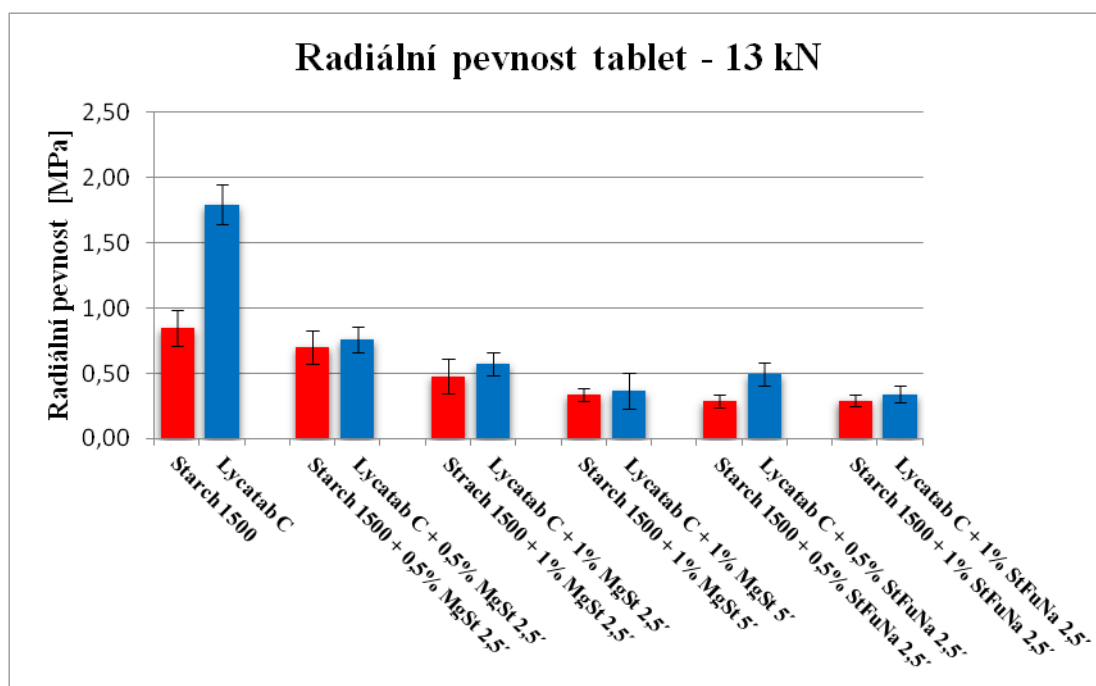
Tabulka č. 5: Parametry plasticity – Lycatab[®] C

Materiál	LS [kN]	P ₁ [MPa·s]		P ₂ [MPa·s]		P ₃ [MPa·s]	
		X	s	X	s	X	s
Lycatab [®] C	13	4,999	0,446	28,748	0,591	476,160	6,943
	15	4,629	0,370	27,092	0,501	455,528	6,708
	17	4,838	0,362	27,043	0,428	486,208	7,026
Lycatab [®] C + 0,5% MgSt 2,5'	13	4,528	0,033	27,803	0,167	476,583	3,256
	15	4,478	0,067	26,922	0,190	476,313	5,531
	17	4,401	0,081	25,992	0,274	476,685	6,511
Lycatab [®] C + 1% MgSt 2,5'	13	4,772	0,433	28,004	0,509	469,991	4,970
	15	4,405	0,255	26,469	0,401	463,723	5,383
	17	4,313	0,347	25,510	0,410	459,154	7,584
Lycatab [®] C + 1% MgSt 5'	13	4,474	0,371	27,960	0,579	472,443	7,068
	15	4,545	0,432	26,991	0,446	468,566	6,039
	17	4,503	0,271	26,012	0,231	465,640	5,159
Lycatab [®] C + 0,5% StFuNa 2,5'	13	4,650	0,346	28,216	0,426	484,514	5,271
	15	4,683	0,440	27,409	0,259	486,538	5,435
	17	4,547	0,340	26,459	0,301	484,197	4,556
Lycatab [®] C + 1% StFuNa 2,5'	13	4,590	0,413	27,987	0,431	478,665	4,307
	15	4,654	0,248	27,433	0,258	486,318	5,795
	17	4,375	0,303	25,897	0,266	469,329	3,368

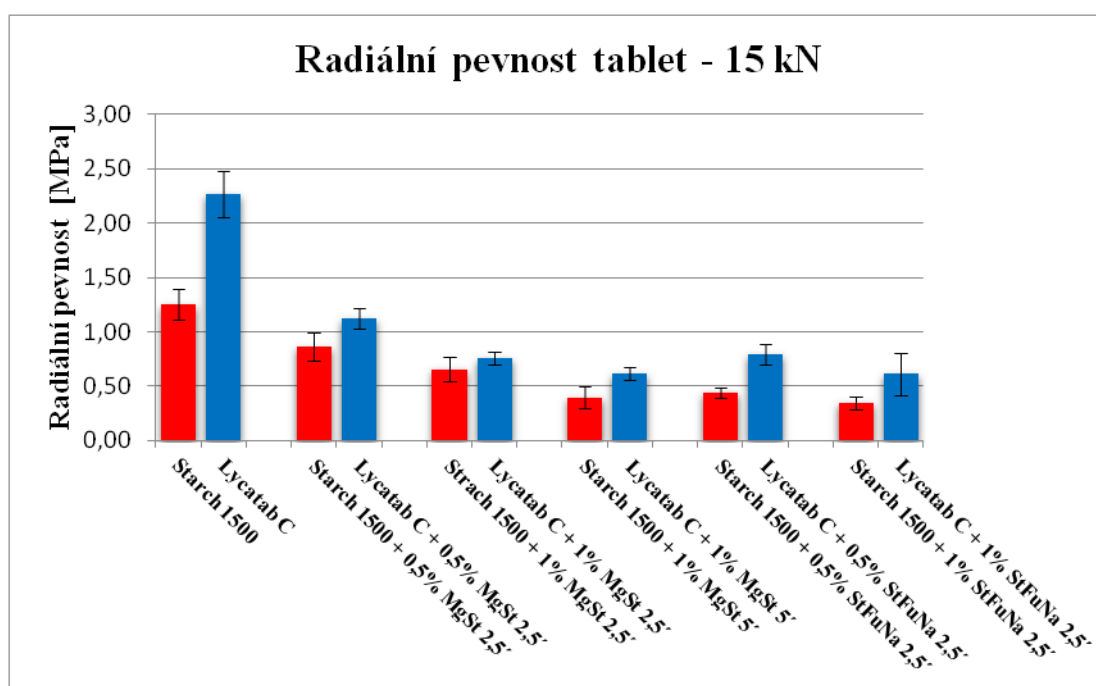
Tabulka č. 6: Parametry relaxační konstanty – Lycatab® C

Materiál	LS [kN]	T ₁ [s]		T ₂ [s]		T ₃ [s]	
		X	s	X	s	X	s
Lycatab® C	13	0,426	0,012	4,189	0,075	69,545	0,494
	15	0,431	0,010	4,234	0,064	69,800	0,589
	17	0,448	0,010	4,213	0,065	72,816	0,498
Lycatab® C + 0,5% MgSt 2,5'	13	0,402	0,002	4,053	0,023	69,080	0,231
	15	0,420	0,004	4,144	0,030	69,913	0,258
	17	0,432	0,002	4,185	0,018	72,307	0,493
Lycatab® C + 1% MgSt 2,5'	13	0,426	0,014	4,238	0,090	69,318	0,763
	15	0,423	0,010	4,193	0,068	69,948	0,629
	17	0,446	0,014	4,287	0,085	72,326	0,687
Lycatab® C + 1% MgSt 5'	13	0,424	0,013	4,231	0,086	69,504	0,631
	15	0,444	0,014	4,337	0,090	70,337	0,572
	17	0,453	0,008	4,343	0,047	72,298	0,410
Lycatab® C + 0,5% StFuNa 2,5'	13	0,427	0,013	4,217	0,086	70,252	0,429
	15	0,442	0,012	4,298	0,073	71,297	0,537
	17	0,454	0,008	4,335	0,048	73,315	0,467
Lycatab® C + 1% StFuNa 2,5'	13	0,423	0,011	4,217	0,076	70,134	0,490
	15	0,445	0,006	4,335	0,042	71,524	0,601
	17	0,451	0,009	4,328	0,065	72,573	0,360

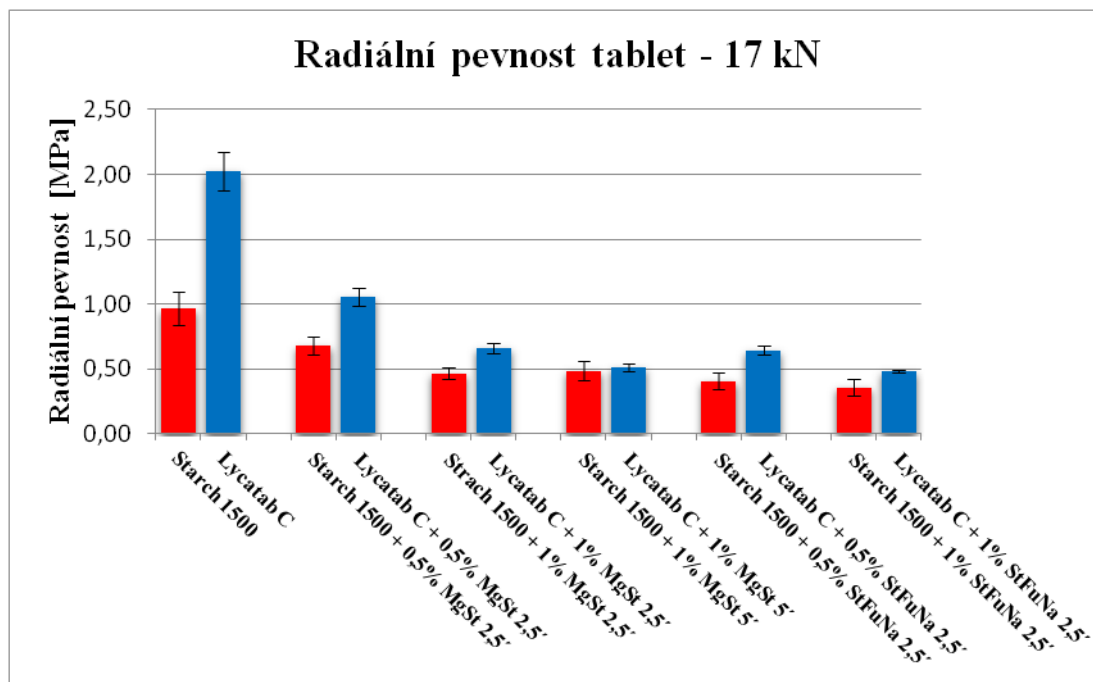
7.3 Grafy



Graf č. 1: Porovnání radiálních pevností pro tablety ze Starch 1500[®] a Lycatabu[®] C s kluznými látkami, lisované silou 13 kN



Graf č. 2: Porovnání radiálních pevností pro tablety ze Starch 1500[®] a Lycatabu[®] C s kluznými látkami, lisované silou 15 kN



Graf č. 3: Porovnání radiálních pevností pro tablety ze Starch 1500[®] a Lycatabu[®] C s kluznými látkami, lisované silou 17 kN

8. DISKUZE

Pomocí testu stresové relaxace se vyhodnocuje vzájemné působení částic v jednotlivých fázích deformace a plasticita, která je důsledkem tohoto působení. Parametry vzájemného působení částic A_i se získávají pomocí trojexponenciální rovnice pro stresovou relaxaci. Parametry plasticity P_i jsou vypočítány z hodnot vzájemného působení částic A_i a relaxační konstanty T_i . Relaxační konstanta je v práci použita pro výpočet plasticity, její hodnoty jsou uvedeny v tabulkách, ale nejsou samostatně diskutovány. Dále se hodnotila radiální pevnost vylisovaných tablet.

Vzájemné působení částic, plasticity i pevnost byly hodnoceny u tablet lisovaných ze Starch 1500[®] nebo Lycatabu[®] C jak bez obsahu kluzné látky, tak i s kluznou látkou (stearanem hořečnatým nebo stearyl fumarátem sodným) v koncentraci 0,5 % a 1 %. Lisovací síla u všech hodnocených materiálů byla 13 kN, 15 kN a 17 kN a prodleva testu stresové relaxace byla 180 s. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách č. 1-6 a grafech č. 1-3.

8.1 Hodnocení první fáze – parametry A_1 a P_1

Parametry A_1 a P_1 charakterizují první fázi testu stresové relaxace. V této fázi dochází k interakci mezi elasticky deformovanými a nedeformovanými částicemi.³⁶ Elasticky deformované částice relaxují a dochází k vyplňování prostor uvnitř tablety.⁴⁴

Tablety z Lycatabu[®] C měly hodnoty parametru A_1 i P_1 vyšší než tablety ze Starch 1500[®]. Při lisovací síle 13 kN se hodnoty A_1 pohybovaly v rozmezí 10,844 – 11,707 MPa, při lisovací síle 15 kN mezi 10,214 – 10,737 MPa a při lisovací síle 17 kN to bylo 9,665 – 10,784 MPa. Nejvyšší hodnoty se zjistily u tablet z Lycatabu[®] C bez kluzné látky a to při všech třech lisovacích silách. S přidáním kluzné látky došlo u všech směsí k poklesu hodnot. U lisovací síly 15 kN ale nebyl mezi samotným Lycatabem[®] C a směsmi s kluznými látkami zjištěn statisticky významný rozdíl. U lisovací síly 13 kN není významný rozdíl mezi

samotným škrobem a směsmi se stearanem hořečnatým míchanými 2,5'. Při porovnání různých kluzných látek, různých koncentrací stejné kluzné látky a doby míchání směsí se stearanem hořečnatým také nebyly ve většině případů zjištěny významné rozdíly. Parametr A_1 je tedy kluznými látkami ovlivněn velmi málo a především při vyšší lisovací síle. Hodnoty P_1 se liší jen minimálně, pohybují se v rozmezí 4,313 – 4,999 MPa's. Přidání kluzné látky hodnotu plasticity snižuje. Podobně jako u parametru A_1 , i zde ale ve většině případů není statisticky významný rozdíl mezi samotným Lycatabem[®] C a směsmi s kluznými látkami ani mezi různými typy a koncentracemi kluzných látek.

U Starch 1500[®] a jeho směsí s kluznou látkou byly hodnoty parametru A_1 v rozmezí od 8,581 MPa do 9,882 MPa. U lisovacích sil 13 a 15 kN se nezjistil statisticky významný rozdíl mezi samotným Starch 1500[®] a směsmi s kluznou látkou. U lisovací síly 17 kN došlo po přidání kluzné látky k poklesu hodnot. Nejnižší hodnota se zjistila u směsi Starch 1500[®] + 1% MgSt 5'. Mezi kluznými látkami byly rozdíly minimální, nižší hodnoty se naměřily u směsí se stearanem hořečnatým. Tyto výsledky jsou ale statisticky nevýznamné. Také doba míchání zde nemá výrazný vliv. Při porovnání koncentrací se projevil pouze rozdíl mezi 0,5% a 1% koncentrací stearyl fumarátu sodného. Při 1% koncentraci byly hodnoty nižší. Plasticita se i zde liší jen minimálně a pohybuje se v rozmezí od 3,755 MPa's do 4,361 MPa's. Statistická významnost je stejná jako u parametru A_1 . U lisovací síly 17 kN došlo k poklesu hodnot s přidáním kluzné látky a také u 1% koncentrace stearyl fumarátu sodného byly hodnoty plasticity nižší.

U většiny ze všech dvanácti tabletovin byla dosahována nejvyšší hodnota elastické odpovědi při lisovací síle 13 kN. Nicméně oba parametry byly u Starch 1500[®] i Lycatabu[®] C ovlivněny velmi málo.

8.2 Hodnocení druhé fáze – parametry A_2 a P_2

Parametry A_2 a P_2 charakterizují druhou fázi testu stresové relaxace, která se nazývá také opožděná elastická odpověď. Druhá fáze trvá delší dobu než fáze první. V této fázi dochází k interakci elasticky a plasticky deformovaných částic.³⁶ Hodnoty parametru A_2 jsou nižší než u parametru A_1 , zatímco parametr plasticity dosahuje vyšších hodnot ve srovnání s první fází testu stresové relaxace.

U Lycatabu[®] C a jeho směsí s kluznými látkami se hodnota A_2 snižuje s rostoucí lisovací silou. Nejvyšší hodnotu parametru A_2 má samotný Lycatab[®] C (6,862 MPa) spolu se směsí Lycatab[®] C + 0,5% MgSt 2,5' (6,860 MPa) při lisovací síle 13 kN. Přidání kluzné látky taktéž hodnotu A_2 snižuje. Při porovnání 0,5% koncentrace kluzných látek se vyšší hodnoty zjistily u stearanu hořečnatého. U 1% koncentrace stearanu hořečnatého a stearylfulmarátu sodného není významný rozdíl. Při porovnání koncentrací jedné kluzné látky má vždy vyšší hodnotu parametru A_2 0,5% koncentrace. Kluzná látka vytváří tenkou vrstvu na povrchu částic plniva a v nižší koncentraci zřejmě méně brání interakcím mezi částicemi.⁴⁵ Hodnota P_2 klesá s rostoucí lisovací silou. Při lisovací síle 13 kN se pohybuje mezi 27,803 – 28,748 MPa·s, při 15 kN mezi 26,469 – 27,433 MPa·s a při 17 kN mezi 25,510 – 27,043 MPa·s.

Tablety lisované ze Starch 1500[®] a jeho směsí s kluznými látkami dosahují nejvyšší hodnoty parametru A_2 při lisovací síle 13 kN. S rostoucí lisovací silou hodnoty A_2 klesají. Po přidání kluzné látky se pokles zjistil při lisovací síle 13 kN a 17 kN, zatímco u lisovací síly 15 kN došlo ke zvýšení hodnot. Při 13 kN a 17 kN dosáhl nejvyšších hodnot A_2 samotný Starch 1500[®] (6,357 MPa a 6,159 MPa), kdežto při lisovací síle 15 kN dosáhl naopak hodnoty nejnižší (5,792 MPa). Při vzájemném porovnání kluzných látek se vyšší hodnoty parametru A_2 zjistily v obou koncentracích u stearylfulmarátu sodného. 0,5% koncentrace obou kluzných látek pak dosahuje vyšších hodnot A_2 v porovnání s 1% koncentrací. Doba míchání stearanu hořečnatého nemá na hodnoty A_2 významný vliv. Parametr plasticity nabývá při porovnání s první fází vyšších hodnot a to v rozmezí 24,677 – 27,557 MPa·s. Nebyl zde ale zjištěn statisticky významný rozdíl mezi kluznými látkami a mezi koncentracemi u stearanu hořečnatého. Také parametr P_2 klesá

s rostoucí lisovací silou a v případě lisovacích sil 13 a 17 kN dochází k poklesu hodnot po přidání kluzné látky (v porovnání se samotným Starch 1500[®]). U lisovací síly 15 kN se hodnoty zvýšily.

Při porovnání Starch 1500[®] a jeho směsí a Lycatabu[®] C a jeho směsí má vždy vyšší hodnotu A_2 Lycatab[®] C a jeho směsi, nicméně rozdíl je, oproti první fázi testu stresové relaxace, minimální.

8.3 Hodnocení třetí fáze – parametry A_3 a P_3

Třetí fázi testu stresové relaxace charakterizují parametry A_3 a P_3 , nazývá se také jako plastická odpověď a je v porovnání s první a druhou fází nejdelší. Jde o trvalou plastickou deformaci, dochází k interakci elasticky deformovaných částic navzájem, zpevňuje se struktura tablety a tvoří se vazby mezi částicemi.^{36,46} Hodnoty A_3 jsou nízké, zatímco hodnoty P_3 v porovnání s ostatními vysoké.

U Lycatabu[®] C a jeho směsí s kluznými látkami klesají hodnoty parametru A_3 s rostoucí lisovací silou. Při lisovací síle 13 kN se nezjistil statisticky významný rozdíl mezi samotným škrobem a směsmi škrobu s kluznou látkou. Při lisovací síle 15 kN dochází po přidání kluzné látky ke zvýšení hodnot A_3 , naopak při lisovací síle 17 kN hodnoty klesají v porovnání se samotným škrobem. Při porovnání dvou koncentrací stejné kluzné látky byly naměřeny vyšší hodnoty tohoto parametru u 0,5% koncentrace. Stearylfulmarát sodný dosahuje vyšších hodnot A_3 než stearan hořečnatý, ale při 0,5% koncentraci obou kluzných látek jsou rozdíly zanedbatelné a statisticky nevýznamné. Doba míchání u směsí se stearem hořečnatým má vliv pouze u lisovací síly 17 kN a nižší hodnota se zjistila u doby 2,5'. Parametr plasticity P_3 se pohybuje v rozmezí od 455,528 MPa.s do 486,538 MPa.s. Podobně jako u parametru A_3 , ani zde nebyl pro lisovací sílu 13 kN zjištěn významný rozdíl mezi směsmi s kluznou látkou a samotným škrobem. V případě 15 kN pak dochází po přidání kluzné látky ke zvýšení hodnot a u 17 kN k jejich poklesu. Také vliv typu a koncentrace kluzné látky odpovídá závislostem parametru A_3 , s výjimkou vlivu 0,5% koncentrace kluzných látek, kde byl pro parametr P_3 zjištěn významný rozdíl. Vyšší hodnoty se v tomto případě zjistily u stearylfulmarátu sodného.

Hodnoty A_3 u Starch 1500[®] a jeho směsí s kluznými látkami klesají s rostoucí lisovací silou. Případné zvýšení není v porovnání s ostatními hodnotami významné. Při lisovací síle 13 kN má nejvyšší hodnotu A_3 samotný Starch 1500[®] (6,350 MPa), stejně tak jako při 17 kN se stejnou hodnotou A_3 . Přidání kluzné látky pak hodnoty snižuje. Při lisovací síle 15 kN má nejvyšší parametr elasticity směs Starch 1500[®] + 0,5% StFuNa 2,5' (6,309 MPa). U této síly tak dochází s přidáním kluzné látky ke zvýšení hodnot. Vyšších hodnot A_3 dosahuje 0,5% koncentrace kluzných látek. Rozdíly ale nejsou příliš velké a často jsou nevýznamné. Stearylfulmarát sodný má vyšší parametr plastické odpovědi při obou koncentracích než stearan hořečnatý. Rozdíl se ale projevuje především v koncentraci 1 %. Plasticita P_3 se pohybuje mezi 372,573 – 429,132 MPa's. Závislosti vlivu typu a koncentrace kluzné látky jsou zde stejné jako u parametru A_3 . Výrazněji se zde ale projevuje vliv doby míchání směsí se stearem hořečnatým. U lisovací síly 13 a 17 kN se vyšší hodnoty parametru P_3 zjistily pro dobu míchání 2,5'.

Stejně jako v první i druhé fázi testu stresové relaxace dosahuje Lycatab[®] C vyšších hodnot plastické odpovědi ve srovnání se Starch 1500[®]. Škrob je viskoelastický materiál, čemuž odpovídají vysoké hodnoty plasticity, zejména pak P_3 .⁵ Viskoelastické vlastnosti obou plniv mohou být rozdílné např. díky velikosti částic, struktuře nebo obsahu vlhkosti. Lycatab[®] C má větší částice a vyšší obsah vlhkosti než Starch 1500[®], díky tomu vykazuje vyšší plasticitu.^{11,12}

8.4 Hodnocení radiální pevnosti

Radiální pevnost [MPa] byla vypočítána z výšky [mm], průměru tablety [mm] a drtící síly [N]. Hodnoty jsou uvedeny v grafech č. 1, 2 a 3.

Při vzájemném porovnání Starch 1500[®], Lycatabu[®] C a jejich směsí s kluznými látkami dosahoval nejvyšší radiální pevnosti samotný Lycatab[®] C při všech třech lisovacích silách. Všechny směsi Lycatabu[®] C s kluznými látkami vykazovaly vyšší hodnoty radiální pevnosti než odpovídající směsi Starch 1500[®]. V případě lisovací síly 13 kN ale nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi směsmi se stearem hořečnatým.

V obou případech vedlo přidání kluzných látek ke snížení radiální pevnosti tablet.^{4,21} Výrazněji se tento pokles projevil u Lycatabu[®] C, kde jsou rozdíly mezi samotným škrobem a směsmi s kluznými látkami velmi vysoké. Nejvyšší hodnoty 2,27 MPa dosáhl Lycatab[®] C při lisovací síle 15 kN. Také všechny směsi s kluznými látkami dosáhly nejvyšší hodnoty radiální pevnosti při lisovací síle 15 kN. Následné snížení pevnosti u lisovací síly 17 kN by mohlo být způsobeno elasticitou plniva (při vyšší lisovací síle se více projeví), kdy při relaxaci a uvolnění elastické energie může dojít k porušení vazeb mezi částicemi a snížení pevnosti tablet.⁴⁷

Nejnižší hodnoty radiální pevnosti při lisovací síle 15 kN měly tablety s 1% MgSt 5' (0,62 MPa) a s 1% StFuNa 2,5' (0,61 MPa). U tablet s 0,5% koncentrací se zjistily vyšší hodnoty radiální pevnosti než u tablet s 1% koncentrací a to u obou kluzných látek. Při porovnání kluzných látek navzájem dosahovaly při všech třech lisovacích silách vyšší radiální pevnosti směsi, které obsahovaly stearan hořčnatý. U Lycatabu[®] C se také projevuje vliv doby míchání směsi se stearem hořčnatým na pevnost tablet. Delší doba míchání má za následek snížení radiální pevnost. Hodnoty pevnosti pro dobu míchání 5' jsou podobné jako u směsi s 1% StFuNa.

Při porovnání tablet Starch 1500[®] a jeho směsí s kluznými látkami měly obecně tablety ze Starch 1500[®] bez přidání kluzných látek nejvyšší radiální pevnost. Při lisovací síle 15 kN radiální pevnost dosahovala nejvyšší hodnoty 1,25 MPa, při lisovací síle 13 kN byla hodnota radiální pevnosti 0,85 MPa a při 17 kN 0,97 MPa. Snížení pevnosti u vyšší lisovací síly má nejspíše stejné důvody jako u Lycatabu[®] C. Také u Starch 1500[®] se vyšší hodnoty pevnosti zjistily u koncentrace 0,5 % kluzné látky a směsi obsahující stearan hořčnatý vykazují vyšší pevnost než směsi se stearyl fumarátem sodným. Busignies a spol. došli ve své práci k opačnému závěru, že použití stearanu hořčnatého snižuje pevnost tablet více než použití stearyl fumarátu sodného.⁴⁸ Vliv doby míchání směsi se stearem hořčnatým se více projevil u lisovací síly 13 a 15 kN, kde hodnoty s delší dobou míchání klesly a jsou podobné jako u směsi s 1 % stearyl fumarátu sodného. U síly 17 kN došlo k mírnému zvýšení u 5', ale rozdíl není statisticky významný.

9. ZÁVĚR

Výsledky práce lze shrnout do těchto bodů:

1. V první fázi lisovacího procesu měl Lycatab[®] C a jeho směsi s kluznými látkami vyšší elastickou odpověď než Starch 1500[®] a jeho směsi. Nejvyšších hodnot A_1 bylo dosahováno při lisovací síle 13 kN. Parametr A_1 se snižoval po přidání kluzné látky, ale také s rostoucí lisovací silou. Při porovnání různých koncentrací stejné kluzné látky nebo různých kluzných látek nebyly pozorovány významné rozdíly. Plasticita se s přidáním kluzné látky snižovala.
2. V druhé fázi lisovacího procesu měl Lycatab[®] C a jeho směsi s kluznými látkami také vyšší elastickou odpověď než Starch 1500[®] a jeho směsi, nicméně rozdíl, oproti první fázi, byl minimální. U obou škrobů hodnoty A_2 s rostoucí lisovací silou klesaly a hodnota A_2 byla vyšší u škrobů s 0,5% koncentrací kluzné látky v porovnání s 1% koncentrací kluzné látky. U Lycatabu[®] C a jeho směsi byly vyšší hodnoty A_2 u 0,5% koncentrace stearanu hořečnatého (u 1% koncentrací nebyl významný rozdíl), zatímco u Starch 1500[®] a jeho směsi dosáhl vyšších hodnot A_2 stearylfulmarát sodný. Parametr plasticity nabýval v porovnání s první fází vyšších hodnot.
3. Stejně jako v první i druhé fázi dosahoval Lycatab[®] C a jeho směsi vyšších hodnot plastické odpovědi ve srovnání se Starch 1500[®]. Při lisovací síle 13 kN u Lycatabu[®] C po přidání kluzných látek nebyly v hodnotách A_3 významné rozdíly v porovnání se samotným škrobem, ale u Starch 1500[®] se po přidání kluzných látek hodnota A_3 snižovala. Také při lisovací síle 17 kN se hodnoty plastické odpovědi snížily v porovnání se samotným škrobem. Naopak ke zvýšení hodnot A_3 došlo při lisovací síle 15 kN. Vyšších hodnot dosahovala 0,5% koncentrace kluzných látek a při porovnání kluzných látek navzájem měl vyšší hodnoty A_3 stearylfulmarát sodný.

4. S přidáním kluzných látek se hodnoty radiální pevnosti snížily u obou použitých plniv. Nejvyšších hodnot radiální pevnosti dosahoval samotný Lycatab® C. Je výrazněji ovlivněn přidáním kluzné látky. Většina směsí dosahovala nejvyšší radiální pevnosti při lisovací síle 15 kN. Při všech třech lisovacích silách dosahovaly vyšší radiální pevnost tablety s obsahem 0,5% koncentrace kluzné látky. Při vzájemném porovnání dvou kluzných látek byla naměřena vyšší radiální pevnost u směsí obsahující stearan hořečnatý. Prodloužená doba míchání snížila u obou škrobů radiální pevnost tablet.

10. POUŽITÁ LITERATURA

1. *Český lékopis 2009 – Doplněk 2013*. Praha: Grada Publishing, 2013. ISBN 978-80-247-2994-7. *Tablettaa str. 898-900, Amylum pregelificatum str. 1089, Pevnost tablet str. 351*
2. MUŽÍKOVÁ, J.: *Tablety - Tablettaa*. Hradec Králové: FAF UK, 2016. Prezentace
3. KOMÁREK, P.; RABIŠKOVÁ, M.: *Technologie léků: galenika*. 3. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-423-7. *Plniva str. 135, Kluzné a antiadhezivní látky str. 137-138, Suchá a vlhká granulace str. 214, Lisování a jeho průběh str. 229-230*
4. ROWE, R. C.; SHESKEY P. J.; COOK, W. G.; FENTON, M. E.: *Handbook of pharmaceutical excipients: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Walter G. Cook, Marian E. Fenton*, 7th ed. London: Pharmaceutical Press, 2012. ISBN 978-0-85711-027-5. *Starch str. 784-789, Starch pregelatinized str. 794-797, Magnesium Stearate str. 457-460, Sodium Stearyl Fumarate str. 763-765, Colloidal Silicon Dioxide str. 198-201, Talc str. 837-840, Calcium Stearate str. 110-113, Stearic Acid str. 800-803, Sodium Lauryl Sulfate str. 744-747*
5. ALDERBORN, G.; NYSTRÖM C.: *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York: Marcel Dekker, 1996. *Drugs and the pharmaceutical sciences*, v. 71. ISBN 0-8247-9376-5. *Starch and starch derivates str. 440-447, Materials for direct compaction str. 419-428*
6. BOS, C. E., et al.: Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. World Sci.*, 1987, 9.5: 274-282. ISSN 0928-1231.

7. Colorcon: Starch 1500[®], Starch 1500[®] Product Brochure, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 25. 12. 2016]. Dostupné z:
http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/COLORCON_Starch_1500_Brochure_2008.01.15_Webiste.pdf
8. ROJAS, J.; URIBE, Y.; ZULUAGA, A.: Powder and compaction characteristics of pregelatinized starches. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 67.6: 513-517. ISSN 0031-7144.
9. RAHMAN, B. M., et al.: Effect of starch 1500 as a binder and disintegrant in lamivudine tablets prepared by high shear wet granulation. *Pak. J. Pharm. Sci*, 2008, 21.4: 455-459. ISSN 1011-601X.
10. AHJEL, S. W.; LUPULIASA, D.: Directly compressible adjuvants—a pharmaceutical approach. *Farmacia*, 2008, 56.6: 591-599. ISSN 0014-8237.
11. Colorcon: Starch 1500[®], Technical Bulletin: Starch 1500[®], Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 25. 12. 2016]. Dostupné z:
http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/Starch%201500/Tech%20Bulletin_Starch1500_properties.pdf
12. Roquette-Pharma: Lycatab[®] C, Technical brochures, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 7. 12. 2016]. Dostupné z:
http://www.roquette-pharma.com/media/flipbook/Lycatab_C-Lycatab_C-LM/index.html
13. MURIKIPUDI, V.; GUPTA, P.; SIHORKAR, V.: Efficient throughput method for hygroscopicity classification of active and inactive pharmaceutical ingredients by water vapor sorption analysis. *Pharm. Dev. Technol.*, 2013, 18.2: 348-358. ISSN 1083-7450.

14. Cargill: C☆PharmGel™ starches, Firm. Lit. [online] 2017, [cit. 7. 3. 2017].
Dostupné z: <https://www.cargill.com/pharmaceutical/pharma-products/starches>
15. VONGSURAKRAI, V.; VARAVINIT, S.: Product of Spray Dried Rice Starch (Era-Tab®) and its Utilization in Pharmaceutical Industry. *Adv. Mater. Res.*, Trans Tech Publications, 2010, 672-674.
16. Colorcon: StarCap 1500®, StarCap 1500® Product Brochure, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 7. 3. 2017]. Dostupné z:
http://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/StarCap%201500/8470%20-%20StarCap%20Brochure_v11_WEB.pdf
17. Meggle Pharma: StarLac, Firm. Lit. [online] 2017, [cit. 7. 3. 2017]. Dostupné z:
<https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/14-starlac.html>
18. Ingredion: UNI-PURE® F, Firm. Lit. [online] 2017, [cit. 7. 3. 2017]. Dostupné z:
<http://emea.ingredion.com/content/dam/ingredion/pdf-downloads/emea/UNI-PURE%20FL-final.pdf>
19. SEPPIC: SEPISTAB™ ST 200, Firm. Lit. [online] 2017, [cit. 9. 3. 2017].
Dostupné z: <https://www.seppic.com/sepistab-st-200-pharma>
20. Carter, C. J., Carter Pharmaceutical Consulting, Inc.: The role of lubricant in solid oral dosage manufacturing, Firm. Lit. [online] 2016, [cit. 12. 12. 2016].
Dostupné z: <http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/articles/role-of-lubricants-in-solid-oral-dosage-manufacturing.html>
21. ONDREJČEK, P.; ŘEHULA, M.; SVAČINOVÁ, P.; STONIŠ, J.; RABIŠKOVÁ M.: Vliv nové kluzné látky Syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chem. Listy* 2014, vol. 108, 687-693. ISSN 0009-2770.

22. WANG, J.; WEN, H.; DESAI, D.: Lubrication in tablet formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, 75.1: 1-15. ISSN 0939-6411.
23. LAKIO, S., et al.: Challenges in Detecting Magnesium Stearate Distribution in Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14.1: 435. ISSN 1530-9932.
24. REES, J. E.; RUE, P. J.: Time-dependent deformation of some direct compression excipients. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1978, 30.1: 601-607. ISSN 0022-3573.
25. LI, J.; WU, Y.: Lubricants in pharmaceutical solid dosage forms. *Lubricants*, 2014, 2.1: 21-43. ISSN 2075-4442.
26. PharmTech: Syloid®FP silica excipients, Firm. Lit. [online] 2017, [cit. 7. 3. 2017]. Dostupné z: <http://www.pharmtech.com/syloid%C2%AEfp-silica-excipients-%C2%97-more-just-silica>
27. DESAI, D. S., et al.: Physical interactions of magnesium stearate with starch-derived disintegrants and their effects on capsule and tablet dissolution. *Int. J. Pharm.*, 1993, 91.2-3: 217-226. ISSN 0378-5173.
28. JONAT, S., et al.: Influence of compacted hydrophobic and hydrophilic colloidal silicon dioxide on tableting properties of pharmaceutical excipients. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2005, 31.7: 687-696. ISSN 1520-5762.
29. MITREVEJ, A.; SINCHAIPANID, N.; FAROONGSARNG, D.: Spray-dried rice starch: comparative evaluation of direct compression fillers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1996, 22.7: 587-594. ISSN 1520-5762.
30. RAHMOUNI, M., et al.: Influence of physical parameters and lubricants on the compaction properties of granulated and non-granulated cross-linked high amylose starch. *Chem. Pharm. Bull*, 2002, 50.9: 1155-1162. ISSN 1347-5223.

31. ALMAYA, A.; ABURUB, A.: Effect of Particle Size on Compaction of Materials with Different Deformation Mechanisms with and without Lubricants. *AAPS PharmSciTech*, 2008, 9.2. ISSN 1530-9932.
32. SWARBRICK, J.: *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare, 2007. ISBN 978-0-8493-9399-0. *Tablet manufacture str. 3653-3654, Tablet manufacture by direct compression str. 3673, Hardness testing str. 3709*
33. ADÁMEK, R.; ŘEHULA, M.; RYSL, T.: Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet a léčiv., *Chem. listy*, 2011, vol. 105, s. 691–696. ISSN 0009-2770.
34. GOHEL, M. C.; JOGANI, Pranav D.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2005, 8.1: 76-93. ISSN 1482-1826.
35. MARWAHA, M.; SANDHU, D.; MARWAHA, R. K.: Coprocessing of excipients: a review on excipient development for improved tableting performance. *Int. J. Appl. Pharm.*, 2010, 2.3: 41-7. ISSN 0975–7058.
36. SVAČINOVÁ, P.; ŘEHULA, M.; ONREJČEK, P.; RABIŠKOVÁ M.: Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy*, 2014, vol. 108, 624-629. ISSN 0009-2770.
37. EBBA, F.; et al.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2001, 52.2, 211-220. ISSN 0939-6411.
38. JAMES, L. K.: Adsorbed layer of protein II. Film hysteresis and stress relaxation. *J. Colloid Interface Sci.*, 1968, 28.2: 260-265. ISSN 1095-7103.
39. KAUR, L. et al.: Some properties of potatoes and their starches I. Cooking, textural and rheological properties of potatoes. *Food chem.*, 2002, 79.2: 177-181. ISSN 0308-8146.

40. REHULA, M.; ADAMEK, R.; SPACEK, V.: Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets. *Powder Technol.*, 2012, 217: 510-515. ISSN 0032-5910.
41. FELL, J. T.; NEWTON, J. M.: Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1970, 59.5: 688-691. ISSN 0928-0987.
42. ŘEHULA, M.: *Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*. Praha: Karolinum, 2009. ISBN 978-80-246-1706-0. str. 28
43. VAN VEENA, B. et al.: Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *Int. J. Pharm.*, 2000, 203: 71-79. ISSN 0378-5173.
44. LUM, S. K.; DUNCAN-HEWITT, W. C.: Powder densification. 1. Particle-particle basis for incorporation of viscoelastic material properties. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1999, 88.2: 261-276. ISSN 0928-0987.
45. ZUURMAN, K.; VAN DER VOORT MAARSCHALK, K.; BOLHUIS, G. K.: Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *Int. J. Pharm.*, 1999, 179.1: 107-115. ISSN 0378-5173.
46. GALLEY, O. et al.: New models to explain the compaction and relaxation behaviour of some pharmaceutical excipients submitted to low strain. *J. Mater. Sci.*, 2000, 35.8: 2037-2046. ISSN 1573-4803.
47. BUSIGNIES, V. et al.: Role of the elasticity of pharmaceutical materials on the interfacial mechanical strength of bilayer tablets. *Int. J. Pharm.*, 2013, 457.1: 260-267. ISSN 0378-5173.

48. SHAH, N. H. et al.: Evaluation of two new tablet lubricants-sodium stearyl fumarate and glyceryl behenate. Measurement of physical parameters (compaction, ejection and residual forces) in the tableting process and the effect on the dissolution rate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1986, 12.8-9: 1329-1346.