

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

# **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**2011**

**Irena Eimerová**

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

**Katedra farmaceutické technologie**

## **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Studium lisovatelnosti a vlastností tablet z nového  
směsného suchého pojiva na bázi škrobu

Hradec Králové 2011

Irena Eimerová

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

„Ráda bych tímto poděkovala paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D. za vedení, pomoc a ochotu při vypracování mé diplomové práce.“

V Hradci Králové dne 8.5.2011

Irena Eimerová

# OBSAH

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. ABSTRAKT, ABSTRACT .....</b>                                  | <b>4</b>  |
| <b>2. ZADÁNÍ PRÁCE.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>3. ÚVOD.....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>4. TEORETICKÁ ČÁST .....</b>                                     | <b>8</b>  |
| <b>4.1. LÉKOVÁ FORMA TABLETY .....</b>                              | <b>8</b>  |
| <b>4.2. VÝROBA TABLET .....</b>                                     | <b>13</b> |
| <b>4.3. PŘÍMÉ LISOVÁNÍ – VÝHODY, NEVÝHODY .....</b>                 | <b>16</b> |
| 4.3.1. SUCHÁ POJIVA .....   | 17        |
| 4.3.1.1. Škroby .....   | 19        |
| 4.3.1.1.1. Starch 1500 <sup>®</sup> .....                           | 21        |
| 4.3.1.2. Směsná suchá pojiva .....                                  | 22        |
| 4.3.1.2.1. StarCap 1500 <sup>®</sup> .....                          | 27        |
| 4.3.2. MAZADLA .....  | 27        |
| 4.3.2.1. Stearan hořečnatý .....                                    | 29        |
| <b>4.4. ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU .....</b>          | <b>33</b> |
| <b>5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>                                 | <b>36</b> |
| <b>5.1 Použité suroviny .....</b>                                   | <b>36</b> |
| <b>5.2 Použité přístroje a zařízení .....</b>                       | <b>37</b> |
| <b>5.3 Postup práce .....</b>                                       | <b>38</b> |
| 5.3.1 Příprava tabletovin .....                                     | 38        |
| 5.3.2 Příprava tablet a energetický záznam lisovacího procesu ..... | 39        |
| 5.3.3 Výpočet hodnot pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR.....       | 41        |
| 5.3.4 Stanovení doby rozpadu tablet .....                           | 42        |
| <b>6. TABULKY A GRAFY.....</b>                                      | <b>43</b> |
| <b>6.1 TABULKY.....</b>   | <b>44</b> |
| 6.1.1 ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU .....                | 44        |
| 6.1.2 PEVNOST TABLET V TAHU.....                                    | 50        |
| 6.1.4 HODNOTY LSR.....  | 65        |
| 6.1.3 DOBA ROZPADU TABLET .....                                     | 66        |
| <b>6.2 GRAFY .....</b>  | <b>71</b> |
| <b>7. DISKUZE .....</b>   | <b>73</b> |
| <b>8. ZÁVĚR .....</b>   | <b>76</b> |
| <b>9. LITERATURA.....</b>   | <b>77</b> |

## 1. ABSTRAKT

Práce se zabývá studiem energetických poměrů při lisování a vlastností tablet ze směsné pomocné látky na bázi škrobu s názvem StarCap 1500<sup>®</sup>. Látka je v práci srovnávána s látkou Starch 1500<sup>®</sup>. Dále jsou studovány směsi StarCap 1500<sup>®</sup> s granulovanou přímo lisovatelnou laktosou s názvem Pharmatosa DCL<sup>®</sup> 15. Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím stroji T1-FRO 50 Th.A1K Zwick/Roell, energetické hodnocení se provádělo ze záznamu „síla-dráha“. Testovanými vlastnostmi tablet byla pevnost v tahu a doba rozpadu, sledované v závislosti na lisovací síle a také 0,4% přídavku stearanu hořečnatého. Z výsledků vyplynula lepší lisovatelnost látky StarCap 1500<sup>®</sup> oproti Starch 1500<sup>®</sup>, nižší elastická složka energie, tablety byly pevnější, rychleji se rozpadaly, ale látka vykazovala vyšší citlivost na přídavek mazadla než Starch 1500<sup>®</sup>. S rostoucím podílem StarCap 1500<sup>®</sup> ve směsích s látkou Pharmatosa DCL<sup>®</sup> 15 stoupala pevnost tablet, doba rozpadu i citlivost na přídavek mazadla. Z energetického hlediska klesala energie na tření, stoupala energie akumulovaná tabletou při lisování a elastická složka energie.

## ABSTRACT

This work deals with the study of energetic relations during compression and the properties of tablets made from a starch-based co-processed excipient StarCap 1500<sup>®</sup>. In the study the excipient is compared with another excipient, Starch 1500<sup>®</sup>. The study also includes the mixtures of StarCap 1500<sup>®</sup> and the granulated directly compressible lactose Pharmatose DCL<sup>®</sup> 15. The tablets were compressed on material testing machine T1-FRO 50 Th.A1K Zwick/Roell, energetic profiles were obtained from force-displacement measurements. The tested properties of tablets were tensile strength and disintegration time, tested in dependence on compression force and the addition of 0,4% magnesium stearate.

The results show better compressibility of StarCap 1500<sup>®</sup> in comparison with Starch 1500<sup>®</sup> and lower elastic component of energy. The tablets were stronger, they disintegrated faster, but StarCap 1500<sup>®</sup> showed more sensitivity to the addition of lubricant than Starch 1500<sup>®</sup>. The tensile strength of tablets, disintegration time and the lubricant sensitivity increased with increasing ratio of StarCap 1500<sup>®</sup> in the mixtures with Pharmatose DCL<sup>®</sup> 15. From the energetic view the energy needed to overcome friction decreased, the energy accumulated by the tablet during compression and the elastic component of energy increased.

## 2. ZADÁNÍ PRÁCE

Cílem této práce bylo studium energetického profilu lisování, pevnosti a doby rozpadu tablet vyrobených z látky StarCap 1500<sup>®</sup>. Dále to bylo porovnání s látkou Starch 1500<sup>®</sup>. Byly studovány i směsi StarCap 1500<sup>®</sup> s přímo lisovatelnou laktosou Pharmatosou DCL<sup>®</sup> 15 v poměrech 1:3, 1:1 a 3:1. Vlastnosti tablet se sledovaly v závislosti na lisovací síle a 0,4% přídatku mazadla stearanu hořečnatého.

### 3. ÚVOD

Škroby jsou důležité pomocné látky ve výrobě tablet. Jsou používány jako rozvolňovadla, plniva a pojiva ve formě škrobové pasty, která je používána v procesu vlhké granulace. Přírodní škroby mají dobré lisovací vlastnosti, ale z důvodu špatné sypnosti a vysoké citlivosti na přídavek mazadla nejsou vhodné jako suchá pojiva pro přímé lisování.<sup>1</sup>

Ve snaze zlepšit tabletovací vlastnosti škrobů byly připraveny různé modifikované škroby, např. cestou předbobtnání nebo granulace. Přes všechny modifikace škrobů si nejširší uplatnění v přímém lisování udržuje přímo lisovatelný škrob Starch 1500<sup>®</sup>, což je předbobtnalý kukuřičný škrob, skládající se z intaktních škrobových zrn a prasklých škrobových zrn, která jsou částečně hydrolyzována a aglomerována. Diluční potenciál látky je také malý, proto není v přímém lisování používána jako plnivo-pojivo, ale jako plnivo-rozvolňovadlo.<sup>2</sup> Starch 1500<sup>®</sup> je lehce lisovatelný, ale pevnost jeho výlisků je nízká. Starch 1500<sup>®</sup> má sám o sobě lubrikační vlastnosti, ale v případě přídavku mazadla dochází opět k velkému snížení pevnosti výlisků z důvodu mechanismu lisování plastickou deformací.<sup>3</sup>

Novým produktem firmy Colorcon je látka StarCap 1500<sup>®</sup>, což je směsný produkt kukuřičného škrobu a pregelatinizovaného škrobu. Jedná se o volně sypnou látku, kterou lze použít jako plnivo při výrobě tobolek a tablet.

Studium vlastností této látky z hlediska lisování a vlastností tablet, konkrétně jejich pevnosti a doby rozpadu, se stalo předmětem této práce.



## 4. TEORETICKÁ ČÁST

### 4.1. LÉKOVÁ FORMA TABLETY<sup>4,5</sup>

#### Definice<sup>4,5</sup>

Tablety jsou tuhé, pevné, tvarově určité výlisky z práškovitých nebo granulovaných léčivých a pomocných látek (tabletoviny).<sup>4</sup> Jsou určeny k perorálnímu podání. Některé tablety se polykají celé, některé po rozžvýkání, některé se před podáním rozpouštějí nebo dispergují ve vodě a některé se ponechají v ústech, kde se z nich uvolňuje léčivá látka.<sup>5</sup>

Tablety můžeme rozlišit podle:

- tvaru – tablety mohou být válcovité, ploché, čočkovité, méně často tvaru čtverce, trojúhelníku nebo kosočtverce
- místa uvolnění léčiva v gastrointestinálním traktu – rozeznáváme tablety s liberací v dutině ústní, v žaludku a v tenkém střevě
- toho, zda se jedná o již konečnou podobu léčivého přípravku, nebo jde o tzv. předlék, což znamená, že je nutné toto před aplikací rozpustit nebo dispergovat ve vodě a teprve následně vzniklý roztok či disperze jsou skutečnou aplikační formou léčiva, které je v tabletách obsaženo<sup>4</sup>
- způsobu uvolňování – současné technologické postupy umožňují upravit tablety tak, aby byly splněny speciální požadavky na způsob uvolnění léčiva, jedná se o tablety s prodlouženým uvolňováním

Český lékopis 2009 rozlišuje několik druhů tablet pro perorální podání:<sup>5</sup>

- neobalené tablety
- obalené tablety
- šumivé tablety
- tablety pro přípravu roztoku

- dispergovatelné tablety
  - perorální tablety dispergovatelné v ústech
  - enterosolventní tablety
  - tablety s řízeným uvolňováním
  - tablety pro použití v ústech
  - perorální lyofilizáty
- **Neobalené tablety (Tabulettae non obductae)** jsou jednovrstevné tablety vzniklé prostým lisováním a vícevrstevné tablety skládající se ze soustředných nebo souběžných vrstev získaných postupným lisováním částic různého složení. Použité pomocné látky nejsou výslovně určeny k řízení uvolňování léčivé látky v trávicích tekutinách. Neobalené tablety odpovídají obecné definici tablet. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrná buď poměrně stejnoměrná struktura (jednovrstevné tablety), nebo vrstevnatá struktura (vícevrstevné tablety), ale nejsou patrné žádné známky obalování.
- **Obalené tablety (Tabulettae obductae)** jsou tablety tvořené jádrem pokrytými jednou nebo více vrstvami směsí různých látek, jako jsou přírodní nebo syntetické pryskyřice, gumy, želatina, neaktivní a nerozpustná plniva, cukry, změkčovač, polyoly, vosky, oprávněnou autoritou schválená barviva, někdy chuťové a aromatické přísady a léčivé látky. Látky určené k obalování jsou obvykle nanášeny ve formě roztoků nebo suspenzí za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla. Je-li obalovou vrstvou velmi tenká vrstva polymeru, jedná se o filmem potažené tablety. Obalené tablety mají hladký povrch, který je často zbarven a může být leštěný. Na lomu pozorovaném pod lupou je patrné jádro obklopené jednou nebo více souvislými vrstvami rozdílné struktury.
- **Šumivé tablety (Tabulettae effervescentes)** jsou neobalené tablety, zpravidla obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které za přítomnosti

vody prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého. Jsou určeny k rozpuštění nebo dispergaci ve vodě před podáním.

- **Tablety pro přípravu roztoku (Tabulettae pro solutione)** jsou neobalené nebo filmem potažené tablety, které jsou určeny k rozpuštění ve vodě před podáním. Vzniklý roztok může slabě opalizovat v závislosti na vlastnostech pomocných látek použitých při výrobě tablet.
- **Dispergovatelné tablety (Tabulettae pro dispersione)** jsou neobalené nebo filmem potažené tablety určené před podáním k dispergaci ve vodě za vzniku homogenní disperze.
- **Perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tabulettae perorales pro dispersione)** jsou neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím.
- **Tablety s řízeným uvolňováním (Tabulitae cum liberatione modificata)** jsou obalené nebo neobalené tablety připravené pomocí vybraných pomocných látek nebo vybraných postupů, nebo v kombinaci obou tak, aby se dosáhlo vhodné rychlosti, místa nebo času uvolňování léčivé látky (léčivých látek). Tablety s řízeným uvolňováním zahrnují tablety s prodlouženým uvolňováním, tablety se zpožděným uvolňováním a tablety s pulzním uvolňováním.
- **Enterosolventní tablety (Tabulettae enterosolventes)** jsou tablety se zpožděným uvolňováním, odolné vůči žaludeční tekutině a uvolňující léčivou látku (léčivé látky) ve střevní tekutině. Obvykle se připravují z granulí nebo částic již potažených enterosolventním obalem, nebo v určitých případech potahem tablet enterosolventním obalem (enterosolventně obalené tablety). Tablety s enterosolventním obalem odpovídají definici obalených tablet.

- **Orální tablety (Tabletiae orales)** jsou obvykle neobalené tablety. Jejich složení napomáhá k pomalému uvolňování a místnímu účinku léčivé látky (léčivých látek) nebo k uvolňování a vstřebávání léčivé látky (léčivých látek) v definované části úst. Vyhovují požadavkům článku Oromucosalia.
- **Perorální lyofilizáty (Lyophilisata peroralia)** jsou pevné přípravky určené buď pro podání do úst, nebo k dispergování (nebo rozpuštění) ve vodě před podáním.<sup>4</sup>

### **Vlastnosti, význam**<sup>4,5</sup>

Tablety musí jako každá léková forma splňovat požadovaná jakostní kritéria. Mechanická odolnost pomáhá tabletám snést namáhání při balení a transportu. Pórovitost tablety umožňuje vniknutí trávicích tekutin do výlisku. Při poměrně vysoké mechanické pevnosti tak zabezpečuje ve styku s trávicími šťávami rychlý rozpad nebo rozpuštění výlisku a uvolnění léčiva.<sup>3</sup> Tablety musí splňovat požadavky Českého lékopisu 2009, takže se tablety testují například na rozpadavost, pevnost, disoluci, hmotnostní stejnoměrnost nebo obsahovou stejnoměrnost.<sup>5</sup>

Tablety jsou velmi často používanou formou léků. Svému rozšíření vděčí za tyto vlastnosti:

- dokonale je zvládnuta jejich mechanizovaná a automatizovaná technologie, do formy tablet lze transformovat prakticky všechny pevné léčivé látky
- přesností dávkování předčí jiné lékové formy
- pacienti je rádi přijímají, aplikační komfort je vysoký a nevyžaduje školený personál
- obsahují minimum vlhkosti, jsou proto dlouhodobě stálé
- je vyřešené jejich účelné balení usnadňující skladování a transport

- biologická dostupnost léčiva z tablet je velmi dobrá
- tuto lékovou formu lze využít ve výrobě léků s řízeným uvolňováním léčiva, které jsou v souladu s rostoucími nároky na bezpečnost a účinnost farmakoterapie<sup>4</sup>

## 4.2. VÝROBA TABLET<sup>2, 4, 6</sup>

Všechny tablety jsou vyrobené lisováním pevných částic mezi dvěma trny v matrici tabletovacího lisu. Aby mohla být léčivá látka integrována do tablety s odpovídající kvalitou, musí být splněny 3 základní podmínky:

- 1) Tabletovina musí téct do prostoru matrice tabletového lisu dostatečně rychle a reprodukovatelným způsobem. Jinak budou následovat nepříjemné odchylky ve hmotnosti tablet a obsahu léčivé látky.
- 2) Částice v tabletovině podléhající lisovací síle musí být soudržné a soudržnost musí zůstat i nadále poté, co síla přestane působit.
- 3) Poté, co je lisování kompletní, musí být umožněno tabletu z lisu vyjmout bez poškození jak tablety, tak lisu.

Velmi málo léčivých látek poskytuje všechny tyto 3 základní vlastnosti a některé neposkytují ani jednu z nich.<sup>6</sup>

### Metody výroby tablet<sup>2, 4, 6</sup>

Existují 3 postupy ve výrobě tablet. Výroba přes vlhkou nebo suchou granulaci (známou také jako předlisování), používanou za určitých okolností a vlastní způsob výroby formou přímého lisování.<sup>6</sup>

Výroba tablet začíná přípravou tabletoviny. Uskutečňuje se buď smísením léčivých a pomocných látek v předepsaném poměru, nebo smísením granulátu s extragranulárními pomocnými látkami, tj. rozvolňovaly a kluznými látkami. Zpracovává-li se směs účinných a pomocných látek bez předcházející granulace, jde o přímé lisování.

Je to postup velmi ekonomický a produktivní, protože odpadá pracná výroba granulátů. Rozhodující operací je formování tablet v tabletovacích lisech. Vlastním nástrojem lisování jsou matrice a trny.<sup>4</sup>

➤ ***Přímé lisování***

Přímé lisování je tabletování lisovací směsi, bez předchozí granulace. Lisovací směs obsahuje účinné látky ve směsi s jednou nebo více pomocnými látkami. Pomocné látky zahrnují suchá pojiva (ve funkci pojiva i plniva), mazadla, kluzné látky a eventuelně látky ovlivňující uvolňování (rozvolňovadla nebo látky prodlužující uvolňování). Takové přímo lisovatelné lisovací směsi musí proudit rovnoměrně do matrice a tvořit masivní tabletu. Přímé lisování je nejjednodušší proces, ale vyžaduje, aby hlavní složky lisovací směsi měly odpovídající hustotu, sypanost a lisovací vlastnosti. Většina přímo lisovatelných pomocných látek vykazuje vynikající sypanost a lisovatelnost. Nízká rozpustnost léčivých látek může být omezením, protože přímé lisování neuskutečňuje jejich hydrofilizaci poskytnutou vlhkou granulací, kde zpracování s rozpuštěným polymerem činí částice léčivých látek více hydrofilní a smáčivé.

Všechna výše uvedená omezení se zhoršují při vyšším obsahu léčivých látek, ale příliš nízké množství léčiva může také zamezit přímému lisování díky jeho segregaci nebo problémům s obsahovou stejnoměrností. Nelze přímo lisovat velké množství léčiva s nepříznivou hustotou, sypaností, lisovatelností nebo rozpustností.

Odstraněním několika dílčích operací spojených s granulací se výrazně snižuje počet procesů výroby tablet. S rostoucím počtem operací totiž roste možnost problémů, navíc také požadavky na teplotu a vlhkost u vlhké granulace nemusí být přijatelné pro nestabilní účinné látky. Avšak jednodušší proces přímého lisování vede k vyšším nárokům na vstupní pomocné látky, tudíž jejich kvalita je rozhodující.<sup>2</sup>

➤ ***Suchá granulace***<sup>4</sup>

Suchá granulace je postup, při kterém se vytvoří přechodně větší shluky (agregáty) a ty se potom rozdrobněním (desagregací) rozdělí na granulátová zrna.

Přechodné agregáty jsou buď velké tablety (brikety – odtud i briketování jako alternativní název suché granulace), nebo jinak tvarované (např. válcovité) výlisky. Suchá granulace je zrnění bez použití rozpouštědla a tepla na sušení. Z toho vyplývají její přednosti. Je vhodná pro látky citlivé na vlhkost. Na druhé straně při potřebných vyšších lisovacích tlacích a vynaložené energii je málo vhodná pro léčiva, která se inaktivují teplem (např. enzymy). Výlisky se dobře rozpadají a rozpouštějí, lehce přijímají vodu, protože částice nespojují pojiva. Odpadá energeticky náročný proces sušení. Předpokladem suché granulace je dostatečná kohezivnost (plastická deformovatelnost) práškové směsi. Granulace za sucha, i když je provozně jednoduchá a výhodná, nepřináší tak dobré výsledky jako granulace za vlhka, a proto se uplatňuje hlavně u těch léčivých látek, které jsou nestálé a vlhkou granulaci nesnášejí (např. kyselina acetylsalicylová).

➤ ***Vlhká granulace*** <sup>4</sup>

V porovnání se suchou granulací je použitelnost vlhké granulace širší, univerzálnější, protože přidáním kapalné fáze do tuhé práškové směsi se podstatně zlepší její deformovatelnost a usnadní její aglomerace. Kapalnou fází mohou být tzv. vlhčiva (zpravidla voda a líh různé koncentrace) nebo roztoky polymerů, jako je škrobový hydrogel (5-15%), roztok želatiny (1-3%), povidonu (3-5%) a velmi často roztoky celulosových etherů (methylcelulosa a hydroxymethylcelulosa) v koncentraci 1-5%. Léčiva podávaná ve větších dávkách získají granulací potřebnou sypnost.

Za vlhka se dosáhne velmi pravidelné rozdělení všech částí tabletoviny, zejména léčivých látek používaných v malých dávkách, barevných léčiv a barviv. To má příznivý vliv na stejnoměrnost obsahu v každé připravené tabletě. I když vlhká granulace představuje určité riziko porušení stálosti látek citlivých na vlhkost a zvýšenou teplotu, je tento problém řešitelný použitím nevodných roztoků pojiv (např. lihových roztoků).

### 4.3. PŘÍMÉ LISOVÁNÍ – VÝHODY, NEVÝHODY<sup>6,7</sup>

#### **VÝHODY:**

- ✓ Nejnápadnějším rysem přímého lisování je jednoduchost a z toho vyplývající ekonomika.
- ✓ Je vyžadováno méně vybavení a méně kroků, z nichž každý by vyžadoval validaci.
- ✓ Jsou také potřeba nižší laboratorní náklady, kratší doba procesu a nižší spotřeba energie.
- ✓ Důležitou výhodou přímého lisování je to, že se jedná o suchý proces bez potřeby fáze sušení. Tudíž je zabráněno expozici vody a následnému zvyšování teploty, které je jinak nutné pro odstranění vlhkosti. Z toho vyplývá i snížení rizika poškození léčivé látky.
- ✓ Další výhodou přímého lisování je to, že se tablety rozpadají přímo na primární částice. Výsledné zvýšení povrchu dostupné pro disoluci vede k rychlejšímu uvolnění léčiva.<sup>5</sup>
- ✓ Většinou postačuje nižší množství mazadla než v případě vlhké granulace.

#### **NEVÝHODY:**

- ❖ Základní limitací použití této metody je, že je závislá na sypnosti a lisovatelnosti suchého pojiva.
- ❖ Vysokodávkové léčivé látky, u kterých obsah dostatečného množství plniva umožňuje přímé lisování, by vedly k nepříjemně velkým tabletám.
- ❖ U přímého lisování je důležité si uvědomit, že vlastnosti každé částice každé složky zůstávají v podstatě nezměněny. Zde je tudíž větší potřeba shody uvnitř šarže a mezi šaržemi než u vlhké granulace. Je zde také možnost dosáhnout segregace složek tabletoviny po homogenním smísení léčivé látky a látek pomocných. V produktu vlhké granulace jsou částice slepeny pojivem a tím je mnohem nižší riziko jejich oddělení, naopak suchý stav materiálu během mísení může vyvolat statický



náboj a vést k segregaci. To může vést k problémům, jakými jsou nesplnění požadavků na hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost. Protože segregace je nejdůležitější činností různě velkých částic mezi léčivými a pomocnými látkami, je žádoucí, aby velikost částic přímo lisovatelných plniv souhlasila s velikostí částic léčiva. Toto nemusí být vždy proveditelné.

- ❖ Tvůrce složení tabletoviny musí mít jistotu, že vybrané suché pojivo bude stále dostupné dostatečně dlouho po uvedení produktu na trh, jinak by bylo požadováno opětovné vytvoření tabletoviny se všemi doprovodnými prodlevami a výdaji. Z těchto důvodů je přímé lisování šířeji oblíbeno u výrobců generických léčiv. Během doby, kdy je léčivo kryto patentovou ochranou, je získán jeho ideální výrobní proces.<sup>6</sup>
- ❖ Přímě lisovatelné pomocné látky jsou speciální produkty vyráběné patentovaným sprejovým sušením, fluidním sušením, válcovým sušením nebo ko-krytalizací. Proto jsou také poměrně nákladnější oproti výchozím neupraveným surovinám.<sup>7</sup>

#### 4.3.1. SUCHÁ POJIVA<sup>2, 4, 7</sup>

Pojiva se přidávají do granulátů a tablet ke zvýšení pojivých vlastností jejich součástí. Primárním kritériem je kompatibilita pojiva s ostatními součástmi tabletoviny. Práškové směsi musí dodávat dostatečné kohezivní vlastnosti, nesmí však bránit rozpadu tablet, rozpouštění léčivé látky, jejímu uvolňování a absorpci.

Při přímém lisování se uplatňují suchá pojiva. Tyto pomocné látky jsou zároveň i plnivy.

Mezi suchá pojiva patří například:

##### ➤ CUKRY

##### ▪ Laktosa<sup>2, 4</sup>

Laktosa, disacharid galaktosy a glukosy, je vedlejší produkt v mlékárenském průmyslu, izolovaný z kravského mléka. Laktosa má dva stereoisomery,  $\alpha$  a  $\beta$ , liší se pouze v konfiguraci hydroxylové skupiny na hemiacetalovém uhlíku.

Je často používaným plnivem jako bezvodá, hydratovaná a aglomerovaná (sprejově sušená). Ve styku s mnoha léčivy je velmi stálá, tablety se dobře rozpadají a léčivo se rychle uvolňuje. Hrubý (více než 150  $\mu\text{m}$ ) krystalický  $\alpha$  - monohydrát laktosy má dobrou sypnost, ale postrádá lisovatelnost. Čím jemnější velikost zrn, tím lepší lisovatelnost, ale horší sypnost. Sprejově sušená laktosa je nejstarším a stále jedním z nejvíce používaných suchých pojiv. Sušení rozprašováním tvoří aglomerovaný produkt, který má lepší sypnost a je lépe lisovatelný než běžné lisovatelné laktosy. Přestože lisovatelnost sprejově sušené laktosy je mírně lepší než u krystalické laktosy, je stále na hranici a má poměrně nízký diluční potenciál. Laktosa má tvořit 40-50% tabletoviny. Na trhu je známa pod obchodními názvy např. **Super-Tab<sup>®</sup>** nebo **Pharmatosa<sup>®</sup>**.

- **Sacharosa<sup>4</sup>**

Sacharosa je  $\beta$ -D-fruktofuranosyl- $\alpha$ -D-glukopyranosid vyrobený rafinací řepného nebo třtinového cukru. Ve výrobě tablet se uplatňuje jako plnivo, pojivo a chuťové korigens. Tablety s obsahem těchto plniv jsou citlivé na vlhkost, nerozpadají se, ale rozpouštějí. Proto se přípravky se sacharosou uplatňují zejména ve žvýkacích a orálních tabletách. Na sacharose založená plniva a pojiva se vyrábějí pod ochrannými značkami např. **Sugartab<sup>®</sup>**, **DI-PAC<sup>®</sup>**, **NU-TAB<sup>®</sup>**.

- **ANORGANICKÉ LÁTKY**

- **Dihydrát hydrogenosforečnanu vápenatého<sup>2,4</sup>**

Dihydrát hydrogenosforečnanu vápenatého je dobře sypná látka. Používá se především ve směsích pro přímé lisování, účinná látka může tvořit 40 až 50% tabletoviny. Není hygroskopický, jeho sypnost a pojivové vlastnosti podporuje 0,5-0,75% stearanu hořečnatého. Tato pomocná látka je relativně levná a má vysokou fyzikální a chemickou stabilitu. Tento produkt je k dispozici pod názvy např. **Emcompress<sup>®</sup>** nebo **DiTab<sup>®</sup>**.

## ➤ PŘÍRODNÍ POLYMERY

### ▪ Mikrokrystalická celulóza<sup>2,7</sup>

Je získána hydrolyzou celulózy a je nejhojnějším přírodním polymerem. Celulóza se skládá z lineárních řetězců spojených  $\beta(1-4)$ -D-glukopyranosylových jednotek. Používá se jako plnivo v tabletách.

Mikrokrystalická celulóza je nejlépe lisovatelná ze všech přímo lisovatelných plniv a má nejvyšší diluční potenciál. Vodíkové vazby mezi vodíkovými skupinami na sousedních molekulách celulózy jsou zodpovědné téměř výhradně za pevnost a soudržnost výliseků. Pevný výlisek je vytvořen z důvodu mimořádně velkého prostoru čistých povrchů, ke kterému dochází kontaktem během plastické deformace a díky pevnosti tvořených vodíkových vazeb. Mikrokrystalická celulóza má mimořádně nízký koeficient tření a proto nemá žádné požadavky na použití mazadla. Je-li však přidáno více než 20% léčiva, nebo jiných pomocných látek, je lubrikace nezbytná. Na farmaceutickém trhu je mikrokrystalická celulóza dostupná pod obchodními názvy např. **Avicel<sup>®</sup>**, **Emcocel<sup>®</sup>**, **Vivacel<sup>®</sup>** atd.

### 4.3.1.1. Škroby<sup>4,8</sup>

Škroby a jejich deriváty patří mezi jedny z nejhojněji používaných pomocných látek v produkci léčiv. Modifikované škroby, jako je pregelatinizovaný, jejichž zrna byla částečně nebo úplně rozštěpena, esterifikovaný nebo eterifikovaný škrob (známé ve farmaceutické vědě jako karboxymethyl- a hydroxyethylškroby) a dále granulované nebo aglomerované škroby.

- *Přírodní škroby* jsou škrob rýžový, bramborový, pšeničný a kukuřičný. Škrob se skládá ze dvou polysacharidů, amylosy a amylopektinu, které jsou složeny z glukosových jednotek. Amylosa je lineární polymer a představuje přibližně 27% hmotnosti, zatímco amylopektin má větvenou strukturu a představuje asi 73% hmotnosti. Škrob je nerozpustný ve vodě, protože tyto dva polymery jsou spojeny v krystalové mřížce. Škrob je důležitou pomocnou látkou pro výrobu

tablet. Používá se jako plnivo, pojivo nebo rozvolňovadlo. Ačkoli nelubrikované přírodní škroby mají dobré lisovací charakteristiky, jejich špatná sypnost a vysoká citlivost k mazadlům, která je zapříčiněna plastickou deformací během lisování, z nich dělají látky méně vhodné pro použití v přímém lisování. Lisovatelnost škrobů je závislá na vyváženosti obsahu vlhkosti, která je závislá na relativní vlhkosti atmosféry, pod níž je škrobový prášek skladován. Maximální pevnosti tablet je dosaženo při 60-70% relativní vlhkosti, odpovídající rovnovážnému obsahu vlhkosti okolo 10%.<sup>4,8</sup>

- *Lisovatelné škroby*<sup>8</sup>

Pregelatinizovaný škrob je škrob, který je chemicky nebo mechanicky zpracován tak, aby došlo k prasknutí části nebo všech zrn v přítomnosti vody a poté sušen. Ačkoli pregelatinizovaný škrob je hlavně pojivem ve vlhké granulaci, může být upraven a tím vylepšen z hlediska lisovatelnosti a sypnosti. Speciální pregelatinizovaný škrob pro přímé lisování, běžně nazývaný *přímo lisovatelný* nebo *lisovatelný škrob* je částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob, dostupný jako Starch 1500<sup>®</sup>.

- *Modifikované škroby*<sup>8</sup>

*Modifikovaný rýžový škrob* byl představen v roce 1992. Je vytvořen fyzikální úpravou rýžového škrobu a je složen ze shluků kulovitých zrn rýžového škrobu. Sypnost modifikovaného rýžového škrobu, měřená pomocí úhlu přirozeného sklonu a Hausnerovým poměrem, je lepší než u přírodního rýžového škrobu a škrobu Starch 1500. Modifikovaný rýžový škrob má výborné vazebné vlastnosti díky lisovatelnosti přírodního rýžového škrobu (která je lepší než u přírodního kukuřičného škrobu). Stejně jako u přírodních škrobů je lisovatelnost závislá na obsahu vlhkosti. Smísení modifikovaného rýžového škrobu se stearem hořečnatým způsobuje snížení vazebné kapacity, ale snížení síly, potřebné k rozdrčení tablet, je mnohem menší než u látky Starch 1500. Hlavními výhodami, v porovnání s látkou Starch 1500, je lepší sypnost a vyšší síla, potřebná k rozdrčení tablet, setrvávající po lubrikaci stearem hořečnatým.

Ve výrobě tablet může být modifikovaný rýžový škrob použit jako samostatné pojivo-plnivo nebo smísen s jinými pomocnými látkami jako např. s  $\alpha$ -laktosou nebo bezvodou  $\beta$ -laktosou. Mělo by se vyvarovat kombinaci s mikrokrytalickou celulosou díky špatné sypnosti směsi a pomalému rozpadu tablet.

*Modifikovaný kukuřičný škrob* je jiným příkladem aglomerovaného přírodního škrobu. Modifikovaný kukuřičný škrob, také uváděný jako granulovaný škrob, je vyráběn fyzikálním a chemickým procesem z kukuřičného škrobu a je uváděn na trhu pod názvem Sepistab ST200<sup>®</sup>. Je vytvořen z hrubě kulovitých částic s průměrnou velikostí částic 200  $\mu\text{m}$ . Jeho lisovatelnost je podobná lisovatelnosti Starch 1500. Po lubrikaci 1% kyselinou stearovou je jeho lisovatelnost srovnatelná s lisovatelností Starch 1500, ale doba rozpadu tablet modifikovaného kukuřičného škrobu je kratší.

#### **4.3.1.1.1. Starch 1500<sup>®</sup> 2, 7, 9**

Tento produkt se skládá z přibližně 5% volné amylosy, 15% amylopektinu a 80% nezměněného škrobu. Je připraven podrobením kukuřičného škrobu fyzikální kompresi v podmínkách s vysokou vlhkostí, způsobující zvýšení teploty a částečnou gelatinizaci některých škrobových zrn.<sup>7</sup>

Má mnohem vyšší sypnost než běžný škrob a splňuje požadavky pro předbobtnalý škrob. Má mimořádně vysoký obsah vlhkosti (12-13%), což může naznačovat, že tato vlhkost je nápomocná k urychlení rozkladu na vlhkost citlivých léčiv.

I když lze čistý Starch 1500 snadno lisovat, deformuje se plasticky s vysokým podílem elastické složky, stejně jako všechny škroby a tvoří tedy málo pevné výlisky. Jeho diluční potenciál je minimální a není obecně používán jako přímo lisovatelné pojivo, ale spíše jako přímo lisovatelné plnivo-rozvolňovadlo. Hlavní výhodou Starch 1500 je, že si zachovává rozvolňovací vlastnosti škrobu, aniž by se snížil tok a lisovatelnost tabletoviny, narozdíl od přírodního škrobu.

Vzhledem k tomu, že vzniká během lisování málo čistých povrchů, je díky svému plastickému chování pod tlakem extrémně citlivý k mazadlům, zejména k alkalickým stearanům. V těchto tabletovinách jsou proto upřednostňována mazadla jakými je např. kyselina stearová nebo hydrogenované rostlinné oleje.<sup>2</sup>

Je také potřeba počítat s tím, že koncentrace stearanu hořečnatého vyšší než 0,25% může způsobit snížení pevnosti a zpomalení disoluce z tablet. Synonymem je lisovatelný škrob, Instastarch<sup>®</sup>, Lycatab PGS<sup>®</sup>, National 78-1551<sup>®</sup>, Pharma-Gel<sup>®</sup>, Prejel<sup>®</sup>, Sepistab ST 200<sup>®</sup>.

Je plnivem v tobolkách a plnivem, pojivem, rozvolňovadlem a mazadlem v tabletách.<sup>9</sup>

#### **4.3.1.2. Směsná suchá pojiva** <sup>7,10</sup>

V případě směsných suchých pojiv se jedná o látky, které jsou modifikovány s cílem zlepšit vlastnosti požadované pro přímé lisování, tedy hlavně lisovatelnost a sytnost pomocné látky. Tyto modifikace se provádějí z angličtiny tzv. „co-processingem“, neboli „spoluzpracováním“. „Spoluzpracování“, do češtiny přeloženo jako příprava směsné pomocné látky, je dalším způsobem, jakým nové pomocné látky přicházejí na trh, aniž by prošly přísnými bezpečnostními testy zcela nové chemické sloučeniny.

Příprava směsné pomocné látky může být také definována jako spojení dvou nebo více tradičních pomocných látek vhodným procesem. Příprava směsné pomocné látky může vést k vytvoření pomocných látek s vynikajícími vlastnostmi v porovnání s jednoduchými fyzikálními směsmi jejich složek. Hlavním cílem přípravy směsné pomocné látky je získat produkt s vhodným poměrem funkčnost / cena.<sup>7</sup>

Vyšší funkčnost může být využita pro zlepšení procesu výroby i vlastností tablet, konkrétně se jedná např. o sytnost, lisovatelnost, obsahovou stejnoměrnost, rozpad nebo disoluci. Dostupnost velkého množství pomocných látek pro přípravu směsné pomocné látky poskytuje množství příležitostí pro vytvoření „na míru“ vytvořené pomocné látky, splňující konkrétní požadavky. Příprava směsných pomocných látek ve farmaceutickém průmyslu byla poprvé představena v 80. letech 20. století na příkladu mikrokrytalické

celulosa a uhličitanu vápenatém, dále například Cellaktosou nebo silicifikovanou mikrokrystickou celulosou v roce 1996. Příprava směsných pomocných látek je prováděna převážně s kombinacemi materiálů, které vykazují plastickou (celulosa) a křehkou deformaci (laktosa).<sup>10</sup>

Přípravou směsných pomocných látek jsou produkty fyzikálně upravené zvláštním způsobem tak, aniž by došlo ke změně jejich chemické struktury. Pevné a homogenní distribuce složek je dosaženo jejich vložením do minigranulí. Dalším faktorem, který je třeba zvážit při výběru směsných produktů, je jejich cena. Hlavním nedostatkem směsných pomocných látek je, že poměr pomocných látek ve směsi je pevný a při vývoji nové tabletoviny nemusí být pevný poměr pomocných látek optimální volbou pro některé léčivé látky, eventuelně pro jejich obsah v tabletách.<sup>7</sup>

#### ***Vlastnosti směsných pomocných látek:***<sup>10</sup>

- **Absence chemické změny:**

Příprava směsných pomocných látek vede pouze k fyzikální změně bez jakékoli chemické změny.

- **Lepší fyzikálně-mechanické vlastnosti:**

- *Sypnost:*

Kontrola optimální velikosti částic a distribuce velikosti zajišťuje mnohem lepší sypnost u směsných pomocných látek a snižuje závislost na kluzných látkách. Například u Cellaktosy byla zjištěna lepší sypnost než u laktosy nebo fyzikální směsi celulosy a laktosy. Produkt získaný přípravou směsné pomocné látky formou sprejového sušení měl kulovitý tvar a hladký povrch, což vedlo ke zlepšení sypnosti. Podobně mechanické pokrytí celulosového prášku 2% koloidním oxidem křemičitým také vedlo ke zlepšení sypnosti.

➤ *Lisovatelnost:*

Směsné pomocné látky jsou užívány hlavně u přímého lisování díky jejich lepší sypanosti a lepší lisovatelnosti a vytvořená pomocná látka je plnivem-pojivem. Lisovatelnost mnoha směsných pomocných látek byla označena za lepší oproti porovnávaným fyzikálním směsím jednotlivých složek. Užitečnost silicifikované mikrokrystalické celulosy byla zjištěna při výrobě vysokodávkových přímo lisovatelných tabletovin, ve kterých snižovala požadavek pojiva o více než polovinu, což vedlo k celkovému snížení požadavků na pomocné látky.

➤ *Vyšší diluční potenciál*

Diluční potenciál je schopnost pomocné látky zachovat si svoji funkčnost i po zředění jiným materiálem. Většina léčivých látek je špatně lisovatelná, proto jsou vyžadovány pomocné látky k dosažení lepší lisovatelnosti dokonce i po jejich ředění.

➤ *Snížená citlivost k mazadlům*

Většina směsných suchých pojiv se skládá z poměrně velkého množství křehkého materiálu jako např. monohydrát  $\alpha$ -laktosy a malého množství plastického materiálu, jakým je například celulosa, který je fixován mezi nebo na částicích materiálu křehkého. Plastický materiál zajišťuje dobré vazebné vlastnosti vytvářením souvislého základu s velkým povrchem pro vazby. Velké množství křehkého materiálu zajišťuje nízkou citlivost k mazadlům zabráněním formování souvislé sítě mazadla tvorbou nově vytvořených povrchů při lisování, které rozbíjí síť mazadla.



### **Ostatní výhody <sup>10</sup>:**

- Umožnění vývoje pomocných látek přizpůsobených požadovaným potřebám společně s odstraněním nechtěných vlastností.
- Poskytnutí jediné pomocné látky s mnohonásobnou funkčností a tím snížení nákladů.
- Zlepšení organoleptických vlastností, jako např. u Avicelu CEL15<sup>®</sup>, směsné pomocné látky z mikrokrystalické celulosy a guaru, který byl vytvořen pro výrobu žvýkacích tablet se sníženou skřípavostí, snížení obalování zubní skloviny a pro zvýšení chutnosti.
- Poskytnutí mnohem pevnější tablety při nižší lisovací síle. Například příprava směsné pomocné látky z manitolu a sorbitolu vytváří propletené krystaly s lepší pojivovou kapacitou a zjednodušuje přípravu v ústech rozpustných tablet eliminací potřeby speciálního obalu, což poskytuje znatelné finanční úspory.
- Snížení ceny produktu díky zlepšené funkčnosti směsných pomocných látek a méně testovacích požadavků v porovnání s jednotlivými samotnými pomocnými látkami.

*Příklady směsných suchých pojiv: <sup>7</sup>*

#### ▪ **Pharmatosa DCL<sup>®</sup> 40**

Jde o směsné suché pojivo sestávající z 95%  $\beta$ -laktózy a 5% bezvodého laktitolu. Vzhledem ke kulovitému tvaru a příznivé velikosti částic vykazuje dobrou sypnost. Tato pomocná látka má velký diluční potenciál v porovnání s jinými produkty založenými na laktóze díky lepším vazebným vlastnostem.

- **StarLac<sup>®</sup>**

StarLac<sup>®</sup> je směsná pomocná látka obsahující monohydrát laktózy a kukuřičný škrob a je vyrobena sprejovým sušením. Výhodou StarLacu je jeho dobrá sypnost související s procesem sprejového sušení, přijatelná drtící síla díky obsahu laktózy a rychlý rozpad.

- **Ludipress<sup>®</sup>**

Ludipress<sup>®</sup> je směsná pomocná látka, která je složena z 93,4% monohydrátu  $\alpha$ -laktózy, 3,2% polyvinylpyrrolidonu a 3,4% krosповidonu. Jde o laktosový prášek pokrytý polyvinylpyrrolidonem a krosповidonem. Při nízkých lisovacích silách Ludipress<sup>®</sup> poskytuje pevné tablety, ale je nezbytné přidání rozvolňovačů nebo kluzných látek. Je udáváno, že diluční potenciál této pomocné látky je vyšší než u mikrokrytalické celulósy. Bylo zjištěno, že vazebné vlastnosti Ludipressu<sup>®</sup>, jak lubrikovaného 1% stearanem hořečnatým, tak nelubrikovaného, byly mnohem lepší než u odpovídající fyzikální směsi.

- **Cellactosa<sup>®</sup>**

Cellactosa<sup>®</sup> je směsný produkt obsahující 75% monohydrátu  $\alpha$ -laktózy a 25% práškové celulósy. Kromě dobré sypnosti má i dobrou lisovatelnost. Lisovatelnost je přisuzována synergickému efektu upevňování fragmentací laktózy a plastickou deformací celulósy.

- **Prosolv<sup>®</sup>**

Prosolv<sup>®</sup> je silicifikovaná mikrokrytalická celulósa. Obsahuje 98% mikrokrytalické celulósy a 2% oxidu křemičitého. Výrobce zaručuje lepší sypnost a lisovatelnost v porovnání s pomocnou látkou Emcocel<sup>®</sup>, Avicel PH 101<sup>®</sup> nebo fyzikální směsí mikrokrytalické celulósy a oxidu křemičitého.<sup>7</sup>

#### **4.3.1.2.1. StarCap 1500<sup>®</sup>**<sup>11</sup>

StarCap 1500<sup>®</sup> je novým produktem firmy Colorcon. Je směsnou pomocnou látkou složenou z kukuřičného škrobu a pregelatinizovaného škrobu. Je to inertní, snadno sypná, málo prašná pomocná látka. Při vyšším podílu (>75%) StarCap 1500 v tabletovém základu jsou čas rozpadu a míra disoluce nezávislé na pH prostředí, což vede ke shodným disolučním profilům léčiva in vivo. Tato pomocná látka je vhodná jako plnivo do tobolek, jak bylo prokázáno studií firmy Colorcon, ale i pro tabletování. Tabletovací vlastnosti nebyly dosud publikovány. Firemní literatura dokládá pouze studie týkající se plnění tobolek. Tyto pokusy byly provedeny na kontinuálně pracujícím vysokorychlostním přístroji na plnění tobolek IMA Imatic 200. Byl nastaven na produkci 100 000 kapslí za hodinu. StarCap 1500 byla jediná látka plněná do kapslí, pro tento pokus zvolených velikosti 1. Plněná hmotnost byla průměrem stanovena na 380 mg na kapsli. Hmotnostní rozdíly byly zaznamenávány a hodnoceny po 30 minutách, přičemž vzorky byly odebírány přesně po 1 minutě. Rozmezí plněné hmotnosti bylo stanoveno na 363-392 mg. Relativní odchylka plněné hmotnosti byla 1,2%.

Týmem farmaceutických a technických expertů byla tato látka vyhodnocena jako látka s dobrou fyzikální, chemickou a mikrobiologickou stabilitou.

#### **4.3.2. MAZADLA**<sup>12 - 15</sup>

##### **Funkce, vliv na vlastnosti tablet**<sup>12</sup>

Funkcí mazadla je překonat tření, konkrétně tření, které se nachází mezi stěnami matrice a tablety. Při lisování práškové hmoty v matrici dochází k přeskupování částic. Částice se pohybují, vyplňují póry a tvoří méně porézní shluk. Kontakt mezi částicemi a stěnou je zvýšen. Jak se zvyšuje lisovací síla, zhušťování postupuje pomocí fragmentace nebo částicové deformace, nebo, s největší pravděpodobností, kombinací obou těchto mechanismů, přičemž jeden z nich převažuje. Tím se dále zvyšuje síla na stěnu matrice. Nedostatek mazadla v tabletách způsobuje obtíže při vysouvání tablet z matrice.

Toto je často spojeno se škrábavým zvukem, když se tableta pohybuje v blízkosti stěny matrice a stěny tablety mohou vykazat pruhování. V extrémních případech se tableta radiálně rozšiřuje, když vychází z matrice, což vede k narušení vnitřních částic a k celkovému oslabení struktury tablet. Účelem mazadla je snížit tření a toho je dosaženo vložením vrstvy mazadla k oddělení dvou kluzných ploch.

Mazadlo je téměř vždy organická nebo anorganická pevná látka, která na základě své struktury může být snadno deformována. V každodenním životě je strojní zařízení obvykle mazáno kapalinou uhlovodíkového původu, ale ty jsou obecně nevhodné pro použití v tabletovinách.

Souhrnem - termín mazadlo se používá pro popis tří různých funkcí:

1. Podporuje tok částic, takže je získána reprodukovatelná náplň matrice a tím je hmotnost tablety jednotná.
2. Brání plochám trnů, aby se lepily na tablety, když je tableta vysouvána z matrice. Toto je popisováno jako antiadhezivní funkce.
3. Brání adhezi mezi stěnami tablety a matrice, když je tableta vysouvána z matrice.

*Ideální mazadlo by mělo vykazovat následující vlastnosti:* <sup>12</sup>

- Musí mít souhlas regulačních orgánů pro použití v léčivých přípravcích.
- Mělo by významně snížit tření.
- Mělo by být účinné při nízkých koncentracích, aby nedošlo ke zbytečnému nárůstu velikosti tablet.
- Nemělo by mít nepříznivé účinky na složení nebo vlastnosti tablet.
- Mělo by být chemicky inertní
- Mělo by být bílé, bez chuti a bez zápachu.

- Nemělo by být ovlivněno změnami při zpracování.
- Mělo by být levné a snadno dosažitelné.

Ve skutečnosti ideální mazadlo neexistuje, mnoho z těch, které jsou používány, má vážné nedostatky ve více než jednom z uvedených kritérií.

### **Mazadla v tabletách** <sup>12</sup>

Jsou jimi kovové soli mastných kyselin - např. stearan hořečnatý nebo stearan zinečnatý, mastné kyseliny - např. kyselina stearová a alkoholy, estery mastných kyselin - konkrétně například laurylsíran sodný nebo stearylfumarát sodný a oleje. Většina mazadel je hydrofobních a tak je pronikání vodné tekutiny do vnitřku tablety sníženo, prodlužuje se tedy doba rozpadu a disoluce léčivé látky. Stearan hořečnatý je zdaleka nejběžněji používaným mazadlem a je složkou většiny tabletovin. Je to velmi účinné mazadlo v koncentracích 0,25 až 0,5% a vzhledem k jeho popularitě bylo předmětem značného výzkumu. Je srovnávacím měřítkem, podle kterého se posuzují ostatní mazadla. I když je stearan hořečnatý bezpochyby nejčastěji používaným mazadlem, slouží jako dobrý příklad použití a nevýhod kovových solí mastných kyselin jako mazadel a dalších mazadel, které jsou od mastných kyselin odvozeny.

*Ve vodě rozpustné a s vodou mísitelné lubrikanty* <sup>12</sup> :

Vysokomolekulární pevné polyethylenglykoly, např. PEG 4000 a PEG 6000 jsou rozpustné ve vodě a jsou používány jako mazadla v tabletovinách, i když nejsou tak účinné jako mazadla, jakým je stearan hořečnatý. Laurylsírany sodné a hořečnaté jsou také rozpustné ve vodě, ale je nutná jejich relativně vysoká koncentrace pro účinné mazání. Nicméně není pochyb o tom, že ve vodě rozpustné mazadlo, které splňuje většinu kritérií uvedených dříve, zbývá objevit.

## Vliv mazadel na pevnost tablet<sup>14, 15</sup>

Nezbytným předpokladem pro tvorbu filmu mazadla na hostitelských částicích je distribuce částic mazadla na povrchu hostitelských částic. Velikost částic a sypnost hostitelských částic tedy ovlivňují rychlost tvorby filmu mazadla. Pokud je sypnost hostitelských částic extrémně slabá, pak distribuce částic mazadla a následné formování filmu během mísení bude velmi pomalé. Bos a kol.<sup>15</sup> porovnal rýžový škrob s extrémně špatnou sypností s bramborovým škrobem, který měl přijatelnou sypnost. Síla potřebná k rozdrčení tablet z rýžového škrobu zůstala v porovnání s tabletami z bramborového škrobu neovlivněna 30 minutovým mísením s 0,5% stearanu hořečnatého. V této studii snížení pevnosti, definované jako poměr citlivosti látky k mazadlu (LSR), bylo použito jako kvantitativní měřítko, vyjadřující citlivost k mazadlu v tabletovině. Číselně je hodnota LSR vyjádřena jako poměr mezi poklesem v pevnosti tablet v důsledku mísení s mazadlem a pevností tablet bez mazadla. Čím více se hodnota blíží k 1, tím vyšší je citlivost suchého pojiva k mazadlu a více dochází ke snížení pevnosti tablet vlivem mazadla.

### 4.3.2.1. Stearan hořečnatý<sup>12, 13</sup>

Chemický název: hořečnatá sůl kyseliny oktadekanové

Chemický vzorec:  $C_{36}H_{70}MgO_4$

Evropský lékopis popisuje stearan hořečnatý jako sloučeninu obsahující převážně stearan hořečnatý s proměnlivým množstvím palmitanu hořečnatého a oleanu hořečnatého. Primárně je používán jako mazadlo ve výrobě tablet a tobolek v koncentraci mezi 0,25 a 5,00 %.<sup>13</sup>

Dle Amerického lékopisu je stearan hořečnatý definován jako „sloučenina hořčíku s příměsí pevných organických kyselin a sestává hlavně z variabilního poměru stearanu hořečnatého a palmitanu hořečnatého. Mastné kyseliny jsou odvozeny z jedlých zdrojů. Obsahuje více než 4% a méně než 5,0 % hořčíku, počítáno na vysušený základ.“

Ačkoliv je opravdový název látky stearan hořečnatý, soli hořčíku jiné než stearan hořečnatý,  $(C_{17}H_{35}COO)_2 Mg$ , mohou tvořit až 60% jeho hmotnosti. Jako směs tedy může vykazat variabilitu ve svých chemických, fyzikálních i lubrikačních vlastnostech a protože stearan hořečnatý je vytvořen z přirozeně se vyskytujících mastných kyselin, je možné tuto variabilitu očekávat.<sup>12</sup>

Stearan hořečnatý je bílý, vysrážený, jemně rozemletý prášek s nízkou objemovou hmotností, mající slabý zápach kyseliny stearové a charakteristickou chuť. Prášek je mastný na dotek a snadno se lepí na pokožku. Je inkompatibilní se silnými kyselinami, alkáliemi a solemi železa. Je třeba se vyhnout mísení se silně oxidujícími materiály. Dále nesmí být použit pro produkty obsahující kyselinu acetylsalicylovou, některé vitamíny a většinu alkalických solí. Stearan hořečnatý je široce využíván jako farmaceutická pomocná látka a je obecně považován za netoxický při orálním podání. Orální konzumace velkých množství stearanu hořečnatého však může mít laxativní účinek nebo může způsobit dráždění sliznic.<sup>13</sup>

Přidání stearanu hořečnatého do tabletoviny vede ke snížení lisovatelnosti, vlhkosti a k prodloužení rozpadavosti tablet i disoluce. Bez ohledu na vlastní variabilitu stearanu hořečnatého může jeho zařazení do tablet vyvolat dva zásadní problémy, které, ač jsou zdánlivě odlišné, jsou v podstatě způsobeny stejnou vlastností mazadla. První z nich je, že stearan hořečnatý hydrofobizuje povrchovou i vnitřní strukturu tablety. Stejně jako u jiných mazadel s molekulami podobné struktury je totiž uvažováno, že molekuly jsou umístěny kovovými částmi v kontaktu se substrátem a tím jejich uhlovodíkovými řetězci kolmo na povrch substrátu. Přístup vodné kapaliny do tablety je tak bržděn, pokud se tomuto předem nezabrání. Z toho vyplývá prodloužení doby rozpadu tablet a pomalejší uvolňování účinné látky. Druhým zásadním problémem, zapříčiněným stearanem hořečnatým, je, že často snižuje pevnost tablet. Toto je přičítáno stearanu hořečnatému tvořícímu tenkou vrstvu kolem každé z ostatních částic v tabletě. V důsledku toho se vzdálenost mezi částicemi zvyšuje a místo interakcí substrát-substrát existují interakce mazadlo-mazadlo. Ty jsou přenášeny mezi uhlovodíkovými řetězci sousedních částic mazadla a jsou slabé. Proto se síla celkové struktury tablet snižuje. Snížení průniku vody a oslabení pevnosti tablety se obojí přičítá postupnému vytváření filmů rostoucí kolem každé částice vždy, když se složky tabletoviny smísí.

Před smísením se mazadlo v tabletě nachází obvykle ve formě agregátů menších částic. V průběhu mísení dochází k odírání agregátů a vytváří se tak hotový film mazadla kolem každé částice. Výzkum ukázal, že při použití šesti suchých pojiv pro přímé lisování tablet, každé lubrikované 0,5% stearamem hořečnatým, síla, potřebná k rozdrčení tablety, klesá s prodlužující se dobou mísení, ačkoli velikost poklesu závisela na povaze suchého pojiva. Kromě času mísení mohou ostatní podmínky mísení, jako je provedení mixéru, rychlost nebo velikost dávky, ovlivnit tvorbu filmu. Kritickým faktorem je míra vložené energie při mísení.<sup>16</sup>

Při dalším výzkumu bylo zjištěno, že vazebné vlastnosti křehkých materiálů, jakým je například dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, vykázaly vlivem mazadla jen malou změnu. Fragmentací částic vytvořené nové povrchy bez mazadel mazadlem téměř nejsou ovlivněny a tudíž není ovlivněna ani pevnost tablet. Naopak tablety z pomocných látek, jako je škrob, který podléhá plastické deformaci, jsou výrazně ovlivněny přidáním stearamu hořečnatého, protože žádný nový povrch není během zhutňování vytvořen. Rozsah tvorby filmu také závisí na faktorech, které přispějí k odírání původních částic mazadla. Např. typ mazadla, koncentrace nebo plocha mazadla mohou všechny řídit tvorbu filmu.

Jak vyplývá z výzkumu, je stearan hořečnatý přes jeho nedostatky asi nejlepším dostupným všestranným mazadlem. Množství výzkumů prováděných pro stearan hořečnatý svědčí o jeho důležitosti jako pomocné látky a daleko přesahuje výzkumy pro jiná mazadla. Je však na místě předvídat chování ostatních mazadel na základě vyvozování z výsledků získaných se stearamem hořečnatým. Například, je pravděpodobné, že jiné kovové soli mastných kyselin, jako stearan vápenatý a stearan zinečnatý budou vykazovat podobné změny v chemických a fyzikálních vlastnostech, vzhledem k tomu, že jsou připraveny ze stearové kyseliny stejně jako stearan hořečnatý. Také vykazují stejné tendence k orientaci na površích pevných látek, takže jejich řetězce mastných kyselin tvoří hydrofobní vrstvu kolem dalších složek přípravku. Proto lze také předpokládat oslabení struktury tablety a snížení uvolňování účinné látky. Estery mastných kyselin, jako glyceryl palmitostearát, se budou také skládat z přírodních surovin proměnlivého složení, a přestože estery by neměly být orientovány tak specificky jako soli mastných kyselin, mají hydrofobní charakter a opožděné uvolňování účinné látky zde musí být očekáváno také.<sup>12</sup>



#### 4.4. ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU <sup>4, 16, 17</sup>

Měření závislosti síly na posunutí trnu je jednou z nejoblíbenějších metod studia lisovacího procesu probíhajícího během tabletování. Křivky této závislosti jsou získány z měření síly trnu matrice a jeho posunutí. Pro lisování materiálů a tvorbu pevných výlisků je potřeba dodání určité energie. Zdá se logické, že vlastnosti výlisku a vložená energie – spíše než lisovací tlak - jsou ve vzájemném vztahu. Profily závislosti síly na posunu mohou být také užitečné jako materiálové charakteristiky v předpřípravě tabletoviny nebo při zjišťování odchylek v lisovacích vlastnostech materiálů mezi šaržemi. Hlavním důvodem zájmu je předpoklad, že by bylo možné dát do vztahu vloženou energii, nebo práci lisování, a deformaci, respektive vlastnosti materiálů tvořících tabletu. Ve velkém množství těchto studií je celková práce lisování vypočtena jako plocha ABC v grafu závislosti síly horního trnu na jeho posunutí, viz. obr. č. 1 na str. 33, ačkoli bylo v prvotních studiích zjištěno, že tato hodnota bude zahrnovat práci, potřebnou pro překonání tření stěny matrice. Počátek představuje bod, ve kterém se horní trn dostane do kontaktu s materiálem v matrici.

Bylo navrženo množství různých metod pro zhodnocení a představení měření závislosti síly na posunutí. Možnost získání dat z různých materiálů získáním velkého počtu přesných studií se podstatně zlepšila během posledních 10 až 15 let díky rozvoji a zlepšení měřicí techniky. <sup>16</sup>

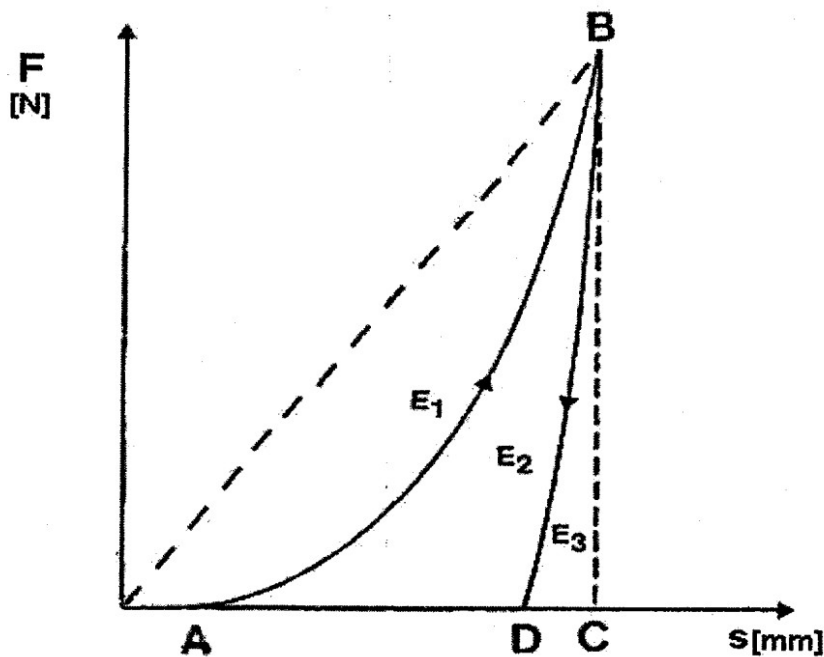
Na obrázku č.1 můžeme vidět teoretický průběh závislosti, daný křivkou, spojující body ABC. Při vstupu horního razidla do matrice tlak plynule vzrůstá, po dosažení maxima - vytvoření výlisku - rychle klesá k výchozí hodnotě. Skutečný experimentálně zjištěný průběh je odlišný a vyjadřuje ho křivka ABD. <sup>4</sup>

Obr. č. 1

Hodnocení lisovacího procesu na základě záznamu síla – dráha <sup>17</sup>

= vztah lisovací síly a dráhy horního trnu

Plná čára na obrázku znázorňuje skutečný záznam, čárkovaně jsou vyznačeny pomocné linie.



Energetický průběh lisování znázorňuje tři plochy,  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ . Plocha  $E_1$  znázorňuje práci, potřebnou k překonání tření, plocha  $E_2$  představuje čistou práci, akumulovanou při formování výlisku v tabletě a plocha  $E_3$  představuje energii, která je uvolněna po vylisování jako práce vykonaná na horní trn. Celková práce lisování je vypočtena jako součet ploch  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$  ( $E_{\max.} = E_1 + E_2 + E_3$ ) v grafu závislosti síly horního trnu na jeho posunutí. Podle zkušeností autorů by  $E_1$  mělo být pokud možno co nejmenší a poměry  $(E_2 + E_3) / E_1$  a  $E_2 / E_3$  by měly být co největší. Tyto plochy souvisí s vlastnostmi, které se týkají deformace testovaných materiálů, stejně jako jejich vazebných vlastností.

Zjednodušený popis lisovacího procesu rozlišuje 3 složky – elastickou a plastickou deformaci a fragmentaci. Práce potřebná k deformaci elastického materiálu bude kompletně obnovena během fáze dekomprese a nebude zde žádná čistá práce použitá při tvorbě výlisku. Na druhou stranu plastická deformace, s fragmentací nebo bez ní, přináší vstupní čistou práci. Materiály, které jsou nevratně deformovány ve velkém rozsahu, vyžadují velkou vstupní práci. Úplné hodnoty ploch budou samozřejmě závislé na velikosti lisovací síly. V mnohých materiálech bylo ukázáno, že závislost síly horního trnu vůči posunutí zpravidla tvoří hyperbolickou křivku a může být popsána hyperbolickými konstantami. Konstanty jsou nezávislé na velikosti tlaku a byly vytvořeny pokusy stanovit vztah mezi nimi a vlastnostmi různých směsí. Závěrem většiny studií bylo, že zlepšená pevnost tablet byla spojena s vysokým stupněm plasticity.

Z uvedených energií lze také vypočítat plasticitu. Plasticita  $P1$  byla vypočtena jako  $100 E_2/E_2+E_3$ , což je poměr práce použité pro vytvoření výlisku a celkové vstupní práce. Vysoká hodnota  $P1$  znamená, že velká část vstupní energie je použita na nevratnou deformaci materiálu.<sup>16</sup>

## 5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5.1 Použité suroviny

**StarCap 1500<sup>®</sup>** (Colorcon, USA), č. šarže: IN515183

směsný produkt kukuřičného a pregelatinizovaného škrobu

velikost částic: 18,9% > 125 μm, 39,9% > 75 μm, 41,3% < 75 μm

sypná hustota: 0,4855 g/cm<sup>3</sup>

setřesná hustota: 0,5807 g/cm<sup>3</sup>

obsah vlhkosti: 8,9%

**Starch 1500<sup>®</sup>** (Colorcon, USA), č. šarže: IN506757

pregelatinizovaný škrob

velikost částic: 90% < 150 μm, 25% < 53 μm

sypná hustota: 0,6741 g/cm<sup>3</sup>

setřesná hustota: 0,8240 g/cm<sup>3</sup>

obsah vlhkosti: 14%

**Pharmatosa DCL<sup>®</sup> 15** (DMV International, Netherlands)

granulovaný přímo lisovatelný monohydrát α-laktosy

velikost částic: 90% < 274,55 μm, 50% < 137,07 μm, 10% < 48,33 μm

sypná hustota: 0,5686 g/cm<sup>3</sup>

setřesná hustota: 0,6438 g/cm<sup>3</sup>

obsah vlhkosti: 4,52%

**Stearan hořečnatý** (Acros organics, New Persey, USA), č. šarže: A 011241701

specifický povrch: 1,6083 m<sup>2</sup>/g

## **5.2 Použité přístroje a zařízení**

### **Analytické váhy BBI-32**

výrobce: BOECO GmbH&Co,GERMANY

váživost: max. 110 g

citlivost: 0,1 mg

### **Digitální váhy KERN 440-33N**

výrobce: GOTTL KERN&SOHN GmbH

váživost: max. 200 g

citlivost: 0,01 mg

### **Mísící krychle KB 15S**

výrobce: Fy Erweka, SRN

Krychle z nerezové oceli, umístěná na pohonné jednotce Erweka AR 401 s nastavitelnou rychlostí otáček a objemem 3,51 l

### **Materiálový testovací stroji T1-FRO 50 TH-A1K Zwick/Roell**

výrobce: Zwick GmbH&Co, SRN

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito zvláštního přípravku složeného z matrice (s dvojitým pláštěm a zajišťovací součástí), horního a dolního trnu.

### **Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8**

výrobce: K.Schleuniger&Co, Solothurn, Švýcarsko

Motorem poháněný přístroj, určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci radiálně umístěné tablety s konstantní rychlostí zatěžování.

### **Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301**

výrobce: Fy Erweka, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009.

### 5.3 Postup práce

Nejprve byly v mísící krychli KB 15S připraveny tabletoviny. Následně byly na materiálovém testovacím stroji Zwick/Roell vylišovány tablety. U 10 tablet z každé tabletoviny bylo provedeno energetické hodnocení. Dále byla na Schleunigerově přístroji měřena pevnost tablet v tahu a pomocí přístroje pro stanovení doby rozpadu doba rozpadu tablet. Veškeré hodnoty byly zaznamenávány do tabulek a následně statisticky a graficky zpracovány.

#### 5.3.1 Příprava tabletovin

V práci bylo použito 11 tabletovin, jejichž složení je uvedeno v tab. č. 1. Tabletoviny č. 2, 10 a 11 byly připraveny mísením suchých pojiv s mazadlem po dobu 5 minut, tabletoviny č. 3, 4, 5 mísením suchých pojiv v uvedeném poměru (1:3, 1:1, 3:1) vždy 7 minut, v případě tabletovin 6, 7, 8 se mísila nejprve suchá pojiva v uvedeném poměru 7 minut, poté bylo přidáno mazadlo na dobu 5 minut. Rychlost otáčení krychle byla 17 otáček/min. Mazadlo bylo přidáno vždy na konec a to v koncentraci 0,4%. Vždy bylo připraveno 30 g směsi.

Tab. č. 1

| <i>tabletovina</i> | <i>StarCap 1500</i>   | <i>Pharmatosa DCL 15</i> | <i>Stearan hořčnatý</i> | <i>Starch 1500</i> |
|--------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
|                    | <i>(hmotnost v g)</i> |                          |                         |                    |
| 1                  | 30,00                 |                          |                         |                    |
| 2                  | 29,88                 |                          | 0,12                    |                    |
| 3                  | 7,50                  | 22,50                    |                         |                    |
| 4                  | 15,00                 | 15,00                    |                         |                    |
| 5                  | 22,50                 | 7,50                     |                         |                    |
| 6                  | 7,47                  | 22,41                    | 0,12                    |                    |
| 7                  | 14,94                 | 14,94                    | 0,12                    |                    |
| 8                  | 22,41                 | 7,47                     | 0,12                    |                    |
| 9                  |                       |                          |                         | 30,00              |
| 10                 |                       |                          | 0,12                    | 29,88              |
| 11                 |                       | 29,88                    | 0,12                    |                    |

### 5.3.2 Příprava tablet a energetický záznam lisovacího procesu

Od každé tabletoviny bylo naváženo 16 vzorků s hmotností  $0,5000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ . Každou jednotlivou navážkou byla kvantitativně naplněna matrice se zasunutým dolním lisovacím trnem, upevněným jistícím čepem, tabletovina byla v matrici vždy stejným způsobem sklepána a shora byl lehce zasunut horní trn. Naplněná matrice byla vložena mezi čelisti materiálového testovacího stroje a při zadané lisovací síle byly vylisovány tablety. Byly použity 3 lisovací síly a to 11, 13 a 15 kN, přičemž všemi lisovacími silami byly lisovány tabletoviny: StarCap 1500<sup>®</sup>, StarCap 1500<sup>®</sup> se steanem hořečnatým, StarCap 1500<sup>®</sup> s Pharmatosou DCL<sup>®</sup> 15 v poměru 1:3, 1:1, 3:1, dále StarCap 1500<sup>®</sup> s Pharmatosou DCL<sup>®</sup> 15 v poměru 1:3, 1:1, 3:1 a se steanem hořečnatým a Pharmatosa DCL<sup>®</sup> 15 se steanem hořečnatým. Pro tabletoviny Starch 1500<sup>®</sup> a Starch 1500<sup>®</sup> se steanem hořečnatým byla použita pouze nejvyšší lisovací síla 15 kN. Rychlost posunu lisovacího trnu byla 40 mm/min, hodnota předzatižení byla 2 N, rychlost předzatižení byla 2 mm/s. Po ukončení každého lisovacího procesu byla matrice ze stroje vyndána, vysunut jistící čep a tlakem na horní lisovací trn byla následně vysunuta tableta. Matrici bylo nutno po každém lisovacím procesu očistit, aby nedocházelo k jejímu znečištění a tím zkreslení výsledků i znemožnění samotného lisování.

Od každé tabletoviny pro každou použitou lisovací sílu se lisovalo 16 tablet, jejichž průměr byl 13 mm, přičemž u 10 tablet byla hodnocena pevnost tablet v tahu a u 6 tablet byla stanovena doba rozpadu. U 10 tablet byl během lisování vykreslen pomocí počítačového programu testXpert V 9.01 záznam síla-dráha a vyčísleny hodnoty energií  $E_{\max.}$ ,  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  a plasticity. Plocha  $E_1$  znázorňuje práci potřebnou k překonání tření, plocha  $E_2$  představuje čistou práci akumulovanou při formování výlisku v tabletě a plocha  $E_3$  představuje energii, která je uvolněna po vylisování tablety jako práce vykonaná na horní trn. Příklad protokolu lisování je uveden na obr. č. 2 na následující straně.

## Zk. parametry:

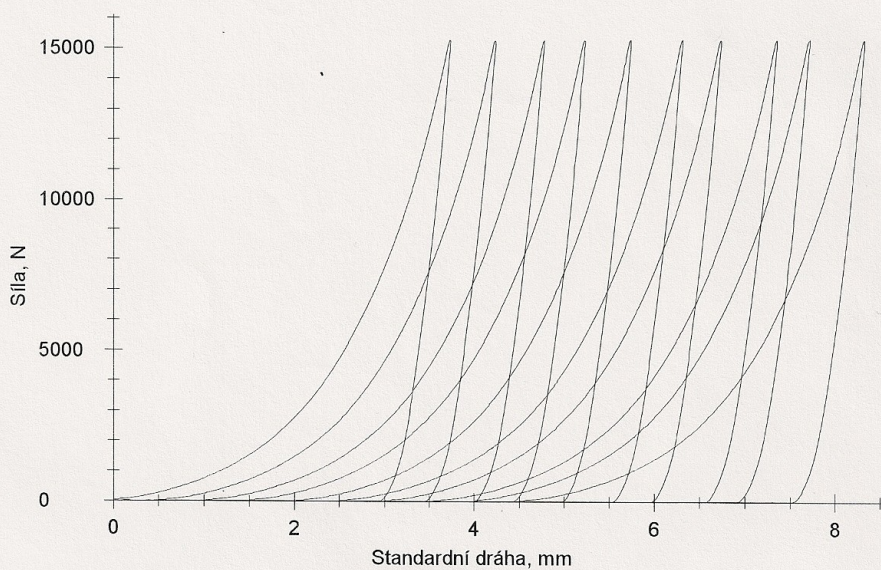
Zákazník :  
Zkoušel(a) :

Materiál : Starcap+0,4% stearanu 15 kN  
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573  
Příčnik Výrobní číslo: 156573  
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

## Výsledky:

| Nr | Fmax.<br>N | E1<br>Nm | E2<br>Nm | E3<br>Nm | Emax<br>Nm | Elis<br>Nm | EP<br>% | PI<br>% |
|----|------------|----------|----------|----------|------------|------------|---------|---------|
| 1  | 15293,45   | 13,492   | 10,884   | 4,179    | 28,55      | 15,06      | 47,25   | 72,26   |
| 2  | 15271,74   | 13,650   | 10,715   | 4,151    | 28,52      | 14,87      | 47,87   | 72,08   |
| 3  | 15286,85   | 13,948   | 10,797   | 4,156    | 28,90      | 14,95      | 48,26   | 72,20   |
| 4  | 15293,64   | 13,477   | 10,890   | 4,138    | 28,51      | 15,03      | 47,28   | 72,46   |
| 5  | 15296,56   | 13,748   | 10,736   | 4,133    | 28,62      | 14,87      | 48,04   | 72,20   |
| 6  | 15323,94   | 14,146   | 10,889   | 4,196    | 29,23      | 15,08      | 48,39   | 72,19   |
| 7  | 15297,26   | 13,678   | 10,789   | 4,147    | 28,61      | 14,94      | 47,80   | 72,23   |
| 8  | 15308,33   | 14,456   | 10,875   | 4,181    | 29,51      | 15,06      | 48,98   | 72,23   |
| 9  | 15315,53   | 13,447   | 10,869   | 4,183    | 28,50      | 15,05      | 47,18   | 72,21   |
| 10 | 15309,20   | 14,209   | 10,926   | 4,159    | 29,29      | 15,09      | 48,50   | 72,43   |

## Grafické záznamy zkoušek:



## Statistika:

| Série<br>n = 10 | Fmax.<br>N | E1<br>Nm | E2<br>Nm | E3<br>Nm | Emax<br>Nm | Elis<br>Nm | EP<br>% | PI<br>% |
|-----------------|------------|----------|----------|----------|------------|------------|---------|---------|
| $\bar{x}$       | 15299,65   | 13,825   | 10,837   | 4,162    | 28,82      | 15,00      | 47,96   | 72,25   |
| s               | 15,06      | 0,349    | 0,072    | 0,021    | 0,38       | 0,09       | 0,60    | 0,12    |
| v               | 0,10       | 2,53     | 0,67     | 0,50     | 1,33       | 0,57       | 1,25    | 0,16    |



### 5.3.3 Výpočet hodnot pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR

Pro stanovení pevnosti bylo použito 10 tablet z každé testované série. Tablety byly připraveny alespoň 24 hodin před měřením. Stanovení probíhalo na Schleunigerově přístroji, do něhož byly jednotlivé tablety postupně vkládány pro změření rozměrů tablety, potřebných pro výpočet pevnosti, a to nejprve na výšku pro změření výšky tablety, poté radiálně pro změření průměru tablety. Následně byla tableta mezi dvěma čelistmi přístroje rozdrčena a destrukční síla v Newtonech byla zaznamenána.

Pevnost tablet v tahu byla vypočtena dle následujícího vzorce (1) <sup>18</sup> :

$$P = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (1)$$

P...pevnost tablet v tahu (MPa)

F...destrukční síla (N)

d...průměr tablety (mm)

h...výška tablety (mm)

Hodnota LSR udává citlivost suchého pojiva k mazadlu a je poměrem mezi poklesem v pevnosti tablet v důsledku mísení s mazadlem a pevností tablet bez mazadla.

Výpočet udává vzorec (2) <sup>14</sup> :

$$LSR = \frac{C_{Su} - C_{Sl}}{C_{Su}} \quad (2)$$

C<sub>s1</sub>... pevnost tablet s přídavkem mazadla

Čím více se hodnota blíží k 1, tím vyšší je citlivost suchého pojiva k mazadlu a více dochází ke snížení pevnosti tablet vlivem mazadla. <sup>15</sup>

#### **5.3.4 Stanovení doby rozpadu tablet**

Stanovení probíhalo dle Českého lékopisu 2009. <sup>5</sup> Provádělo se u 6 tablet z každé testované série. Tablety byly, stejně jako u stanovení pevnosti, připraveny alespoň 24 hodin před měřením. Měření doby rozpadu probíhalo v přístroji na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek, jehož součástí byl košíček na pohyblivém rameni se šesti rourkami. Do těchto rourek bylo vloženo po jedné tabletě. Po vytemperování čištěné vody zahřáté na teplotu  $37 \pm 1$  °C bylo spuštěno měření, košíček se pravidelně ponořoval do lázně a byly spuštěny stopky. Jakmile došlo k úplnému rozpadu tablety, byl zaznamenán čas. Měření bylo ukončeno vždy, když na síťce všech košíčků již nic nezbylo. Čištěná voda byla po každém měření vyměněna a vytemperována na požadovanou teplotu pro další měření.

Hodnoty pevnosti i doby rozpadu byly zpracovány pomocí počítačových programů Excel a QC Expert (hladina významnosti byla 0,05). V případě nejasností rozdílů mezi hodnotami byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

## 6. TABULKY A GRAFY

*Vysvětlivky k tabulkám a grafům:*

|                      |       |  |
|----------------------|-------|--|
| $E_{\max}$           | ..... | maximální energie, celkově vynaložená energie při lisování       |
| $E_1$                | ..... | energie spotřebovaná na tření                                    |
| $E_2$                | ..... | energie akumulovaná v tabletě                                    |
| $E_3$                | ..... | energie uvolněná tabletou po vylisování                          |
| $PI$                 | ..... | plasticita   |
| <b>St, Stearan</b>   | ..... | stearan hořečnatý  |
| <b>S</b>             | ..... | směrodatná odchylka pro energetické hodnocení lisovacího procesu |
| <b>Pharm. 15, PH</b> | ..... | Pharmatosa DCL <sup>®</sup> 15                                   |
| <b>SC</b>            | ..... | Starcap 1500 <sup>®</sup>  |
| <b>S 1500</b>        | ..... | Starch 1500 <sup>®</sup>   |
| <b>h</b>             | ..... | výška tablety  |
| <b>F</b>             | ..... | drtící síla  |
| <b>P</b>             | ..... | pevnost tablety  |
| $x_p$                | ..... | průměr pro hodnoty pevnosti v tahu                               |
| $SO_p$               | ..... | směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti v tahu    |
| $IS_p$               | ..... | interval spolehlivosti souboru hodnot pro průměr pevnosti v tahu |
| $x_r$                | ..... | průměr pro hodnoty doby rozpadu                                  |
| $SO_r$               | ..... | směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr doby rozpadu       |
| $IS_r$               | ..... | interval spolehlivosti souboru hodnot pro průměr doby rozpadu    |
| <b>LSR</b>           | ..... | citlivost suchého pojiva k mazadlu                               |
| $SO_s$               | ..... | směrodatná odchylka hodnot citlivosti k mazadlu                  |

## 6.1 TABULKY

### 6.1.1 ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU

lisovací síla 15 kN

Tab. č. 2

| <b>STARCAP 1500</b> |                             |                          |                          |                          |               |
|---------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
|                     | <b>E<sub>max.</sub> (J)</b> | <b>E<sub>1</sub> (J)</b> | <b>E<sub>2</sub> (J)</b> | <b>E<sub>3</sub> (J)</b> | <b>PI (%)</b> |
| 1                   | 33,81                       | 17,631                   | 12,199                   | 3,980                    | 75,40         |
| 2                   | 33,25                       | 16,971                   | 12,228                   | 4,048                    | 75,13         |
| 3                   | 34,14                       | 17,641                   | 12,454                   | 4,042                    | 75,50         |
| 4                   | 33,29                       | 17,162                   | 12,110                   | 4,022                    | 75,07         |
| 5                   | 34,26                       | 17,982                   | 12,267                   | 4,016                    | 75,34         |
| 6                   | 33,91                       | 17,755                   | 12,170                   | 3,990                    | 75,31         |
| 7                   | 33,47                       | 17,354                   | 12,113                   | 4,000                    | 75,17         |
| 8                   | 34,00                       | 17,839                   | 12,176                   | 3,984                    | 75,35         |
| 9                   | 33,57                       | 17,354                   | 12,251                   | 3,967                    | 75,54         |
| 10                  | 34,62                       | 18,239                   | 12,342                   | 4,041                    | 75,33         |
| průměr              | 33,83                       | 17,593                   | 12,231                   | 4,009                    | 75,31         |
| S                   | 0,44                        | 0,387                    | 0,106                    | 0,029                    | 0,15          |

Tab. č. 3

| <b>STARCAP 1500+0,4% STEARAN</b> |                             |                          |                          |                          |               |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|
|                                  | <b>E<sub>max.</sub> (J)</b> | <b>E<sub>1</sub> (J)</b> | <b>E<sub>2</sub> (J)</b> | <b>E<sub>3</sub> (J)</b> | <b>PI (%)</b> |
| 1                                | 28,55                       | 13,492                   | 10,884                   | 4,179                    | 72,26         |
| 2                                | 28,52                       | 13,650                   | 10,715                   | 4,151                    | 72,08         |
| 3                                | 28,90                       | 13,948                   | 10,797                   | 4,156                    | 72,20         |
| 4                                | 28,51                       | 13,477                   | 10,890                   | 4,138                    | 72,46         |
| 5                                | 28,62                       | 13,748                   | 10,736                   | 4,133                    | 72,20         |
| 6                                | 29,23                       | 14,146                   | 10,889                   | 4,196                    | 72,19         |
| 7                                | 28,61                       | 13,678                   | 10,789                   | 4,147                    | 72,23         |
| 8                                | 29,51                       | 14,456                   | 10,875                   | 4,181                    | 72,23         |
| 9                                | 28,50                       | 13,447                   | 10,869                   | 4,183                    | 72,21         |
| 10                               | 29,29                       | 14,209                   | 10,926                   | 4,159                    | 72,43         |
| průměr                           | 28,82                       | 13,825                   | 10,837                   | 4,162                    | 72,25         |
| S                                | 0,38                        | 0,349                    | 0,072                    | 0,021                    | 0,12          |

Tab. č. 4

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:3</b> |           |                    |                    |                    |        |
|---|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
|   | Emax. (J) | E <sub>1</sub> (J) | E <sub>2</sub> (J) | E <sub>3</sub> (J) | PI (%) |
| 1   | 31,26     | 18,655             | 8,675              | 3,933              | 68,81  |
| 2   | 31,52     | 19,121             | 8,480              | 3,923              | 68,37  |
| 3   | 32,96     | 20,535             | 8,557              | 3,869              | 68,87  |
| 4   | 31,82     | 19,403             | 8,550              | 3,867              | 68,86  |
| 5   | 31,48     | 19,262             | 8,347              | 3,873              | 68,31  |
| 6   | 32,29     | 19,884             | 8,501              | 3,906              | 68,52  |
| 7   | 32,22     | 19,890             | 8,483              | 3,843              | 68,82  |
| 8   | 32,72     | 20,333             | 8,507              | 3,878              | 68,69  |
| 9   | 31,24     | 18,846             | 8,509              | 3,886              | 68,65  |
| 10  | 31,96     | 19,623             | 8,492              | 3,845              | 68,83  |
| průměr                                    | 31,95     | 19,555             | 8,510              | 3,882              | 68,67  |
| S   | 0,60      | 0,615              | 0,081              | 0,030              | 0,21   |

Tab. č. 5

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:1</b> |           |                    |                    |                    |        |
|---|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
|   | Emax. (J) | E <sub>1</sub> (J) | E <sub>2</sub> (J) | E <sub>3</sub> (J) | PI (%) |
| 1   | 31,50     | 17,890             | 9,637              | 3,974              | 70,80  |
| 2   | 32,33     | 18,551             | 9,755              | 4,023              | 70,80  |
| 3   | 31,98     | 18,291             | 9,694              | 3,991              | 70,84  |
| 4   | 32,16     | 18,389             | 9,817              | 3,953              | 71,29  |
| 5   | 31,34     | 17,796             | 9,584              | 3,963              | 70,75  |
| 6   | 31,99     | 18,254             | 9,795              | 3,946              | 71,28  |
| 7   | 31,58     | 17,834             | 9,826              | 3,924              | 71,46  |
| 8   | 31,54     | 17,925             | 9,694              | 3,924              | 71,19  |
| 9   | 31,91     | 18,109             | 9,808              | 3,989              | 71,09  |
| 10  | 31,22     | 17,589             | 9,660              | 3,973              | 70,86  |
| průměr                                    | 31,76     | 18,063             | 9,727              | 3,966              | 71,04  |
| S   | 0,37      | 0,304              | 0,085              | 0,031              | 0,26   |

Tab. č. 6

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 3:1</b> |           |                    |                    |                    |        |
|---|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
|   | Emax. (J) | E <sub>1</sub> (J) | E <sub>2</sub> (J) | E <sub>3</sub> (J) | PI (%) |
| 1   | 33,06     | 18,064             | 10,977             | 4,024              | 73,17  |
| 2   | 32,42     | 17,429             | 10,946             | 4,041              | 73,04  |
| 3   | 32,37     | 17,354             | 10,999             | 4,017              | 73,25  |
| 4   | 32,93     | 17,725             | 11,162             | 4,047              | 73,39  |
| 5   | 32,83     | 17,623             | 11,184             | 4,019              | 73,57  |
| 6   | 32,56     | 17,467             | 11,069             | 4,022              | 73,35  |
| 7   | 32,54     | 17,561             | 10,977             | 4,000              | 73,29  |
| 8   | 32,32     | 17,366             | 10,949             | 4,001              | 73,24  |
| 9   | 33,18     | 17,992             | 11,185             | 4,004              | 73,64  |
| 10  | 33,00     | 18,053             | 10,945             | 4,003              | 73,22  |
| průměr                                    | 32,72     | 17,663             | 11,039             | 4,018              | 73,32  |
| S   | 0,32      | 0,282              | 0,102              | 0,016              | 0,18   |

Tab. č. 7

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:3+0,4% ST.</b> |           |                    |                    |                    |        |
|--|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
|  | Emax. (J) | E <sub>1</sub> (J) | E <sub>2</sub> (J) | E <sub>3</sub> (J) | PI (%) |
| 1  | 28,95     | 16,962             | 8,145              | 3,844              | 67,94  |
| 2  | 28,85     | 16,891             | 8,123              | 3,832              | 67,95  |
| 3  | 28,94     | 16,875             | 8,254              | 3,808              | 68,43  |
| 4  | 29,69     | 17,689             | 8,140              | 3,863              | 67,82  |
| 5  | 29,35     | 17,225             | 8,232              | 3,891              | 67,90  |
| 6  | 29,28     | 17,197             | 8,194              | 3,889              | 67,81  |
| 7  | 28,33     | 16,368             | 8,092              | 3,872              | 67,64  |
| 8  | 28,64     | 16,665             | 8,055              | 3,924              | 67,24  |
| 9  | 28,55     | 16,512             | 8,083              | 3,951              | 67,17  |
| 10   | 28,96     | 16,953             | 8,026              | 3,978              | 66,86  |
| průměr   | 28,95     | 16,934             | 8,135              | 3,885              | 67,68  |
| S  | 0,40      | 0,380              | 0,075              | 0,053              | 0,46   |

Tab. č. 8

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:1+0,4% ST.</b> |           |                    |                    |                    |        |
|--|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
|  | Emax. (J) | E <sub>1</sub> (J) | E <sub>2</sub> (J) | E <sub>3</sub> (J) | PI (%) |
| 1  | 27,93     | 14,911             | 9,030              | 3,991              | 69,35  |
| 2  | 27,38     | 14,454             | 8,903              | 4,025              | 68,87  |
| 3  | 27,79     | 14,890             | 8,887              | 4,009              | 68,91  |
| 4  | 27,75     | 14,708             | 9,016              | 4,028              | 69,12  |
| 5  | 28,12     | 15,112             | 9,003              | 4,006              | 69,21  |
| 6  | 28,00     | 14,920             | 9,048              | 4,037              | 69,15  |
| 7  | 28,45     | 15,315             | 9,126              | 4,011              | 69,47  |
| 8  | 28,16     | 14,886             | 9,206              | 4,680              | 69,36  |
| 9  | 27,79     | 14,860             | 8,913              | 4,016              | 68,94  |
| 10   | 27,83     | 14,932             | 8,868              | 4,028              | 68,77  |
| průměr   | 27,92     | 14,899             | 9,000              | 4,022              | 69,11  |
| S  | 0,29      | 0,225              | 0,110              | 0,021              | 0,24   |

Tab. č. 9

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 3:1+0,4% ST.</b> |           |                    |                    |                    |        |
|--|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
|  | Emax. (J) | E <sub>1</sub> (J) | E <sub>2</sub> (J) | E <sub>3</sub> (J) | PI (%) |
| 1  | 28,11     | 14,057             | 9,978              | 4,076              | 71,00  |
| 2  | 28,10     | 13,968             | 10,058             | 4,069              | 71,20  |
| 3  | 28,16     | 14,073             | 10,008             | 4,083              | 71,02  |
| 4  | 27,80     | 13,810             | 9,927              | 4,066              | 70,94  |
| 5  | 28,09     | 13,943             | 10,063             | 4,081              | 71,15  |
| 6  | 28,09     | 13,949             | 10,058             | 4,081              | 71,14  |
| 7  | 27,16     | 13,185             | 9,914              | 4,062              | 70,94  |
| 8  | 27,89     | 13,697             | 10,108             | 4,080              | 71,24  |
| 9  | 27,64     | 13,645             | 9,920              | 4,071              | 70,90  |
| 10   | 27,85     | 13,821             | 9,935              | 4,096              | 70,81  |
| průměr   | 27,89     | 13,815             | 9,997              | 4,077              | 71,03  |
| S  | 0,31      | 0,263              | 0,072              | 0,010              | 0,14   |

Tab. č. 10

| <b>PHARMATOSA DCL 15+0,4% ST.</b> |           |                    |                    |                    |        |
|-----------------------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
|                                   | Emax. (J) | E <sub>1</sub> (J) | E <sub>2</sub> (J) | E <sub>3</sub> (J) | PI (%) |
| 1                                 | 28,58     | 17,734             | 6,897              | 3,947              | 63,60  |
| 2                                 | 29,63     | 18,625             | 7,005              | 3,997              | 63,67  |
| 3                                 | 28,83     | 18,029             | 8,829              | 3,969              | 63,24  |
| 4                                 | 29,05     | 18,282             | 6,810              | 3,953              | 63,27  |
| 5                                 | 28,37     | 17,494             | 6,930              | 3,942              | 63,74  |
| 6                                 | 29,49     | 18,561             | 6,988              | 3,943              | 63,93  |
| 7                                 | 29,34     | 18,612             | 6,780              | 3,943              | 63,23  |
| 8                                 | 29,41     | 18,646             | 6,804              | 3,957              | 63,23  |
| 9                                 | 29,58     | 18,844             | 6,782              | 3,955              | 63,16  |
| 10                                | 29,56     | 18,789             | 6,815              | 3,956              | 63,27  |
| průměr                            | 29,18     | 18,362             | 6,864              | 3,956              | 63,43  |
| S                                 | 0,45      | 0,463              | 0,085              | 0,017              | 0,27   |

Tab. č. 11

| <b>STARCH 1500</b> |           |                    |                    |                    |        |
|--------------------|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
|                    | Emax. (J) | E <sub>1</sub> (J) | E <sub>2</sub> (J) | E <sub>3</sub> (J) | PI (%) |
| 1                  | 21,24     | 8,990              | 7,961              | 4,290              | 64,99  |
| 2                  | 21,98     | 9,999              | 7,826              | 4,151              | 65,34  |
| 3                  | 21,62     | 9,594              | 7,869              | 4,160              | 65,42  |
| 4                  | 21,42     | 9,298              | 7,977              | 4,149              | 65,78  |
| 5                  | 21,02     | 8,892              | 7,991              | 4,141              | 65,86  |
| 6                  | 20,39     | 8,469              | 7,776              | 4,147              | 65,22  |
| 7                  | 20,64     | 8,774              | 7,758              | 4,106              | 65,39  |
| 8                  | 21,54     | 9,654              | 7,765              | 4,122              | 65,33  |
| 9                  | 20,65     | 8,804              | 7,744              | 4,103              | 65,37  |
| 10                 | 20,98     | 9,000              | 7,863              | 4,118              | 65,63  |
| průměr             | 21,15     | 9,147              | 7,853              | 4,149              | 65,43  |
| S                  | 0,50      | 0,475              | 0,095              | 0,053              | 0,26   |



Tab. č. 12

| STARCH 1500+0,4% ST. |                       |                    |                    |                    |        |
|----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
|                      | E <sub>max.</sub> (J) | E <sub>1</sub> (J) | E <sub>2</sub> (J) | E <sub>3</sub> (J) | PI (%) |
| 1                    | 18,27                 | 6,641              | 7,480              | 4,150              | 64,32  |
| 2                    | 18,52                 | 6,758              | 7,585              | 4,174              | 64,50  |
| 3                    | 18,64                 | 6,941              | 7,509              | 4,185              | 64,21  |
| 4                    | 18,11                 | 6,606              | 7,334              | 4,166              | 63,78  |
| 5                    | 17,98                 | 6,488              | 7,308              | 4,188              | 63,57  |
| 6                    | 18,20                 | 6,576              | 7,455              | 4,171              | 64,12  |
| 7                    | 18,06                 | 6,568              | 7,335              | 4,157              | 63,83  |
| 8                    | 18,43                 | 6,828              | 7,444              | 4,154              | 64,18  |
| 9                    | 18,05                 | 6,543              | 7,362              | 4,146              | 63,98  |
| 10                   | 17,98                 | 6,561              | 7,298              | 4,124              | 63,90  |
| průměr               | 18,22                 | 6,651              | 7,411              | 4,161              | 64,04  |
| S                    | 0,23                  | 0,145              | 0,097              | 0,019              | 0,28   |

Tab. č. 13 SOUHRNNÁ TABULKA  
STATISTICKÉ ÚDAJE PRO ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LIŠOVACÍHO PROCESU

| tabletovina  | E <sub>max.</sub> /J/(S/J) | E <sub>1</sub> /J/(S/J) | E <sub>2</sub> /J/(S/J) | E <sub>3</sub> /J/(S/J) | PI%/ (S%/)   |
|--------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|
| SC           | 33,83 (0,44)               | 17,593 (0,387)          | 12,231 (0,106)          | 4,009 (0,029)           | 75,31 (0,15) |
| SC+St        | 28,82 (0,38)               | 13,825 (0,349)          | 10,837 (0,072)          | 4,162 (0,021)           | 72,25 (0,12) |
| S 1500       | 21,15 (0,50)               | 9,147 (0,475)           | 7,853 (0,095)           | 4,149 (0,053)           | 65,43 (0,26) |
| S 1500+St    | 18,22 (0,23)               | 6,651 (0,145)           | 7,411 (0,097)           | 4,161 (0,019)           | 64,04 (0,28) |
| PH+St        | 29,18 (0,45)               | 18,362 (0,463)          | 6,864 (0,085)           | 3,956 (0,017)           | 63,43 (0,27) |
| SC+PH 1:3    | 31,95 (0,60)               | 19,555 (0,615)          | 8,510 (0,081)           | 3,882 (0,030)           | 68,67 (0,21) |
| SC+PH 1:3+St | 28,95 (0,40)               | 16,934 (0,380)          | 8,135 (0,075)           | 3,885 (0,053)           | 67,68 (0,46) |
| SC+PH 1:1    | 31,76 (0,37)               | 18,063 (0,304)          | 9,727 (0,085)           | 3,966 (0,031)           | 71,04 (0,26) |
| SC+PH 1:1+St | 27,92 (0,29)               | 14,899 (0,225)          | 9,000 (0,110)           | 4,022 (0,021)           | 69,11 (0,24) |
| SC+PH 3:1    | 32,72 (0,32)               | 17,663 (0,282)          | 11,039 (0,102)          | 4,018 (0,016)           | 73,32 (0,18) |
| SC+PH 1:1+St | 27,89 (0,31)               | 13,815 (0,263)          | 9,997 (0,072)           | 4,077 (0,010)           | 71,03 (0,14) |

## 6.1.2 PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 14

| <b>STARCAP 1500</b>        |       |         |               |
|----------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 11 kN</b> |       |         |               |
| h (mm)                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,55                       | 62    | 0,8487  | $x_p=0,8535$  |
| 3,55                       | 59    | 0,8077  |               |
| 3,55                       | 62    | 0,8487  |               |
| 3,55                       | 60    | 0,8214  | $SO_p=0,0382$ |
| 3,54                       | 60    | 0,8237  |               |
| 3,50                       | 67    | 0,9303  |               |
| 3,58                       | 61    | 0,8280  | $IS_p=0,0273$ |
| 3,53                       | 62    | 0,8535  |               |
| 3,56                       | 64    | 0,8737  |               |
| 3,46                       | 64    | 0,8989  |               |

Tab. č. 15

| <b>STARCAP 1500</b>        |       |         |               |
|----------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 13 kN</b> |       |         |               |
| h (mm)                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,42                       | 73    | 1,0373  | $x_p=0,9742$  |
| 3,40                       | 73    | 1,0434  |               |
| 3,42                       | 68    | 0,9663  |               |
| 3,45                       | 70    | 0,9860  | $SO_p=0,0591$ |
| 3,42                       | 71    | 1,0089  |               |
| 3,38                       | 69    | 0,9921  |               |
| 3,42                       | 71    | 1,0089  | $IS_p=0,0418$ |
| 3,44                       | 66    | 0,9324  |               |
| 3,49                       | 62    | 0,8633  |               |
| 3,39                       | 63    | 0,9031  |               |

Tab. č. 16

| <b>STARCAP 1500</b>        |       |         |               |
|----------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b> |       |         |               |
| h (mm)                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,40                       | 85    | 1,2149  | $x_p=1,1956$  |
| 3,36                       | 80    | 1,1571  |               |
| 3,34                       | 76    | 1,1058  |               |
| 3,34                       | 82    | 1,1931  | $SO_p=0,0580$ |
| 3,34                       | 81    | 1,1785  |               |
| 3,40                       | 84    | 1,2006  |               |
| 3,31                       | 79    | 1,1599  | $IS_p=0,0412$ |
| 3,28                       | 83    | 1,2297  |               |
| 3,31                       | 81    | 1,1892  |               |
| 3,26                       | 89    | 1,3267  |               |

Tab. č. 17

| <b>STARCAP 1500+0,4% STEARAN</b> |       |         |               |
|----------------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 11 kN</b>       |       |         |               |
| h (mm)                           | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,55                             | 13    | 0,1780  | $x_p=0,1864$  |
| 3,55                             | 14    | 0,1916  |               |
| 3,55                             | 13    | 0,1780  |               |
| 3,55                             | 14    | 0,1916  | $SO_p=0,0073$ |
| 3,55                             | 14    | 0,1916  |               |
| 3,55                             | 14    | 0,1916  |               |
| 3,50                             | 14    | 0,1944  | $IS_p=0,0051$ |
| 3,54                             | 13    | 0,1785  |               |
| 3,57                             | 14    | 0,1906  |               |
| 3,54                             | 13    | 0,1785  |               |

Tab. č. 18

| <b>STARCAP 1500+0,4% STEARAN</b> |       |         |               |
|----------------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 13 kN</b>       |       |         |               |
| h (mm)                           | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,42                             | 19    | 0,2700  | $x_p=0,2473$  |
| 3,43                             | 19    | 0,2692  |               |
| 3,42                             | 17    | 0,2416  |               |
| 3,44                             | 17    | 0,2402  | $SO_p=0,0144$ |
| 3,42                             | 17    | 0,2416  |               |
| 3,45                             | 17    | 0,2395  |               |
| 3,44                             | 18    | 0,2543  | $IS_p=0,0102$ |
| 3,47                             | 16    | 0,2241  |               |
| 3,43                             | 17    | 0,2409  |               |
| 3,48                             | 18    | 0,2514  |               |

Tab. č. 19

| <b>STARCAP 1500+0,4% STEARAN</b> |       |         |               |
|----------------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b>       |       |         |               |
| h (mm)                           | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,33                             | 28    | 0,4086  | $x_p=0,3257$  |
| 3,33                             | 19    | 0,2773  |               |
| 3,33                             | 24    | 0,3502  |               |
| 3,29                             | 23    | 0,3397  | $SO_p=0,0372$ |
| 3,28                             | 23    | 0,3408  |               |
| 3,30                             | 21    | 0,3093  |               |
| 3,33                             | 20    | 0,2919  | $IS_p=0,0264$ |
| 3,31                             | 22    | 0,3230  |               |
| 3,28                             | 21    | 0,3111  |               |
| 3,34                             | 21    | 0,3055  |               |

Tab. č. 20

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:3</b> |       |         |               |
|---|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 11 kN</b>                |       |         |               |
| h (mm)                                    | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,22                                      | 29    | 0,4377  | $x_p=0,4047$  |
| 3,22                                      | 29    | 0,4377  |               |
| 3,25                                      | 24    | 0,3589  |               |
| 3,25                                      | 25    | 0,3738  | $SO_p=0,0270$ |
| 3,25                                      | 28    | 0,4187  |               |
| 3,22                                      | 26    | 0,3924  |               |
| 3,22                                      | 28    | 0,4226  | $IS_p=0,0192$ |
| 3,28                                      | 27    | 0,4000  |               |
| 3,27                                      | 26    | 0,3864  |               |
| 3,25                                      | 28    | 0,4187  |               |

Tab. č. 21

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:3</b> |       |         |               |
|---|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 13 kN</b>                |       |         |               |
| h (mm)                                    | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,20                                      | 31    | 0,4708  | $x_p=0,5425$  |
| 3,20                                      | 35    | 0,5315  |               |
| 3,17                                      | 33    | 0,5059  |               |
| 3,17                                      | 35    | 0,5366  | $SO_p=0,0471$ |
| 3,14                                      | 36    | 0,5572  |               |
| 3,17                                      | 38    | 0,5825  |               |
| 3,15                                      | 40    | 0,6171  | $IS_p=0,0338$ |
| 3,15                                      | 38    | 0,5862  |               |
| 3,14                                      | 36    | 0,5572  |               |
| 3,14                                      | 31    | 0,4798  |               |

Tab. č. 22

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:3</b> |       |         |               |
|---|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b>                |       |         |               |
| h (mm)                                    | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,10                                      | 48    | 0,7525  | $x_p=0,7346$  |
| 3,10                                      | 49    | 0,7681  |               |
| 3,08                                      | 45    | 0,7100  |               |
| 3,08                                      | 47    | 0,7416  | $SO_p=0,0304$ |
| 3,11                                      | 45    | 0,7032  |               |
| 3,08                                      | 48    | 0,7574  |               |
| 3,10                                      | 44    | 0,6898  | $IS_p=0,0214$ |
| 3,11                                      | 45    | 0,7032  |               |
| 3,10                                      | 48    | 0,7525  |               |
| 3,10                                      | 49    | 0,7681  |               |

Tab. č. 23

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:1</b> |       |         |               |
|---|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 11 kN</b>                |       |         |               |
| h (mm)                                    | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,36                                      | 28    | 0,4050  | $x_p=0,4202$  |
| 3,37                                      | 30    | 0,4326  |               |
| 3,39                                      | 28    | 0,4014  |               |
| 3,37                                      | 29    | 0,4182  | $SO_p=0,0122$ |
| 3,37                                      | 30    | 0,4326  |               |
| 3,37                                      | 30    | 0,4326  |               |
| 3,37                                      | 29    | 0,4182  | $IS_p=0,0084$ |
| 3,38                                      | 30    | 0,4313  |               |
| 3,40                                      | 29    | 0,4145  |               |
| 3,39                                      | 29    | 0,4157  |               |

Tab. č. 24

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:1</b> |       |         |               |
|---|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 13 kN</b>                |       |         |               |
| h (mm)                                    | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,27                                      | 44    | 0,6539  | $x_p=0,6475$  |
| 3,26                                      | 43    | 0,6410  |               |
| 3,29                                      | 44    | 0,6499  |               |
| 3,26                                      | 43    | 0,6410  | $SO_p=0,0144$ |
| 3,27                                      | 44    | 0,6539  |               |
| 3,27                                      | 43    | 0,6390  |               |
| 3,26                                      | 43    | 0,6410  | $IS_p=0,0097$ |
| 3,28                                      | 46    | 0,6815  |               |
| 3,29                                      | 43    | 0,6352  |               |
| 3,27                                      | 43    | 0,6390  |               |

Tab. č. 25

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:1</b> |       |         |               |
|---|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b>                |       |         |               |
| h (mm)                                    | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,19                                      | 59    | 0,8988  | $x_p=0,8913$  |
| 3,18                                      | 59    | 0,9016  |               |
| 3,15                                      | 58    | 0,8948  |               |
| 3,19                                      | 58    | 0,8836  | $SO_p=0,0201$ |
| 3,17                                      | 56    | 0,8585  |               |
| 3,17                                      | 58    | 0,8892  |               |
| 3,19                                      | 57    | 0,8683  | $IS_p=0,0144$ |
| 3,21                                      | 58    | 0,8781  |               |
| 3,18                                      | 60    | 0,9169  |               |
| 3,16                                      | 60    | 0,9227  |               |

Tab. č. 26

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 3:1</b> |       |         |               |
|---|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 11 kN</b>                |       |         |               |
| h (mm)                                    | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,50                                      | 44    | 0,6109  | $x_p=0,5927$  |
| 3,44                                      | 42    | 0,5933  |               |
| 3,48                                      | 41    | 0,5726  |               |
| 3,45                                      | 40    | 0,5634  | $SO_p=0,0180$ |
| 3,48                                      | 42    | 0,5865  |               |
| 3,43                                      | 42    | 0,5951  |               |
| 3,48                                      | 42    | 0,5865  | $IS_p=0,0126$ |
| 3,47                                      | 42    | 0,5882  |               |
| 3,44                                      | 44    | 0,6216  |               |
| 3,43                                      | 43    | 0,6092  |               |

Tab. č. 27

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 3:1</b> |       |         |               |
|---|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 13 kN</b>                |       |         |               |
| h (mm)                                    | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,43                                      | 56    | 0,7934  | $x_p=0,8088$  |
| 3,38                                      | 56    | 0,8052  |               |
| 3,32                                      | 55    | 0,8051  |               |
| 3,40                                      | 58    | 0,8290  | $SO_p=0,0170$ |
| 3,36                                      | 56    | 0,8099  |               |
| 3,35                                      | 57    | 0,8269  |               |
| 3,36                                      | 57    | 0,8244  | $IS_p=0,0120$ |
| 3,38                                      | 54    | 0,7764  |               |
| 3,35                                      | 55    | 0,7979  |               |
| 3,38                                      | 57    | 0,8195  |               |



Tab. č. 28

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 3:1</b> |       |         |               |
|---|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b>                |       |         |               |
| h (mm)                                    | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,27                                      | 82    | 1,2186  | $x_p=1,1448$  |
| 3,28                                      | 75    | 1,1112  |               |
| 3,23                                      | 77    | 1,1585  |               |
| 3,27                                      | 75    | 1,1146  | $SO_p=0,0481$ |
| 3,27                                      | 77    | 1,1443  |               |
| 3,29                                      | 74    | 1,0931  |               |
| 3,27                                      | 76    | 1,1295  | $IS_p=0,0340$ |
| 3,28                                      | 73    | 1,0816  |               |
| 3,23                                      | 80    | 1,2036  |               |
| 3,26                                      | 80    | 1,1926  |               |

Tab. č. 29

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 1:3+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|--|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 11 kN</b>                 |       |         |               |
| h (mm)                                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,24                                       | 26    | 0,3900  | $x_p=0,3726$  |
| 3,21                                       | 25    | 0,3785  |               |
| 3,22                                       | 26    | 0,3924  |               |
| 3,22                                       | 24    | 0,3622  | $SO_p=0,0194$ |
| 3,21                                       | 26    | 0,3936  |               |
| 3,23                                       | 23    | 0,3460  |               |
| 3,23                                       | 24    | 0,3611  | $IS_p=0,0136$ |
| 3,21                                       | 23    | 0,3482  |               |
| 3,23                                       | 24    | 0,3611  |               |
| 3,22                                       | 26    | 0,3924  |               |

Tab. č. 30

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 1:3+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|--|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 13 kN</b>                 |       |         |               |
| h (mm)                                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,15                                       | 31    | 0,4783  | $x_p=0,4686$  |
| 3,14                                       | 31    | 0,4798  |               |
| 3,13                                       | 32    | 0,4968  |               |
| 3,13                                       | 32    | 0,4968  | $SO_p=0,0244$ |
| 3,14                                       | 29    | 0,4488  |               |
| 3,11                                       | 31    | 0,4844  |               |
| 3,13                                       | 31    | 0,4813  | $IS_p=0,0171$ |
| 3,19                                       | 29    | 0,4418  |               |
| 3,17                                       | 29    | 0,4446  |               |
| 3,14                                       | 28    | 0,4333  |               |

Tab. č. 31

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 1:3+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|--|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b>                 |       |         |               |
| h (mm)                                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,05                                       | 45    | 0,7170  | $x_p=0,6693$  |
| 3,07                                       | 47    | 0,7440  |               |
| 3,06                                       | 45    | 0,7147  |               |
| 3,10                                       | 41    | 0,6427  | $SO_p=0,0524$ |
| 3,11                                       | 45    | 0,7032  |               |
| 3,07                                       | 39    | 0,6174  |               |
| 3,09                                       | 43    | 0,6763  | $IS_p=0,0370$ |
| 3,11                                       | 41    | 0,6407  |               |
| 3,09                                       | 42    | 0,6605  |               |
| 3,12                                       | 37    | 0,5763  |               |

Tab. č. 32

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 1:1+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|--|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 11 kN</b>                 |       |         |               |
| h (mm)                                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,38                                       | 17    | 0,2444  | $x_p=0,2622$  |
| 3,37                                       | 18    | 0,2596  |               |
| 3,38                                       | 18    | 0,2588  |               |
| 3,39                                       | 18    | 0,2580  | $SO_p=0,0144$ |
| 3,39                                       | 18    | 0,2580  |               |
| 3,37                                       | 18    | 0,2596  |               |
| 3,37                                       | 19    | 0,2740  | $IS_p=0,0101$ |
| 3,35                                       | 20    | 0,2901  |               |
| 3,35                                       | 19    | 0,2756  |               |
| 3,39                                       | 17    | 0,2437  |               |

Tab. č. 33

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 1:1+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|--|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 13 kN</b>                 |       |         |               |
| h (mm)                                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,28                                       | 30    | 0,4445  | $x_p=0,4238$  |
| 3,27                                       | 28    | 0,4161  |               |
| 3,24                                       | 28    | 0,4200  |               |
| 3,23                                       | 28    | 0,4213  | $SO_p=0,0170$ |
| 3,27                                       | 27    | 0,4013  |               |
| 3,23                                       | 29    | 0,4363  |               |
| 3,28                                       | 27    | 0,4000  | $IS_p=0,0120$ |
| 3,24                                       | 30    | 0,4500  |               |
| 3,27                                       | 29    | 0,4310  |               |
| 3,26                                       | 28    | 0,4174  |               |

Tab. č. 34

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 1:1+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|--|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b>                 |       |         |               |
| h (mm)                                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,15                                       | 39    | 0,6017  | $x_p=0,5533$  |
| 3,15                                       | 37    | 0,5708  |               |
| 3,17                                       | 36    | 0,5519  |               |
| 3,19                                       | 36    | 0,5484  | $SO_p=0,0244$ |
| 3,20                                       | 34    | 0,5163  |               |
| 3,16                                       | 36    | 0,5536  |               |
| 3,18                                       | 36    | 0,5502  | $IS_p=0,0174$ |
| 3,14                                       | 35    | 0,5417  |               |
| 3,14                                       | 34    | 0,5262  |               |
| 3,14                                       | 37    | 0,5726  |               |

Tab. č. 35

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 3:1+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|--|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 11 kN</b>                 |       |         |               |
| h (mm)                                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,49                                       | 14    | 0,1949  | $x_p=0,2153$  |
| 3,47                                       | 16    | 0,2241  |               |
| 3,46                                       | 17    | 0,2388  |               |
| 3,46                                       | 16    | 0,2247  | $SO_p=0,0122$ |
| 3,48                                       | 15    | 0,2095  |               |
| 3,47                                       | 16    | 0,2241  |               |
| 3,49                                       | 15    | 0,2089  | $IS_p=0,0089$ |
| 3,47                                       | 15    | 0,2101  |               |
| 3,48                                       | 15    | 0,2095  |               |
| 3,50                                       | 15    | 0,2083  |               |

Tab. č. 36

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 3:1+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|--|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 13 kN</b>                 |       |         |               |
| h (mm)                                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,32                                       | 24    | 0,3513  | $x_p=0,3544$  |
| 3,35                                       | 25    | 0,3627  |               |
| 3,35                                       | 24    | 0,3482  |               |
| 3,30                                       | 24    | 0,3534  | $SO_p=0,0083$ |
| 3,34                                       | 25    | 0,3637  |               |
| 3,33                                       | 24    | 0,3502  |               |
| 3,28                                       | 23    | 0,3408  | $IS_p=0,0056$ |
| 3,35                                       | 25    | 0,3627  |               |
| 3,34                                       | 24    | 0,3492  |               |
| 3,36                                       | 25    | 0,3616  |               |

Tab. č. 37

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 3:1+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|--|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b>                 |       |         |               |
| h (mm)                                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,28                                       | 35    | 0,5186  | $x_p=0,4905$  |
| 3,23                                       | 33    | 0,4965  |               |
| 3,28                                       | 32    | 0,4741  |               |
| 3,23                                       | 33    | 0,4965  | $SO_p=0,0144$ |
| 3,27                                       | 33    | 0,4904  |               |
| 3,30                                       | 32    | 0,4712  |               |
| 3,28                                       | 33    | 0,4889  | $IS_p=0,0101$ |
| 3,27                                       | 32    | 0,4756  |               |
| 3,24                                       | 33    | 0,4950  |               |
| 3,22                                       | 33    | 0,4980  |               |

Tab. č. 38

| <b>PHARMATOSA DCL 15+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|-----------------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 11 kN</b>        |       |         |               |
| h (mm)                            | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,07                              | 48    | 0,7598  | $x_p=0,7107$  |
| 3,07                              | 41    | 0,6490  |               |
| 3,11                              | 47    | 0,7344  |               |
| 3,08                              | 48    | 0,7574  | $SO_p=0,0552$ |
| 3,07                              | 47    | 0,7440  |               |
| 3,07                              | 48    | 0,7598  |               |
| 3,09                              | 43    | 0,6763  | $IS_p=0,0396$ |
| 3,07                              | 40    | 0,6332  |               |
| 3,08                              | 48    | 0,7574  |               |
| 3,06                              | 40    | 0,6353  |               |

Tab. č. 39

| <b>PHARMATOSA DCL 15+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|-----------------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 13 kN</b>        |       |         |               |
| h (mm)                            | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,00                              | 59    | 0,9557  | $x_p=0,8923$  |
| 3,01                              | 57    | 0,9203  |               |
| 3,00                              | 53    | 0,8585  |               |
| 3,02                              | 58    | 0,9333  | $SO_p=0,0411$ |
| 3,05                              | 54    | 0,8604  |               |
| 3,03                              | 52    | 0,8340  |               |
| 3,01                              | 57    | 0,9203  | $IS_p=0,0292$ |
| 3,05                              | 54    | 0,8604  |               |
| 3,03                              | 54    | 0,8661  |               |
| 3,03                              | 57    | 0,9142  |               |

Tab. č. 40

| <b>PHARMATOSA DCL 15+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|-----------------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b>        |       |         |               |
| h (mm)                            | F (N) | P (MPa) |               |
| 2,99                              | 64    | 1,0402  | $x_p=1,0324$  |
| 3,00                              | 62    | 1,0043  |               |
| 2,99                              | 61    | 0,9914  |               |
| 3,00                              | 62    | 1,0043  | $SO_p=0,0481$ |
| 2,99                              | 67    | 1,089   |               |
| 2,99                              | 69    | 1,1215  |               |
| 2,99                              | 65    | 1,0565  | $IS_p=0,0342$ |
| 2,98                              | 59    | 0,9622  |               |
| 2,98                              | 64    | 1,0437  |               |
| 2,98                              | 62    | 1,0111  |               |

Tab. č. 41

| <b>STARCH 1500</b>         |       |         |               |
|----------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b> |       |         |               |
| h (mm)                     | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,28                       | 44    | 0,6519  | $x_p=0,6275$  |
| 3,18                       | 46    | 0,7030  |               |
| 3,20                       | 39    | 0,5923  |               |
| 3,20                       | 39    | 0,5923  | $SO_p=0,0382$ |
| 3,18                       | 42    | 0,6418  |               |
| 3,23                       | 43    | 0,6470  |               |
| 3,27                       | 41    | 0,6093  | $IS_p=0,0269$ |
| 3,22                       | 43    | 0,6490  |               |
| 3,18                       | 38    | 0,5807  |               |
| 3,20                       | 40    | 0,6075  |               |

Tab. č. 42

| <b>STARCH 1500+0,4% ST.</b> |       |         |               |
|-----------------------------|-------|---------|---------------|
| <b>lisovací síla 15 kN</b>  |       |         |               |
| h (mm)                      | F (N) | P (MPa) |               |
| 3,24                        | 20    | 0,3000  | $x_p=0,2797$  |
| 3,25                        | 19    | 0,2841  |               |
| 3,22                        | 19    | 0,2868  |               |
| 3,22                        | 19    | 0,2868  | $SO_p=0,0170$ |
| 3,22                        | 18    | 0,2717  |               |
| 3,22                        | 19    | 0,2868  |               |
| 3,24                        | 17    | 0,2550  | $IS_p=0,0121$ |
| 3,22                        | 18    | 0,2717  |               |
| 3,22                        | 20    | 0,3018  |               |
| 3,28                        | 17    | 0,2519  |               |



#### 6.1.4 HODNOTY LSR


lisovací síla 15 kN

Tab. č. 43


| <i>látka</i>     | <i>LSR</i> | <i>SOs</i> |
|------------------|------------|------------|
| <b>SC</b>        | 0,7275     | 0,034      |
| <b>SC+PH 1:3</b> | 0,0890     | 0,025      |
| <b>SC+PH 1:1</b> | 0,3791     | 0,030      |
| <b>SC+PH 3:1</b> | 0,5715     | 0,022      |
| <b>S 1500</b>    | 0,5543     | 0,038      |

### 6.1.3 DOBA ROZPADU TABLET

Tab. č. 44

| <b>STARCAP 1500</b>  |                            |  |
|----------------------|----------------------------|--|
| <i>lisovací síla</i> | <i>doba rozpadu (min.)</i> |  |
| 11 kN                | 1,23                       | $x_r=1,21$   |
|                      | 1,27                       |  |
|                      | 1,27                       | $SO_r=0,06$  |
|                      | 1,13                       |  |
|                      | 1,17                       | $IS_r=0,06$  |
|                      | 1,17                       |  |
| 13 kN                | 1,42                       | $x_r=1,50$   |
|                      | 1,50                       |  |
|                      | 1,58                       | $SO_r=0,07$  |
|                      | 1,42                       |  |
|                      | 1,50                       | $IS_r=0,08$  |
|                      | 1,58                       |  |
| 15 kN                | 1,62                       | $x_r=1,63$   |
|                      | 1,68                       |  |
|                      | 1,72                       | $SO_r=0,07$  |
|                      | 1,58                       |  |
|                      | 1,52                       | $IS_r=0,07$  |
|                      | 1,63                       |  |

Tab. č. 45

| <b>STARCAP 1500+0,4% ST.</b> |                            |  |
|------------------------------|----------------------------|--|
| <i>lisovací síla</i>         | <i>doba rozpadu (min.)</i> |  |
| 11 kN                        | 0,83                       | $x_r=0,86$   |
|                              | 0,85                       |  |
|                              | 0,92                       | $SO_r=0,03$  |
|                              | 0,83                       |  |
|                              | 0,87                       | $IS_r=0,04$  |
|                              | 0,88                       |  |
| 13 kN                        | 1,20                       | $x_r=1,21$   |
|                              | 1,23                       |  |
|                              | 1,23                       | $SO_r=0,03$  |
|                              | 1,17                       |  |
|                              | 1,18                       | $IS_r=0,03$  |
|                              | 1,22                       |  |
| 15 kN                        | 1,25                       | $x_r=1,23$   |
|                              | 1,25                       |  |
|                              | 1,27                       | $SO_r=0,03$  |
|                              | 1,23                       |  |
|                              | 1,30                       | $IS_r=0,03$  |
|                              | 1,30                       |  |

Tab. č. 46

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:3</b> |                            |             |
|---|----------------------------|-------------|
| <i>lisovací síla</i>                      | <i>doba rozpadu (min.)</i> |             |
| 11 kN                                     | 0,70                       | $x_r=0,67$  |
|   | 0,70                       |             |
|   | 0,70                       | $SO_r=0,03$ |
|   | 0,62                       |             |
|   | 0,70                       | $IS_r=0,03$ |
|   | 0,70                       |             |
| 13 kN                                     | 0,72                       | $x_r=0,74$  |
|   | 0,75                       |             |
|   | 0,77                       | $SO_r=0,02$ |
|   | 0,73                       |             |
|   | 0,73                       | $IS_r=0,02$ |
|   | 0,75                       |             |
| 15 kN                                     | 0,83                       | $x_r=0,83$  |
|   | 0,87                       |             |
|   | 0,87                       | $SO_r=0,03$ |
|   | 0,80                       |             |
|   | 0,80                       | $IS_r=0,03$ |
|   | 0,83                       |             |

Tab. č. 47

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 1:1</b> |                            |             |
|---|----------------------------|-------------|
| <i>lisovací síla</i>                      | <i>doba rozpadu (min.)</i> |             |
| 11 kN                                     | 0,83                       | $x_r=0,85$  |
|   | 0,87                       |             |
|   | 0,85                       | $SO_r=0,03$ |
|   | 0,80                       |             |
|   | 0,85                       | $IS_r=0,03$ |
|   | 0,88                       |             |
| 13 kN                                     | 0,90                       | $x_r=0,90$  |
|   | 0,90                       |             |
|   | 0,88                       | $SO_r=0,03$ |
|   | 0,93                       |             |
|   | 0,87                       | $IS_r=0,03$ |
|   | 0,93                       |             |
| 15 kN                                     | 0,90                       | $x_r=0,93$  |
|   | 0,93                       |             |
|   | 0,95                       | $SO_r=0,02$ |
|   | 0,93                       |             |
|   | 0,95                       | $IS_r=0,02$ |
|   | 0,93                       |             |

Tab. č. 48

| <b>STARCAP 1500+PHARMATOSA DCL 15 3:1</b> |                            |             |
|---|----------------------------|-------------|
| <i>lisovací síla</i>                      | <i>doba rozpadu (min.)</i> |             |
| 11 kN                                     | 0,88                       | $x_r=0,95$  |
|   | 0,97                       |             |
|   | 0,97                       | $SO_r=0,04$ |
|   | 0,93                       |             |
|   | 0,95                       | $IS_r=0,04$ |
|   | 0,97                       |             |
| 13 kN                                     | 1,07                       | $x_r=1,06$  |
|   | 1,17                       |             |
|   | 1,03                       | $SO_r=0,06$ |
|   | 1,00                       |             |
|   | 1,03                       | $IS_r=0,06$ |
|   | 1,07                       |             |
| 15 kN                                     | 1,23                       | $x_r=1,25$  |
|   | 1,27                       |             |
|   | 1,28                       | $SO_r=0,04$ |
|   | 1,18                       |             |
|   | 1,25                       | $IS_r=0,04$ |
|   | 1,27                       |             |

Tab. č. 49

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 1:3+0,4% ST.</b> |                            |             |
|--|----------------------------|-------------|
| <i>lisovací síla</i>                       | <i>doba rozpadu (min.)</i> |             |
| 11 kN                                      | 0,70                       | $x_r=0,71$  |
|  | 0,75                       |             |
|  | 0,70                       | $SO_r=0,02$ |
|  | 0,68                       |             |
|  | 0,70                       | $IS_r=0,02$ |
|  | 0,70                       |             |
| 13 kN                                      | 0,75                       | $x_r=0,78$  |
|  | 0,78                       |             |
|  | 0,78                       | $SO_r=0,02$ |
|  | 0,77                       |             |
|  | 0,77                       | $IS_r=0,02$ |
|  | 0,80                       |             |
| 15 kN                                      | 0,83                       | $x_r=0,83$  |
|  | 0,83                       |             |
|  | 0,82                       | $SO_r=0,01$ |
|  | 0,82                       |             |
|  | 0,83                       | $IS_r=0,01$ |
|  | 0,83                       |             |

Tab. č. 50

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 1:1+0,4% ST.</b> |                            |             |
|--|----------------------------|-------------|
| <i>lisovací síla</i>                       | <i>doba rozpadu (min.)</i> |             |
| 11 kN                                      | 0,73                       | $x_r=0,76$  |
|  | 0,78                       |             |
|  | 0,73                       | $SO_r=0,02$ |
|  | 0,77                       |             |
|  | 0,77                       | $IS_r=0,02$ |
|  | 0,78                       |             |
| 13 kN                                      | 0,87                       | $x_r=0,88$  |
|  | 0,87                       |             |
|  | 0,90                       | $SO_r=0,02$ |
|  | 0,85                       |             |
|  | 0,88                       | $IS_r=0,02$ |
|  | 0,88                       |             |
| 15 kN                                      | 0,97                       | $x_r=0,97$  |
|  | 0,97                       |             |
|  | 0,98                       | $SO_r=0,01$ |
|  | 0,97                       |             |
|  | 0,97                       | $IS_r=0,01$ |
|  | 0,98                       |             |

Tab. č. 51

| <b>STARCAP 1500+PHARM. 15 3:1+0,4% ST.</b> |                            |             |
|--|----------------------------|-------------|
| <i>lisovací síla</i>                       | <i>doba rozpadu (min.)</i> |             |
| 11 kN                                      | 0,80                       | $x_r=0,81$  |
|  | 0,82                       |             |
|  | 0,82                       | $SO_r=0,01$ |
|  | 0,80                       |             |
|  | 0,80                       | $IS_r=0,01$ |
|  | 0,82                       |             |
| 13 kN                                      | 0,97                       | $x_r=0,97$  |
|  | 0,97                       |             |
|  | 0,98                       | $SO_r=0,01$ |
|  | 0,97                       |             |
|  | 0,97                       | $IS_r=0,01$ |
|  | 0,98                       |             |
| 15 kN                                      | 1,10                       | $x_r=1,11$  |
|  | 1,10                       |             |
|  | 1,07                       | $SO_r=0,02$ |
|  | 1,13                       |             |
|  | 1,12                       | $IS_r=0,02$ |
|  | 1,12                       |             |

Tab. č. 52

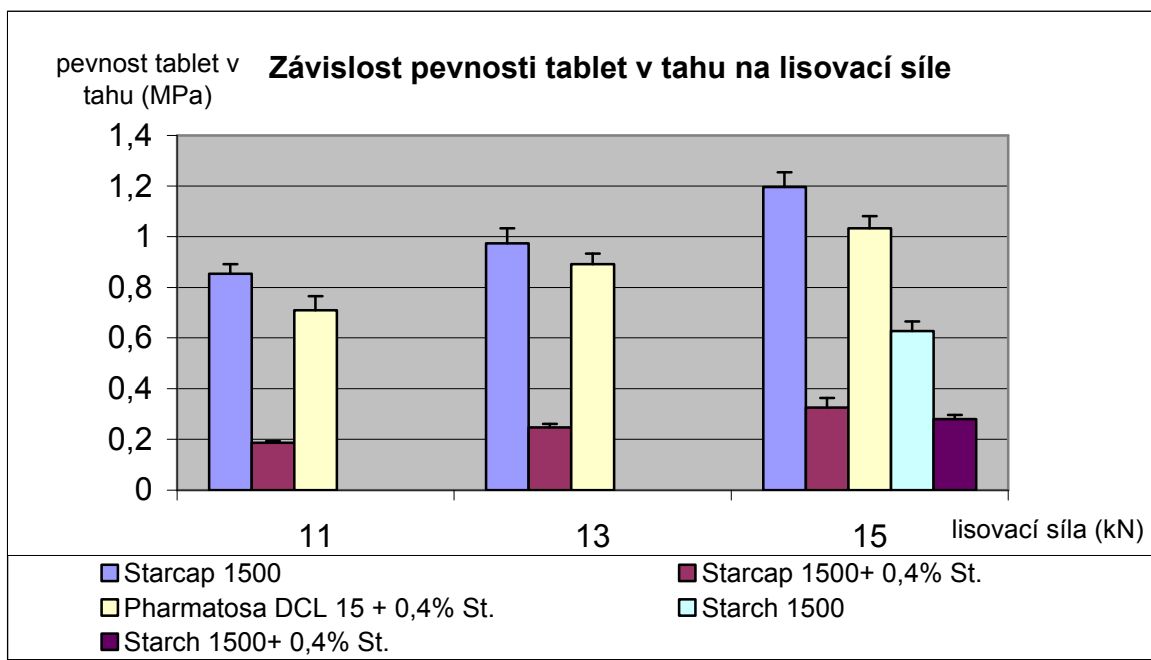
| <b>PHARMATOSA DCL 15+0,4% STEARAN</b> |                            |             |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------|
| <i>lisovací síla</i>                  | <i>doba rozpadu (min.)</i> |             |
| 11 kN                                 | 1,00                       | $x_r=1,01$  |
|                                       | 1,00                       |             |
|                                       | 1,03                       | $SO_r=0,02$ |
|                                       | 1,00                       |             |
|                                       | 0,97                       | $IS_r=0,02$ |
|                                       | 1,03                       |             |
| 13 kN                                 | 1,13                       | $x_r=1,18$  |
|                                       | 1,17                       |             |
|                                       | 1,17                       | $SO_r=0,04$ |
|                                       | 1,22                       |             |
|                                       | 1,17                       | $IS_r=0,04$ |
|                                       | 1,22                       |             |
| 15 kN                                 | 1,27                       | $x_r=1,32$  |
|                                       | 1,30                       |             |
|                                       | 1,33                       | $SO_r=0,04$ |
|                                       | 1,30                       |             |
|                                       | 1,33                       | $IS_r=0,04$ |
|                                       | 1,38                       |             |

Tab. č. 53

| <b>STARCH 1500</b>              |                            |             |
|---------------------------------|----------------------------|-------------|
| <i>lisovací síla</i>            | <i>doba rozpadu (min.)</i> |             |
| 15 kN                           | 7,77                       | $x_r=7,77$  |
|                                 | 7,83                       |             |
|                                 | 7,67                       | $SO_r=0,10$ |
|                                 | 7,77                       |             |
|                                 | 7,67                       | $IS_r=0,10$ |
|                                 | 7,92                       |             |
| <b>STARCH 1500+0,4% STEARAN</b> |                            |             |
| <i>lisovací síla</i>            | <i>doba rozpadu (min.)</i> |             |
| 15 kN                           | 5,63                       | $x_r=5,64$  |
|                                 | 5,67                       |             |
|                                 | 5,70                       | $SO_r=0,03$ |
|                                 | 5,62                       |             |
|                                 | 5,62                       | $IS_r=0,04$ |
|                                 | 5,62                       |             |

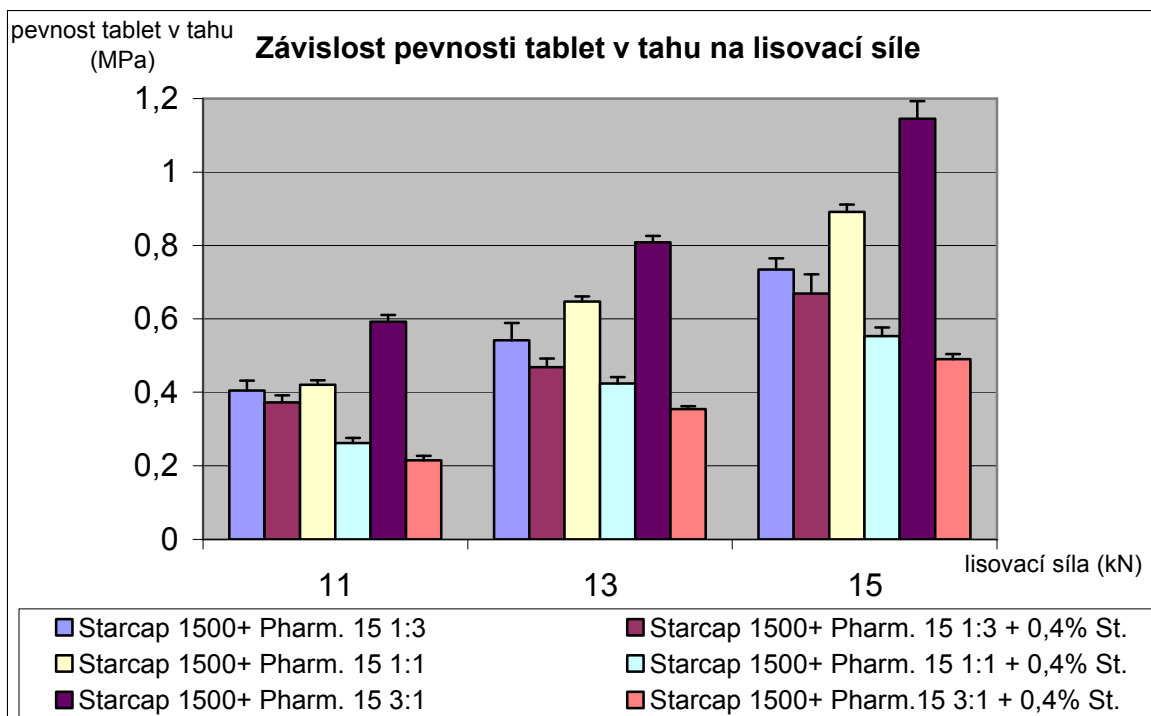
## 6.2 GRAFY

Graf č. 1

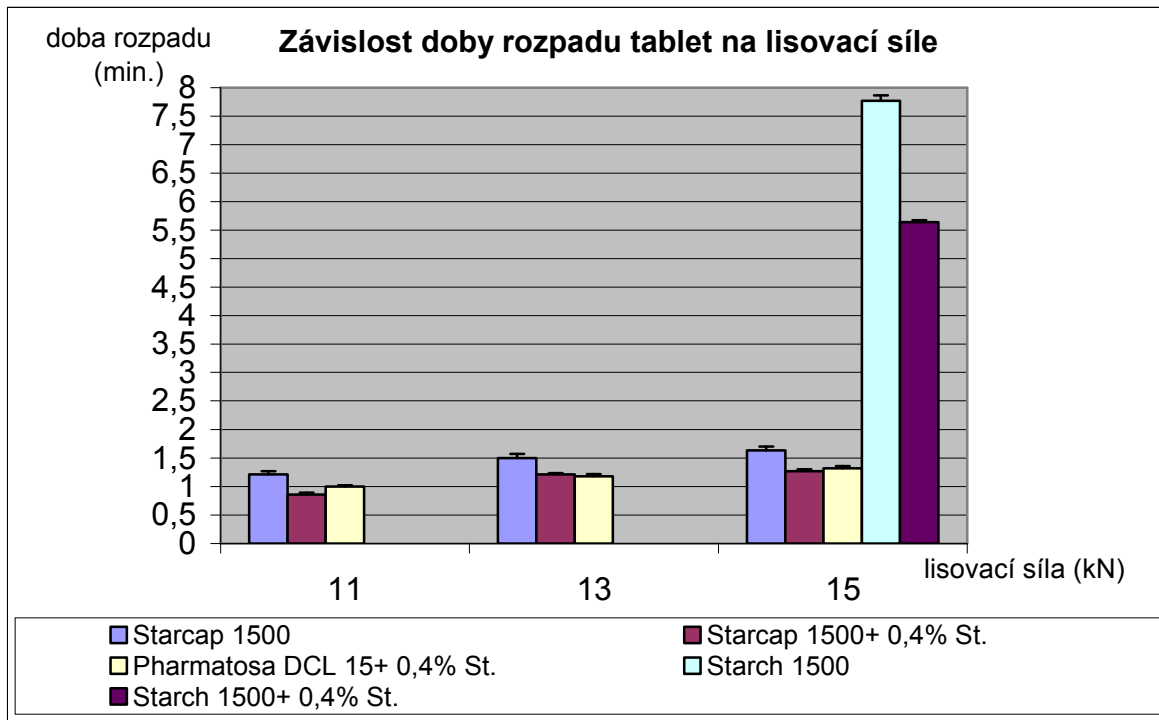


Graf č. 2

Směsi StarCap 1500<sup>®</sup> a Pharmatosa DCL<sup>®</sup> 15

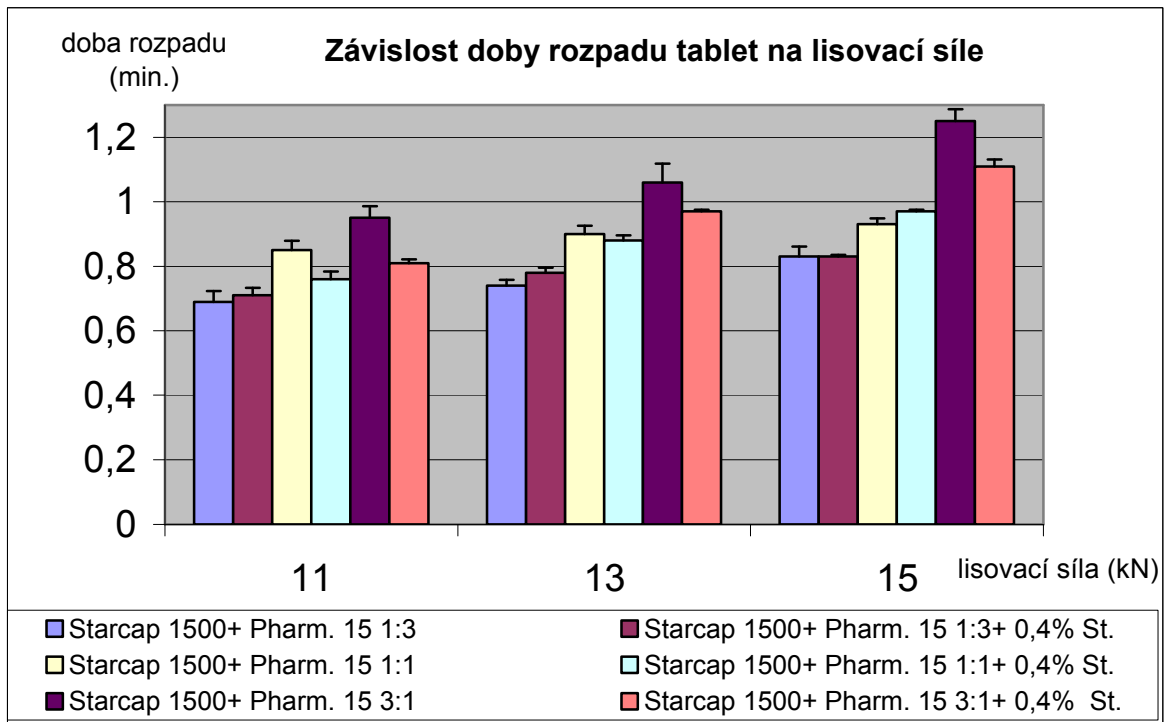


Graf č. 3



Graf č. 4

Směsi StarCap 1500<sup>®</sup> a Pharmatosa DCL<sup>®</sup> 15





## 7. DISKUZE

StarCap je nová směsná pomocná látka obsahující kukuřičný a předbobtnalý škrob, je vhodná jako plnivo do tobolek, ale také do tablet. Cílem této práce bylo zhodnotit pevnost a dobu rozpadu tablet z této látky, ze směsí s Pharmatosou DCL 15 v poměr 1:3, 1:1, 3:1 a porovnat tyto vlastnosti s přímo lisovatelným škrobem Starch 1500. Hodnotil se i energetický profil lisování. Lisovací síly byly voleny tak, aby se pevnost tablet z čistého StarCapu pohybovala v optimálním rozmezí pevnosti 0,56-1,11 MPa.<sup>19</sup> Byly zvoleny lisovací síly 11, 13 a 15 kN, přičemž Starch 1500 se lisoval pouze silou 15 kN, neboť první dvě lisovací síly byly příliš nízké. Hodnotily se i tabletoviny s 0,4% stearanu hořečnatého. Směsi s Pharmatosou DCL 15 se testovaly z důvodu spojení plasticky neformovatelného škrobu s fragmentující laktosou monohydrátem s předpokladem snížení citlivosti na přídavek mazadla eventuelně zlepšené lisovatelnosti.

Výsledky práce jsou shrnuty v tabulkách č. 2-53 a grafech č. 1-4.

Graf č. 1 znázorňuje závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro StarCap 1500, StarCap 1500 s 0,4% stearanu hořečnatého, Pharmatosu DCL 15 s 0,4% stearanu hořečnatého. U lisovací síly 15 kN je také hodnota pevnosti pro Starch 1500 a Starch 1500 s 0,4% stearanu hořečnatého. Závislost je rostoucí a nejvyšší pevnosti dosahují tablety ze StarCapu 1500, dále pak z Pharmatosy DCL 15 se stearanem. Změkčující vliv 0,4% přídavku stearanu hořečnatého na pevnost tablet ze StarCapu je velmi vysoký. Pevnost tablet ze StarCapu 1500 při lisovací síle 15 kN je dvojnásobná oproti tabletám z látky Starch 1500, u níž je změkčující vliv stearanu hořečnatého menší.

Stejná závislost pro směsi StarCapu 1500 a Pharmatosy DCL 15 v poměrech 1:3, 1:1 a 3:1 je uvedena v grafu č. 2. Pevnost opět roste s lisovací silou a zvyšuje se s rostoucím zastoupením StarCapu 1500. S rostoucím zastoupením tohoto suchého pojiva ve směsi se zvyšuje také citlivost na přídavek mazadla stearanu hořečnatého. V práci, kde byly zkoumány stejné směsi, ale s látkou Starch 1500, došlo naopak ke zvýšení pevnosti vlivem rostoucího zastoupení Pharmatosy DCL 15.<sup>20</sup>

Graf č.3 je závislostí doby rozpadu na lisovací síle pro StarCap 1500, StarCap 1500 s 0,4% stearanu hořečnatého, Pharmatosu DCL 15 s 0,4% stearanu hořečnatého.

U lisovací síly 15 kN jsou opět uvedeny hodnoty dob rozpadu také pro tablety ze Starch 1500 a Starch 1500 s 0,4% stearanu hořečnatého. Nejdelší dobu rozpadu mají tablety z látky Starch 1500, neboť gelovitá vrstva, která se tvoří ve spojení s vodou, zpomaluje jejich rozpad. Přídavek stearanu hořečnatého v tomto případě způsobuje zkrácení doby rozpadu vlivem výrazného snížení pevnosti tablet. Tablety ze StarCapu 1500 mají výrazně kratší dobu rozpadu než ze Starch 1500, přestože jejich pevnost je mnohem vyšší, hodnoty lehce rostou s lisovací silou. Významně kratší doba rozpadu výlisků je nejspíš dána technologií výroby směsného suchého pojiva a tablety z této látky mají pravděpodobně účinněji fungující kapilární síť. Vlivem přídavku stearanu hořečnatého ke StarCapu 1500 dochází ke zkrácení doby rozpadu, i když ne tak výrazně jako v případě Starch 1500. Tablety z Pharmatosy DCL 15 se stearem mají obdobnou dobu rozpadu jako ze StarCapu 1500 se stearem, rozpadají se pasivním mechanismem narozdíl od škrobových tablet, které se rozpadají aktivním mechanismem.<sup>21</sup> Doba rozpadu v závislosti na lisovací síle je také na v grafu č. 4, kde jsou uvedeny doby rozpadu ze směsí StarCap 1500 a Pharmatosa DCL 15 v poměrech 1:3, 1:1 a 3:1. Doba rozpadu roste s lisovací silou a s rostoucím zastoupením StarCapu 1500. Stearan hořečnatý prodlužuje dobu rozpadu tablet ze směsi s převahou Pharmatosy DCL 15 díky jeho hydrofobnímu charakteru. V ostatních případech převládá převážně změkčující efekt stearanu, proto se tablety s nižší pevností rozpadají rychleji.

Dále bylo provedeno energetické hodnocení lisovacího procesu, při kterém byly kvantifikovány jednotlivé typy energií potřebných k lisování všech typů hodnocených tabletovin. Celková energie  $E_{\max}$  je součtem energie  $E_1$ ,  $E_2$  a  $E_3$ , přičemž energie  $E_1$  je energie spotřebovaná na tření,  $E_2$  je energie akumulovaná tabletou při lisování a  $E_3$  je elastická složka energie.<sup>16</sup> Hodnoty energií při lisovací síle 15 kN jsou uvedeny v tabulce č. 13. Nejvyšší celkovou energii vykazuje látka StarCap 1500, její hodnota je výrazně vyšší než v případě Starch 1500. Stearan hořečnatý energii v obou případech snižuje. V případě směsí StarCap 1500 s Pharmatosou DCL 15 nejsou v hodnotách energie  $E_{\max}$  významné, hodnoty se stearem jsou vždy nižší. Celková energie pro StarCap 1500 je nejvyšší z důvodu vysokých hodnot energie na tření ( $E_1$ ) a energie akumulované tabletou při lisování ( $E_2$ ). Energie na tření je vyšší v případě Pharmatosy DCL 15 se stearem hořečnatým a u směsí StarCap 1500 a Pharmatosy DCL 15 ve všech

poměrech. Přídavek stearanu ke škrobům opět tuto energii snižuje. V případě směsí se energie na tření snižuje s rostoucím podílem StarCapu 1500 a stearan ji opět snižuje. Energie akumulovaná tabletou při lisování je nejvyšší opět v případě StarCapu 1500, nejnižší v případě Pharmatosy DCL 15 se stearem. U směsí suchých pojiv roste její hodnota se zastoupením StarCapu 1500 ve směsi. I v tomto případě přítomnost stearanu hodnoty této energie snižuje. V případě elastické složky energie ( $E_3$ ) je nejnižší hodnota pro Pharmatosu DCL 15, protože převládající mechanismus lisování je převážně fragmentace.<sup>8</sup> Hodnota pro StarCap 1500 je výrazně nižší než pro Starch 1500, elastická složka energie je tedy pro tuto látku výrazně nižší, z čehož vyplývá i vyšší pevnost výlisků. Přídavek stearanu hořečnatého elastickou energii zvyšuje, a to mnohem výrazněji v případě StarCapu 1500, což souvisí s jeho hlubším zásahem do pevnosti výlisků než je tomu v případě látky Starch 1500. V případě směsí se elastický podíl energie zvyšuje s rostoucím zastoupením StarCapu 1500 a zároveň roste i vyšší vliv stearanu na zvýšení této energie. Poslední hodnotou, která je uvedena v tabulce č. 2, je plasticita, která je nejvyšší v případě látky StarCap 1500, výrazně vyšší oproti látce Starch 1500. Nejnižší hodnota je pro Pharmatosu DCL 15, což vyplývá z převažujícího mechanismu lisování, kterým je fragmentace. V případě směsí suchých pojiv roste plasticita s rostoucím zastoupením StarCap 1500 a zvyšuje se i vliv stearanu hořečnatého na pokles hodnoty plasticity. V tabulce č. 43 jsou uvedeny hodnoty LSR pro lisovací sílu 15 kN, které kvantifikují citlivost suchého pojiva na přídavek mazadla.<sup>15</sup> V tabulce chybí hodnoty pro Pharmatosu DCL 15, neboť čistou Pharmatosu DCL 15 bez mazadla nelze lisovat z důvodu vysokého tření látky. Převažující mechanismus lisování fragmentace ale zajišťuje necitlivost na přídavek mazadla.<sup>22</sup> StarCap 1500 vykazuje vyšší hodnotu LSR než Starch 1500, je tedy citlivější na přídavek stearanu hořečnatého. S rostoucím zastoupením látky StarCap 1500 ve směsi s Pharmatosou DCL 15 rostou i hodnoty LSR a tedy i citlivost na přídavek mazadla stearanu hořečnatého.

## 8. ZÁVĚR

Závěrem lze konstatovat, že směsné suché pojivo StarCap 1500 je lépe lisovatelné než Starch 1500. Pevnost tablet z této látky je vyšší, elastický podíl energie při lisování je výrazně nižší. Nevýhodou je vysoká citlivost k mazadlům, která je vyšší než v případě Starch 1500. Doba rozpadu tablet je výrazně kratší než v případě látky Starch 1500. S rostoucím podílem StarCap 1500 ve směsích s Pharmatosou DCL 15 roste pevnost tablet i doba rozpadu, z energetického hlediska klesá energie na tření, roste energie akumulovaná tabletou při lisování a roste také elastická složka energie.

## 9. LITERATURA

- 1) JIVRAJ, M., LUIGI, G.M., CAROL, M.T. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharm. Sci. Technology Today*, 2000. Vol. 3, No. 2, p. 58-63.
- 2) AUGSBURGER, L.L., HOAG, S.W. *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 3rd ed. Vol. 2. Carlin B.A.C. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 5, Direct compression and the role of fillers-binders, p. 173-216.
- 3) JAROSZ, P.J., PARROT, E.L. Effect of lubricants on tensile strengths of tablets. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1984, Vol. 10, No. 2, p. 259-273.
- 4) KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M., et al. *Technologie léků*. 3.přepřacované a doplněné vyd. Praha: Galén, 2006. S. 392. ISBN 80-7262-423-7.
- 5) *Český lékopis 2009: 1. díl*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing a.s., 2009. S. 1176. ISBN 9780-80-247-2994-7.
- 6) SWARBRICK, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3rd ed. Vol. 6. Armstrong, N.A. New York: Informa Healthcare USA, 2006. Tablet manufacture by direct compression, p. 3673-3683.
- 7) GOHEL, M.C., JOGANI, P.D. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharm. Sci.*, 2005, Vol. 8., No. 1, p. 76-93.
- 8) ALDERBORN, G., NYSTRÖM, Ch. *Pharmaceutical powder compaction technology*. 1st ed. Bolhuis, G.K., Chowchan, Z.T. New York, Basel and Hongkong: Marcel Dekker, Inc., 1996. 14, Materials for direct compaction, p. 419-478.

- 9) KIBBE, A.H. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3rd ed. Lordi, N.G., Rowley, G. Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000. Starch, Pregelatinized, p. 528-530.
- 10) KATDARE, A., CHAUBAL, M.V. *Excipient development for pharmaceutical biotechnology, and drug delivery systems*. 1st ed. Gupta, P., Nachaegari, S.K., Bansal, A.K. NY: Informa Healthcare USA, 2006. 9, Improved excipient functionality by coprocessing, p. 109-126.
- 11) *www.colorcon.com* [online]. 2006 [cit. 2011-04-19]. Starcap 1500. Dostupné na [www:<https://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/StarCap%201500/ex\\_td\\_starcap\\_info\\_ver3\\_020206.pdf>](https://www.colorcon.com/literature/marketing/ex/StarCap%201500/ex_td_starcap_info_ver3_020206.pdf).
- 12) AUGSBURGER, L.L.,HOAG, S.W. *Pharmaceutical dosage forms:tablets*. 3rd ed. Vol. 2. Armstrong, N.A. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 7, Lubricants, glidants, and antiadherents, p. 251-267.
- 13) KIBBE, A.H. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3rd ed. Allen, L.V., Luner, P.E. Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000. Magnesium stearate, p. 305-308.
- 14) ALDERBORN, G., NYSTRÖM, Ch. *Pharmaceutical powder compaction technology*. 1st ed. Bolhuis, G.K., Hölzer, A.W. New York, Basel and Hongkong: Marcel Dekker, Inc., 1996. 16, Lubricant Sensitivity, p. 517-559.
- 15) BOS, C.E., et. al. Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbal. Sci.*, 1987, Vol. 9, No. 5, p.274-282.

- 16) ALDERBORN, G., NYSTRÖM, Ch. *Pharmaceutical powder compaction technology*. 1st ed. Ragnarsson, G. New York, Basel and Hongkong: Marcel Dekker, Inc., 1996. 4, Force-displacement and network measurements, p. 77 – 97.
- 17) ŘEHULA, M. „Zrněné prášky – tablety – obalené tablety“. Přednáška květen 2010. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze.
- 18) FELL, J.T., NEWTON, J.M. Determination of tablet strength by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, Vol. 59, No. 5, p. 688-691.
- 19) BELOUSOV, V.A. K voprosu o vybore optimalnich davlenij pressovanija pri tabletirovanii lekarstvennyh poroškov. *Chim. farm. ž.*, 1976, Vol. 10, No. 3, p. 105-111.
- 20) MUŽÍKOVÁ, J., MOUČKOVÁ, E. Studium vlastností tablet z přímo lisovatelného škrobu a jeho směsí s přímo lisovatelnou laktosou. *Čes. a slov. farm.*, 2006, Ročník 55, Číslo 5, s. 236-241.
- 21) FERRARI, et. al. Investigation on bonding and disintegration properties of pharmaceutical materials. *Int. J. Pharm.*, 1996, Vol. 136, No. 1-2, p. 71-79.
- 22) DMV International. Directly Compressible Pharmatose®. Firemní literatura spol. DMV International, March 2000.