

UNIVERZITA KARLOVA

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



DIPLOMOVÁ PRÁCE

VLIV RYCHLOSTI LISOVÁNÍ

NA PARAMETRY TESTU STRESOVÉ RELAXACE

*The influence of the tableting speed on the parameters of the stress
relaxation test*

Hradec Králové, 2017

Renáta Borkovcová

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala PharmDr. Petře Svačinové, Ph.D. za odborné vedení mé diplomové práce a cenné rady, které mi během zpracování poskytla. Dále bych chtěla poděkovat paní Lence Svobodové za pomoc při experimentální části.

Poděkování patří také celé rodině a příteli za nesmírnou podporu během celého studia.

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

V Hradci Králové

Renáta Borkovcová

OBSAH

1. ABSTRAKT	6
2. ABSTRACT	8
3. ÚVOD.....	10
4. ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE.....	11
5. TEORETICKÁ ČÁST	12
5.1 Tablety.....	12
5.1.1 Dělení tablet z hlediska místa aplikace	12
5.1.2 Výroba tablet.....	12
5.1.3 Lisovací proces.....	13
5.1.4 Vzhled tablet	15
5.1.5 Výhody a nevýhody tablet	16
5.2 Pomocné látky	17
5.3 Charakterizace použitých surovin	18
5.3.1 Mikrokrystalická celulóza	18
5.3.2 Laktosa monohydrát.....	21
5.3.3 Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát	24
5.3.4 Bramborový škrob.....	25
5.3.5 Stearan hořečnatý	28
5.4 Viskoelasticita materiálů.....	31
5.5 Test stresové relaxace	33
5.5.1 Hodnocení testu stresové relaxace	34
5.6 Vliv rychlosti lisování na vlastnosti tablet.....	37
5.7 Vliv kluzných látek na vlastnosti tablet	39
6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	42
6.1 Použité suroviny.....	42
6.2 Použité přístroje a zařízení	43
6.3 Postup práce	45
6.3.1 Příprava tabletovin	45

6.3.2	Příprava tablet	45
6.3.3	Měření testu stresové relaxace	45
6.3.4	Hodnocení parametrů testu stresové relaxace	49
6.3.5	Radiální pevnost tablet.....	49
7.	Výsledky	50
7.1	Vysvětlivky ke grafům a tabulkám	50
7.2	Tabulky a grafy	51
8.	DISKUZE	65
8.1	Vyhodnocení parametrů testu stresové relaxace	65
8.2	Vyhodnocení radiální pevnosti tablet.....	73
9.	ZÁVĚR.....	75
10.	POUŽITÁ LITERATURA	76

1. ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradec Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Školitel: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.

Posluchač: Renáta Borkovcová

Název diplomové práce: Vliv rychlosti lisování na parametry testu stresové relaxace

Tato diplomová práce hodnotí vliv rychlosti lisování na viskoelastické parametry testu stresové relaxace a pevnost tablet. Jako modelové pomocné látky byly použity mikrokrystalická celulóza Avicel[®] PH-200, laktosa monohydrát SpheroLac[®] 100, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos[®] D 160 a bramborový škrob. Jako kluzná látka byl použit stearan hořečnatý.

Teoretická část je věnována informacím o tabletách jako lékové formě a dále popisu pomocných látek, se kterými se pracovalo v experimentální části. Následně je popsána plasticita a elasticita materiálu a metody k jejich hodnocení. Detailněji je popsán test stresové relaxace a jeho hodnocení pomocí trojexponenciální rovnice. V následujících kapitolách je popsán vliv rychlosti lisování a kluzných látek na vlastnosti tablet.

Experimentální část se zabývá viskoelastickými vlastnostmi samotných surovin a jejich směsí s kluznou látkou v koncentraci 1 %. Tyto vlastnosti byly hodnoceny za pomoci testu stresové relaxace. Tablety byly lisovány silou 10 kN s konstantní dobou prodlevy 180 s. Zjišťovala se závislost parametrů elasticity A_{1-3} a plasticity P_{1-3} na rychlosti lisování při rychlostech 0,1; 0,25; 0,5; 1 a 2 mm/s. Dále se hodnotila radiální pevnost tablet. Nejvyšší radiální pevnost byla naměřena u tablet z mikrokrystalické celulósy. Nejnižší byla naopak u laktosy monohydrátu. Přidáním kluzné látky se pevnost tablet z použitých surovin snížila, pouze u tablet z hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se zvýšila. S rostoucí rychlostí lisování se ve většině případů pevnost tablet zvyšovala. Parametry testu stresové relaxace se ve většině případů snížily po přidání

kluzné látky. S rostoucí lisovací rychlostí se u všech plniv snižovaly parametry plasticity $P_{1,2,3}$ a parametry elasticity $A_{2,3}$ s výjimkou laktosy, kde se zvyšovaly všechny elastické parametry. U hydrogenfosforečnanu vápenatého nebyla zjištěna přímá souvislost mezi rychlostí lisování a viskoelastickými parametry.

2. ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical technology
Consultant: PharmDr. Petra Svačinová, Ph.D.
Student: Renáta Borkovcová
Title of Thesis: The influence of the tableting speed on the parameters of the stress relaxation test

This diploma thesis evaluates the influence of tableting speed on the viscoelasticity parameters of stress relaxation test and tensile strength of tablets. Microcrystalline cellulose Avicel[®] PH-200, lactose monohydrate SpheroLac[®] 100, calcium hydrogen phosphate dihydrate Di-Cafos[®] D 160 and potato starch were used as model excipients and magnesium stearate was used as lubricant.

The theoretical part is devoted to informations about tablets as a dosage form and description of excipients, which were used in experimental part. Subsequently, plasticity and elasticity of material were characterized and methods of their evaluation were described. The stress relaxation test and its evaluation using the three exponential equation were characterized in more detail. The following chapters describe the influence of tableting speed and lubricants on tensile strength of tablets.

The experimental part deals with viscoelastic properties of individual materials and their mixtures with lubricant at concentration of 1 %. These properties were evaluated using the stress relaxation test. Tablets were compressed by compression forces of 10 kN with constant dwell time 180 s. The dependence of elasticity parameters A_{1-3} and plasticity parameters P_{1-3} on tableting speed 0,1; 0,25; 0,5; 1 and 2 mm/s was evaluated. Further, the tensile strength of tablets was evaluated. The highest tensile strength was measured in the tablets prepared from microcrystalline cellulose. The lowest tensile strength was measured in tablets prepared from lactose monohydrate. By addition of lubricant the strength of tablets from used material decreased, only the strength of tablet prepared from calcium hydrogen phosphate dihydrate increased. With increasing tableting speed the tensile strength in most cases increased. Parameters of the stress relaxation test were

reduced in most cases after the addition of lubricant. With increasing tableting speed, the plasticity parameters P_{1-3} and the elasticity parameters $A_{2,3}$ decreased for all fillers, except of lactose, where all the elastic parameters increased. No direct correlation between the tableting speed and the viscoelastic parameters was found in the case of calcium hydrogen phosphate dihydrate.

3. ÚVOD

Tablety jsou stále nejvíce používanou lékovou formou v medicíně a farmacii. Je to dáno zejména jejich automatizovanou a snadnou výrobou. Výroba tablet má oproti jiným lékovým formám nejnižší ekonomickou zátěž.

Kromě účinných látek obsahují zpravidla i látky pomocné, především plniva. Ta umožňují tabletu vyrobit, dále s ní manipulovat, a také ovlivňují celkové vlastnosti tablet. Během lisovacího procesu se plniva chovají různě a popis jejich viskoelastických vlastností může pomoci podrobněji charakterizovat průběh lisovacího procesu. Jedním z faktorů, které mohou ovlivnit viskoelastické parametry a pevnost tablet je také rychlost lisování a přítomnost kluzné látky ve směsi.

Viskoelastické vlastnosti mohou být hodnoceny mnoha testy. V této diplomové práci byl k hodnocení těchto vlastností pomocných látek použit test stresové relaxace a měření radiální pevnosti tablet. Test stresové relaxace nám dává podrobnější informace o vlastnostech hodnoceného materiálu. Po dosažení požadovaného lisovacího tlaku se během testu sleduje pokles lisovací síly v tabletě v průběhu určité časové prodlevy. Pro vyhodnocení testu stresové relaxace se kromě jiných metod používá trojexponenciální rovnice, která popisuje současně probíhající tři různé děje během lisovacího procesu. Radiální pevnost nám udává informace o mechanické odolnosti tablet. Tableta musí být dostatečně odolná, aby byla zachována její kvalita od výroby až po celou cestu k pacientovi.

Tato práce se zabývá hodnocením vlivu rychlosti lisování a přítomností kluzné látky na viskoelastické parametry testu stresové relaxace. Kluzné látky se používají v nízkých koncentracích, ale i přesto mají vliv na vlastnosti pomocných látek, například na pevnost, oděr a dobu rozpadu.

4. ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE

Cílem této diplomové práce je hodnocení viskoelastických vlastností materiálů v závislosti na rychlosti lisování a přítomnosti kluzné látky. Pro hodnocení bude využit test stresové relaxace. V teoretické části bude zpracována charakteristika použitých surovin, hodnocení testu stresové relaxace pomocí exponenciálních rovnic, vliv rychlosti lisování na vlastnosti tablet a také vliv kluzných látek na vlastnosti tablet.

Experimentální část se zaměří na lisování tablet a jejich hodnocení. Jako plnivo bude použita mikrokrytalická celulóza Avicel[®] PH-200 NF, laktosa monohydrát SpheroLac[®] 100, hydrogenufosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos[®] D 160 a bramborový škrob. Jako kluzná látka bude použit stearan hořečnatý vždy v koncentraci 1 %. Lisovací síla bude nastavena na 10 kN a prodleva pro test stresové relaxace bude 180 s. Rychlost lisování bude v rozmezí 0,1 – 2 mm/s.

Dílčí cíle experimentální části práce:

- Příprava směsí plniva a kluzné látky v koncentraci 1 %
- Lisování tablet z připravených směsí různou rychlostí lisování s využitím testu stresové relaxace
- Drcení tablet a stanovení jejich radiální pevnosti
- Zpracování výsledků do tabulek a grafů, vyhodnocení vlivu rychlosti lisování a kluzné látky na parametry testu stresové relaxace a pevnost tablet

5. TEORETICKÁ ČÁST

5.1 *Tablety*

Jedná se o pevnou, tuhou a tvarově určitou jednodávkovou lékovou formu. Tableta je disperzní systém plynné fáze ve fázi tuhé, kde plynnou fází tvoří vzduch.¹ Tablety jsou nejčastěji používanou lékovou formou. Tvoří více než 80 % vyráběných lékových forem.²

5.1.1 Dělení tablet z hlediska místa aplikace

Tablety můžeme rozdělit z hlediska místa aplikace na orální, perorální, rektální a vaginální. V této diplomové práci byly připravovány tablety perorální. Ty se mohou dále obalovat nebo sloužit k přípravě roztoků, disperzí. Dále se vyrábí tablety, které mají enerosolventní obal, odolávající žaludeční kyselině. Často vyráběnými jsou tablety s řízeným uvolňováním, pomocí nichž dosáhneme vhodné rychlosti, místa a času uvolňování léčivé látky. Mezi ně řadíme tablety s prodlouženým uvolňováním, zpožděným uvolňováním a pulzním uvolňováním. Tablety nemusí mít pouze systémový účinek, mohou působit pouze v dutině ústní.³

5.1.2 Výroba tablet

Tablety se vyrábí různými způsoby. Méně používanými způsoby výroby jsou lyofilizace, formování a extruze (vytlačování).³ Nejčastěji bývají zhotoveny lisováním tabletoviny v tabletovacím lisu.¹ Tabletovina vzniká smísením léčivé látky a zpravidla i pomocné látky. Mohou ji tvořit práškovité nebo granulované částice.

Tabletovina v podobě granulátu se získává suchou nebo vlhkou granulací. Při suché granulaci se vytvoří přechodně větší shluky, které jsou následně rozdrobněny na granulovaná zrna o požadované velikosti.⁴ Při metodě vlhké granulace se k tvorbě granulátů používají kromě plniv také pojiva a vlhčiva. Metoda je vždy ukončena sušením.⁵

Pokud se zpracovává tabletovina, která je tvořena z práškovitých částic, jedná se o přímé lisování. Práškovité částice látek se bez předchozí granulace zhušťují působením tlaku za vzniku pevného výlisku určitého tvaru.¹

Výhodou přímého lisování oproti procesu granulace je vyšší stabilita, která je způsobena eliminací tepla a vlhkosti.⁵ Přímé lisování je z tohoto důvodu vhodnou volbou pro výrobu tablet obsahující termolabilní léčiva a léčiva citlivá na vlhkost.² Další výhodou přímého lisování je rychlejší rozpad tablety, a tím rychlejší nástup účinku. Přínosem je také použití menšího množství pomocných látek a zařízení, než při granulaci, což je ekonomicky výhodnější.⁵

Nevýhodou přímého lisování je možný výskyt segregace, který zhoršuje stejnoměrnost léčivé látky v tabletách. Tento děj se u procesu granulace nevyskytuje. Dalším problémem přímého lisování je citlivost na přidání kluzné látky. Z tohoto důvodu je důležitá krátká doba mísení s kluznou látkou. Nevýhodou je i to, že se jedná o prашnější metodu výroby tablet, která je nežádoucí pro zdraví personálu.⁵

I když přímé lisování poskytuje mnoho výhod, stále není ještě tak populární jako metoda vlhké granulace.²

5.1.3 Lisovací proces

Lisování tablet je velmi náročný proces. Odehrává se ve dvou fázích, ve fázi komprese a fázi relaxace.⁶ Vlastnímu lisovacímu procesu předchází tzv. **počáteční stádium**, ve kterém se sype tabletovina do matrice. Jedná se o stádium plnění matrice.¹ Komprese se skládá ze tří stádií^{1,6}:

1. stádium zhutnění (předlisování) - v této fázi nastává prostorové uspořádání částic v tabletovině. Vyplňují se mezičásticové prostory a zmenšuje se tak vzdálenost mezi nimi. Z tabletoviny se vytlačuje vzduch z interpartikulárních pórů. Dochází k přímému kontaktu povrchů částic. V tomto stádiu ještě nevzniká pevný výlisek.

2. stádium elastické deformace - při tomto ději dochází k zmenšení intrapartikulárních prostor. Vytlačuje se vzduch z intrapartikulárních pórů. Dochází k zhušťování výlisku a zmenšuje se objem částic. Zastavení působící síly vede k návratu částic do původního stavu. Jedná se o vratný proces.

3. stádium plastické deformace - je charakterizováno tvorbou vazeb a fragmentací částic. Ve stádiu plastické deformace dochází k trvalým změnám. Nastává fixace tvaru výlisku. Pokud síla přestane působit, částice se nevrátí do původního stavu. Jedná se o nevratný děj určující výsledné fyzikální vlastnosti výlisku.

Je důležité zmínit, že tato stádia jsou pouze teoretická. Látky se chovají různě a nemusí proto projít všemi stádii.¹ Energeticky nejnáročnější fáze je plastická deformace.⁶

Po zastavení působení lisovací síly nastává **fáze relaxace**. V této fázi lisovacího procesu narůstá objem tablety, eliminují se vytvořené vazby a snižuje se také pevnost tablety.⁶

Faktory ovlivňující lisovatelnost¹:

Tvar krystalů - pravidelný tvar krystalů je pro lisování nejvýhodnější. Vhodný tvar pro lisování je například kubický.

Velikost zrn - optimální jsou zrna o velikosti 0,25 - 0,30 mm. Obsah prachu by měl být maximálně 5 - 10 %. Pokud je ho méně, znamená to, že je v tabletě velké množství pojiva.

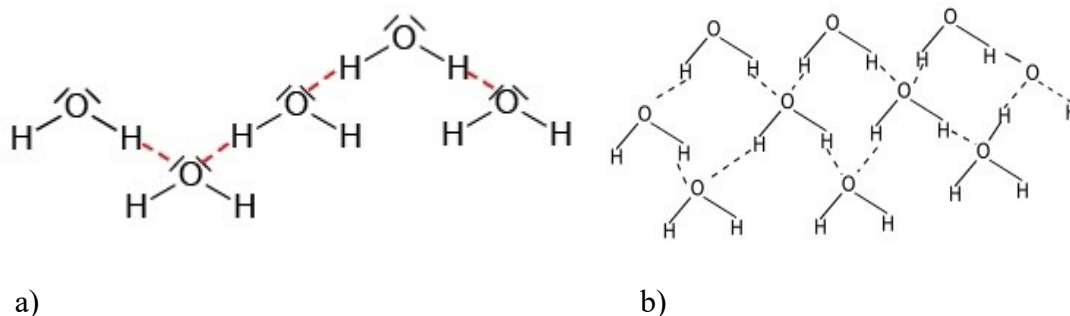
Pórovitost - pokud je granulát hodně pórovitý a v tabletovině se nachází mnoho vzduchu, pak se zhoršuje lisovatelnost. Určitá pórovitost je důležitá z hlediska rozpadu nebo rozpuštění výlisku a uvolnění léčiva. Pórovitost tablety totiž dovoluje proniknout trávicím tekutinám do výlisku.

Teplota tání - protože se při lisování uvolňuje velké množství tepelné energie, může docházet k tání látek a k jejich následnému lepí na matrice a trny. Tento děj nastává u látek s nízkou teplotou tání.

Vlhkost - nejpříznivější je vlhkost v rozmezí 4 % až 8 %. Pokud je vlhkost vyšší, dochází k lepení tabletoviny na lisovací trny a stěny matrice a ke zhoršení sypnosti. V případě nižší vlhkosti nastává tzv. víčkování tablety (= horizontální oddělení dolní nebo horní části tablety). Určitý obsah vlhkosti v tabletovině je nezbytný z důvodu dobré lisovatelnosti.

Během procesu lisování dochází k tvorbě vazeb. Viskoelastické chování plniv je ovlivněno jejich schopností tvořit různé typy vazeb.⁷ Nejčastější vazby vznikající při lisování jsou vodíkové vazby, vodíkové můstky a van der Waalsovy vazby (viz obrázek č. 1a, 1b). Vodíkové vazby jsou pevnější než vazby van der Waalsovy. Pro polymerní látky, mezi které patří například mikrokrytalická celulóza, jsou typické vodíkové vazby. Nižší hustota polymerních látek dovoluje lepší uspořádání vnitřní struktury tablety. Také velké množství hydroxylových skupin těchto látek přispívá k vytvoření vodíkových

vazeb. K tvorbě slabých van der Waalsových vazeb dochází například u hydrogenfosforečnanu vápenátého a laktosy.⁸



Obr. č. 1 a) vodíkové vazby, b) vodíkové můstky cit. 9,10

5.1.4 Vzhled tablet

Tablety by měly mít celkově pěkný vzhled, charakteristický tvar a barvu. K identifikaci produktu je při výrobě vhodné tablety označit nápisem, značkou nebo logem výrobce. Tableta může obsahovat rýhy, které umožní rozlomení tablety.¹¹

Tablety mohou mít různý tvar. Nejčastějším tvarem je tvar plochý a čočkovitý. Plochý tvar mají tablety, u kterých je přítomna půlicí rýha nebo kříž k umožnění rozlomení tablety. Vyrábějí se s průměrem 5 - 20 mm. Čočkovitý tvar se používá u tablet, které jsou následně obalené. V tom případě se označují jako jádra. Vyrábějí se v rozměrech 5 - 15 mm. Dalšími možnými tvary jsou např. čtverce, trojúhelníky, kosočtverce a tvar válcovitý. Tvar tablety určují razidla (viz obrázek č. 2).



Obr. č. 2 Různé tvary razidel a matric cit. 12

5.1.5 Výhody a nevýhody tablet

Tablety jsou nejčastěji používanou lékovou formou. Důvodem je spousta výhod oproti ostatním lékovým formám. Například na rozdíl od suspenzí, umožňují tablety přesné dávkování. U suspenzí je zvýšené riziko špatného protřepání, které vede ke špatnému dávkování. Obrovskou výhodou tablet je jejich aplikační komfort. Například ve srovnání s aplikací injekcí není u aplikaci tablet potřebný školený personál. Velkou předností je jejich stabilita. Umožňují maskovat nepříjemnou chuť a zápach léčivých látek. U tablet existuje možnost řízeného uvolňování léčivé látky. Pozitivní je dobře zvládnutá automatizace výroby.⁴ Do formy tablet lze transformovat prakticky všechna tuhá léčiva. Biologická dostupnost léčiv z tablet je velmi dobrá.¹ Jedná se o nejlevnější lékovou formu.

Mají ale též několik nevýhod. Problém s aplikací mohou mít malé děti i staří pacienti. Potíže s aplikací tablet nastává také u pacientů s poruchami gastrointestinálního traktu. Typický je pomalejší nástup účinku oproti jiným lékovým formám, například roztokům, suspenzím a emulzím.

5.2 Pomocné látky

Tableta může být složena z jedné nebo více léčivých látek a zpravidla obsahuje i pomocné látky. Pomocné látky jsou látky, které umožní i usnadní přípravu nebo výrobu, uchovávání a podávání léčivých přípravků. Nemají žádný léčebný účinek. Je na ně kladeno několik požadavků. Musí mít definované fyzikálně-chemické složení a vlastnosti. Důležitá je jejich kompatibilita s léčivou látkou a dalšími pomocnými látkami. Dalším požadavkem je stabilita ve fázi výroby i skladování. V neposlední řadě se musí jednat o látky bezpečné a netoxické.¹ Mohou mít různé použití v závislosti na koncentraci, jako například mikrokrystalická celuloza.²

Hlavní obsahovou pomocnou látkou při výrobě tablet jsou plniva.⁸ Výběr vhodných plniv je při výrobě tablet velmi důležitý. Jejich funkcí je doplňovat objem léčivé látky na potřebnou hmotnost. Zajistí se tak, aby byla tableta pro pacienta přijatelná k užití a dalo se s ní lépe manipulovat.

Plniva zlepšují a usnadňují lisovatelnost tabletoviny.⁴ Jejich přítomnost ovlivňuje pevnost, oděr, rozpad tablety a disoluci léčivé látky z tablety.⁸

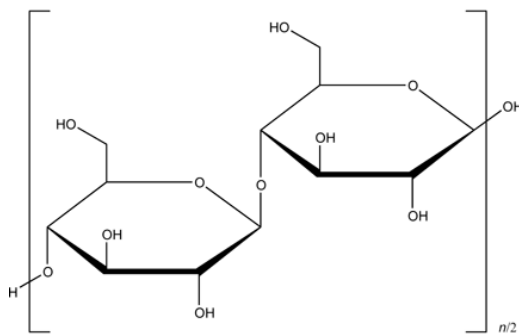
Existuje mnoho dalších pomocných látek využívaných při výrobě tablet. Jedny z nich jsou pojiva, umožňující spojení léčivé látky s plnivou. Funkcí rozpadu tablety v organismu plní rozvolňovač. Do pomocných látek patří i barviva, zajišťující estetický vzhled léku a správnou identifikaci léku a chuťové a aromatické přísady maskující nepříjemnou chuť či vůni léčivé látky. Dále sem řadíme vlhčiva, používaná při vlhké granulaci. Pomocnými látkami jsou i kluzné látky, které jsou detailně popsány v kapitole 5.7.

5.3 Charakterizace použitých surovin

Suroviny, které byly použity k výzkumu v této diplomové práci jsou podrobně charakterizovány v následujících podkapitolách.

5.3.1 Mikrokrystalická celuloza

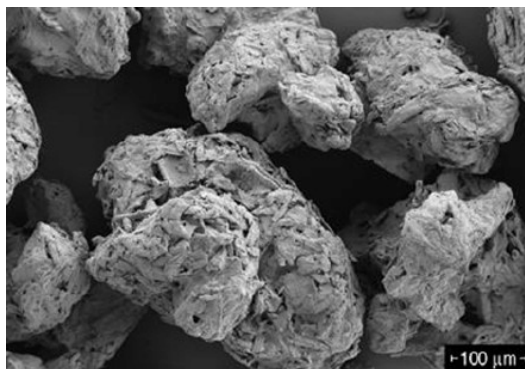
Mikrokrystalická celuloza (Cellulosum microcristallinum, MCC) je čištěná, částečně depolymerizovaná celuloza.^{13,14} Molekulová hmotnost mikrokrystalické celulosy je 36000.¹ Sumární vzorec je $[C_6H_{10}O_5]_n$, kde n odpovídá číslu 220.¹³ Strukturální vzorec MCC je uveden na obrázku č. 3.



Obr. č. 3 Strukturální vzorec mikrokrystalické celulosy cit. 15

Vlastnosti

Jedná se o zrnitý nebo jemný bílý prášek, složený z pórovitých částic (viz obrázek č. 4). Je bez chuti a zápachu.¹³ Tablety s MCC mají vysokou pevnost a krátkou dobu rozpadu, což je dáno kapilárním mechanismem usnadňujícím průnik hydrofilních kapalin (např. trávicích šťáv) do výlisku.¹



Obr. č. 4 Mikrokrystalická celuloza (Avicel PH-200), zvětšeno 200× cit. 6

Komerčně je dostupná v různých modifikacích, které se od sebe liší způsobem výroby, velikostí částic a stupněm vlhkosti. To jim následně dodává odlišné vlastnosti a také využitelnost. Velikost částic se pohybuje v rozmezí 50 - 180 μm a obsah vlhkosti od 1,5 % do 6 % (viz tabulka č. 1). Větší částice obecně poskytují lepší tokové vlastnosti. Typy MCC s nízkou vlhkostí se používají u materiálů citlivých na vlhkost.¹³ Nejvýhodnější je průměrný obsah vlhkosti (5 %). Pokud je obsah vlhkosti vyšší nebo nižší, dochází k menší pevnosti výlisků, což je nežádoucí. Obsah MCC ve výliscích je různý. U špatně lisovatelných léčiv je až 60 %, zatímco u dobře lisovatelných je obsah MCC 20 % až 40 %. Výhodné je obsah MCC snižovat ve prospěch levnějších přímo lisovatelných pomocných látek. Neznámější MCC je pod obchodním názvem Avicel. Byl první komerčně dostupnou MCC na trhu.¹

V této práci byl použit Avicel[®] PH-200, který má největší velikost částic a vlhkost 5 %.

Tabulka č. 1: Některé typy mikrokrystalické celulózy¹³

Typ MCC	Velikost částic [μm]	Vlhkost [%]
Avicel PH-101	50	5,0
Avicel PH-102	100	5,0
Avicel PH-103	50	3,0
Avicel PH-105	20	5,0
Avicel PH-112	100	1,5
Avicel PH-113	50	1,5
Avicel PH-200	180	5,0
Avicel PH-301	50	5,0
Avicel PH-302	100	5,0
Ceolus KG-802	50	6,0
MCC Sanaq 101	100	6,0
Vivapur 101	50	5,0

Využití

Mikrokrystalická celulóza je ve farmaceutickém průmyslu široce využívána. Uplatňuje se především jako pojivo a plnivo.¹³ Pro přímé lisování tablet je nejvhodnější pomocnou látkou, protože má největší schopnost zhušťování. Ta je dána vyvážeností mezi vysokou plasticitou a viskoelasticitou a malou křehkostí.¹ Dále se využívá k suché i vlhké granulaci.¹³ Podle závěrů různých autorů se považuje mikrokrystalická celulóza za nejvíce používané plnivo.^{16,17} MCC má také určité vlastnosti kluzné látky a rozvolňovadla.¹³ Nepostradatelnou úlohu hraje i při výrobě pelet.¹⁸ Mimo farmaceutický průmysl se využívá v kosmetice a v potravinářském průmyslu.¹³ Její využití se liší podle koncentrací, jak je uvedeno v tabulce č. 2.

Tabulka č. 2: Použití mikrokrystalické celulosy podle koncentrace¹³

Použití	Koncentrace [%]
Adsorbent	20-90
Plnivo	20-90
Rozvolňovadlo	5-15
Kluzná látka	5-20

Rozpustnost a inkompatibilita

Handbook of pharmaceutical excipients uvádí, že je MCC těžce rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a ve většině organických rozpouštědel.¹³

Podle lékopisu je prakticky nerozpustná ve vodě, v acetonu, v ethanolu bezvodém, v toluenu, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50 g/l).³

Ve styku s mnoha léčivy je stálá. MCC je nekompatibilní pouze se silnými oxidačními činidly.¹³

Výroba

MCC je vyráběna působením minerálních kyselin na alfa celulosu, která se získává z vláknitého rostlinného materiálu.^{13,14} Následně dochází k mechanickému

rozměňování a sušení. Různé podmínky hydrolyzy, rozměňování a sušení vedou k produkci různých typů MCC s odlišnými vlastnostmi.¹

Stabilita a podmínky skladování, bezpečnost

Mikrokrytalická celulosa je stabilní materiál. Protože má hygroskopické vlastnosti, měla by se uchovávat v dobře uzavřených nádobách. Pro její skladování je také důležitý chladný a suchý prostor.¹³

Obecně je MCC považována za relativně netoxický a nedráždivý materiál. Příjemí velkého množství však může mít projímavý účinek. Mikrokrytalická celulosa může dráždit oči.¹³

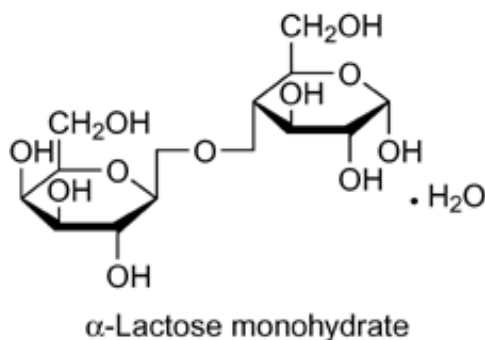
5.3.2 Laktosa monohdrát

Laktosa (*Lactosum monohydricum*) je přírodní disacharid. Skládá se z jedné jednotky galaktosy a jedné jednotky glukózy.^{13,14} Je také označována jako mléčný cukr. Chemicky je definována jako *O*-β-D-galaktopyranosyl-(1→4)-α-D-glukopyranosa monohdrát. Její molekulová hmotnost je 360,31. Sumárním vzorcem je popsána jako $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$. Komerčně je dostupná pod různými firemními názvy jako Lactochem, CapsuLac, Pharmatose, SpheroLac (částice SpheroLac 100 jsou na obrázku č. 5), Tablettose, SacheLac, atd.¹³



Obr. č. 5 Laktosa monohdrát (SpheroLac 100), zvětšení neuvedeno ^{cit. 19}

Laktosa existuje ve dvou krystalických polymorfních formách α a β . Krystalická α -laktosa se vyskytuje jako monohydrát a anhydrát, zatímco krystalická β -laktosa je stabilní pouze jako anhydrát.²⁰ Strukturální vzorec α -laktosy je zobrazen na obrázku. č. 6. Dále může být laktosa ve formě amorfní.^{14,20} Tato forma ale není v čisté podobě komerčně dostupná, je hygroskopická a ve vlhkém prostředí rekrystalizuje.²⁰



Obr. č. 6 Strukturální vzorec α -laktosy monohydrátu cit. 21

Vlastnosti

Laktosa se vyskytuje jako bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Je bez zápachu a má mírně nasládlou chuť. Obsah vlhkosti je přibližně 5 %.¹³ Tablety s jejím obsahem se dobře rozpadají a léčivo se tak rychleji uvolňuje. Má tvořit 40 - 50 % tabletoviny.¹ Monohydrát laktosy není přímo lisovatelný. Využívá se k vlhké granulaci.² Vhodnější tokové a pojivové vlastnosti má aglomerovaná laktóza (sušená rozprašováním). Je to z toho důvodu, že aglomeráty mají kulovitý tvar.¹ Sprejově sušená laktóza byla vyvinuta více než před 30 lety a je to forma laktózy navržena speciálně pro přímé lisování.²

Využití

Laktosa je jedna z nejvíce používaných látek při výrobě tablet. Využívá se jako plnivo a pojivo. Uplatňuje se při přípravě granulátu i přímém lisování. Své místo má i jako pomocná látka u lyofilizovaných tablet, v intravenózních injekcích, inhalačních produktech a v kojeneckých produktech. Komerčně je dostupných mnoho odlišných druhů laktos, které se liší svými fyzikálními vlastnostmi, jako je distribuce velikosti částic a tokové vlastnosti. Tyto odlišnosti umožňují výběr vždy toho nejvhodnějšího typu pro konkrétní aplikaci.¹³

Rozpustnost a inkompatibilita

Laktosa je dobře rozpustná ve vodě. Prakticky nerozpustná je v chloroformu, ethanolu a etheru.¹³

Laktosa je inkompatibilní se sloučeninami s primární i sekundární aminovou skupinou. Jedná se o tzv. Maillardův typ kondenzační reakce. Tato inkompatibilita je u látek s primární aminovou skupinou charakteristická vznikem hnědých, nebo žlutohnědě zbarvených produktů. U sloučenin, které obsahují sekundární aminovou skupinu se žlutohnědé zbarvení neprojeví. Laktosa je také neslučitelná s aminokyselinami, amfetaminem a lisinoprilem.¹³

Výroba

Laktosa je přítomna v mléce u většiny savců. Komerčně se vyrábí ze syrovátky kravského mléka. V kravském mléku je obsažena v koncentraci 4,4 % až 5,2 % odpovídající 38 % sušiny. V závislosti na rozdílné teplotě krystalizace se vyprodukují odlišné polymorfy. α -laktosa se připraví krystalizací přesyceného roztoku pod teplotou 93,5 °C, zatímco β -laktosa krystalizuje nad touto teplotou.^{13,14}

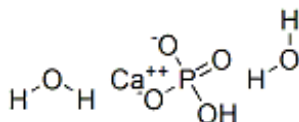
Stabilita a podmínky uchování, bezpečnost

Laktosa by měla být skladována v dobře uzavřených nádobách. Musí se uchovávat v chladném a suchém prostoru. Jestliže nejsou dodrženy podmínky správného uchování, může dojít ke změně jejího zbarvení dohněda.¹³

Problém s přijímáním laktosy nastává u lidí, kteří trpí tzv. laktózovou intolerancí. Tito jedinci mají nedostatek střevního enzymu laktázy, který v tenkém střevě hydrolyzuje laktosu na glukózu a galaktózu. Pokud je tohoto enzymu nedostatek, tak je laktosa nestravitelná. To může vést k problémům jako jsou křeče, průjem, nadýmání a plynatost. Celkově jsou hladiny tohoto enzymu vysoké při narození. S rostoucím věkem hladina laktázy klesá. Pokud je laktosa podaná intravenózně, vylučuje se v nezměněné formě.¹³

5.3.3 Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát

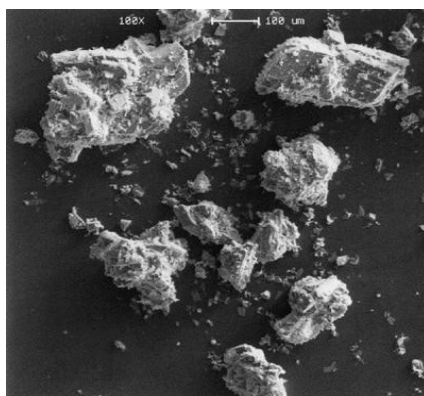
Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (Calcii hydrogenphosphas dihydricus, DCP) je vápenatá sůl kyseliny fosforečné. Sumárním vzorcem je hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát vyjádřený jako $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Jeho molekulová hmotnost je 172.09.¹³ Strukturální vzorec je uveden na obrázku č. 7. Komerčně je na trh dodáván jako Di-Cafos, Di-Tab, Fujicalin, Emcompress a další.¹³



Obr. č. 7 Strukturální vzorec hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu cit. 22

Vlastnosti

Existuje ve formě bílého prášku nebo krystalků (viz obrázek č. 8). Je bez chuti a zápachu. Jedná se o křehký materiál. Vyskytuje se ve formě mleté i nemleté. Mletý hydrogenfosforečnan vápenatý se používá k vlhké a suché granulaci, zatímco nemletá forma k přímému lisování.¹³ V přímém lisování je nejvýhodnější hydrogenfosforečnan vápenatý kombinovat s mikrokrystalickou celulózą nebo škrobem.² Na lisovací trny a matrice působí abrazivně, což je při lisování nežádoucí. Používá se spolu s kluznou látkou.¹³ Tableta vyrobená z DCP bez přidané kluzné látky se špatně odstraňuje z lisovacího stroje.² Účinná látka může tvořit 40 % až 50 % tabletoviny.¹ Výhodou je jeho nízká cena.²



Obr. č. 8 Částice hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu, zvětšeno 100x cit. 23

Využití

Hydrogenofosforečnan vápenatý dihydrát se primárně využívá jako plnivo.¹⁴ Je obsažen i v potravinových doplňcích jako zdroj vápníku, případně fosforu.^{2,13} Přidává se do zubních past pro jeho abrazivní vlastnosti.¹³

Rozpustnost a inkompatibilita

Podle lékopisu je prakticky nerozpustný ve vodě a v 96% ethanolu. Rozpouští se ve zředěné kyselině chlorovodíkové a zředěné kyselině dusičné.³

V přípravcích by neměl být kombinován s tetracyklinovými antibiotiky, indomethacinem, kyselinou acetylsalicylovou, aspartamem, ampicilem, cefalexinem a v neposlední řadě s erytromycinem.¹³ DCP je alkalický materiál, a proto by neměl být v kombinaci s látkami, které jsou citlivé na alkalické pH.^{13,14}

Stabilita a podmínky uchování, bezpečnost

Jedná se o nehygroskopický materiál. Při pokojové teplotě je relativně stabilní. Měl by být uchováván v dobře uzavřené nádobě na chladném a suchém místě.¹³

Obecně je DCP považován za netoxický a nedráždivý materiál. Avšak požití většího množství může způsobit abdominální diskomfort.¹³

Výroba

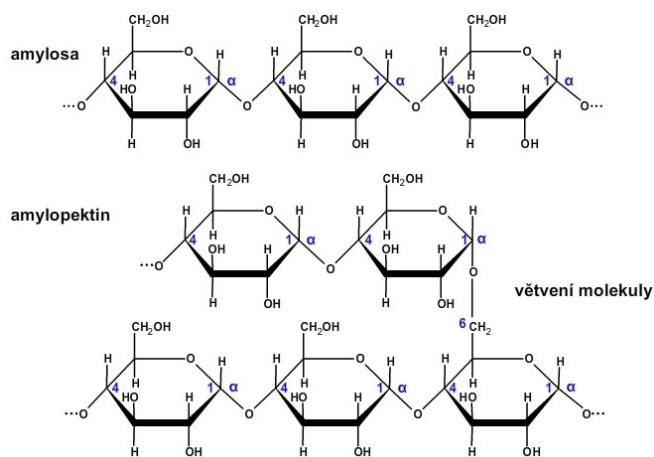
DCP vzniká reakcí velmi čisté kyseliny fosforečné s hydroxidem vápenatým, který se získává z vápence.¹ Reakce probíhá ve stechiometrickém poměru ve vodné suspenzi. Následuje sušení při teplotě, která umožňuje správnou hydrataci DCP. Po vysušení dochází k mletí, díky kterému se získají jemné částice o vhodné velikosti.¹³

5.3.4 Bramborový škrob

Bramborový škrob (*Solani amylum*) je polysacharid obecného vzorce $[C_6H_{10}O_5]_n$, kde n je v rozmezí 300 až 1000 jednotek.¹³ Škrob je nejednotná směs. Zrna tohoto nativního škrobu se skládají z lineárního polymeru amylozy a rozvětveného polymeru

amylopektinu (viz obrázek č. 9).^{13,14} Obě složky jsou složeny z α -(D)-glukosových jednotek a jsou spojovány α -glykosidickými vazbami. Různé pospojování těchto jednotek vede k odlišnému chování ve studených vodných roztocích. Amylosa obsahuje pouze lineární α -(1 \rightarrow 4)-glykosidické vazby a je ve vodě rozpustná. Naopak amylopektin je ve vodě nerozpustný. Amylopektin navíc obsahuje α -(1 \rightarrow 6)-glykosidickou vazbou, pomocí které jsou na hlavní řetězec navázány vedlejší větve.¹³ Škrobové zrno tvoří z 20 % amylosa a z 80 % amylopektin.¹

Molekulová hmotnost škrobu závisí na původu a charakteru škrobu. Může se pohybovat mezi 50 a 500 MDa. Amylopektin má vyšší molekulovou hmotnost než amylosa.¹³ Škrobová zrna, izolovaná z různých rostlinných druhů, mají odlišné fyzikálně-chemické vlastnosti.²⁴ Jedná se zejména o vnější vzhled, chemickou strukturu, vlastnosti a distribuci velikosti částic.²⁵



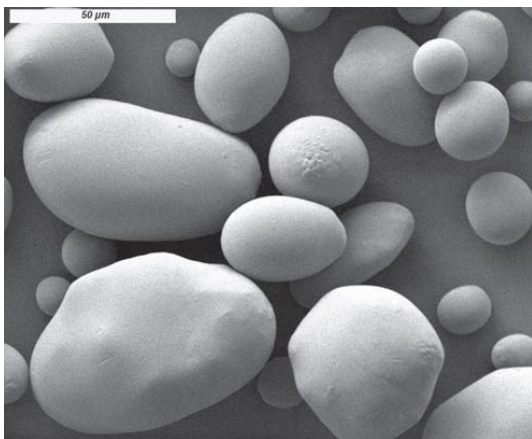
Obr. č. 9 Struktura amylosy a amylopektinu cit. 26

Využití

Bramborový škrob je jedním z nejčastěji používaných rozvolňovadel. Používá se v koncentraci 3 % až 25 %. Typická koncentrace je 15 %. Plní také funkci pojiva a plniva.¹³ Zkoumá se jako pomocná látka v nových formulacích léků s řízeným uvolňováním. Mimo farmaceutický průmysl se škrob využívá k zahušťování potravin, v papírenském a textilním průmyslu, při chemických a biochemických aplikacích.²⁵ Nevýhodou je, že bývá mikrobiálně kontaminovaný.¹ Pro výrobu farmaceutických přípravků jsou preferovány modifikované škroby.¹³

Vlastnosti

Jedná se o jemný prášek bílé až naředlé barvy. Je bez chuti a zápachu. Skládá se z velmi malých sférických nebo eliptických granulí či zrněk (viz obrázek č. 10). Velikost a tvar částic jsou charakteristické pro každý rostlinný druh. Ze všech škrobů má bramborový škrob největší částice. Průměr částic bramborového škrobu je 46 μm .¹³



Obr. č. 10 Zrna bramborového škrobu, zvětšeno 750x cit.¹³

Částice škrobu obsahují menší množství lipidů (0 % až 0,8 %) a proteinů (0 % až 0,5 %). Obsahy těchto složek jsou typické pro konkrétní rostlinný druh. Přírodní neupravený škrob má špatné tokové vlastnosti a špatnou lisovatelnost.¹³ Při tření vrže mezi prsty.³ Ve studené vodě škrob bobtná, při zahřátí se tvoří škrobový maz. Škroby obsahují 11 % až 14 % vlhkosti.¹

Rozpustnost a inkompatibilita

Škrob je prakticky nerozpustný ve studeném 96% ethanolu a ve studené vodě. Rozpustný je naopak v horké vodě při teplotách nad želatinační teplotu. Škroby jsou částečně rozpustné v dimethylsulfoxidu a dimethylformamidu.¹³

Škrob je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly.¹³

Stabilita a podmínky uchování, bezpečnost

Škroby jsou hygroskopické a absorbují vzdušnou vlhkost. Ukládají se proto v hermeticky uzavřených nádobách udržující nízký obsah vlhkosti. Mají být uloženy v chladu a suchu.¹³

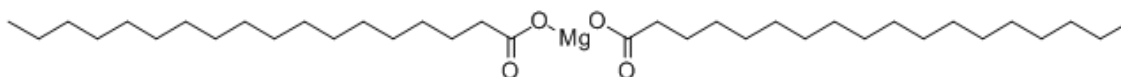
Jedná se o netoxický a nedráždivý materiál. Alergické reakce na škrob jsou extrémně vzácné. Z tohoto důvodu je široce využíván jako pomocná látka ve farmaceutických přípravcích. Je třeba se vyhnout nadměrné prašnosti, aby se minimalizovalo riziko výbuchu.¹³

Výroba

Bramborový škrob je extrahován z hlíz druhu *Solanum tuberosum* metodou mletí za vlhka, proséváním a separací pomocí hydrocyklonů. Posledním krokem extrakce většinou bývá odstředivá separace škrobu a vody. Následuje sušení horkým vzduchem. Při použití peroxidu vodíku nebo oxidu siřičitého dochází ke zlepšení mikrobiální kvality extrahovaného škrobu.¹³

5.3.5 Stearan hořečnatý

Sumární vzorec stearanu hořečnatého (Magnesii stearas, MgSt) je $C_{36}H_{70}MgO_4$. Strukturální vzorec stearanu hořečnatého lze vidět na obrázku č. 11. Jeho molekulová hmotnost je 591,24.¹³



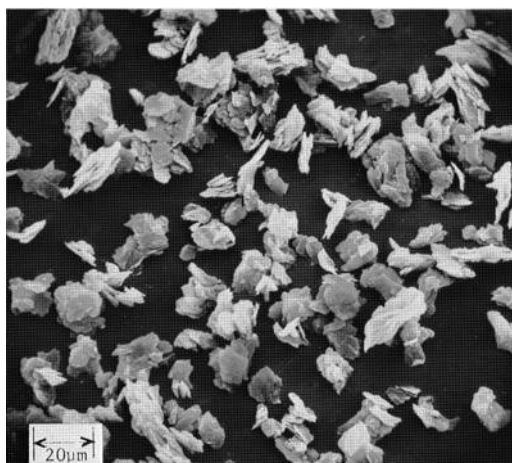
Obr. č. 11 Strukturální vzorec stearanu hořečnatého ^{cit. 27}

Jde o směs hořečnatých solí různých organických mastných kyselin, a to především kyseliny stearové (oktadekanové) $[(C_{17}H_{35}COO)_2Mg]$ a kyseliny palmitové (hexadekanové) $[(C_{15}H_{31}COO)_2Mg]$ v různých množstvích.^{4,13} Obsah hořčičku je 4 % až 5 %, počítáno na vysušenou látku.⁴ Kyselina stearová ve frakci mastných kyselin tvoří

nejméně 40 % a součet obsahů kyseliny stearové a palmitové ve frakci mastných kyselin je nejméně 90 %.³ Vyskytuje se v různých krystalických formách (trihydrát, dihydrát, monohydrát, anhydrát a amorfni forma)^{28,29}. Komerčně bývá dodáván například jako Synpro 90.¹³

Vlastnosti

Stearan hořečnatý je velmi jemný, lehký, bílý prášek (viz obrázek č. 12). Může být precipitovaný nebo mletý. MgSt má špatné tokové vlastnosti. Jedná se o soudržný materiál. Slabě zapáchá po kyselině stearové a má charakteristickou chuť. Prášek je na dotek mastný a snadno přilne k pokožce. Jedná se o hydrofobní materiál.¹³ Snižuje pevnost tablet, zpomaluje disoluci léčiva z pevné lékové formy a zhoršuje rozpad talet.⁴ Z toho důvodu se používá nejnižší možná koncentrace.¹³ Jeho teplota tání je kolem 150 °C, proto při lisování tablet netaje.³⁰ Může vykazovat různé chemické i fyzikální vlastnosti nejen u produktů od různých výrobců, ale také u různých šarží od stejného výrobce. Směsi mohou mít odlišnou chemickou čistotu, obsah vlhkosti, velikost částic i plochu povrchu.¹³



Obr. č. 12 Částice stearanu hořečnatého, zvětšeno 600x cit. 31

Využití

Ve farmaceutickém odvětví má velký význam. Je využíván jako kluzná látka v kapslích a tabletách. Používá se v koncentracích mezi 0,25 % a 5,0 %. Má široké

zastoupení v kosmetice, především bariérových krémech. Jeho uplatnění nalezneme i v potravinářském průmyslu.¹³

Rozpustnost a inkompatibility

Podle Handbook of pharmaceutical excipients není rozpustný v ethanolu, etheru ani ve vodě. Mírně rozpustný je v teplém benzenu a v horkém 95% ethanolu.¹³

MgSt je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami, solemi železa a silnými oxidačními činidly. Neměl by se používat v produktech, které obsahují kyselinu acetylsalicylovou, některé vitamíny a většinu alkaloidů.¹³

Stabilita a podmínky uchovávání, bezpečnost

Stearan hořečnatý je stabilní. Měl by být skladován v dobře uzavřeném obalu na chladném a suchém místě.¹³

Považuje se za netoxický materiál. Nicméně požití velkého množství může vyvolat laxativní účinek nebo slizniční podráždění. Nadměrné vdechování tohoto prachu může způsobit potíže s horními cestami dýchacími a kašel, což může vyvolat i udušení.¹³

Výroba

Stearan hořečnatý se vyrábí interakcí vodných roztoků chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo interakcí oxidu, hydroxidu popřípadě uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty.³²

5.4 Viskoelasticita materiálů

Celkově existují tři typy materiálů, a to plastické, elastické a viskoelastické. Ideálně plastický materiál po ukončení působení lisovací síly svůj tvar již nemění, zatímco ideálně elastický materiál dosahuje svého původního tvaru.

Plastické vlastnosti jsou důležité při vzniku vazeb mezi částicemi a molekulami plniv. Působí kladně na pevnost tablety. Elastické vlastnosti jsou zase nepostradatelné při odlehčení tablety po jejím vylisování. Zodpovídají za vhodnou strukturu pórů, jež jsou potřebné k rozpadu tablety v tekutině.

Oba typy jsou ale pro lisování nevyhovující. U stoprocentně plastického materiálu by nebyly přítomny dostatečné póry v tabletě a u elastického materiálu by docházelo k nežádoucímu víčkování. Každá tableta by proto měla mít vlastnosti viskoelastické, tzn. jak elastické, tak i plastické.⁸

Důležitou charakteristikou plniv při lisování jsou proto jejich viskoelastické vlastnosti. K získání informací o viskoelastickém chování plniv a k hodnocení lisovacího procesu lze využít několik metod:

1) Metoda vycházející ze záznamu síla - dráha

Tento záznam udává informaci o velikosti energie, která je nutná pro vylisování tablety. Celková energie, často označovaná jako E_{max} , je dána součtem všech tří energií E_1 , E_2 a E_3 .³³ Energie E_1 je definovaná jako energie předlisování. Jedná se o energii vynaloženou na tření mezi částicemi navzájem i mezi částicemi a stěnami matrice.³⁴ Energie E_2 je označována jako plastická energie. Po skončení procesu lisování zůstává v tabletě. E_3 se naopak po skončení procesu lisování uvolní, nazývá se energií elastickou.³³

Metoda hodnotí dvě fáze lisovacího procesu, fázi komprese a fázi relaxace tablety. Udává informace o stavu před a po prodlevě. Jedná se o starší a univerzální metodu.⁶

2) Test elastické relaxace

Test udává informace o změně objemu tablety po odlehčení. Hodnotí tedy pouze elastickou energii děje.⁸

3) Testy tečení

Test hodnotí plastickou i elastickou energii. Materiál se lisuje do požadovaného lisovacího tlaku. Následně se lisovací proces zastaví a během časové prodlevy se měří změna výšky tablety. Lisovací tlak je konstantní.⁸

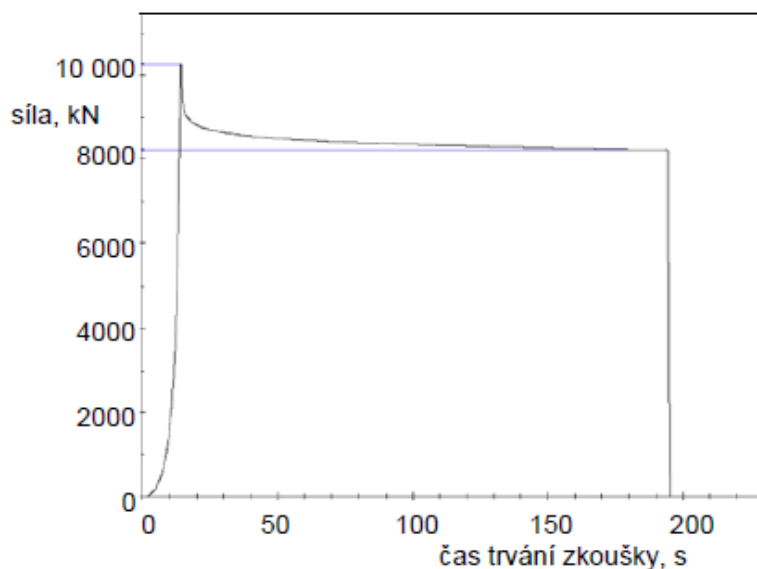
4) Test stresové relaxace

Během testu se hodnotí mezifáze mezi kompresí a relaxací tablet. Měří se průběh prodlevy. Test udává informace o plastické i elastické energii materiálu.⁶ Detailnější popis tohoto testu je obsahem následující kapitoly 5.5.

5.5 Test stresové relaxace

Jednou z metod k hodnocení viskoelasticity materiálu je test stresové relaxace. Test hodnotí pouze mezifázi mezi kompresí a relaxací tablet. Oproti metodě vycházející ze záznamu síla - dráha, kdy se hodnotí stav před a po prodlevě, test stresové relaxace hodnotí průběh prodlevy.⁶

Během tohoto testu se tabletovina lisuje do dosažení nastavené lisovací síly. Následně se lisovací proces zastaví. Postavení trnů zůstává konstantní a během určité časové prodlevy se zaznamenává pokles síly v tabletě. Po stanovenou dobu v tabletě vzrůstá plastická energie na úkor elatické energie. Výška tablety zůstává konstantní⁶ (viz obrázek č. 13). Ze získané křivky závislosti lisovací síly F [kN] na čase t [s] lze vypočítat hodnotu elasticity a hodnotu plasticity.



Obr. č. 13 Příklad záznamu testu stresové relaxace^{cit. 6}

Pro určení viskoelasticity plniv je z nabízených metod nejvhodnější právě metoda stresové relaxace.⁸ Oproti ostatním metodám test stresové relaxace důsledněji zachycuje změny, které nastávají při lisovacím procesu.⁶

Tato metoda je aplikovaná v mnoha oborech. V oblasti potravinářství, kde se využívá k hodnocení viskoelastického chování potravin, například brambor.³⁵ Dále v oblasti zpracování kovů^{36,37,38,39} a v neposlední řadě ve farmacii, kdy se tímto testem hodnotí viskoelastické vlastnosti různých plniv⁷, léčivých látek i směsí různých látek.⁶

5.5.1 Hodnocení testu stresové relaxace

Existuje spousta možností, jak vyhodnotit test stresové relaxace. Jednou z variant vyhodnocení testu stresové relaxace je použití jednoduchého Maxwellova modelu. Maxwellův model je kombinací Hookova a Newtonova zákona. Model je tvořen sériovým spojením dvou složek, a to pružiny a pístu. Po určité deformaci je míra navrácení do původního stavu závislá na elastické části. Tu zastupuje Hookeovská ocelová pružina. Plastickou složku reakce tvoří Newtonský píst.⁴⁰

Rees a Rue zjistili, že Maxwellův model není vhodný pro popis poklesu lisovacího tlaku při nastavené určité prodlevě.⁴¹

Další možné vyhodnocení je pomocí dvojexponenciální rovnice⁴², která byla nahrazena přesnější trojexponenciální rovnicí.⁶ Trojexponenciální rovnice je použita pro vyhodnocení testu stresové relaxace v této diplomové práci.

Trojexponenciální rovnice oproti ostatním vyhodnocením umožňuje detailněji popsat děje, které nastávají během stresové relaxace.⁶

Trojexponenciální rovnice je definována⁸:

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

kde $p(t)$ udává lisovací tlak [MPa] v čase t [s], A_i , $i=1,2,3$ je rozsah poklesu tlaku [MPa] v materiálu v jednotlivém procesu, A_0 vyjadřuje tlak [MPa], který zůstává v materiálu po uplynutí časové prodlevy, T_i , $i=1,2,3$ udává relaxační konstantu definovanou jako čas [s], který klesající tlak potřebuje k dosažení $1/e$ maximálního tlaku, e je Eulerovo číslo. Hodnoty A_{1-3} současně vyjadřují parametry elasticity.

Hodnota plasticity P_i [MPa·s] se vypočte za použití rovnice⁶:

$$P_i = A_i \cdot T_i, \quad (2)$$

kde P_i charakterizuje hodnotu plasticity [MPa·s], A_i udává parameter elasticity [MPa] a T_i značí relaxační konstantu [s].

Se zvyšující se hodnotou relaxační konstanty T_i se zvyšuje zbytková plasticita P_i . Pokud je hodnota T_i vysoká, znamená to, že se tlak v tabletě snižuje pomalu a úplně se upotřebuje k tvorbě vazeb.⁸

Každá část trojexponenciální rovnice (1) představuje jeden ze tří procesů, probíhajících během testu. Tyto procesy probíhají ve skutečnosti současně. Lum, Susan a Wendy definují parametry trojexponenciální rovnice stresové relaxace takto⁴³:

První proces je charakterizován jako okamžitá elastická odpověď. Částice při něm mají sklon k obnově svého původního tvaru a objemu. Vyplňují volné prostory v tabletě. Elastické síly částic se v této části rychle spotřebovávají a prudce klesají. Tento proces je ze všech tří procesů nejkratší. Trvá asi jen 5 sekund.

Druhý proces je popsán jako opožděná elastická odpověď. Částice se stále snaží obnovit své původní vlastnosti, ale s nižší mírou. Mnoho volných prostorů v tabletě je totiž více méně zaplněno. K interakcím mezi částicemi dochází ve větší míře než v prvním procesu. Tento proces probíhá přibližně po dobu 25 sekund.

Třetí proces je definován jako trvalá plastická deformace. Částice již nemají žádnou možnost růstu objemu nebo pohybu. Jsou v těsném kontaktu s ostatními částicemi. Pokles elastických sil je ve třetím procesu nejnižší. Tento proces trvá zhruba 150 sekund.

Všeobecně lze říci, že první a druhý děj zbaví tabletu obrovského množství elastických sil, které by mohly být zodpovědné za porušení struktury tablety po jejím vysunutí z matrice. Třetí děj je důležitý hlavně při tvorbě vazeb a fixaci struktury tablety.⁸

V jiné studii Svačinové et. al. je vyjádření parametrů stresové relaxace odlišné. Hodnoty jsou zde vysvětleny jako interakce mezi částicemi. Z křivky poklesu lisovací síly na čase (obr. č. 13) se pomocí rovnice (1) získají tři křivky. Ty určují tři souběžně probíhající děje⁶:

První děj charakterizuje interakce mezi částicemi elasticky deformovanými a nedeformovanými. Je popisován parametry A_1 a P_1 . Částice, které jsou elasticky deformované, uvolňují spoustu energie, ale na vzrůst plasticity to má velmi malý vliv.

Druhý děj popisuje interakci mezi elasticky deformovanými a plasticky deformovanými částicemi. Jsou vyjádřeny parametry A_2 a P_2 . Oproti prvnímu ději je odpovídající plasticita vyšší.

Třetí děj vystihuje interakci mezi elasticky deformovanými částicemi navzájem. Je charakterizován parametry A_3 a P_3 . Vytvořená plasticita má u třetího děje nejvyšší hodnotu. Tento třetí proces je nejvýznamnější při formování tablet.

Ebba et al. použili test stresové relaxace s šedesáti sekundovou prodlevou. Chtěli prokázat vliv vlhčiv na lisovatelnost určitých plniv. Autoři charakterizovali pokles lisovacího tlaku v čase pomocí trojexponenciální a čtyřexponenciální rovnice, kde každý parametr odpovídal jednomu Maxwellovu modelu. Zjistili, že u směsí s přidaným stearanem hořečnatým dochází k rychlejšímu poklesu síly než u ostatních zkoumaných kluzných látek.⁴⁴

Vyhodnocení testu stresové relaxace pomocí trojexponenciální rovnice použili ve své práci i Řehula, Adámek a Špaček. Jejich výsledky ukázaly, že mikrokystalická celulóza, prášková celulóza, hydroxypropylmethylcelulóza a manitol jsou plasticky deformovatelné. Laktosa monohydrát a hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát jsou látky fragmentující.⁷ Narayan a Hancock došli ke stejnému závěru jako předchozí autoři.⁴⁵

Celá řada autorů se pokusila obecně vysvětlit, co se děje uvnitř tablety během testu stresové relaxace.

Cole et al. uvádí, že během časové prodlevy probíhá plastická deformace materiálu, při které dochází k přesunům částic do volných prostor v tabletovině a také k intenzivnější tvorbě vazeb.⁴⁶ Maarschalk et al. tvrdí, že hodnoty viskoelastických modulů naměřené testem stresové relaxace závisí na množství energie akumulované v tabletě v průběhu lisování a také na tvorbě vazeb.⁴⁷

Trojexponenciální rovnici ve svých dílech použili i další autoři. Například Chanda a Roy k hodnocení viskoelastických vlastností plastů⁴⁸, autoři Adámek, Řehula a Rysl k hodnocení plniv včetně jejich lisovacích vlastností v závislosti na chemické struktuře a tvorbě různých vazeb.⁸

5.6 *Vliv rychlosti lisování na vlastnosti tablet*

Rychlost lisování má vliv na průběh celého lisovacího procesu. Od počáteční fáze, přes fázi zhutnění, elastickou deformaci, až po plastickou deformaci. Ovlivňuje též pevnost výlisků. Obecně lze říci, že čím větší význam má deformace při zpevnění materiálu, tím více bude ovlivněna jeho lisovatelnost rychlostí lisování. Rychlost zpevnění výlisku je dána rychlostí pohybu razidla.¹

Lisování při vysoké rychlosti dává vznik tabletám s vyšší porozitou a nižší pevností. Pórovitost tablety je ovlivněná rychlostí komprese a relaxace při lisování. Nicméně existuje hranice lisovací rychlosti, při které rychlost lisování nemá vliv na porozitu tablet. Oproti tomu rychlost relaxace ovlivňuje porozitu tablety při jakékoliv rychlosti.⁴⁹

Rychlost komprese by měla být během lisování optimální, protože některé materiály jsou ke změnám v rychlosti lisování vysoce náchylné.⁵⁰ Například mikrokrytalická celulóza je na rychlosti lisování závislá, zatímco hydrofosforečnan vápenatý (DCP), který formuje výlisky drcením částic, na rychlosti lisování závislý není.¹ To potvrzují autoři Lahrib a Weels, kteří pozorovali vliv lisovací rychlosti na radiální pevnost tablet. Použili samotný propylenglykol (PEG), hydrogenfosforečnan vápenatý a několik směsí polyethylenglykolu a hydrogenfosforečnanu vápenatého v různých poměrech. Nastavovali různé rychlosti lisování (10, 100, 300 a 500 mm/s), avšak maximální lisovací tlak 82 MPa byl konstantní. Zjistili, že u DCP nenastaly žádné významné změny pevnosti v závislosti na rychlosti lisování. Je to dáno tím, že se jedná o křehký materiál. U PEG a jeho směsi s DCP rostoucí lisovací rychlost vedla k poklesu radiální pevnosti tablet. Pevnost tablet z PEG byla větší než u DCP při všech rychlostech lisování. Přidání PEG do směsi vedlo ke zvýšení plasticity směsi.⁵¹

To, že je MCC na rychlosti lisování závislá potvrdila spousta dalších autorů. Mezi nimi jsou i autoři David a Augsburger, kteří ve své práci použili k hodnocení plniv jednoduchý Maxwellův model. Tvrdí, že MCC vytváří extrémně silné tablety a deformuje se plasticky. Plasticky se také deformuje pregelatinizovaný škrob. Naopak laktosa a DCP jsou fragmentující materiály.⁵²

Radiální pevnost tablet z mikrokrytalické celulózy se s vyšší rychlostí lisování snižuje.^{53,54} Nižší radiální pevnost je způsobena slabšími vazbami mezi částicemi MCC. Síla vazby mezi částicemi je totiž tím menší, čím větší je rychlost lisování.⁵³ U tablet

z předbobtnalého škrobu došlo při snížení rychlosti z 300 mm/s na 10 mm/s k významnému zvýšení radiální pevnosti tablet.⁵⁴

Maarschalk et al. studovali závislost mezi obsahem vlhkostí a pevností tablet z předbobtnalého škrobu. Dospěli k tomu, že v tabletách s nižším obsahem vlhkosti se tvoří mezi částicemi mnoho vodíkových vazeb. Při vyšším obsahu vlhkosti je těchto vazeb méně a tablety mají nižší pevnost.⁵⁵

Garr a Rubinstein ve svém článku popisují, že jednou z možností, jak zmírnit problém s víčkováním a laminací, je mimo jiné snížení rychlosti lisování. Autoři také uvádí, že se zvyšující se rychlostí lisování dochází k vyšší spotřebě energie nutné pro elastickou deformaci, fragmentaci a následnou tvorbu vazeb.⁵⁶

Autoři van Veen et al. pozorovali vliv rychlosti lisování na pevnost tablet mikrokrystalické celulosy (MCC) a tablet kopolymeru mikrokrystalické celulosy s oxidem křemičitým (SMCC) samotných i s přídavkem MgSt jako kluzné látky. Byly nastaveny rychlosti 3 mm/s a 300 mm/s. Autoři zjistili, že při větší lisovací rychlosti dochází mnohem častěji k tzv. víčkování a dochází tak ke snížení pevnosti tablet.⁵⁷

Autoři Tye et al. došli k protichůdným výsledkům oproti předešlým studiím. Tvrdí, že lisovací vlastnosti MCC jsou nezávislé na lisovací rychlosti. U laktosy došli ke stejnému závěru jako u MCC. Takové chování laktosy přidělují tomu, že se jedná o křehký materiál. Naopak pevnost DCP vzrůstala se zvyšující se lisovací rychlostí. Tato informace je také v rozporu s velkou většinou studií. Čekalo by se, že když se jedná o křehký materiál, tak rychlost lisování na jeho pevnost bude mít nejmenší vliv. Vysvětlení je podle autorů takové, že při vyšší rychlosti je mnohem větší fragmentace částic, což vede k většímu počtu míst schopných tvorby vazeb.⁵⁸

5.7 Vliv kluzných látek na vlastnosti tablet

Kluzná látka je pomocná látka při lisování tablet a má vliv na celý lisovací proces.³⁰ Uplatňuje se ve fázi násypu tabletoviny do matrice, během vlastního lisování i při vysouvání již vylisované tablety.

Kluzné látky usnadňují plnění tabletoviny do matrice tím, že zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny. Dále snižují tření mezi částicemi vzájemně i mezi částicemi a stěnou matrice. Díky přidání kluzné látky k tabletovině nedochází k přilepení tablety na stěnu matrice a plochy lisovacích trnů.⁴ Bez jejího použití by mohlo dojít k zastavení tabletovacího lisu.³⁰

Podle funkce se dělí kluzné látky na dvě skupiny. První skupinou jsou klouzadla, která se uplatňují při plnění matrice tabletovinou a urychlují první fázi komprese lisovacího procesu tablety. Druhou skupinou jsou mazadla, která jsou důležitá při vlastním lisování tabletoviny a ve stádiu vysouvání tablety z matrice.⁴ Snižují tření mezi vysouvanou tabletou a matricí. Díky tomu zabraňují nežádoucímu víčkování tablet.³⁰ Většina kluzných látek má vlastnosti obou skupin.⁴

Kluzné látky mohou být během lisování použity k tzv. vnější nebo vnitřní lubrikaci. Při vnější lubrikaci se kluzné látky nanášejí na povrch lisovacích trnů a matrice. Nejsou tedy součástí tabletoviny. Tento typ lubrikace se používá, pokud je tabletovina citlivá na kluznou látku. Při vnitřní lubrikaci se kluzné látky smíchají s ostatními pomocnými a léčivými látkami. Jsou součástí tabletoviny nebo granulátu. Tento typ lubrikace je častější než předchozí.⁵⁹

Kluzné látky tvoří tenké vrstvy na povrchu částic léčivých nebo pomocných látek. Dále vyplňují nerovnosti tabletoviny. Povrch částic se tak stává hladkým.⁴ Díky tomu dochází ke snížení tření mezi částicemi navzájem nebo mezi částicemi a stěnou násypky. To umožňuje rovnoměrné plnění matrice tabletovinou a zároveň dosažení požadované hmotnostní nebo obsahové stejnoměrnosti lisovaných tablet.³⁰ Kluzné látky snižují možnost od vrstvování granulátů, rozdělování na velikostní frakce, čímž také přispívají k lepší hmotnostní stejnoměrnosti tablet.¹

Kromě výše zmíněných výhod má jejich přítomnost i několik nevýhod. Mezi ně patří například snížení pevnosti tablet, ovlivnění oděru a prodloužení doby rozpadu. Tím se zpomalí rychlost uvolňování léčivé látky z tablet.^{25,60,61,62} Tyto vlivy jsou vysvětleny tvorbou hydrofobního filmu kolem částic, což má za následek snížení tvorby vazeb mezi částicemi materiálu.⁶² K poklesu pevnosti tablet dochází také snížením počtu

kontaktních ploch mezi částicemi. To může být způsobeno redukcí přitažlivých sil mezi částicemi materiálu.⁶³

Na dobu rozpadu má vliv povaha kluzné látky⁶⁴ i její koncentrace. Alebiowu et al. zjistili, že s rostoucí koncentrací se doba rozpadu tablet prodlužuje.⁶⁵

Kluzné látky se používají pouze v nízkých koncentracích. Při vysoké koncentraci totiž vyplňují i prostory mezi částicemi a lubrikační efekt mizí.

Mohou to být látky anorganické i organické, hydrofilní i lipofilní.⁴ Hydrofobní kluzné látky jsou účinnější než hydrofilní.⁶² Nejpoužívanější kluznou látkou při výrobě tablet je stearan hořečnatý.^{4,60,61}

Všeobecně se uvádí, že stearan hořečnatý má větší negativní vliv na pevnost tablet z deformovatelných materiálů než u tablet z materiálů křehkých.⁶⁶ Například podle autorů Jivraje et al. je z hodnocených látek nejméně křehkým materiálem mikrokrystalická celulóza, následuje β -laktosa, α -laktosa, α -laktosa monohydrát a nejvíce křehkým materiálem je hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát.²

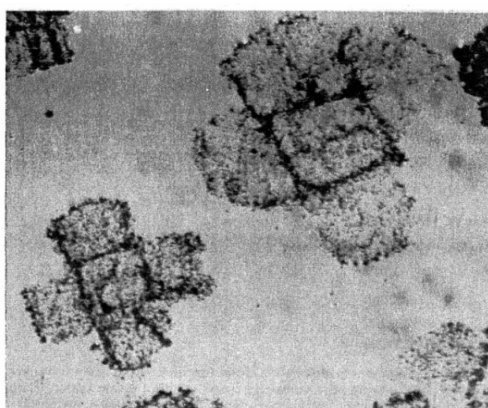
Celá řada autorů zkoumala vliv kluzné látky na pevnost tablet. Jedni z mnoha autorů byli i Jarosz et al., kteří tvrdí, že pevnost hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu se po přidání kluzné látky MgSt v koncentracích 1 %, 2 % a 3 % příliš nezměnila. Jedná se totiž o křehký materiál. Po přidání MgSt k mikrokrystalické celulóze tomu bylo naopak. MCC je plastický materiál a pevnost tablet z této látky se snižovala se zvyšující se koncentrací kluzné látky.⁶⁷

I v jiné studii byl potvrzen negativní vliv MgSt na pevnost tablet u plasticky deformovatelných látek. Byly hodnoceny tablety z mikrokrystalické celulózy (MCC), hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (DCP), laktosy, pregelatinizovaného škrobu (PS) a sprejově sušeného škrobu (SDRS). Po přidání MgSt se snížila pevnost tablet z MCC, SDRS a PS. Nejvíce byla ovlivněna pevnost tablet z PS. Pevnost tablet z laktosy a DCP se po přidání kluzné látky nezměnila.⁶⁸

Další autoři zkoumající pevnost tablet po přidání kluzné látky byli i Ondrejček et al., kteří ve své práci pozorovali vliv MgSt v koncentracích 1 % a 2 % a dalších kluzných látek na pevnost tablet lisovaných z MCC. Opět bylo potvrzeno, že s rostoucí koncentrací kluzné látky se pevnost tablet snižuje. Autoři toto zjištění připisují sférickému stínění částic kluzné látky. Kluzná látka brání tvorbě vazeb lisovaného materiálu. Autoři tvrdí, že pro ovlivnění pevnosti tablet je důležitý typ kluzné látky. Stearan hořečnatý tvoří jednotlivé krystaly, které jsou jemné a mají velký povrch 1,6 až 14,8 m²g⁻¹. To má za následek vyšší kluzné vlastnosti než u kluzných látek ve formě

aglomerátů. Ovlivnění pevnosti sloučeniny závisí na hydrofilitě kluzné látky. Kluzná látka by totiž mohla tvořit vazby s MCC. Čím má kluzná látka vyšší počet hydrofilních skupin, tím dochází k většímu počtu vazeb mezi částicemi kluzné látky a MCC.³⁰

Negativní vliv stearanu hořečnatého na pevnost tablet byl potvrzen v několika dalších studiích. Bylo zjištěno, že kluzná látka vytváří na povrchu částic plniva hydrofobní obal (viz obrázek č. 14). Ten je zodpovědný za snížené vazebné interakce mezi částicemi plniva.^{69,70,71,72} Lakio et al. tvrdí, že tento obal zabraňuje i proniknutí vody do tablety, což vede k nižší disoluci tablet.⁶⁰



Obr. č. 14 Obal, který vytváří stearan hořečnatý okolo částic, zvětšeno 30x cit. 14

Odlišný názor najdeme ve studii Kuna et al., v níž autoři uvádí, že kluzné látky způsobují zvýšení pevnosti tablet. Přímým lisováním byly připraveny tablety z xylitolu nebo laktosy v kombinaci s kluznými látkami MgSt, mastkem nebo stearylfumarátem sodným, v koncentraci 1 %, 5 % a 10 %. Pevnost tablet se zvyšovala s vyšší koncentrací kluzné látky.⁷³ Jak moc dojde ke zvýšení pevnosti po přidání kluzné látky ovlivňují její vlastnosti. Bastos et al. porovnávali dvě kluzné látky, a to stearan hořečnatý a kyselinu stearovou. Jako modelové léčivo byla použita kyselina acetylsalicylová a jako plnivo a pojivo byla přidána MCC. Vyšší pevnost byla pozorována u tablet s kyselinou stearovou.⁶²

Kluzné látky mají vliv i na disoluci léčiva z tablety. Záleží ale na jejich vlastnostech. Ve studii Rizka et al. se porovnával vliv stearanu hořečnatého a stearylfumarátu sodného na tablety s obsahem účinné látky teofylinu. Autoři došli k závěru, že stearylfumarát sodný disoluci tablet urychlil, kdežto stearan hořečnatý disoluci tablet zpomalil.⁷⁴

6. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

6.1 Použité suroviny

Mikrokrystallická celulóza Avicel® PH-200 NF

Číslo šarže: 010115

Výrobce: FMC Europe N. V., Belgie

Laktosa monohydrát SpheroLac® 100

Číslo šarže: 5995

Výrobce: Meggle, Německo

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos® D 160

Číslo šarže: MV5030

Výrobce: Chemische Fabrik Budenheim Kg., Německo

Bramborový škrob Prima A

Číslo šarže: 1506012037

Výrobce: Škrobárny Pelhřimov, a.s., Česká republika

Stearan hořečnatý

Číslo šarže: C334749

Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. Kg., Německo

6.2 Použité přístroje a zařízení

Digitální váhy Kern 440-45N

Výrobce: Kern&Sohn GmbH, Německo

Jejich maximální váživost byla do 200 g a vážily s přesností 0,01 g. Byly použity k navažování prachů k přípravě tabletovin.

Analytické váhy HR-120

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

Jejich maximální váživost byla 120 g a vážily s přesností 0,0001 g. Byly použity k navažování jednotlivých tabletovin o hmotnosti 0,500 g.

Mísicí krychle Erweka KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Mísicí krychle byla použita k mísení prachů za vzniku tabletoviny.

Lisovací přípravek Adamus HT

Výrobce: Machine Factory Group, Szczecin, Polsko

Skládá se z matrice, horního a dolního lisovacího trnu a ze zarážky, která zajišťovala polohu dolního trnu. Pro tuto práci byla využita matrice o velikosti 13 mm.

Přístroj pro měření rozměrů a pevnosti tablet Schleuniger Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger & Co., Solothurn, Švýcarsko

Přístroj byl použit ke změření výšky, průměru tablet a drtící síly

Přístroj pro testování pevnosti materiálu v tahu a tlaku Zwick Roell Z050 (trhací lis)

Výrobce: Zwick GmbH & Corp., Ulm, Německo

Přístroj byl použit k lisování tablet. Je složen z horního pohyblivého trnu a dolního nepohyblivého trnu, který klade odpor. Pro získání hodnot lisovacího procesu je přístroj napojený na počítač.

Program TestXpert verze 9.01

Výrobce: Zwick/Roell, Německo

Tento program je řídicím softwarem přístroje Zwick/Roell Z050. Umožnil získat

základní parametry lisovacího procesu formou tabulek a grafů.

Program OriginPro verze 7.5

Výrobce: Originlab Corporation, Northampton, MA, USA

Tímto programem byl umožněn výpočet parametrů z rovnice testu stresové relaxace.

Program QC Expert verze 3.3

Výrobce: TriloByte Statistical Software, Česká republika

Za pomocí tohoto programu byla získaná data, která byla dále statisticky vyhodnocena.

6.3 Postup práce

Nejprve jsem si připravila jednotlivé tabletoviny, navažovala je o hmotnosti 0,500 g a následně z nich vylisovala tablety. Během přímého lisování se měřily parametry stresové relaxace. U vylisovaných tablet jsem změřila průměr, výšku a drtící sílu. Z těchto hodnot jsem vypočítala radiální pevnost tablet. Jako modelová plniva byla použita MCC, laktosa, Di-Cafos, bramborový škrob a jejich směsi s kluznou látkou MgSt 1 %, z důvodu hodnocení vlivu kluzné látky na viskoelastické vlastnosti plniv.

6.3.1 Příprava tabletovin

Suroviny pro přípravu tabletovin jsem navažovala na digitální váze KERN 440-33N. Pro přípravu tabletovin jsem použila pět surovin. Tabletoviny byly složeny z jednotlivých modelových plniv uvedených výše a z jejich jednotlivých směsí s MgSt, vždy v koncentraci 1 %. Bylo tedy připraveno 8 tabletovin.

K mísení tabletovin jsem použila mísící krychli Erweka KB 15S. Krychle se otáčela rychlostí 17 otáček za minutu. Mísení každé tabletoviny trvalo 5 minut.

6.3.2 Příprava tablet

Všechny připravené tabletoviny jsem navažovala na analytických vahách HR-120. Ze zásobní lahve jsem za pomoci lžičky nabrala tabletovinu. Tu jsem lehkým poklepem na lžičku sklepávala na lékárenskou kartu, umístěnou na váze, do požadované hmotnosti tabletoviny. Navážka pro každou tabletu činila 500 mg s přesností ± 5 %. Navážku jsem nasypala z lékárenské karty za pomoci štětce do matrice. Matrice měla průměr 13 mm. Zajistila jsem dolní trn pomocí čepu, aby nedošlo k vysypání tabletoviny. Následně jsem vložila horní lisovací trn. Po dvojitém sklepnutí jsem umístila matici mezi čelisti lisovacího stroje na lisovací talíř a spustila přímé lisování.

6.3.3 Měření testu stresové relaxace

Po spuštění přístroje k lisování se horní čelist přiblížila ke spodní čelisti a po dosažení požadovaného lisovacího tlaku se proces lisování zastavil. Po prodlevě, která trvala 180 sekund, se horní trn začal posunovat zpět směrem nahoru. Každá

tabletovina se lisovala při těchto pěti rychlostech: 0,1 mm/s; 0,25 mm/s; 0,5 mm/s; 1 mm/s a 2 mm/s. Při každé rychlosti se lisovalo 10 tablet. Lisovací síla byla při všech rychlostech lisování konstantní a činila 10 kN. Tablety se vylisovaly pomocí lisovacího přípravku Adamus HT a trhacího lisu Zwick Roell Z050.

Po skončení procesu lisování jsem vytáhla matrici z přístroje. Vysunula jsem čep a klepnutím na horní lisovací trn vyjmula vylisovanou tabletu z matrice.

Záznam protokolu testu stresové relaxace lze vidět na obrázcích č. 15 a 16. Získané hodnoty byly získány programem TestXpert v9.01.

Obr. č. 15 Příklad protokolu testu stresové relaxace: přední strana



Protokol

01.04.2016

Zk. parametry:

Zákazník : Renáta Borkovcová
Zkoušeč(a) : 0,25 mm/s

Materiál : Avicel
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčnik Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

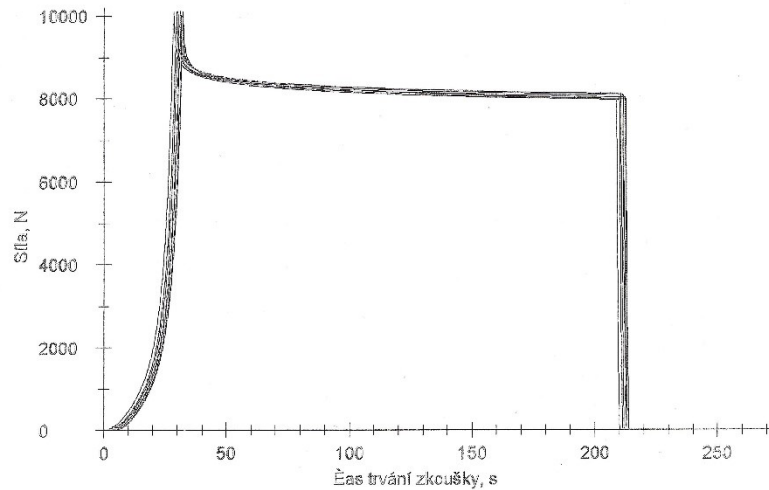
Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{1s} Nm	EP %	PI %	k kN/mm
1	10104,16	7,03	22,742	11,603	1,185	35,54	12,80	63,99	90,66	0,033
2	10096,55	7,19	23,658	11,427	1,227	36,31	12,65	65,15	90,30	0,017
3	10096,52	7,07	22,893	11,556	1,268	35,71	12,82	64,10	90,13	0,038
4	10090,34	6,93	22,318	11,434	1,200	34,95	12,63	63,85	90,50	0,032
5	10105,29	6,98	22,583	11,366	1,322	35,25	12,69	64,01	89,58	0,037
6	10106,05	7,04	22,808	11,444	1,333	35,59	12,78	64,09	89,58	0,042
7	10093,28	6,98	22,507	11,428	1,315	35,25	12,74	63,85	89,68	0,033
8	10107,38	7,04	22,859	11,488	1,231	35,59	12,73	64,23	90,33	0,029
9	10111,57	6,88	22,101	11,479	1,204	34,78	12,68	63,54	90,51	0,042
10	10091,90	6,86	21,988	11,425	1,200	34,61	12,62	63,53	90,50	0,038

Nr	L při 10000 N Fzat. mm
1	7,04
2	7,20
3	7,08
4	6,93
5	6,98
6	7,05
7	6,99
8	7,04
9	6,88
10	6,86

Obr. č. 16 Příklad protokolu testu stresové relaxace: zadní strana

Grafická záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	E1s Nm	EP %	PI %	k kN/mm
\bar{x}	10100,30	7,00	22,644	11,466	1,250	35,36	12,72	64,03	90,17	0,034
s	7,43	0,10	0,474	0,070	0,055	0,50	0,07	0,46	0,42	0,007
v	0,07	1,41	2,10	0,81	4,44	1,41	0,55	0,71	0,46	21,13

Série n = 10	L při 10000 N Fzat. mm
\bar{x}	7,00
s	0,10
v	1,41

6.3.4 Hodnocení parametrů testu stresové relaxace

Základní hodnoty byly získány programem TestXpert v9.01. Jedná se o program ovládající trhací lis. Potom se tyto hodnoty vyhodnocovaly v programu OriginPro 7.5 a byly získány parametry stresové relaxace A_1 , A_2 , A_3 v MPa a T_1 , T_2 a T_3 v sekundách. Hodnoty A_{1-3} vyjadřují moduly elasticity a T_{1-3} relaxační konstantu, udávající rychlost a strmost děje. Pro výpočet parametrů testu stresové relaxace byla použita trojexponenciální rovnice (1). Pro výpočet hodnot plasticity P_1 , P_2 a P_3 [MPa·s] byla použita rovnice (2). Poté byly spočítány průměry těchto hodnot s relativními směrodatnými odchylkami z deseti vylisovaných tablet pro jednotlivé rychlosti lisování samotných surovin i směsí surovin s kluznou látkou. Nakonec byly hodnoty zpracovány v programu Excel do sloupcových grafů.

6.3.5 Radiální pevnost tablet

Následně se měřila radiální pevnost tablet (RP). Byla hodnocena u 10 tablet při všech rychlostech lisování u každé z připravených tabletovin.

K vyhodnocení radiální pevnosti bylo třeba zjistit průměr a výšku tablety v milimetrech a drtící sílu v newtonech. To nám umožnil přístroj Tablet Tester M8.

Tabletu jsem vložila nastojato mezi dvě hladké čelisti přístroje umístěné proti sobě tak, aby se tableta dotýkala jedné z čelistí. Jedna čelist se přiblížila směrem k druhé, čímž došlo k mírnému sevření tablety a byla změřena výška. Poté jsem tabletu položila plochou dolů a stejným principem přiblížení čelistí byl změřen průměr tablet. Přiblížením čelistí došlo k úplnému rozdrcení tablety a byla zaznamenána drtící síla (DS). Po rozdrcení tablety jsem štětcem očistila povrch přístroje a vložila další tabletu.

Ze získaných údajů o výšce, průměru a drtící síly se vypočítala radiální pevnost (RP) tablety, pro níž byl použit vzorec⁷⁵:

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi \cdot d \cdot h},$$

kde RP je radiální pevnost [MPa], DS odpovídá drtící síle [N], d značí průměr tablety [mm] a h její výšku [mm].

7. VÝSLEDKY

7.1 Vysvětlivky ke grafům a tabulkám

A ₁	interakce elasticky deformovaných a nedeformovaných částic [MPa]
A ₂	interakce elasticky a plasticky deformovaných částic [MPa]
A ₃	interakce elasticky deformovaných částic navzájem [MPa]
T ₁ , T ₂ , T ₃	relaxační konstanta [s]
P ₁ , P ₂ , P ₃	plasticita [MPa·s]
Avicel	mikrokrystalická celulóza (Avicel® PH-200)
Di-Cafos	hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (Di-Cafos® D 160)
Laktosa	laktosa monohydrát (SpheroLac® 100)
MgSt	stearan hořečnatý
s	směrodatná odchylka
x	průměrná hodnota
n	neměřitelná hodnota (tableta nešla rozdrtit)
r	neměřitelná hodnota (tableta se rozpadla)

7.2 Tabulky a grafy

Tabulka č. 3: Parametry testu stresové relaxace Avicelu

Avicel										
Rychlost [mm/s]		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
0,1	x	5,598	0,734	4,482	6,195	4,663	69,916	4,111	27,773	326,143
	s	0,095	0,012	0,091	0,086	0,195	0,967	0,067	0,838	17,842
0,25	x	6,791	0,455	4,472	4,638	4,542	65,680	3,088	20,753	298,470
	s	0,132	0,009	0,122	0,111	0,221	0,701	0,103	1,021	17,495
0,5	x	7,634	0,347	4,261	3,919	4,196	64,849	2,651	16,708	272,273
	s	0,315	0,022	0,074	0,199	0,184	1,241	0,234	1,070	16,873
1	x	7,695	0,279	3,917	3,340	3,616	63,566	2,153	13,082	229,856
	s	0,696	0,015	0,062	0,128	0,042	0,893	0,287	0,462	4,280
2	x	7,183	0,240	3,802	3,043	3,496	64,162	1,731	11,565	224,328
	s	0,640	0,015	0,080	0,150	0,047	1,141	0,260	0,479	5,554

Tabulka č. 4: Parametry testu stresové relaxace Avicelu a MgSt 1%

Avicel + MgSt 1 %										
Rychlost [mm/s]		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
0,1	x	5,578	0,747	4,552	6,339	4,866	70,614	4,166	28,855	343,623
	s	0,091	0,010	0,058	0,065	0,071	0,735	0,030	0,204	6,934
0,25	x	6,750	0,458	4,481	4,705	4,651	65,845	3,094	21,081	306,266
	s	0,077	0,003	0,030	0,036	0,061	0,380	0,040	0,198	5,195
0,5	x	7,508	0,340	4,381	3,880	4,374	63,940	2,552	16,997	279,681
	s	0,289	0,009	0,045	0,072	0,066	0,639	0,128	0,299	6,014
1	x	7,786	0,295	4,234	3,552	4,202	64,871	2,301	15,032	272,575
	s	0,580	0,016	0,040	0,109	0,018	0,835	0,285	0,331	2,756
2	x	7,642	0,264	4,097	3,324	4,071	64,982	2,022	13,616	264,551
	s	0,374	0,010	0,043	0,082	0,034	0,575	0,163	0,239	3,004

Tabulka č. 5: Parametry testu stresové relaxace laktosy

Laktosa										
Rychlost [mm/s]		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
0,1	x	2,591	0,539	1,980	5,250	1,615	63,971	1,399	10,394	103,227
	s	0,165	0,010	0,119	0,081	0,098	1,179	0,112	0,652	5,549
0,25	x	3,313	0,379	2,367	4,247	1,856	59,301	1,259	10,071	110,120
	s	0,137	0,014	0,168	0,131	0,151	1,699	0,096	1,003	10,168
0,5	x	3,516	0,310	2,305	3,791	1,836	58,417	1,092	8,748	107,135
	s	0,190	0,009	0,217	0,068	0,112	1,288	0,091	0,916	5,043
1	x	3,920	0,284	2,558	3,552	1,913	55,210	1,114	9,085	105,368
	s	0,408	0,010	0,307	0,108	0,146	2,432	0,127	1,106	4,982
2	x	4,028	0,301	2,437	3,773	2,050	66,242	1,219	9,186	135,836
	s	0,398	0,019	0,320	0,201	0,206	5,858	0,195	1,212	19,309

Tabulka č. 6: Parametry testu stresové relaxace laktosy a MgSt 1%

Laktosa + MgSt 1 %										
Rychlost [mm/s]		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
0,1	x	2,347	0,514	1,700	5,170	1,418	66,626	1,207	8,790	94,474
	s	0,051	0,013	0,082	0,068	0,028	0,852	0,051	0,497	1,811
0,25	x	2,795	0,365	1,857	4,070	1,395	58,389	1,020	7,558	81,445
	s	0,052	0,006	0,038	0,055	0,036	0,590	0,017	0,100	2,199
0,5	x	3,150	0,338	1,901	3,827	1,440	58,257	1,068	7,274	83,900
	s	0,277	0,016	0,028	0,155	0,025	1,023	0,134	0,268	2,518
1	x	3,477	0,274	2,146	3,362	1,564	53,915	0,953	7,217	84,317
	s	0,069	0,006	0,038	0,127	0,044	0,469	0,035	0,359	2,205
2	x	3,668	0,283	2,121	3,407	1,589	55,872	1,038	7,217	88,822
	s	0,183	0,020	0,064	0,157	0,039	0,765	0,091	0,195	2,467

Tabulka č. 7: Parametry testu stresové relaxace Di-Cafosu

Di-Cafos										
Rychlost [mm/s]		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
0,1	x	0,919	0,356	0,675	6,815	0,967	94,067	0,328	4,618	91,535
	s	0,061	0,022	0,077	0,428	0,206	7,738	0,040	0,755	22,886
0,25	x	1,189	0,381	0,991	7,173	1,614	96,155	0,455	7,099	154,988
	s	0,099	0,034	0,128	0,167	0,143	5,936	0,077	0,867	13,966
0,5	x	0,837	0,373	0,649	6,976	0,812	83,744	0,313	4,547	68,336
	s	0,034	0,031	0,050	0,483	0,169	6,354	0,038	0,631	17,025
1	x	0,859	0,397	0,677	7,003	0,825	78,807	0,341	4,754	65,469
	s	0,092	0,020	0,059	0,363	0,147	4,058	0,043	0,606	15,407
2	x	1,275	0,412	1,037	6,851	1,482	87,346	0,536	7,279	134,243
	s	0,258	0,056	0,332	0,697	0,716	8,332	0,171	2,908	74,014

Tabulka č. 8: Parametry testu stresové relaxace Di-Cafosu a MgSt 1 %

Di-Cafos + MgSt 1 %										
Rychlost [mm/s]		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
0,1	x	0,955	0,348	0,608	5,707	0,632	74,970	0,333	3,470	47,371
	s	0,069	0,020	0,009	0,332	0,031	3,026	0,037	0,183	2,946
0,25	x	0,991	0,312	0,608	5,519	0,628	72,734	0,310	3,352	45,679
	s	0,023	0,023	0,017	0,280	0,028	3,239	0,026	0,150	2,732
0,5	x	0,975	0,326	0,611	5,730	0,652	74,035	0,318	3,500	48,225
	s	0,092	0,020	0,013	0,234	0,016	2,237	0,042	0,144	1,546
1	x	0,971	0,311	0,614	5,657	0,636	76,045	0,303	3,474	48,388
	s	0,011	0,007	0,006	0,189	0,021	2,906	0,009	0,123	3,108
2	x	0,995	0,368	0,637	5,877	0,658	73,142	0,366	3,744	48,180
	s	0,086	0,011	0,018	0,174	0,025	2,353	0,033	0,199	2,744

Tabulka č. 9: Parametry testu stresové relaxace bramborového škrobu

Bramborový škrob										
Rychlost [mm/s]		A ₁ [MPa]	T ₁ [s]	A ₂ [MPa]	T ₂ [s]	A ₃ [MPa]	T ₃ [s]	P ₁ [MPa·s]	P ₂ [MPa·s]	P ₃ [MPa·s]
0,1	x	6,661	0,901	5,515	6,767	5,784	72,293	6,003	37,325	418,392
	s	0,379	0,011	0,227	0,090	0,327	1,508	0,384	1,716	28,886
0,25	x	7,754	0,557	5,262	5,113	5,192	67,618	4,323	26,907	351,171
	s	0,575	0,010	0,205	0,077	0,235	0,832	0,364	1,176	18,192
0,5	x	8,950	0,425	5,472	4,402	5,217	64,904	3,808	24,089	338,705
	s	0,682	0,011	0,118	0,081	0,184	0,741	0,338	0,764	14,616
1	x	8,680	0,331	4,877	3,696	4,172	61,889	2,877	18,028	258,346
	s	0,687	0,010	0,161	0,092	0,227	0,715	0,282	0,769	16,404
2	x	9,276	0,300	5,054	3,385	4,099	60,503	2,787	17,109	248,012
	s	1,127	0,006	0,151	0,062	0,111	0,626	0,369	0,626	7,937

Tabulka č. 10: Parametry testu stresové relaxace bramborového škrobu a MgSt 1%

Bramborový škrob + MgSt 1 %										
Rychlost [mm/s]		A₁ [MPa]	T₁ [s]	A₂ [MPa]	T₂ [s]	A₃ [MPa]	T₃ [s]	P₁ [MPa·s]	P₂ [MPa·s]	P₃ [MPa·s]
0,1	x	6,311	0,926	5,396	6,818	5,625	72,176	5,840	36,801	406,169
	s	0,272	0,018	0,174	0,104	0,282	0,720	0,256	1,570	23,645
0,25	x	7,455	0,552	5,291	4,952	4,952	65,269	4,117	26,206	323,382
	s	0,281	0,008	0,157	0,070	0,245	1,041	0,165	1,005	19,859
0,5	x	8,445	0,430	5,366	4,348	4,955	63,799	3,638	23,332	316,192
	s	0,569	0,007	0,146	0,061	0,163	0,566	0,295	0,815	12,240
1	x	9,012	0,318	5,459	3,667	4,741	61,181	2,864	20,020	290,129
	s	0,153	0,002	0,065	0,026	0,106	0,704	0,049	0,329	9,072
2	x	8,902	0,312	5,248	3,678	4,572	61,129	2,781	19,304	279,489
	s	0,809	0,012	0,073	0,095	0,095	0,558	0,331	0,578	6,879

Tabulka č. 11: Hodnoty radiální pevnosti Avicelu a Avicelu s MgSt 1 %

Látka	Rychlost [mm/s]		Výška Tablety [mm]	Průměr tablety [mm]	Drtící síla [N]	Radiální pevnost [MPa]	
Avicel	0,1	x	3,45	12,99	362,40	5,15	
		s	0,02	0,01	18,79	0,26	
	0,25	x	3,44	13,00	347,60	4,96	
		s	0,03	0,01	22,68	0,33	
	0,5	x	3,42	12,99	373,10	5,35	
		s	0,02	0,01	20,76	0,29	
	1	x	3,42	12,99	417,90	5,99	
		s	0,01	0,00	7,09	0,12	
	2	x	3,40	12,99	n	n	
		s	0,07	0,09	n	n	
	Avicel + 1 % MgSt	0,1	x	3,40	12,99	145,50	2,10
			s	0,02	0,01	15,27	0,23
		0,25	x	3,35	12,99	146,90	2,15
			s	0,03	0,01	6,82	0,10
0,5		x	3,37	12,99	157,00	2,28	
		s	0,02	0,01	11,63	0,17	
1		x	3,38	12,99	159,90	2,32	
		s	0,02	0,01	3,35	0,05	
2		x	3,34	12,99	172,60	2,54	
		s	0,02	0,00	4,20	0,06	

Tabulka č. 12: Hodnoty radiální pevnosti laktosy a laktosy s MgSt 1 %

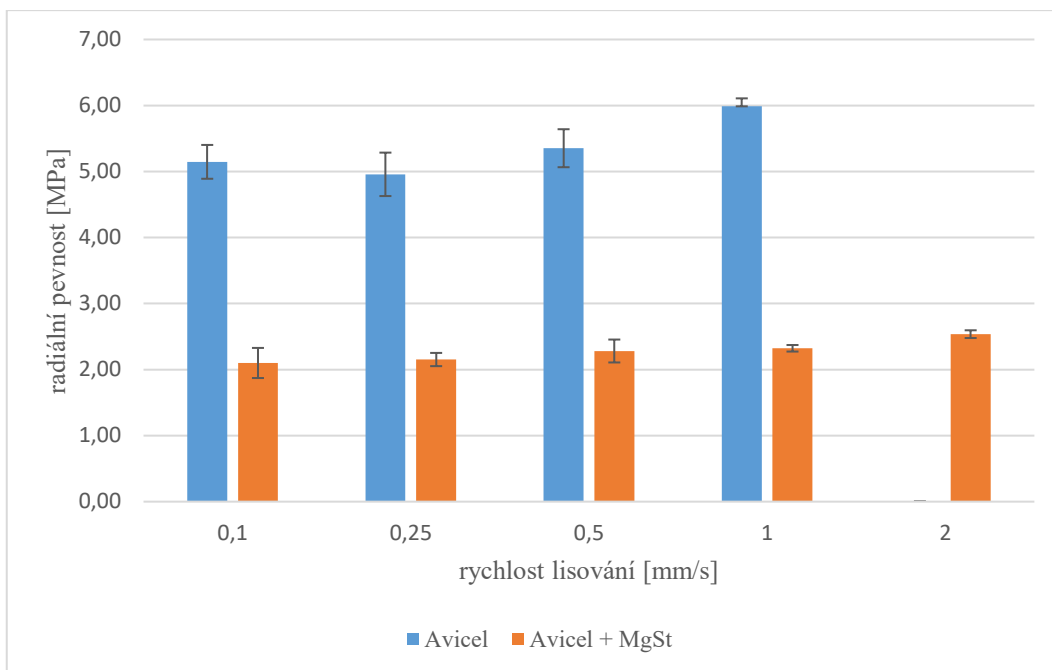
Látka	Rychlost [mm/s]		Výška tablety [mm]	Průměr tablety [mm]	Drtící síla [N]	Radiální pevnost [MPa]	
Laktosa	0,1	x	2,99	13,01	26,90	0,44	
		s	0,02	0,01	4,01	0,06	
	0,25	x	3,00	13,01	23,70	0,39	
		s	0,06	0,02	4,60	0,08	
	0,5	x	2,99	12,99	25,90	0,42	
		s	0,04	0,01	4,70	0,08	
	1	x	3,01	13,00	25,60	0,42	
		s	0,04	0,02	3,34	0,06	
	2	x	2,95	13,00	31,30	0,52	
		s	0,06	0,01	3,30	0,06	
	Laktosa + 1 % MgSt	0,1	x	2,92	13,02	16,00	0,27
			s	0,02	0,01	1,05	0,02
		0,25	x	2,94	13,02	17,00	0,28
			s	0,02	0,01	0,67	0,01
0,5		x	2,94	13,01	17,60	0,29	
		s	0,02	0,00	0,52	0,01	
1		x	2,93	13,01	18,60	0,31	
		s	0,01	0,00	0,70	0,01	
2		x	2,92	13,01	21,50	0,36	
		s	0,02	0,01	0,85	0,01	

Tabulka č. 13: Hodnoty radiální pevnosti Di-Cafosu a Di-Cafosu s MgSt 1 %

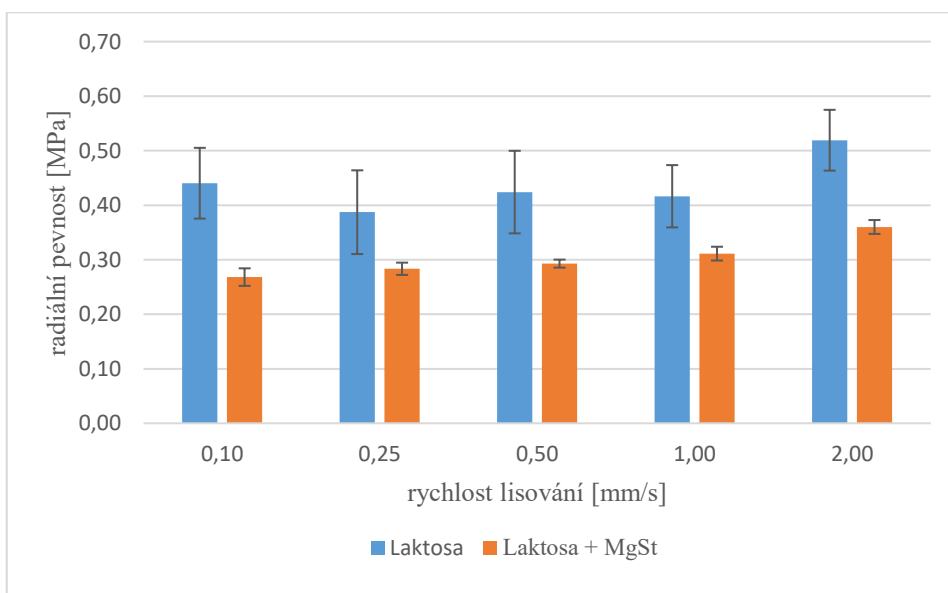
Látka	Rychlost [mm/s]		Výška tablety [mm]	Průměr tablety [mm]	Drtící síla [N]	Radiální pevnost [MPa]	
Di-Cafos	0,1	x	2,26	12,97	29,50	0,64	
		s	0,02	0,01	2,68	0,06	
	0,25	x	2,25	12,89	29,60	0,65	
		s	0,04	0,22	4,14	0,10	
	0,5	x	2,26	12,97	32,40	0,71	
		s	0,04	0,01	3,03	0,06	
	1	x	2,26	12,97	36,90	0,80	
		s	0,04	0,01	3,96	0,09	
	2	x	2,20	12,98	38,20	0,85	
		s	0,03	0,01	4,47	0,10	
	Di-Cafos + 1 % MgSt	0,1	x	2,32	12,98	36,70	0,78
			s	0,01	0,00	1,95	0,04
		0,25	x	2,33	12,98	37,80	0,79
			s	0,02	0,00	2,49	0,06
0,5		x	2,33	12,98	38,00	0,80	
		s	0,02	0,01	3,16	0,07	
1		x	2,29	12,98	42,10	0,90	
		s	0,03	0,00	3,18	0,06	
2		x	2,28	12,98	48,20	1,04	
		s	0,01	0,01	2,82	0,06	

Tabulka č. 14: Hodnoty radiální pevnosti bramborového škrobu a bramborového škrobu s MgSt 1 %

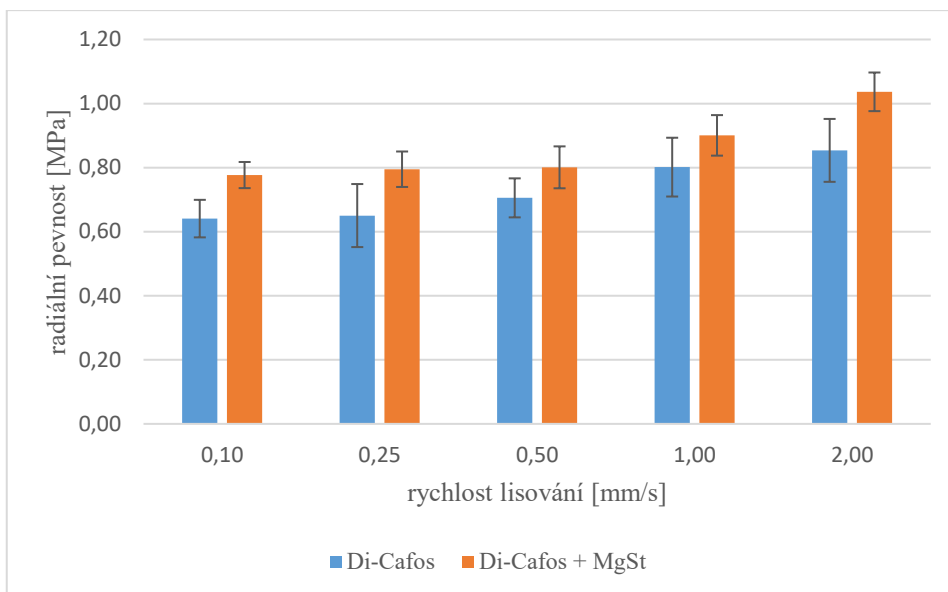
Látka	Rychlost [mm/s]		Výška tablety [mm]	Průměr tablety [mm]	Drťící síla [N]	Radiální pevnost [MPa]	
Bramborový škrob	0,1	x	2,79	12,93	86,80	1,53	
		s	0,03	0,04	15,11	0,27	
	0,25	x	2,77	12,91	93,80	1,67	
		s	0,04	0,03	15,91	0,30	
	0,5	x	2,74	12,93	83,40	1,50	
		s	0,02	0,04	12,69	0,23	
	1	x	2,83	12,93	102,00	1,77	
		s	0,03	0,04	20,39	0,35	
	2	x	2,77	12,91	118,40	2,10	
		s	0,04	0,07	35,20	0,60	
	Bramborový škrob + 1 % MgSt	0,1	x	2,83	13,04	r	r
			s	0,01	0,06	r	r
		0,25	x	2,84	13,00	12,20	0,21
			s	0,02	0,06	6,36	0,11
0,5		x	2,82	13,04	r	r	
		s	0,01	0,03	r	r	
1		x	2,80	13,03	10,00	0,17	
		s	0,01	0,03	3,50	0,06	
2		x	2,74	13,05	9,00	0,16	
		s	0,03	0,03	1,76	0,03	



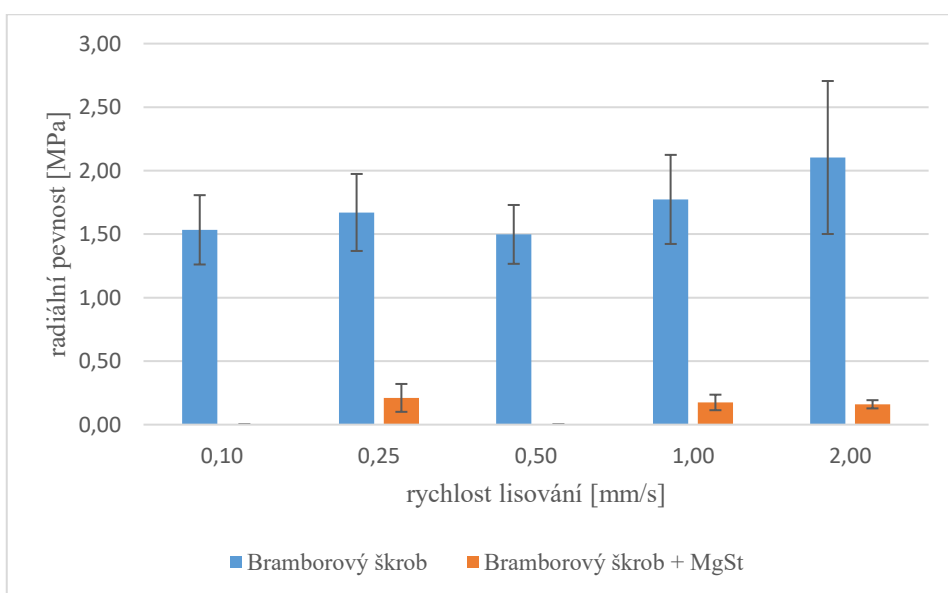
Graf č. 1: Radiální pevnost Avicelu a Avicelu s MgSt 1 %



Graf č. 2: Radiální pevnost laktosy a laktosy s MgSt 1 %



Graf č. 3: Radiální pevnost Di-Cafosu a Di-Cafosu s MgSt 1%



Graf č. 4: Radiální pevnost bramborového škrobu a bramborového škrobu s MgSt 1 %

8. DISKUZE

V této diplomové práci byly hodnoceny viskoelastické vlastnosti různých typů plniv a ovlivnění těchto vlastností po přidání kluzné látky. Jako modelová plniva byla použita mikrokrytalická celulóza Avicel® PH 200, laktosa monohydrát SpheroLac® 100, hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos® D-160, bramborový škrob a jednotlivé směsi těchto látek se stearanem hořečnatým v koncentraci 1 %. Pro hodnocení viskoelastických parametrů byl použit test stresové relaxace. Ten hodnotí mezifázi mezi kompresí a relaxací tablety. Tablety byly lisovány silou 10 kN při rychlostech: 0,1 mm/s; 0,25 mm/s; 0,5 mm/s; 1 mm/s a 2 mm/s. Doba prodlevy byla 180 sekund.

Získaly se parametry elasticity A_1 , A_2 , A_3 , které jsou vyjádřeny v jednotkách MPa. Dále i parametry relaxační konstanty T_1 , T_2 a T_3 vyjadřující rychlost a strmost děje v sekundách. Z těchto parametrů se vypočítaly hodnoty plasticity P_1 , P_2 , P_3 v jednotkách MPa·s. Poté byla změřena výška a průměr tablet v milimetrech a drtící síla tablet v newtonech, z čehož se nakonec vypočítala radiální pevnost tablet v jednotkách MPa. K porovnání hodnot jednotlivých parametrů byla využita vícefaktorová analýza ANOVA s hladinou významnosti $p = 0,05$. Pokud byla hodnota $p < 0,05$, rozdíl je statisticky významný.

8.1 Vyhodnocení parametrů testu stresové relaxace

Při použití trojexponenciální rovnice se průběh lisování dělí na tři děje. Tyto děje probíhají současně. První děj je charakterizován parametry A_1 a P_1 , během něhož dochází k interakci mezi částicemi elasticky deformovanými a nedeformovanými. Druhý děj je popisován parametry A_2 a P_2 . Hodnotí interakci mezi elasticky deformovanými a plasticky deformovanými částicemi. Ve třetím ději interagují elasticky deformované částice navzájem, což popisují parametry A_3 a P_3 .

Parametry testu stresové relaxace pro Avicel

Hodnoty parametrů testu stresové relaxace pro samotný Avicel jsou uvedeny v tabulce č. 3.

Vliv rychlosti lisování na parametry elasticity i plasticity je u samotného Avicelu statisticky významný.

V prvním ději hodnoty elasticity A_1 postupně rostou se zvyšující se rychlostí lisování až po rychlost 1 mm/s, kde dosáhly hodnoty 7,695 MPa. Mezi rychlostmi 0,5 a 1 mm/s ale nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Nejvýrazněji se hodnoty změnily mezi rychlostmi 0,1 a 0,25 mm/s. Při rychlosti 2 mm/s došlo k poklesu parametru A_1 . Tento děj trval nejkratší dobu. Parametry T_1 jsou velmi malé a s rostoucí rychlostí lisování se snižují. Hodnoty plasticity postupně klesají se zvyšující se rychlostí lisování. Pohybují se od 1,731 MPa·s (2 mm/s) do 4,111 MPa·s (0,1 mm/s). Působení elasticky deformovaných částic je v tomto ději nejvyšší, ale doba trvání je krátká a tak i výsledná plasticita je v porovnání s ostatními ději nízká.

Hodnoty parametru elasticity A_2 jsou v porovnání s hodnotami A_1 nižší. S rostoucí rychlostí lisování zde dochází k poklesu hodnot. Nejvýraznější rozdíl se zjistil u rychlostí 0,5 a 1 mm/s. Hodnoty se pohybují v rozmezí 4,482 MPa (0,1 mm/s) až 3,802 MPa (2 mm/s). Doba trvání tohoto děje je delší a s rostoucí rychlostí lisování se zkracuje. Parametr plasticity P_2 v druhém ději s rostoucí rychlostí lisování také klesá. Rozmezí hodnot v tomto ději je od 27,773 MPa·s (0,1 mm/s) do 11,565 MPa·s (2 mm/s). Působení elasticky deformovaných částic trvá delší dobu, což se projevuje vyšší plasticitou.

Ve třetím ději mají změny elasticity A_3 stejný průběh jako v druhém ději, čili s rostoucí rychlostí hodnoty postupně klesají. Také zde je nejvyšší rozdíl mezi rychlostmi 0,5 a 1 mm/s. Působení elasticky deformovaných částic na plasticky deformované částice je nejdelší, parametr T_3 dosahuje hodnot přes 60 s. Změny hodnot plasticity probíhají totožně jako v prvním a druhém ději, ale naměřené hodnoty jsou jednoznačně nejvyšší, právě díky vyššímu parametru T_3 . Jejich rozmezí je od 326,143 MPa·s (0,1 mm/s) do 224,328 MPa·s (2 mm/s).

Parametry testu stresové relaxace pro Avicel s MgSt 1 %

Naměřené hodnoty pro směs Avicelu se stearamem hořčnatým 1 % jsou uvedeny v tabulce č. 4.

Vliv rychlosti lisování na parametry elasticity i plasticity je pro směs Avicelu s 1 % MgSt statisticky významný.

V prvním ději dochází postupně ke zvyšování parametru elasticity A_1 až po rychlost 1 mm/s, kde dosahuje hodnoty 7,786 MPa. Při následující rychlosti 2 mm/s došlo k poklesu hodnoty jako u samotného Avicelu, ale rozdíl není statisticky významný. Nejvýrazněji se hodnota změnila mezi rychlostmi 0,1 a 0,25 mm/s. Doba trvání tohoto děje se pohybuje od 0,747 s (0,1 mm/s) do 0,264 s (2 mm/s). Hodnoty elasticity byly

v tomto ději nejvyšší a klesaly s rostoucí rychlostí lisování. Hodnoty plasticity se pohybovaly v rozmezí od 2,022 MPa·s (2 mm/s) do 4,166 MPa·s (0,1 mm/s). I zde je nejvýraznější rozdíl mezi rychlostmi 0,1 a 0,25 mm/s.

Hodnoty elasticity A_2 v druhém ději jsou nižší, než u prvního děje a opět klesají s rostoucí rychlostí lisování. Zde je nejvýraznější rozdíl mezi rychlostmi 0,5 a 1 mm/s. Parametr T_2 nabývá hodnot od 6,339 s (0,1 mm/s) do 3,324 s (2 mm/s). Hodnoty plasticity P_2 se pohybovaly v rozmezí od 28,855 MPa·s (0,1 mm/s) do 13,616 MPa·s (2 mm/s). Pokles plasticity vlivem rostoucí rychlosti lisování je tedy výrazný a je způsoben především poklesem relaxační konstanty T_2 .

Ve třetím ději hodnoty elasticity A_3 klesaly stejně jako v předchozím ději. Rozdíly mezi parametry A_2 a A_3 nejsou příliš výrazné, i když mírně vyšší hodnoty se zjistily pro parametr A_3 . V tomto případě je nejvýraznější rozdíl hodnot mezi rychlostmi 0,25 a 0,5 mm/s. Parametr T_3 klesá až do rychlosti 0,5 mm/s, poté dochází k jeho mírnému zvýšení. Na parametr plasticity P_3 ale tento pokles nemá vliv a u všech hodnot P_3 dochází k jejich poklesu s rostoucí rychlostí lisování. Získané hodnoty byly v tomto ději nejvyšší a pohybovaly se v rozmezí od 343,623 MPa·s (0,1 mm/s) do 264,551 MPa·s (mm/s).

Při porovnání samotného Avicelu a jeho směsi s MgSt 1 % z výsledků vyplývá, že kluzná látka nemá statisticky významný vliv na parametry A_1 , P_1 a P_2 . Hodnoty se zde příliš neliší. U ostatních parametrů došlo vlivem přidané kluzné látky ke zvýšení hodnot. Může to být způsobeno tím, že vrstva kluzné látky na povrchu částic Avicelu brání tvorbě interakcí mezi částicemi a ty na sebe pak mohou více působit.

Mikrokrystalická celulóza je obecně považována za plastický materiál a její hodnoty elasticity i plasticity jsou v porovnání s křehkými materiály, jako je např. hydrogenfosforečnan vápenatý, vysoké.⁵² Jedná se o plastický materiál a proto je na rychlosti lisování závislá. Rychlost lisování ovlivňuje sílu vazeb mezi částicemi mikrokrystalické celulózy. Čím je rychlost lisování vyšší, tím je síla vazeb mezi částicemi menší.⁵³

Parametry testu stresové relaxace pro laktosu

Naměřené hodnoty pro samotnou laktosu jsou uvedeny v tabulce č. 5.

Pro parametry testu stresové relaxace u samotné laktosy se nezjistil statisticky významný vliv rychlosti lisování na parametry A_3 , P_2 a P_3 .

V prvním ději jsou hodnoty elasticity A_1 nejnižší při rychlosti 0,1 mm/s a se zvyšující se rychlostí rostou až do 4,028 MPa u rychlosti 2 mm/s. Nejvýrazněji se hodnoty

změnily mezi rychlostmi 0,1 a 0,25 mm/s. Elasticita je v tomto ději vyšší než ve druhém a třetím ději. Hodnoty relaxační konstanty T_1 klesají s rostoucí rychlostí až k rychlosti 1 mm/s. Poté dochází k mírnému zvýšení parametru. Hodnoty plasticity P_1 také klesají až po rychlost 1 mm/s a při následující rychlosti opět stoupají. Rozdíl mezi rychlostmi 0,5 a 1 mm/s není statisticky významný. Nejvyšší hodnota plasticity P_1 se zjistila u rychlosti 0,1 mm/s, a to 1,399 MPa·s.

V druhém ději hodnoty elasticity rostou po rychlost 1 mm/s. Mírný pokles mezi rychlostmi 0,25 a 0,5 mm/s není statisticky významný. Následně pak dochází k poklesu parametru. Nejvyšší hodnota se tedy zjistila pro rychlost 1 mm/s a to 2,558 MPa. Relaxační konstanta T_2 má podobný průběh jako v prvním ději. Klesá až do rychlosti 1 mm/s a poté se mírně zvýší. Hodnoty plasticity P_2 mají opačný průběh. Klesají až po rychlost 0,5 mm/s, po které začínají růst. Hodnoty plasticity se v tomto ději pohybují v rozmezí od 10,394 MPa·s (0,1 mm/s) do 8,748 MPa·s (0,5 mm/s). Rozdíl mezi rychlostmi ale nejsou statisticky významné.

Třetí děj je charakterizován parametry A_3 a P_3 . Hodnoty elasticity opět rostou s rostoucí rychlostí lisování až na hodnotu 2,050 MPa u rychlosti 2 mm/s. Mírný pokles mezi 0,25 a 0,5 mm/s není statisticky významný. Nejvýraznější je rozdíl mezi rychlostmi 0,1 a 0,25 mm/s. Relaxační konstanta klesá do rychlosti 1 mm/s. Poté se výrazně zvýšila. To se také projevilo na hodnotách plasticity P_3 . Plasticita klesala s rostoucí rychlostí až po rychlost 1 mm/s, poté výrazně vzrostla na hodnotu 135,836 MPa·s. Hodnoty plasticity jsou v tomto ději opět nejvyšší a byly naměřeny v rozmezí od 103,227 MPa·s (0,1 mm/s) po 135,836 MPa·s (2 mm/s). Rychlost lisování zde ale nemá významný vliv.

Parametry testu stresové relaxace pro laktosu s MgSt 1 %

Naměřené parametry pro laktosu se stearem hořčnatým 1 % jsou uvedeny v tabulce č. 6.

Vliv rychlosti lisování na parametry testu stresové relaxace je pro směs laktosu a 1 % MgSt statisticky významný.

Hodnoty elasticity v prvním ději postupně rostou se zvyšující se rychlostí. Pohybují se v rozmezí 2,347 MPa (0,1 mm/s) a 3,668 MPa (2 mm/s). Naměřené hodnoty elasticity v tomto ději jsou vyšší než ve druhém a třetím ději. Nejvýraznější změna

se zjistila mezi rychlostmi 0,1 a 0,25 mm/s. Relaxační konstanta klesá s rostoucí rychlostí lisování. Rozdíl mezi rychlostmi 1 a 2 mm/s není statisticky významný. Parametr plasticity P_1 naopak klesá až po rychlost 1 mm/s a při rychlosti 2 mm/s

se hodnota zase zvýšila. Rozdíl mezi 0,25 a 0,5 mm/s není statisticky významný. Hodnoty plasticity se pohybují v rozmezí od 0,953 MPa·s (1 mm/s) do 1,207 MPa·s (0,1 mm/s).

Ve druhém ději hodnoty elasticity A_2 s rostoucí rychlostí postupně rostou po rychlost 1 mm/s, ale při následující rychlosti došlo k mírnému poklesu. Tento pokles ale není významný. Nejvýraznější rozdíl se zjistil mezi rychlostmi 0,5 a 1 mm/s. Také u druhého děje dochází k poklesu relaxační konstanty s rostoucí rychlostí lisování. Podobně je tomu u hodnot plasticity, které také s rostoucí rychlostí klesají. Hodnoty plasticity P_2 se pohybují od 8,790 MPa·s (0,1 mm/s) do 7,217 MPa·s (1 a 2 mm/s).

Hodnoty elasticity A_3 ve třetím ději rostou se zvyšující se rychlostí. Mírný pokles při rychlosti 0,25 mm/s je zanedbatelný a statisticky nevýznamný. Hodnoty tohoto parametru se pohybují v rozmezí 1,395 MPa (0,25 mm/s) a 1,589 MPa (2 mm/s). I ve třetím ději klesá relaxační konstanta T_3 s rostoucí rychlostí lisování. Pouze u nejvyšší použité rychlosti došlo ke zvýšení hodnoty v porovnání s předchozí. Hodnota plasticity P_3 je nejvyšší u rychlosti 0,1 mm/s a to 94,474 MPa·s. Poté došlo u rychlosti 0,25 mm/s k poklesu a pak se začaly hodnoty zvyšovat. Hodnoty plasticity byly naměřeny v rozmezí od 94,474 MPa·s (0,1 mm/s) po 81,445 MPa·s (0,25 mm/s).

Při porovnání samotné laktosy a její směsi s 1 % MgSt jsou hodnoty A i P při všech rychlostech u laktosy s kluznou látkou nižší.

Laktosa je považována za křehký fragmentující materiál. MgSt, který vytváří vrstvu na povrchu částic tak může bránit jejich vzájemnému působení a tím se snižují i viskoelastické parametry.⁷⁶

Parametry testu stresové relaxace pro Di-Cafos

Parametry testu stresové relaxace pro samotný Di-Cafos jsou uvedeny v tabulce č. 7.

Vliv rychlosti lisování na parametry testu stresové relaxace u samotného Di-Cafosu je statisticky významný s výjimkou parametrů A_3 a P_3 .

První děj je popisovaný parametry A_1 a P_1 . U Di-Cafosu je při tomto ději elasticita nejvyšší při nejvyšší měřené rychlosti 2 mm/s a to 1,275 MPa. Mezi rychlostmi 0,5 a 1 mm/s se nezjistil statisticky významný rozdíl. Není zde také patrná lineární závislost velikosti parametru na rychlosti lisování. Dochází jak k poklesu, tak i ke zvýšení hodnot u různých rychlostí. Nejnižší hodnota se zjistila u rychlosti 0,5 mm/s, a to 0,837 MPa. Parametr T_1 se zvyšuje s rostoucí rychlostí lisování a případný pokles není významný.

Plasticita P_1 se pohybuje od 0,313 MPa·s (0,5 mm/s) do 0,536 MPa·s (2 mm/s). Je zde podobný vliv rychlosti jako u parametru A_1 . Přímá závislost na rychlosti se neprojevuje.

U druhého děje, který charakterizují parametry A_2 a P_2 , jsou hodnoty nejvyšší opět při rychlosti 2 mm/s. Pro parametr A_2 je hodnota 1,037 MPa. Ani zde se nezjistil významný rozdíl mezi rychlostmi 0,5 a 1 mm/s a vliv rychlosti nemá klesající nebo stoupající charakter. Parametr T_2 se vlivem rychlosti příliš nemění a jeho hodnoty se pohybují okolo 7 s. Plasticita P_2 se pohybuje v rozmezí od 4,547 MPa·s (0,5 mm/s) do 7,279 (2 mm/s) MPa·s. I zde je tedy nejvyšší hodnota u nejvyšší rychlosti. Vztah mezi rychlostí a hodnotami je podobný jako u parametru elasticity A_2 .

Při třetím ději nastala změna, kde A_3 je nejvyšší při rychlosti 0,25 mm/s a dosahuje hodnoty 1,614 MPa. Nejnižší hodnota se pak zjistila u rychlosti 0,5 mm/s. Vliv rychlosti ale není pro parametr A_3 statisticky významný. Parametr T_3 s rostoucí rychlostí klesá, pouze u nejvyšší rychlosti se zvýšil. Hodnota P_3 je nejvyšší opět při rychlosti 2 mm/s a nejnižší je pak u rychlosti 1 mm/s. Projevuje se zde podobná závislost jako u parametru A_3 a stejně tak zde není významný vliv rychlosti lisování na velikost parametru. Hodnota plasticity se pohybuje v rozpětí 65,469 MPa·s do 154,988 MPa·s.

Parametry testu stresové relaxace pro Di-Cafos s MgSt 1 %

Hodnoty pro směs Di-Cafosu se stearanem hořčnatým 1 % jsou uvedeny v tabulce č. 8.

Vliv rychlosti lisování u Di-Cafosu ve směsi s 1 % MgSt je statisticky významný pro parametry A_2 , P_1 a P_2 .

V prvním ději jsou hodnoty elasticity A_1 nejvyšší. Nejvyšší hodnota byla naměřena při rychlosti 2 mm/s a to 0,995 MPa, nejnižší pak u rychlosti 0,1 mm/s, a to 0,955 MPa. Rozdíl je zde velmi malý. Parametr A_1 tak rychlostí lisování není významně ovlivněn. Hodnoty relaxační konstanty T_1 se pohybují v rozmezí 0,311 s (1 mm/s) až 0,368 s (2 mm/s). Významný rozdíl se projevuje pouze mezi nejvyšší a nejnižší hodnotou. Hodnota plasticity byla nejvyšší též při rychlosti 2 mm/s. Celkově se hodnoty plasticit v tomto ději pohybovaly v rozmezí od 0,303 MPa·s (1 mm/s) do 0,366 MPa·s (2 mm/s). V rámci parametru P_1 ale nelze pozorovat přímou závislost rychlosti lisování a hodnot tohoto parametru.

Ve druhém ději hodnoty elasticity A_2 vzrůstají se zvyšující se rychlostí lisování. Rozdíly jsou ale mezi po sobě jdoucími hodnotami malé a nevýznamné. Výrazné je až zvýšení parametru u rychlosti 2 mm/s. Hodnota je zde 0,637 MPa. Hodnoty elasticity

v tomto ději jsou ze všech tří dějů nejmenší. Relaxační konstanta se pohybuje mezi 5,519 s a 5,877 s. I zde jsou tedy rozdíly malé. Nejvyšší hodnota plasticity byla naměřena opět při rychlosti 2 mm/s, a to 3,744 MPa·s. Hodnoty plasticit v tomto ději pohybovaly od 3,352 MPa·s (0,25 mm/s) do 3,744 MPa·s (2 mm/s). Podobně jako u parametru A_2 je i v tomto případě výraznější až zvýšení hodnoty u nejvyšší rychlosti. Mezi ostatními hodnotami jsou rozdíly malé.

Ve třetím ději nemá rychlost lisování vliv na parametr elasticity A_3 ani na parametr plasticity P_3 . Elasticita se pohybuje v rozmezí 0,628 MPa až 0,658 MPa a plasticita pak od 45,679 do 48,388 MPa·s.

Hodnoty směsi s MgSt jsou vždy nižší oproti samotnému Di-Cafosu. Di-Cafos je na přidání kluzných látek málo náchylný.

Parametry testu stresové relaxace pro bramborový škrob

Naměřené parametry pro samotný bramborový škrob jsou uvedeny v tabulce č. 9.

Vliv rychlosti lisování na parametry testu stresové relaxace u samotného škrobu je statisticky významný.

Naměřené hodnoty elasticity A_1 jsou v prvním ději nejvyšší. S rostoucí rychlostí lisování se hodnoty zvyšují a mírné snížení mezi rychlostmi 0,5 a 1 mm/s není statisticky významné. Velikost parametru A_1 se pohybuje od 6,661 MPa až 9,276 MPa. K nejvýraznějšímu zvýšení došlo mezi rychlostmi 0,25 a 0,5 mm/s. Hodnoty relaxační konstanty T_1 klesají s rostoucí rychlostí lisování. Nejvyšší hodnota plasticity byla naměřena při rychlosti 0,1 mm/s a dále hodnoty postupně klesaly. Velikost parametru plasticity se pohybovala v rozpětí od 2,787 MPa·s do 6,003 MPa·s.

Hodnoty elasticity A_2 v druhém ději nemají přímou závislost na rychlosti lisování. Nedochozí zde k poklesu ani zvyšování hodnot s rostoucí lisovací rychlostí. Při některých rychlostech se hodnoty oproti předešlé zvýšily a jinde snížily. Závislost se však projevila u parametru T_2 , který s rostoucí rychlostí lisování klesá. Podobně je tomu u hodnot parametru plasticity P_2 , které též při zvýšení rychlosti klesaly. Naměřené hodnoty plasticity byly v tomto ději nejnižší, od 2,787 MPa·s do 6,003 MPa·s.

Nejvyšší hodnota elasticity A_3 třetího děje byla naměřena při rychlosti 0,1 mm/s. Při ostatních rychlostech byly hodnoty vždy nižší. Mírné zvýšení mezi rychlostmi 0,25 a 0,5 mm/s není statisticky významné. Podobně jako v předchozích dějích, i zde hodnota relaxační konstanty T_3 klesá s rostoucí rychlostí lisování. Hodnoty plasticity P_3 rovněž

klesají s rostoucí rychlostí lisování, stejně jako u dvou předešlých dějů. Pohybují se v rozpětí od 418,392 MPa·s (0,1 mm/s) do 248,012 MPa·s (2 mm/s).

Parametry testu stresové relaxace pro bramborový škrob s MgSt 1 %

Zjištěné hodnoty parametrů testu stresové relaxace pro bramborový škrob se stearanem hořečnatým 1 % jsou uvedeny v tabulce č. 10.

Vliv rychlosti lisování na parametry testu stresové relaxace je pro směs bramborového škrobu a 1 % MgSt statisticky významný.

Hodnoty elasticity A_1 se v prvním ději zvyšují s rostoucí rychlostí lisování až po rychlost 1 mm/s, kde je hodnota 9,012 MPa. Následně naměřená hodnota při rychlosti 2 mm/s klesla. Tento pokles ale není významný. Stejně tak klesají i hodnoty relaxační konstanty T_1 , nejvýrazněji mezi rychlostmi 0,1 a 0,25 mm/s. Hodnoty plasticity P_1 opět s rostoucí rychlostí klesaly. Rozmezí plasticit v prvním ději bylo od 2,781 MPa·s (2 mm/s) do 5,840 MPa·s (0,1 mm/s). I v tomto případě je největší změna plasticity mezi rychlostmi 0,1 a 0,25 mm/s.

V druhém ději byly hodnoty elasticity A_2 podobné při všech rychlostech a jsou nižší než v prvním ději. Nejvyšší hodnota se zjistila při rychlosti 1 mm/s, a to 5,459 MPa. Nejnižší pak u rychlosti 2 mm/s, kde je to 5,248 MPa. Relaxační konstanta T_2 klesá s rostoucí rychlostí lisování a mírné zvýšení u poslední rychlosti není významné. Změny plasticity v tomto ději měly stejný průběh jako v předchozích dějích (klesají s rostoucí rychlostí lisování). Jejich hodnoty se pohybují v rozmezí od 36,801 MPa·s (0,1 mm/s) do 19,304 MPa·s (2 mm/s).

Naměřené hodnoty elasticity A_3 v posledním ději klesaly s rostoucí rychlostí lisování stejně jako v prvním ději. Parametr A_3 se pohybuje v rozmezí 5,625 MPa až 4,572 MPa. Podobné chování můžeme pozorovat i u relaxační konstanty T_3 . Hodnoty plasticity P_3 klesaly stejně jako v prvním a druhém ději s rostoucí rychlostí lisování a jejich hodnoty byly jednoznačně ze všech dějů nejvyšší, a to od 406,169 MPa·s (0,1 mm/s) do 279,489 MPa·s (2 mm/s).

Hodnoty všech parametrů byly u směsi s kluznou látkou většinou nižší, avšak při rychlosti 2 mm/s byly všechny měřené hodnoty vyšší. Rozdíly jsou ale velmi malé a nemají statistický význam. Kluzná látka v tomto případě nemá výrazný vliv na hodnoty parametrů testu stresové relaxace.

8.2 Vyhodnocení radiální pevnosti tablet

Radiální pevnost Avicelu a jeho směsi s MgSt 1 %

Zjištěné hodnoty radiální pevnosti samotného Avicelu a směsi Avicelu s MgSt 1 % jsou uvedeny v tabulce č. 11 a v grafu č. 1.

Pevnost tablet ze samotného Avicelu se s rostoucí rychlostí zvyšovala (mírný pokles při rychlosti 0,25 mm/s není významný). K opačnému závěru dospěli autoři Garr et al., kteří tvrdí, že se zvyšující se rychlostí lisování se pevnost tablet z MCC snižuje.⁵⁶ Při rychlosti 2 mm/s byla tableta ze samotného Avicelu tak pevná, že ji přístroj nedokázal rozdrtit. Hodnoty radiální pevnosti se u samotného Avicelu pohybovaly v rozpětí od 4,96 do 5,99 MPa. U tablet ze směsi Avicelu s kluznou látkou došlo k výraznému poklesu pevnosti vždy více než o polovinu v porovnání se samotným plnivem. Toto tvrzení potvrzuje i studie van Veena et al.⁵⁷ Pevnost tablet z této směsi se také s rostoucí rychlostí mírně zvyšuje. Dosahuje hodnot od 2,10 do 2,54 MPa.

Radiální pevnost laktosy a její směsi s MgSt 1 %

Zjištěné hodnoty radiální pevnosti laktosy a směsi laktosy s MgSt 1 % jsou uvedeny v tabulce č. 12 a v grafu č. 2.

Rychlost lisování neměla na pevnost tablet ze samotné laktosy příliš velký vliv. Ke stejnému závěru došli i Tye et al. ve své studii.⁵⁸ I přesto se nejvyšší pevnost zjistila u tablet lisovaných rychlostí 2 mm/s. Hodnoty se pohybovaly od 0,39 do 0,52 MPa. U tablet vylisovaných ze směsi laktosy s kluznou látkou došlo k poklesu radiální pevnosti v porovnání se samotnou laktosou, ale pokles není tak výrazný jako u mikrokrystalické celulosy. Se zvyšující se rychlostí lisování měly tablety z této směsi vyšší hodnoty radiální pevnosti. Pohybovaly se v rozmezí 0,27 až 0,36 MPa.

Radiální pevnost Di-Cafosu a jeho směsi s MgSt 1 %

Získané hodnoty radiální pevnosti Di-Cafosu a směsi Di-Cafosu s MgSt 1 % jsou uvedeny v tabulce č. 13 a v grafu č. 3.

Radiální pevnost tablet vylisovaných z Di-Cafosu se mírně zvyšovala se zvyšující se rychlostí lisování. Radiální pevnost se pohybovala v rozmezí od 0,64 do 0,85 MPa. To odpovídá faktu, že hydrogenuhličitan vápenatý dihydrát není na rychlosti lisování příliš závislý. Toto tvrzení potvrzuje studie provedená Lahribem a Wellsem.⁵¹ Po přidání kluzné látky MgSt 1 % se pevnost tablet mírně zvýšila a pohybovala se od 0,78 do 1,04

MPa. Zvýšení pevnosti tablet ze samotného Di-Cafosu se zvyšující se rychlostí lisování odpovídá provedené studii Tyem et al.⁵⁸ Stejně jako u samotného Di-Cafosu se pevnost směsi zvyšovala s rostoucí rychlostí.

Radiální pevnost bramborového škrobu a jeho směsi s MgSt 1 %

Získané výsledky radiální pevnosti bramborového škrobu a směsi bramborového škrobu s MgSt 1 % jsou uvedeny v tabulce č. 14 a v grafu č. 4.

Nejnižší radiální pevnost škrobu byla naměřena při rychlosti 0,1 mm/s a nejvyšší při rychlosti 2 mm/s. Naměřené hodnoty byly od 1,53 do 2,10 MPa. Směs bramborového škrobu s MgSt měla hodnoty radiální pevnosti mnohem nižší. Dochází zde k velmi výraznému ovlivnění pevnosti tablet. Při rychlosti 0,1 a 0,5 mm/s byly tablety dokonce tak „měkké“, že jejich pevnost přístroj nedokázal změřit. Lze usoudit, že tyto rychlosti lisování jsou pro bramborový škrob ve směsi s 1 % stearanu hořečnatého pravděpodobně příliš nízké. Radiální pevnost škrobu s kluznou látkou byla v rozmezí od 0,16 do 0,21 MPa.

9. ZÁVĚR

Výsledky experimentální části lze shrnout do následujících bodů:

- Hodnoty parametrů elasticity i plasticity byly nejvyšší u samotného bramborového škrobu, dále u jeho směsi s MgSt 1 % a následně u samotného Avicelu. Jedná se o plastické materiály. Nejnižší hodnoty se zjistily u hydrogenfosforečnanu vápenatého a jeho směsi s MgSt 1 %.
- Parametry testu stresové relaxace se ve většině případů snížily po přidání kluzné látky. K mírnému zvýšení především elastických parametrů docházelo u vyšší rychlosti lisování.
- U Avicelu a jeho směsi došlo s rostoucí rychlostí lisování ke zvýšení hodnot parametru elasticity A_1 a snížení parametrů $A_{2,3}$ a $P_{1,2,3}$. U laktosy se všechny elastické parametry převážně zvyšovaly a parametry plasticity klesaly. Ke změnám docházelo především mezi rychlostmi 0,5 a 1 mm/s. U hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu nebyla zjištěna přímá souvislost mezi rychlostí lisování a viskoelastickými parametry. V mnoha případech se nezjistil významný rozdíl. U bramborového škrobu došlo převážně ke snížení parametrů $A_{2,3}$ a $P_{1,2,3}$ s rostoucí rychlostí lisování. Parametr A_1 se zvýšil.
- Nejvyšší radiální pevnost byla zaznamenána u Avicelu, potom u jeho směsi s MgSt 1 %. Nejnižší hodnoty byly naměřeny u směsi bramborového škrobu s MgSt 1 %. Pevnost tablet se ve většině případů s rostoucí rychlostí zvětšovala.
- Kluzná látka ovlivnila radiální pevnost nejvíce u tablet z bramborového škrobu a nejméně u tablet z Di-Cafosu.

10. POUŽITÁ LITERATURA

1. KOMÁREK, P.; RABIŠKOVÁ, M., *Technologie léků: galenika*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-7262-423-7. *Farmaceutické pomocné látky*, s. 121-160. *Perorální a orální tablety*, s. 228-232.
2. JIVRAJ, M.; MARTINI, L. G.; THOMSON, C. M., An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *Pharmaceutical Science & Technology Today* [online]. 2000, 3(2), 58-63 [cit. 2016-12-10]. DOI: 10.1016/S1461-5347(99)00237-0. ISSN 14615347.
3. *Český lékopis 2009- doplněk 2013*. Praha: Grada. *Tablety*, 898-901. *Calcii hydrogenphosphas dihydricus*, s. 1984-1985. *Cellulosum microcristallinum*, s. 2097-2100. *Lactosum monohydricum*, s. 2922-2924. *Magnesii stearas*, s. 3020-3023. *Solani amyllum*, s. 3666-3667, 9469.
4. ED. BY AUGSBURGER, L. L, [ET AL.], *Pharmaceutical dosage forms - tablets*. 3rd ed. London: Informa Healthcare, 2008. ISBN 1420063456, s. 251-267.
5. ED. BY SWARBRICK, J, *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. 2nd ed. New York, NY [u.a.]: Dekker, 2004. ISBN 0824721527, s. 443-454.
6. SVAČINOVÁ, P.; ŘEHULA, M.; ONDREJČEK, P.; RABIŠKOVÁ, M., Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chemické listy* 2014, 108, 624-629.
7. ŘEHULA, M.; ADÁMEK R.; ŠPAČEK, V., Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets. *Powder Technology* [online]. 2012, 217, 510-515 [cit. 2016-12-20]. DOI: 10.1016/j.powtec.2011.11.011. ISSN 00325910.
8. ADÁMEK, R.; ŘEHULA, M.; RYSL, T., Chemická struktura a viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chemické listy* 2011, 105, 691-696. ISSN 1213-7103.
9. Obrázek vodíkových vazeb (k 13. 12. 2016)
http://fikus.omska.cz/~bojkovsm/termodynamika/Obrázky/vodikova_vazba_obrazky/voda.jpg
10. Obrázek vodíkových můstku (k 13. 12. 2016)
http://www.vedanasbavi.cz/upload/images/orisky/V_12_web.jpg
11. LIEBERMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHWARTZ, J. B., *Pharmaceutical dosage forms--tablets*. 2nd ed., rev. and expanded. New York: Dekker, 1990. ISBN 082478300X, s.132.

12. Obrázek různých tvarů razidel a matric (k 4. 12. 2016)
http://www.asia.ru/images/target/photo/51107493/Tooling_for_all_Making_of_Tablet_Press.jpg
13. ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C., *Handbook of pharmaceutical excipients: edited by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E. Quinn*. 6th ed. Chicago: APhA/Pharmaceutical Press, 2009. ISBN 9781582121352. *Calcium Phosphate, Dibasic Dihydrate*, s. 104-106. *Cellulose, Microcrystalline*, s. 140-143. *Lactose, Monohydrate*, s. 415-420. *Magnesium Stearate*, s. 457-461. *Starch*, s. 784-790.
14. ALDERBORN, G.; NYSTRÖM C., *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York: Marcel Dekker, c1996. *Drugs and the pharmaceutical sciences*, v. 71. ISBN 0824793765. *Microcrystalline Cellulose*, s.429-438. *Native Starches*, s. 440-443. *Dicalcium phosphate*, s. 447-453. *Lactose*, s. 459-469. *Obal, který vytváří stearan hořčnatý okolo částic*, s. 518.
15. Strukturní vzorec mikrokrystalické celulosy (k 17. 10. 2016)
https://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/2012/Exccellulose__microcrystallineC001_default.png
16. REIER, G. E.; SHANGRAW, R. F., Microcrystalline Cellulose in Tableting. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 1966, 55(5), 510-514 [cit. 2016-12-14]. DOI: 10.1002/jps.2600550513. ISSN 00223549.
17. MEDINA, L. R.; KUMAR M. a V., Evaluation of cellulose II powders as a potential multifunctional excipient in tablet formulations. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2006, 322(1-2), 31-35 [cit. 2017-03-06]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.05.033. ISSN 03785173.
18. RABIŠKOVÁ, M.; HÄRING, A.; MINCZINGEROVÁ, K.; HAVLÁSEK, M.; MUSILOVÁ, P., Mikrokrystalická celuloza v perorálních lékových formách. *Chemické listy* 2007, 101, 70-77.
19. Obrázek částic laktosy monohydrátu (k 10. 12. 2016)
<http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/19-spherolac-100.html>
20. MUŽÍKOVÁ, J.; NEPRAŠOVÁ, M.; FASCHINGBAUER, H., Aglomerovaný monohydrát α -laktosy a bezvodá β -laktosa v přímém lisování. *Chemické listy* 2012, 106, 36-40.

21. Strukturní vzorec α -laktosy monohdrátu (k 16. 10. 2016)
https://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/2012/Exclactose_monohydrateC001_default.png, staženo k 16.10.2016
22. Strukturní vzorec hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (k 17. 12. 2016)
<http://www.lookchem.com/keyimages//2009-11/baced5c0-76d5-49b3-96c2-7af4bc04594f.gif>
23. Obrázek částic hydrogenfosforečnanu vápenatého dihydrátu (k 11. 12. 2016)
https://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/2012/Exccalcium_phosphate__dibasic_dihydrateS001_default.jpg
24. SWINKELS, J. J. M, Composition and Properties of Commercial Native Starches. *Starch - Stärke* [online]. 1985, 37(1), 1-5 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1002/star.19850370102. ISSN 00389056.
25. ŠÁRKA, E.; SMRČKOVÁ, P.; SEILEROVÁ, L., Rezistentní a pomalu stravitelný škrob. *Chemické listy* 2013, 107, 929-935.
26. Obrázek struktury amylosy a amylopektinu (k 18. 10. 2016)
<http://www.studiumbiochemie.cz/struktury/skrob.jpg>
27. Strukturní vzorec stearanu hořečnatého (k 12. 12. 2016)
http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB5330900_EN.htm
28. KOIDE, T.; FUKAMI T.; HISADA H., et al., Identification of Pseudopolymorphism of Magnesium Stearate by Using Low-Frequency Raman Spectroscopy. *Organic Process Research & Development* [online]. 2016, [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1021/acs.oprd.6b00199. ISSN 1083-6160.
29. KOIVISTO, M.; JALONEN H.; LEHTO V.P., Effect of temperature and humidity on vegetable grade magnesium stearate. *Powder Technology* [online]. 2004, 147(1-3), 79-85 [cit. 2017-03-12]. DOI: 10.1016/j.powtec.2004.09.041. ISSN 00325910.
30. ONDREJČEK, P.; ŘEHULA, M.; SVAČINOVÁ, P.; STONIŠ, J.; RABIŠKOVÁ, M., Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chemické listy* 2014, 108, 687-693.
31. Obrázek částic stearanu hořečnatého (k 17. 10. 2016)
https://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/2012/Excmagnesium_stearateS001_default.jpg
32. Li, J.; WU, Y., Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. 2014, 2014(2), 21-43. ISSN 2075-4442, s. 29.

33. VOIGT; R., *Pharmazeutische Technologie: für Studium und Beruf; mit 109 Tabellen*. 10., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl, 2006. ISBN 3769235118, s. 268-272.
34. VACHON, M.G.; CHULIA D., The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1999, 177(2), 183-200 [cit. 2017-03-01]. DOI: 10.1016/S0378-5173(98)00347-0. ISSN 03785173.
35. KAUR, L.; SINGH N.; SODHI, N.S., Some properties of potatoes and their starches II. Morphological, thermal and rheological properties of starches. *Food Chemistry* [online]. 2002, 79(2), 183-192 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/S0308-8146(02)00130-9. ISSN 03088146.
36. CHEN, J.F.; JIANG J.T.; ZHEN, L.; SHAO W.Z., Stress relaxation behavior of an Al–Zn–Mg–Cu alloy in simulated age-forming process. *Journal of Materials Processing Technology* [online]. 2014, 214(4), 775-783 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/j.jmatprotec.2013.08.017. ISSN 09240136.
37. SINHA, N. K.; SINHA S., Stress relaxation at high temperatures and the role of delayed elasticity. *Materials Science and Engineering: A* [online]. 2005, 393(1-2), 179-190 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/j.msea.2004.10.003. ISSN 09215093.
38. SINHA, N. K., Limitations of stress relaxation tests for determining stress dependence of strain rate at high temperatures. *Scripta Materialia* [online]. 2003, 48(6), 731-736 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/S1359-6462(02)00535-3. ISSN 13596462.
39. SINHA, N. K, Viscous and delayed-elastic deformation during primary creep- using strain relaxation and recovery test. *Scripta Materialia* [online]. 2003, 48(10), 1507-1512 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/S1359-6462(03)00016-2.
40. <https://books.google.cz/books?id=h4zgDAAAQBAJ> [cit. 2017-03-05], s.114.
41. REES, J. E.; RUE P. J, Time-dependent deformation of some direct compression excipients*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*[online]. 1978, 30(1), 601-607 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1978.tb13340.x. ISSN 00223573.
42. JAMES, L. K., Adsorbed layer of protein II. Film hysteresis and stress relaxation. *Journal of Colloid and Interface Science* [online]. 1968, 28(2), 260-265 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/0021-9797(68)90128-8. ISSN 00219797.
43. LUM, S. K.; DUNCAN-HEWITT, W. C., Powder densification. 1. Particle–particle basis for incorporation of viscoelastic material properties. *Journal of*

- Pharmaceutical Sciences* [online]. 1999, 88(2), 261-276 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1021/js980010m. ISSN 00223549.
44. EBBA, F., Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 52(2), 211-220 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1016/S0939-6411(01)00171-0. ISSN 09396411.
45. NARAYAN, P.; HANCOCK B. C., The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Materials Science and Engineering: A* [online]. 2003, 355(1-2), 24-36 [cit. 2016-12-20]. DOI: 10.1016/S0921-5093(03)00059-5. ISSN 09215093.
46. COLE, E. T.; REES, J. E.; HERSEY, J. A., Relations between compaction data for some crystalline pharmaceutical materials. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 1975, 50.1-2: 28.
47. MAARSCHALK, K. V.; ZUURMAN, K.; VROMANS, H.; BOLHUIS G. K; LERK, C. F., Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1997, 151(1), 27-34 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1016/S0378-5173(97)04889-8. ISSN 03785173.
48. CHANDA, M.; ROY S. K., *Plastics technology handbook*. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor & Francis Group, c2007. Plastics engineering (CRC Press), 72. ISBN 9780849370397.
49. MAARSCHALK, K. V., et al., The effect of viscoelasticity and tableting speed on consolidation and relaxation of a viscoelastic material. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 1996, 42.1: 49-55.
50. AKANDE, O.F.; RUBINSTEIN, M. H.; ROWE, P. H.; FORD, J. L., Effect of compression speeds on the compaction properties of a 1: 1 paracetamol–microcrystalline cellulose mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main-compression. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1997, 157(2), 127-136 [cit. 2016-12-13]. DOI: 10.1016/S0378-5173(97)00185-3. ISSN 03785173.
51. LARHRIB, H.; WELLS, J. I., Compression speed on polyethylene glycol and dicalcium phosphate tableted mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1998, 160(2), 197-206 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1016/S0378-5173(97)00309-8. ISSN 03785173.

52. DAVID, S. T.; AUGSBURGER, L. L., Plastic Flow during Compression of Directly Compressible Fillers and Its Effect on Tablet Strength. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 1977, 66(2), 155-159 [cit. 2016-12-10]. DOI: 10.1002/jps.2600660205. ISSN 00223549.
53. GARR, J. S. M., *Compaction characteristics of direct compression tableting excipients*. 1992. PhD Thesis. Liverpool John Moores University.
54. RUEGGER, C. E.; ÇELICK M., The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharmaceutical Development and Technology* [online]. 2000, 5(4), 485-494 [cit. 2017-04-05]. DOI: 10.1081/PDT-100102032. ISSN 1083-7450.
55. MAARSCHALK, K. V., Effect of water on deformation and bonding of pregelatinized starch compacts. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 1997, 44(3), 253-260 [cit. 2017-04-05]. DOI: 10.1016/S0939-6411(97)00128-8. ISSN 09396411.
56. GARR, J. S. M.; RUBINSTEIN, M. H., An investigation into the capping of paracetamol at increasing speeds of compression. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1991, 72(2), 117-122 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1016/0378-5173(91)90049-T. ISSN 03785173.
57. VAN VEEN, B.; BOLHUIS, G. K.; WU, Y. S.; ZUURMAN, K.; FRIJLINK, H.W., Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2005, 59(1), 133-138 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2004.05.009. ISSN 09396411.
58. TYE, C. K.; SUN, C. C.; AMIDON, G. E., Evaluation of the effects of tableting speed on the relationships between compaction pressure, tablet tensile strength, and tablet solid fraction. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2005, 94(3), 465-472 [cit. 2016-12-10]. DOI: 10.1002/jps.20262. ISSN 00223549.
59. WANG, J.; WEN, H.; DESAI, D., Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2010, 75(1), 1-15 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.01.007. ISSN 09396411.
60. LAKIO, S.; VAJNA, B.; FARKAS, I.; SALOKANGAS, H.; MAROSI, G.; YLIRUUSI, J., Challenges in Detecting Magnesium Stearate Distribution in Tablets. *AAPS PharmSciTech* [online]. 2013, 14(1), 435-444 [cit. 2016-12-13]. DOI: 10.1208/s12249-013-9927-3. ISSN 1530-9932.

61. PATEL, S.; KAUSHAL, A. M.; BANSAL, A. K., Compression Physics in the Formulation Development of Tablets. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* [online]. 2006, 23(1), 1-66 [cit. 2016-12-21]. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v23.i1.10. ISSN 0743-4863, s. 48.
62. BASTOS, M. de O.; FRIEDRICH, R. B.; BECK, R. C. R., Effects of filler-binders and lubricants on physicochemical properties of tablets obtained by direct compression: a 22 factorial design. *Lat Am J Pharm*, 2008, 27: 578-583.
63. VAN VEEN, B.; MAARSCHALK, K. V.; BOLHUIS, G. K.; ZUURMAN, K.; FRIJLINK, H.W., Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2000, 203(1-2), 71-79 [cit. 2017-03-06]. DOI: 10.1016/S0378-5173(00)00450-6. ISSN 03785173.
64. LATE, S.; YU, Y.; BANGA A., Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2009, 365(1-2), 4-11 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2008.08.010. ISSN 03785173.
65. ALEBIOWU, G.; ADEAGBO, A. A., Disintegrant properties of a paracetamol tablet formulation lubricated with coprocessed lubricants. *Farmacia*, 2009, 57.4: 500-510.
66. WANG, J.; WEN H.; DESAI, D., Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2010, 75(1), 1-15 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.01.007. ISSN 09396411.
67. JAROSZ, P. J.; PARROTT, E. L., Effect of Lubricants on Tensile Strengths of Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*[online]. 2008, 10(2), 259-273 [cit. 2016-12-13]. DOI: 10.3109/03639048409064649. ISSN 0363-9045.
68. MITREVEJ, A.; SINCHAIPANID, N.; FAROONGSARNG, D., Spray-Dried Rice Starch: Comparative Evaluation of Direct Compression Fillers. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [online]. 2008, 22(7), 587-594 [cit. 2016-12-13]. DOI: 10.3109/03639049609063212. ISSN 0363-9045.
69. ZUURMAN, K.; MAARSCHALK, K. V.; BOLHUIS, G. K., Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1999, 179(1), 107-115 [cit. 2016-11-30]. DOI: 10.1016/S0378-5173(98)00389-5. ISSN 03785173.

70. JOHANSSON, M. E.; NICKLASSON, M., Investigation of the film formation of magnesium stearate by applying a flow-through dissolution technique. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*[online]. 1986, 38(1), 51-54 [cit. 2016-12-12]. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1986.tb04466.x. ISSN 00223573.
71. STRICKLAND, W. A.; NELSON, E.; BUSSE, L.W.; HIGUCHI, T., The Physics of Tablet Compression IX: Fundamental Aspects of Tablet Lubrication. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Scientific ed.)* [online]. 1956, 45(1), 51-55 [cit. 2016-12-20]. DOI: 10.1002/jps.3030450116. ISSN 00959553.
72. BOLHUIS, G. K.; LERK, C. F.; ZIJLSTRA, H. T.; BOER, A. H., Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tableting. *Pharmaceutisch Weekblad. Scientific Edition* 1975, 110 (16), s. 317-325.
73. KUNO, Y.; KOJIMA, M.; NAKAGAMI, H.; YONEMOCHI, E.; TERADA, K., Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2008, 69(3), 986-992 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.02.016. ISSN 09396411.
74. RIZK, S, Influence of lubricant properties on compression behaviour and drug dissolution rate of scleroglucan hydrophilic matrix. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 1995, 126(1-2), 57-63 [cit. 2017-03-11]. DOI: 10.1016/0378-5173(95)04084-6. ISSN 03785173.
75. FELL, J. T.; NEWTON, J. M., Determination of Tablet Strength by the Diametral-Compression Test. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 1970, 59(5), 688-691 [cit. 2017-03-12]. DOI: 10.1002/jps.2600590523. ISSN 00223549.
76. ANTIKAINEN, O., Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force–distance compression profile. *International Journal of Pharmaceutics* [online]. 2003, 252(1-2), 253-261 [cit. 2017-05-11]. DOI: 10.1016/S0378-5173(02)00665-8. ISSN 03785173.