

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA  
V HRADCI KRÁLOVÉ**

**Katedra farmaceutické technologie**

**Viskoelasticita plniv pro přímé lisování tablet**

**Dizertační práce**

**Obor: Farmaceutická technologie**

**Mgr. Roman Adámek**

Školitel: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Hradec Králové 2010

**Prohlášení:**

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracoval samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.“

Mgr. Roman Adámek

Hradec Králové 2010

Rád bych tímto poděkoval svému školiteli doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za vedení při vypracování této dizertační práce.

Dále bych chtěl poděkovat prof. RNDr. Ing. Stanislavu Ďoubalovi, CSc. za pomoc při řešení fyzikálních otázek této práce, doc. RNDr. Petru Klemerovi, CSc. za pomoc ohledně matematických problémů, Mgr. Tomášovi Ryslovi za množství rad a připomínek a Lence Svobodové za celkovou ochotu a výpomoc během mého postgraduálního studia. Zároveň děkuji celému kolektivu katedry farmaceutické technologie za vytvoření příjemného pracovního prostředí.

Upřímně děkuji svým rodičům a své manželce za trpělivou podporu a zázemí nutné k vypracování této práce.

Tato práce byla vytvořena za podpory grantu SVV-2010-261-001.

## **ABSTRAKT**

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

Kandidát: Mgr. Roman Adámek

Školitel: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Název dizertační práce: Viskoelastická plniv pro přímé lisování tablet

Klíčová slova: Stresová relaxace, viskoelastická, Maxwell-Wischertův model, vodíková vazba, van der Waalsovy vazby

Důležitou vlastností farmaceutických plniv je viskoelastická, kterou lze hodnotit mnoha způsoby. Test stress relaxation je metoda, při které se trn lisovacího stroje zastaví při dosažení nastaveného tlaku a sleduje se pokles tlaku v tabletě v závislosti na čase. Tento děj lze matematicky popsat trojexponenciální rovnicí, která nám umožňuje rozdělit test stress relaxation na tři současně probíhající děje. Každý tento děj je popsán moduly plasticity a elasticity, což nám podrobně poukazuje na viskoelastické vlastnosti měřených materiálů. Test stress relaxation byl použit celkem u 20ti pomocných farmaceutických plniv při 11ti lisovacích tlacích. K přesnějšímu vyvození závěrů byly také měřeny veličiny radiální pevnost, Youngův modul pružnosti a elastická potenciální energie. S pomocí výše uvedených lisovacích parametrů byly vyvozeny závěry o viskoelastické a lisovacích vlastnostech použitých materiálů.

## **ABSTRACT**

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical technology

Candidate: Mgr. Roman Adámek

Supervisor: Doc. RNDr. Milan Řehula, CSc.

Title of Doctoral Thesis: Viscoelasticity of fillers for direct tablet compacting

Keywords: stress relaxation, viscoelasticity, Maxwell-Wischert model, hydrogen bond, van der Waals bond

Important property of pharmaceutical fillers is viscoelasticity which can be evaluated in many ways. The Stress relaxation test is a method when a punch of compacting machine stops precisely in a moment of reaching set up pressure and decreasing pressure in a tablet during time is recorded. This action is mathematically described by a three-exponential equation which facilitates to separate the Stress relaxation test in three simultaneously running actions. Each of these actions is described by the moduli of plasticity and elasticity which point out in detail on viscoelastic properties of measured materials. The Stress relaxation test was used for 20 pharmaceutical fillers by 11 compacting pressures. To infer clearer conclusions, tablet strength, Young's modul of elasticity and elastic potential energy were determined. With help of above mentioned compacting parameters conclusions of viscoelasticity and compacting properties of used materials were deduced.

## Obsah:

1. Úvod a cíl práce.....	16
2. Teoretická část.....	17
2.1. Základy elasticity a plasticity.....	17
2.1.1. Elasticita.....	18
2.1.2. Plasticita.....	20
2.2. Viskoelasticita u perorální tablet.....	21
2.2.1. Lisovací proces.....	21
2.2.2. Objemová redukce tabletoviny.....	23
3. Metody hodnocení a popisu viskoelasticity u tablet.....	24
3.1. Hodnocení setřesením tabletoviny.....	25
3.1.1 Carrův index.....	25
3.1.2. Hausnerův poměr.....	25
3.2. Hodnocení podle dráhy trnu.....	26
3.2.1. Faktor elasticity.....	26
3.2.2. Deformatelnost podle dráhy drtícího trnu.....	26
3.3. Hodnocení plasticity podle energií.....	27
3.3.1. Poměr energií $E_2/E_2+E_3$ .....	28
3.3.2. Poměr energie $E_2$ ku celkové energii.....	28
3.4. Hodnocení podle drtící síly.....	29
3.4.1. Radiální pevnost tablet.....	29
3.4.2. Kompresibilita vyjádřená matematicky.....	29
3.5. Hodnocení Heckelovým parametrem $P_y$ .....	30
3.6. Hodnocení podle změny objemu během lisování.....	30
3.6.1. Stupeň komprese.....	30
3.7. Hodnocení pomocí elastického zotavení.....	30
3.7.1. Výpočet elastického zotavení.....	31
3.7.1.1. Výpočet elastického zotavení podle změny hustoty.....	31
3.7.1.2. Výpočet elastického zotavení podle výšky tablety.....	32
3.7.2. Faktory ovlivňující elastické zotavení.....	33

3.7.2.1. Vliv času na elastické zotavení.....	33
3.7.2.2. Vliv rychlosti lisování na elastické zotavení.....	33
3.7.2.3. Vliv kluzných látek.....	35
3.7.2.4 Vliv vlhkosti na elastické zotavení a na elastickou energii.....	37
3.7.2.5 Vliv tvaru krystalů na elastické zotavení.....	37
3.7.2.6 Vliv velikosti částic na celkovou a elastickou energii.....	39
3.8. Popis viskoelastických vlastností těles Maxwellovým a Voightovým modelem.....	39
3.9. Hodnocení pomocí testu stress relaxation.....	43
3.9.1. Metody výpočtu testu stress relaxation.....	44
3.9.1.1. Metody jednobodové.....	44
3.9.1.2 Metoda exponenciální.....	45
3.9.1.2.1. Metody linearizace testu stress relaxation.....	48
3.9.2. Vliv parametrů lisování na test stress relaxation.....	49
3.9.2.1. Vliv vlhkosti na test stress relaxation.....	50
3.9.2.2. Vliv kluzných látek.....	50
3.9.2.3. Vliv velikosti částic.....	51
3.10. Creep testy.....	51
3.11 Kombinované metody určování viskoelasticity.....	54
3.11.1 Poměr test stress relaxation/elastické zotavení.....	55
3.11.2. Poměr elastické zotavení/stress relaxation.....	55
3.11.3 Poměr elastické zotavení/plastická komprese (ER/PC).....	56
4. Nevazebné mezimolekulové interakce.....	57
4.1. Přehled slabých interakcí.....	57
4.1.1. Van der Waalsovy síly.....	57
4.1.2. Vodíková vazba.....	58
4.1.3. Hydrofóbní interakce.....	58
4.2. Nevazebné interakce ve farmaceutických plnivech.....	59
5. Farmaceutická plniva použitá v této práci.....	62
5.1. Polymery.....	62
5.1.1. Celulóza.....	62
5.1.1.1. Mikrokrystalická celulóza.....	62

5.1.1.2. Prášková celulóza.....	64
5.1.2. Substituované celulózy.....	64
5.1.2.1. Hydroxypropylmetyl celulóza.....	64
5.1.2.2. Hydroxypropyl celulóza.....	65
5.1.2.3. Hydroxyetyl celulóza (HEC).....	66
5.1.3. Škroby.....	67
5.1.3.1. Škrob pro přímé lisování Starch 1500.....	67
5.2. Monosacharidy.....	68
5.2.1. Mannitol.....	68
5.2.2. Sorbitol.....	69
5.3. Disacharidy.....	69
5.3.1. Laktóza.....	69
5.3.1.1. $\alpha$ -laktóza monohydrát.....	70
5.3.1.2. Bezvodá $\alpha$ -laktóza.....	71
5.3.1.3. Bezvodá $\beta$ -laktóza.....	71
5.3.1.4. Sprejově sušená laktóza.....	71
5.3.1.5. Aglomerovaná laktóza.....	72
5.3.2. Sacharóza.....	72
5.4. Anorganické látky.....	73
5.4.1. Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (DCP).....	73
5.4.2. Síran vápenatý dihydrát.....	74
6. Experimentální část.....	75
6.1. Použité suroviny.....	75
6.2. Příprava tablet.....	75
6.3. Výpočet Youngova modulu pružnosti.....	76
6.4. Výpočet elastické potencionální energie.....	76
6.5. Výpočet parametrů testu stress relaxation.....	77
6.6. Statistická analýza.....	77
7. Tabulky.....	78
7.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	79
8. Grafy.....	118



9. Diskuze.....	167
9.1. Moduly elasticity testu stress relaxation.....	168
9.1.1. Porovnání $A_1$ , $A_2$ a $A_3$ u celulózu a škrobu .....	168
9.1.2. Porovnání $A_1$ , $A_2$ a $A_3$ u derivátů celulózu.....	169
9.1.3. Porovnání $A_1$ , $A_2$ a $A_3$ u laktózu .....	169
9.1.4. Porovnání $A_1$ , $A_2$ a $A_3$ u sacharidů a Emcompressu .....	169
9.2. Moduly plasticity testu stress relaxation.....	170
9.2.1. Parametr $P_{T1}$ u celulózu a škrobu.....	170
9.2.2. Parametr $P_{T1}$ u derivátů celulózu.....	171
9.2.3. Parametr $P_{T1}$ u laktózu.....	171
9.2.4. Parametr $P_{T1}$ u sacharidů a Emcompressu.....	171
9.3. Parametr $P_{T2}$ .....	172
9.3.1. Parametr $P_{T2}$ u celulózu a škrobu.....	172
9.3.2. Parametr $P_{T2}$ u derivátů celulózu.....	172
9.3.3. Parametr $P_{T2}$ u laktózu.....	173
9.3.4. Parametr $P_{T2}$ u sacharidů a Emcompressu.....	173
9.3.5. Porovnání parametru $P_{T2}$ mezi jednotlivými skupinami.....	173
9.4. Parametr $P_{T3}$ .....	173
9.4.1. Parametr $P_{T3}$ u celulózu a škrobu.....	174
9.4.2. Parametr $P_{T3}$ u derivátů celulózu.....	175
9.4.3. Parametr $P_{T3}$ u laktózu.....	175
9.4.4. Parametr $P_{T3}$ u sacharidů a Emcompressu.....	176
9.4.5. Porovnání parametrů $P_{T3}$ mezi jednotlivými skupinami.....	177
9.5. Diskuze Youngův modul pružnosti.....	177
9.5.1. Youngův modul pružnosti u celulózu a škrobu.....	177
9.5.2. Youngův modul pružnosti u derivátů celulózu.....	178
9.5.3. Youngův modul pružnosti u sacharidů a Emcompressu.....	178
9.5.4. Youngův modul pružnosti u laktózu.....	178
9.5.5. Porovnání $Y_M$ mezi skupinami látek.....	179
9.6. Porovnání elastické potenciální energií během testu stress relaxation.....	179
9.6.1. Porovnání $E_{DET}$ u celulózu a škrobu.....	179

9.6.2. Porovnání $E_{DET}$ u derivátů celulózy.....	180
9.6.3. Porovnání $E_{DET}$ u sacharidů a Emcompressu.....	180
9.6.4. Porovnání $E_{DET}$ u laktózy.....	181
9.6.5. Porovnání $E_{DET}$ mezi skupinami látek.....	181
9.7. Porovnání radiálních pevností tablet.....	181
9.8. Srovnání skupin látek všemi měřenými parametry.....	182
10. Závěr.....	184
Literatura.....	186
Publikace autora.....	199

## Seznam obrázků, tabulek a grafů

### Obrázky

- Obr. 1. Vztah deformace  $\gamma$  na čase při konstantní síle.
- Obr. 2. Vztah mezi  $F$  a  $r$ .
- Obr. 3. Schéma jednoho kroku plastické deformace.
- Obr. 4. Schéma síla – dráha a energetické parametry lisování.
- Obr. 5. Schématické zobrazení modelu pružiny (a) a modelu pístu (b).
- Obr. 6. Schématické zobrazení Maxwellova modelu (a) a Voightova modelu (b).
- Obr. 7. Rozdíl mezi Maxwellovým a Voightovým modelem, závislost relativního prodloužení (deformace) na čase (a) a napětí na čase (b).
- Obr. 8. Maxwell-Wischertův model.
- Obr. 9. Vliv vlhkosti materiálu na fázi lisování a následnou relaxaci.
- Obr. 10. Křivky „creep compliance“.
- Obr. 11. Rozdělení celkové compliance  $J(t)$  na čase při konstantním tlaku.
- Obr. 12. Molekulární interakce látek s polárními skupinami

### Tabulky

- Tab. 1. Typy běžných plniv a jejich Carrův index.
- Tab. 2. Nárůst elastického zotavení (EZ) v závislosti na čase.
- Tab. 3. Vliv rychlosti lisování na RP, EZ a  $P_y$ , rychlost komprese = rychlost dekomprese.
- Tab. 4. Vliv rozdílných rychlostí komprese a dekomprese na radiální pevnost a elastické zotavení.
- Tab. 5. Vliv koncentrace stearanu hořečnatého a rychlosti lisování na elastické zotavení.
- Tab. 6. Vliv stearanu hořečnatého a koloidního oxidu křemičitého na parametry lisování.
- Tab. 7. Vliv tvaru a velikosti krystalů na elastické zotavení a index lisovatelnosti.
- Tab. 8. Vliv velikosti částic ethylcelulózy na energii při lisovací síle 10kN.
- Tab. 9. Porovnání parametrů creep testu u čtyř měřených látek.
- Tab. 10. Typy vazeb a jejich energie.
- Tab. 11. Nejběžnější typy mikrokrytalické celulózy.
- Tab. 12. Příklady typů HPMC a zastoupení jednotlivých substituentů.
- Tab. 13. Přehled několika typů HPC.
- Tab. 14. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.
- Tab. 15. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.
- Tab. 16. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.
- Tab. 17. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tabletosy.
- Tab. 18. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.
- Tab. 19. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.
- Tab. 20. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.
- Tab. 21. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.
- Tab. 22. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tabletosy.
- Tab. 23. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.
- Tab. 24. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.
- Tab. 25. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.
- Tab. 26. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

Tab. 27. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.  
 Tab. 28. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.  
 Tab. 29. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
 Tab. 30. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.  
 Tab. 31. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
 Tab. 32. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.  
 Tab. 33. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.  
 Tab. 34. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
 Tab. 35. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.  
 Tab. 36. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
 Tab. 37. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.  
 Tab. 38. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.  
 Tab. 39. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
 Tab. 40. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.  
 Tab. 41. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
 Tab. 42. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.  
 Tab. 43. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.  
 Tab. 44. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
 Tab. 45. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.  
 Tab. 46. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
 Tab. 47. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.  
 Tab. 48. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.  
 Tab. 49. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
 Tab. 50. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.  
 Tab. 51. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
 Tab. 52. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.  
 Tab. 53. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.  
 Tab. 54. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
 Tab. 55. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.  
 Tab. 56. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
 Tab. 57. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.  
 Tab. 58. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.  
 Tab. 59. Hodnoty parametru  $P_{T1}$  (MPas),  $P_{T2}$  (MPas) a  $P_{T3}$  (MPas) u všech použitých látek.  
 Tab. 60. Hodnoty parametru  $Y_M$  (MPa) u všech použitých látek.  
 Tab. 61. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 101.  
 Tab. 62. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 102.  
 Tab. 63. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 103.  
 Tab. 64. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 112.  
 Tab. 65. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 200.  
 Tab. 66. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 301.  
 Tab. 67. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Ceolusu.  
 Tab. 68. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Vitacelu.  
 Tab. 69. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u škrobu.  
 Tab. 70. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u HPC.  
 Tab. 71. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u HEC.  
 Tab. 72. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u HPMC K4.

- Tab. 73. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u HPMC K100.  
 Tab. 74. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Lakt. SD.  
 Tab. 75. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Lakt. pow.  
 Tab. 76. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Tablettose.  
 Tab. 77. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Sorbitolu.  
 Tab. 78. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Mannitolu  
 Tab. 79. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Sacharózy.  
 Tab. 80. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Emcompressu.  
 Tab. 81. Hodnoty celkových energií  $E_{DET}$  (J).  
 Tab. 82. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 101.  
 Tab. 83. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 102.  
 Tab. 84. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 103.  
 Tab. 85. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 112.  
 Tab. 86. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 200.  
 Tab. 87. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 301.  
 Tab. 88. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Vitacelu.  
 Tab. 89. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Ceolusu.  
 Tab. 90. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u škrobu.  
 Tab. 91. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u HPC.  
 Tab. 92. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u HEC.  
 Tab. 93. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u HPMC K4.  
 Tab. 94. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u HPMC K100.  
 Tab. 95. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Lakt. SD.  
 Tab. 96. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Lakt. pow.  
 Tab. 97. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Tablettosy.  
 Tab. 98. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Sorbitolu.  
 Tab. 99. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Mannitolu.  
 Tab. 100. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Sacharózy.  
 Tab. 101. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Emcompressu.

## Grafy

- Graf 1. Závislost  $A_1$  (MPa) na LT (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
 Graf 2. Závislost  $A_1$  (MPa) na LT (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a Škrobu.  
 Graf 3. Závislost  $A_1$  (MPa) na LT (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
 Graf 4. Závislost  $A_1$  (MPa) na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.  
 Graf 5. Závislost  $A_1$  (MPa) na LT (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.  
 Graf 6. Závislost  $A_2$  (MPa) na LT (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
 Graf 7. Závislost  $A_2$  (MPa) na LT (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.  
 Graf 8. Závislost  $A_2$  (MPa) na LT (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
 Graf 9. Závislost  $A_2$  (MPa) na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.  
 Graf 10. Závislost  $A_2$  (MPa) na LT (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.  
 Graf 11. Závislost  $A_3$  (MPa) na LT (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
 Graf 12. Závislost  $A_3$  (MPa) na LT (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a Škrobu.  
 Graf 13. Závislost  $A_3$  (MPa) na LT (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
 Graf 14. Závislost  $A_3$  (MPa) na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.

Graf 15. Závislost  $A_3$  (MPa) na LT (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.

Graf 16. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na LT (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

Graf 17. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na LT (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

Graf 18. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na LT (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

Graf 19. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.

Graf 20. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na LT (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.

Graf 21. Závislost  $P_{R2}$  (MPas) na LT (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

Graf 22. Závislost  $P_{R2}$  (MPas) na LT (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

Graf 23. Závislost  $P_{R2}$  (MPas) na LT (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

Graf 24. Závislost  $P_{R2}$  (MPas) na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.

Graf 25. Závislost  $P_{R2}$  (MPas) na LT (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.

Graf 26. Závislost  $P_{R3}$  (MPas) na LT (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

Graf 27. Závislost  $P_{R3}$  (MPas) na LT (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

Graf 28. Závislost  $P_{R3}$  (MPas) na LT (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

Graf 29. Závislost  $P_{R3}$  (MPas) na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.

Graf 30. Závislost  $P_{R3}$  (MPas) na LT (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.

Graf 31. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 101.

Graf 32. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 102.

Graf 33. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 103.

Graf 34. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 112.

Graf 35. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 200.

Graf 36. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 301.

Graf 37. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Vitacelu.

Graf 38. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Ceolusu.

Graf 39. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u škrobu.

Graf 40. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u HPC.

Graf 41. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u HEC.

Graf 42. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u HPMC K4.

Graf 43. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u HPMC K100.

Graf 44. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Lakt. SD.

Graf 45. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Lakt. pow.

Graf 46. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Tablettosy.

Graf 47. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Sorbitolu.

Graf 48. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Mannitolu.

Graf 49. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Sacharózy.

Graf 50. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Emcompressu.

Graf 51. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 101.

Graf 52. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 102.

Graf 53. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 103.

Graf 54. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 112.

Graf 55. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 200.

Graf 56. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 301.

Graf 57. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Ceolusu.

Graf 58. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Vitacelu.

Graf 59. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Škrobu.

Graf 60. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u HPC.

Graf 61. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u HEC.  
Graf 62. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u HPMC K4.  
Graf 63. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u HPMC K100.  
Graf 64. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Lakt. SD.  
Graf 65. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Lakt. pow.  
Graf 66. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Tablettosy.  
Graf 67. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Sorbitolu.  
Graf 68. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Mannitolu.  
Graf 69. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Sacharózy.  
Graf 70. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Emcompressu.  
Graf 71. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.  
Graf 72. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u Av. 200, Av. 301, Ceolusu, Vitacelu a u škrobu.  
Graf 73. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.  
Graf 74. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u Lakt. SD, Lakt. pow. a u Tablettosy.  
Graf 75. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.  
Graf 76. Radiální pevnost (MPa) u Av. 101 bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 77. Radiální pevnost (MPa) u Av. 102 bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 78. Radiální pevnost (MPa) u Av. 103 bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 79. Radiální pevnost (MPa) u Av. 112 bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 80. Radiální pevnost (MPa) u Av. 200 bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 81. Radiální pevnost (MPa) u Av. 301 bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 82. Radiální pevnost (MPa) u Vitacelu bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 83. Radiální pevnost (MPa) u Ceolusu bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 84. Radiální pevnost (MPa) u Škrobu bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 85. Radiální pevnost (MPa) u HPC bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 86. Radiální pevnost (MPa) u HEC bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 87. Radiální pevnost (MPa) u HPMC K4 bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 88. Radiální pevnost (MPa) u HPMC K100 bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 89. Radiální pevnost (MPa) u Lakt. SD bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 90. Radiální pevnost (MPa) u Lakt. pow. bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 91. Radiální pevnost (MPa) u Tablettosy bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 92. Radiální pevnost (MPa) u Sorbitolu bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 93. Radiální pevnost (MPa) u Mannitolu bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 94. Radiální pevnost (MPa) u Sacharózy bez prodlevy a s prodlevou.  
Graf 95. Radiální pevnost (MPa) u Emcompressu bez prodlevy a s prodlevou.

## 1. Úvod

Tableta je stále nejpoužívanější lékovou formou, která musí být dostatečně mechanicky odolná, aby se zachovala kvalita přípravku po celé cestě od lisovacího stroje k pacientovi. Výběr vhodných plniv je tedy stále prioritní při výrobě tablet. Struktura plniva a její schopnost tvořit vazby velmi ovlivňuje konečné vlastnosti tablet. Důležitou vlastností při lisování tablet je plasticita použitého plniva. Viskoelastické vlastnosti plniv můžeme hodnotit mnoho metodami. Nejjednodušší metodou je změřit radiální pevnost tablety nebo určit energetické parametry lisování. Pokud se ovšem chceme podívat na tabletovinu podrobněji, je třeba použít složitější metody jako jsou creep test nebo test stress relaxation. Předkládaná dizertační práce shrnuje několik pohledů na viskoelastické vlastnosti běžných farmaceutických plniv. Výsledky několika metod jsou dále porovnávány a diskutovány.

V současné době se viscoelastické vlastnosti plniv hodnotí metodami, které pouze poukazují na to, jestli je tableta spíše elastická nebo plastická či dostatečně mechanicky odolná. Metody, které podrobněji popisují viscoelastické chování látek, jsou zatím používány mimo farmaceutický obor, především v potravinářství.

Cílem této práce je popsat viscoelastické chování farmaceutických plniv pomocí testu stress relaxation a nově vypracované metody elastické potencionální energie. K interpretaci výsledků a parametrů těchto testů byly dále použity běžné metody, jako je Youngův modul pružnosti a radiální pevnost tablety.

Konkrétní cíle práce:

- 1) Určení viscoelasticity 20ti farmaceutických materiálů pomocí testu stress relaxation
- 2) Zjištění energie spotřebované během testu stress relaxation
- 3) Vypočítání Youngova modulu pružnosti a radiální pevnosti tablet
- 4) Porovnání a interpretace výše uvedených parametrů viscoelasticity mezi testovanými farmaceutickými plnivy



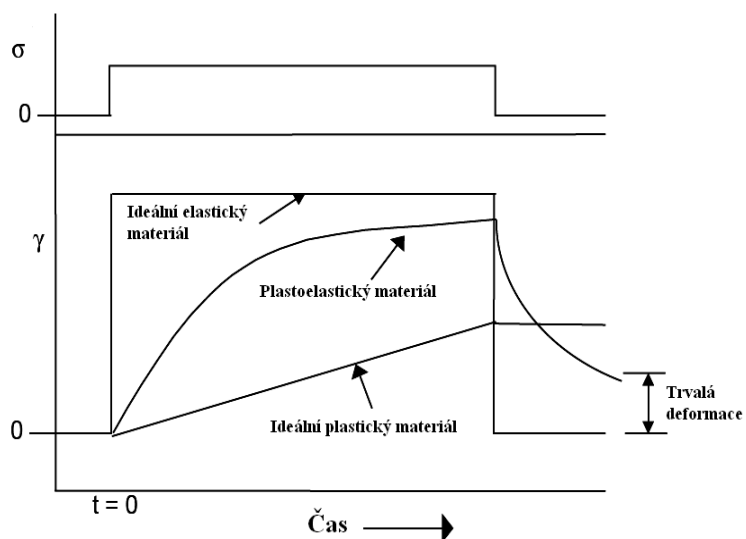
## 2. Teoretická část

### 2.1. Základy elasticity a plasticity

Každý materiál je souhrnem všech reologických vlastností, uplatňujících se v různé míře. Za základní reologické vlastnosti se obvykle považují elasticita (pružnost) a plasticita (viskozita). Pokud materiál projevuje jen jednu reologickou vlastnost, je to v důsledku potlačení ostatních reologických vlastností<sup>1</sup>.

Rozdíly v reakci na působení konstantní síly  $\sigma$  u viskoelastických materiálů jsou zobrazeny na obr. 1. Ideálně elastické těleso se po ukončení působení síly vrací do své původní podoby a tvaru. Ideálně plastické těleso se v závislosti na čase poddává síle a přizpůsobuje mu svůj tvar, který po skončení tlaku zůstává. Mezi těmi to krajními případy existují skutečná tělesa s vlastnostmi, které jsou kombinací obou předešlých.

Obr. 1. Vztah deformace  $\gamma$  na čase při konstantní síle, převzato dle Jiménez-Avalos et al<sup>2</sup>.



### 2.1.1. Elasticita

Elasticitu nebo elastickou deformaci můžeme definovat jako reverzibilní změnu ve tvaru materiálu následkem síly, kdy se po ukončení působení síly materiál vrací do svého původního tvaru<sup>3</sup>. Elastická deformace je časově nezávislá a plně obnovitelná. Lineární elastické chování lze ukázat na pružině. Pokud je pružina roztáhena nebo stlačena, použitá síla je přímo úměrná relativní expanzi nebo stlačení. Relativní změna délky ( $\Delta l/l_0$ ) je následek působení síly bez časového zpoždění a nezávislé na okamžitém stavu zátěže. Po odstranění síly se pružina okamžitě vrací do původního tvaru ( $l_0$ ). Platí Hookův zákon:

$$\delta = E\varepsilon \quad (1)$$

kde  $\delta$  je napětí,  $\varepsilon$  = relativní (poměrně) prodloužení ( $\Delta l/l_0$ ) a  $E$  = Youngův modul elasticity

Youngův modul je měřítkem odolávání materiálu deformaci. Liší se s typem chemických vazeb, je nezávislý na mikrostruktuře, snižuje se s teplotou, může mít jinou hodnotu v závislosti na směru působení síly.

Vysvětlení elastického chování látek je následující. Atomy mohou být vázány mezi sebou silnými primárními silami (iontové, kovalentní, kovové) nebo slabšími sekundárními (van der Waalovy síly nebo vodíkové vazby). V počátečním stadiu deformace je odpověď materiálu na aplikovanou zátěž dána natahováním vazeb mezi atomy<sup>4</sup>. To se děje před nástupem plastické deformace. Za těchto podmínek potenciální energie  $U$  závisí na přitažlivých a repulzivních složkách  $U_A$  a  $U_R$ :

$$U_A = \frac{-A}{r^m} \quad (2)$$

$$U_R = \frac{B}{r^n} \quad (3)$$

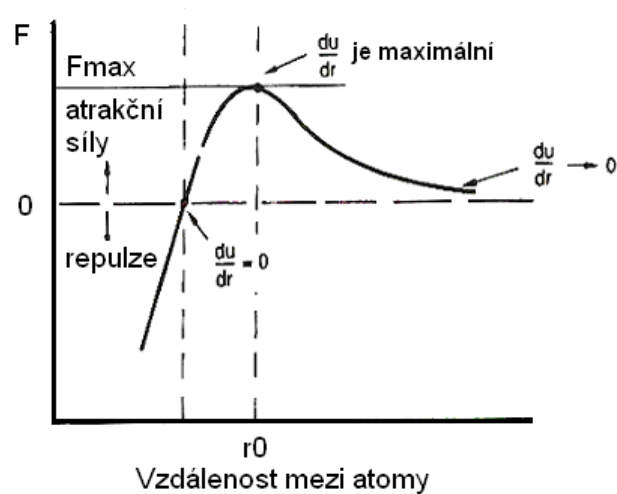
kde  $r$  je vzdálenost mezi atomy,  $A$  a  $B$  jsou materiálové konstanty, a  $m$  a  $n$  jsou konstanty, které závisí na typu chemické vazby. Celková potenciální energie je potom rovna jejich součtu. Repulzivní síly jsou krátkého dosahu a přitažlivé dlouhého dosahu. Síla  $F$  mezi těmito atomy je derivací  $U$ :

$$F = - \frac{dU}{dr} = - \frac{Am}{r^{m+1}} + \frac{Bn}{r^{n+1}} \quad (4)$$

Youngův modul je úměrný druhé derivaci z  $U$ :

$$E \approx \frac{d^2U}{dr^2} = \frac{dF}{dr} = \frac{Am(m+1)}{r^{m+2}} - \frac{Bn(n+1)}{r^{n+2}} \quad (5)$$

Obr. 2. Vztah mezi  $F$  a  $r^3$ .



Vztah mezi  $F$  a  $r$  je zobrazen na obr. 2. Bod, kde  $F = 0$  odpovídá rovnováze mezi přitažlivými a repulzivními silami atomů, další přibližování atomů by vedlo k nárůstu odpudivých sil. Při vzdálenosti  $r_0$  je potenciální energie minimální a přitažlivé síly maximální. Elastická deformace působí v oblasti, kdy aplikovaná síla nevede k porušení nebo vytvoření vazeb.

Hookův zákon platí v oblasti, kde je vztah napětí – deformace lineární. Za bodem úměrnosti tato linearita končí, nicméně až do meze pružnosti se materiál deformuje pouze elasticky<sup>5</sup>.

### 2.1.2. Plasticita

Deformace obecně popisuje změnu materiálu ve smyslu tvaru nebo objemu nebo obojího. Jestliže je tato změna následkem deformace aspoň částečně nevratná, pak materiál teče<sup>6</sup>. Pokud na deformované těleso přestaneme působit silou a nedochází k obnově počátečního tvaru, tak v tomto tělese došlo k nevratným změnám. Děj, který způsobil tyto změny, nazýváme plastická deformace. Brittain<sup>3</sup> definuje plastickou deformaci jako trvalou změnu ve tvaru materiálu následkem aplikovaného napětí. Tentýž autor dále ukazuje na to, že viskoelasticita odráží časově závislou povahu deformace a že základní pochopení viskoelasticity získáme, podíváme-li se na molekulární úroveň materiálu pod napětím. Aplikovaný tlak, dokonce i v elastické oblasti, efektivně vychyluje atomy nebo molekuly z jejich nejnižšího energetického stavu, časem se objevuje přeuspořádání atomů a molekul<sup>3</sup>. To je v souladu s názorem Sunila<sup>7</sup>, který definuje plastickou deformaci jako děj, který umožňuje vznik trvalých kontaktů mezi částicemi.

Podobně jako elasticitu lze předvést na pružině, plasticitu můžeme zjednodušeně ukázat na modelu pohybu pístu viskózní kapalinou. Rychlost pohybu je úměrná síle, to je popsáno Newtonovým zákonem:

$$\delta = F\varepsilon' \tag{6}$$

$$\delta = \text{napětí}$$

$$\varepsilon' = d\varepsilon/dt$$

$$F = \text{modul viskozity}$$

Změna v délce závisí na časovém intervalu. Konstantní napětí  $\delta_0$  za čas  $\Delta t$  vede ke změně délky  $\varepsilon = \delta_0/F \Delta t$ .

## 2.2. Viskoelasticita u perorální tablet

Tablety jsou v současné době nepoužívanější lékovou formou vůbec, snadno se užívají i vyrábějí<sup>8</sup>. Sestávají se z účinné látky (jedna nebo více) a z mnoha pomocných látek, které zajišťují požadované vlastnosti tablety. Z těchto důvodů lisování tablet reprezentuje nejdůležitější výrobní operaci ve farmaceutickém průmyslu a zajišťuje fyzikální a mechanické vlastnosti konečného vylisku<sup>9</sup>.

### 2.2.1. Lisovací proces

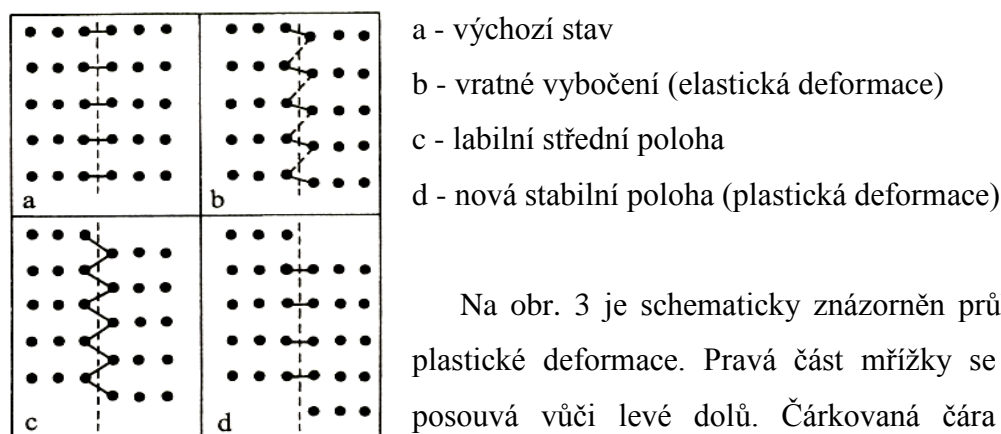
Tabletování je proces, které začíná pohybem lisovacího trnu dolů do matrice naplněné určitým množstvím tabletoviny. Nejprve dochází k přeuspořádání částic a ke zvýšení hustoty tabletoviny, snížení objemu je zde pouze následkem posunu částic<sup>10</sup>. Částice s pravidelným tvarem se snadněji přeuspořádají než nepravidelné. Vzdálenosti mezi částicemi se zmenšují, ale nedochází k významné deformaci<sup>11</sup>. Menší částičky zaplňují prázdné prostory mezi většími částicemi, a to indikuje, že částice jsou již ve velice blízkém kontaktu<sup>12</sup>. V této prekompresní fázi se překonává tření mezi částicemi a mezi tabletovinou a stěnami matrice. S rostoucím tlakem nemají částice již prostor pro přeuspořádání, objevuje se nejprve elastická deformace. Pokud bychom spolu lisovali povrchy dvou ideálních částic do této fáze, po přerušení tlaku by se částice navrátily do původních tvarů a velikostí. U reálné tabletoviny je to trochu složitější – po odstranění síly po zahuštění se sice částicím vrátí tvar a velikost, ale některé nově vzniklé kontakty mezi nimi se nerozdělí; nicméně na pevnost tabletoviny to má pouze minimální vliv<sup>13</sup>.

Po elastické deformaci při tlaku  $P_y$ , který charakterizuje danou látku, nastupuje plastická deformace tabletoviny. Tlak  $P_y$  nám jednak udává elastický limit materiálu a zároveň i informaci o odolnosti materiálu vůči deformaci<sup>14</sup>. Funkční skupiny částic jsou vlivem tlaku již velice blízko sebe a tyto krátké interatomové vzdálenosti dovolují formování mnoha druhů slabších typů sekundárních vazeb – nejčastěji van der Waalovy síly (interakce dipól-indukovaný dipól a dipól-dipól, disperzní síly) a vodíkové vazby<sup>15</sup>.

Při plastické deformaci dochází ke změně tvaru a velikosti částic, intrapartikulární prostory se zaplňují a vznikají nové vazby, které umožňují celistvost a pevnost tablety. Hiestand<sup>13</sup> přímo tvrdí, že plastická deformace během lisovacího procesu je zodpovědná za tvorbu vazeb. Jak se

během komprese snižuje volný povrch částic, určitá část aplikovaného tlaku se přemění v intrapartikulární napětí, které se nepodílí na tvorbě vazeb, nemůže plasticky deformovat částici, protože jde pouze o elastickou deformaci, která se po vyliisování uvolní<sup>16</sup>. K tvorbě vazeb přispívá interpartikulární napětí a právě v těchto interakcích mezi částicemi spočívá plastická deformace<sup>16</sup>. Plastické tečení se uskutečňuje tak, že podél upřednostněných kluzných ploch mřížky nastupují při překročení určitého napětí ireverzibilní posuny.

Obr. 3. Schéma jednoho kroku plastické deformace.



Na obr. 3 je schematicky znázorněn průběh jednoho kroku plastické deformace. Pravá část mřížky se během deformace posouvá vůči levé dolů. Čárkovaná čára zobrazuje plochu smyku. Na obr. 3b dochází k vychýlení částic mřížky sousedících s rovinou skluzu, po ukončení zátěže se navrátí do původních míst, deformace je elastická. Jestliže částice pod vlivem většího zatížení dosáhnou střední polohy (obr. 3c), která je energeticky nejbohatší a tím i nejlabilnější, stačí už jen malý podnět, aby body mřížky při odevzdání energie spadly do sousední stabilní polohy (obr. 3d) a deformace se stala trvalou<sup>17</sup>.

Nevratná deformace v tabletovině může tedy být způsobena pomocí plastické deformace, což je hlavní faktor přispívající k mechanické pevnosti výlisku, nebo fragmentací, která vede k tabletám o nízké kvalitě s tendencí k vnitřním poruchám po dolisování<sup>18</sup>. Fragmentaci můžeme definovat jako lámání částic materiálu na větší počet menších jednotlivých částic<sup>15</sup>. Jedná se o změnu velikosti částic a jejich povrchu.

Zda převažuje elastická nebo plastická deformace, závisí na fyzikálních vlastnostech a struktuře materiálu. Struktura konečné tablety je dále ovlivněna okamžitou a opožděnou elastickou deformací<sup>19</sup>. Neexistuje tabletovina, která by vykazovala pouze jeden děj, existuje ale široké rozmezí látek od vysoce elastických, křehkých, až po plastické. Dokonce

i u křehkých materiálů se jejich menší částičky vzniklé fragmentací mohou dále deformovat plasticky<sup>20</sup>. Základní podmínkou pro vytvoření tablety je nutné, aby se povrch částiček deformoval v takovém rozsahu, aby vzniklé intermolekulární vazby a pevné můstky byly větší než elastická komponenta materiálu. Po vylisování tablety, když se trn pohybuje nahoru, tableta začíná v této dekompresní fázi expandovat jakožto výsledek elastické relaxace, a to pokračuje ještě dlouhou dobu po fázi vysunutí tablety z matrice.

Finální struktura tablety závisí na míře elastické a plastické deformace, stále se ale v každém případě jedná o kombinaci částic a prázdných prostorů. Výsledná pevnost je sumou intermolekulárních sil mezi povrchy částic<sup>21</sup>.

### 2.2.2 Objemová redukce tabletoviny

Při lisování je nutné rozlišovat „kompresibilitu“, která popisuje redukci objemu materiálu v matici pod tlakem, a „kompaktibilitu“ popisující schopnost vytvořit stabilní tabletu jakožto následek lisování<sup>22</sup>.

Mechanismus objemové redukce, který dominuje specifickému materiálu, je závislý na faktorech, jako je teplota, rychlost lisování a velikost částic. Nižší teploty a rychlejší lisovací rychlost obecně urychlují fragmentaci<sup>23,24</sup>. Velikost částic ovlivňuje především vlastnosti křehkých látek<sup>25</sup>.

Plastický tok je časově závislý jev, zatímco fragmentace závisí pouze na lisovacím tlaku. Maximální lisovací tlak je dosažen před maximálním posunem trnu<sup>26,27,28</sup>. To vyplývá z faktu, že blízko maximální dráhy se trn pohybuje velmi pomalu a plastické materiály mají čas se deformovat. U materiálu, který by se deformoval jen fragmentací, by tento fenomén nebyl pozorován. Čím plastičtější je tabletovina, tím větší bude vzdálenost mezi maximálním lisovacím tlakem a maximální dráhou trnu<sup>29</sup>.

Když se zvýší lisovací tlak, začnou se částice, které se dříve deformovaly plastickým tokem, lámat. Dále tedy při snižování porozity zůstává stále méně místa pro plastický tok. Můžeme tedy říct pro všechny látky obecně, že se zvyšujícím se lisovacím tlakem plasticita exponenciálně klesá<sup>29</sup>. Teoretická maximální plasticita je tedy při nulovém tlaku.

Mnoho studií se zabývá vlivem velikosti částic a rychlosti lisování na mechanismus tvorby tablety<sup>30,31,32</sup>. Rozdílné velikostní frakce částic mají odlišné počáteční hustoty. Obecně menší

částice způsobují větší hustotu tabletoviny po fázi přeuspořádání a tím zároveň i větší počet kontaktních míst pro mezičásticové vazby<sup>33</sup>.

Vliv rychlosti lisování na mechanismus zahušťování je založen na časově závislé plastické deformaci a časově nezávislé fragmentaci<sup>34</sup>. Obecně časově závislá deformace lisovaného materiálu má veliký vliv na chování tabletoviny<sup>35,36</sup>. Zpomalením rychlosti lisování a zvýšením času se upřednostňuje časově závislá plastická deformace, výsledné tablety budou pevnější. Naopak u křehkých materiálů nemá rychlost na pevnost tablety významný vliv. Například pevnost tablet z mikrokystalické celulózy se snižuje s rostoucí rychlostí lisování a přičítá se to tvorbě menšího počtu vazeb při vyšší rychlosti<sup>37</sup>.

Křehké materiály, které procházejí extenzivní fragmentací, vyústí v tablety s vysokou porozitou, protože se vytvoří veliký počet kontaktních vazebných míst, které zabraňují další redukci objemu<sup>38</sup>. Z poddajných materiálů vzniknou tablety s nízkou porozitou, protože vysoký stupeň plastické deformace umožňuje částicím přiblížit se na krátkou vzdálenost, redukce objemu je vyšší<sup>38</sup>.

### **3. Metody hodnocení a popisu viskoelasticity u tablet**

Každá tableta by měla mít optimální poměr viskoelastických vlastností. Elastické síly po skončení lisování zvyšují porozitu a zlepšují tak rozpadavost tablety. Plastické chování tabletoviny je zase potřebné pro vytvoření uspokojivého výlisku, protože dává vznik oblastem s trvalými mezičásticovými kontakty a vazbami, které zaručují výslednou pevnost tablety<sup>21</sup>. Pokud by bylo elastických sil málo (a tedy vysoká plasticita), tak by nízká pórovitost výsledného výlisku by mohla vést ke špatnému rozvolňování<sup>39</sup>. Vysoká elasticita může způsobit porušení struktury po vylisování.

Ke zjišťování plastoelastických vlastností tablet existuje mnoho metod.



### 3.1. Hodnocení setřesením tabletoviny

#### 3.1.1 Carrův index

K posouzení schopnosti tabletoviny zahušťovat se, se používá Carrův index<sup>40</sup>, nebo také index lisovatelnosti (CI),  $CI (\%) = (\text{setřesná hustota} - \text{sypná hustota}) / \text{setřesná hustota} * 100$ .

Tento poměr vyjadřuje schopnost materiálu zmenšit svůj objem pouhým sklepáváním, čím větší je tento poměr, tím je látka citlivější na působení tlaku. Lisovatelnost látky tedy můžeme posoudit již před lisováním. Další využití je k posouzení tokových vlastností pomocných látek, poměr nad 25% znamená špatné tokové vlastnosti, pod 15% dobré. Srovnání Carrůvých indexů u běžných plniv je v tabulce 1.<sup>40</sup>:

Tab. 1. Typy běžných plniv a jejich Carrův index.

Typ plniva	Carrův index
Fosforečnan vápenatý dihydrát	32,0
Laktóza monohydrát	15,3
Laktóza monohydrát "Fast-Flo"	13,6
Avicel PH 101	27,5
Avicel PH 102	22,6
Starch 1500	21,3

Z tab. 1. vyplývá, že obě laktózy jsou látky s výbornými sypnými vlastnostmi, Starch 1500 a Avicel PH 102 mají uspokojivou sypnost a zbylé dvě látky jsou obtížně sypné<sup>41</sup>.

#### 3.1.2. Hausnerův poměr

Hausnerův poměr (HP) je opět charakteristika spíše tokových vlastností tabletoviny, i výpočet je podobný Carrovu indexu.

$$HP = \text{setřasná hustota} / \text{sypná hustota}$$

Poměr větší než 1,25 ukazuje na špatnou sypnost.

HP ale také určuje míru mezičásticového tření v pohybující se tabletovině<sup>42</sup>. Pomáhá nám pochopit mechanismy v počátečním stádiu lisování. Vysoká hodnota Hausnerova poměru ukazuje na velký koeficient mezičásticového tření<sup>43</sup>. Vnitřní tření závisí na mnoha vlastnostech – na typu materiálu, tvaru částic, velikosti částic a jejich rozložení, na povrchu částic, teplotě vlhkosti, lisovací síle a na kohezních a elektrostatických silách mezi částicemi.

Rough *et al.*<sup>44</sup> se zabývali hodnocením dějů při setřesávání směsi zeolitového prachu, což je aluminosilikát sodný, a alkybenzensulfonátu sodného. Autoři vynesli do grafu závislost setřesné hustoty sprejově vysušených aglomerátů výše zmíněné směsi na log počtu setřesení. Výsledná rostoucí křivka se dvěma zlomovými body nám ukázala tři rozdílné setřesné regiony. V prvním regionu, kterému odpovídá velmi nízký tlak, zahušťování probíhá cestou přeuspořádání aglomerátů. V druhém regionu se již aglomeráty deformují a vyplňují mezi-aglomerátové prostory. Ve třetím regionu, který odpovídá vysokému tlaku, dochází k přeuspořádání primárních částic a ke snížení intraaglomerátních prostor. Směrnice přímkou každého regionu určuje lisovatelnost materiálu v dané oblasti setřesení. Lisování bylo nahrazeno setřesením, a ukázalo se, že zde probíhají téměř shodné děje jako při běžném lisování.

### 3.2. Hodnocení podle dráhy trnu

#### 3.2.1. Faktor elasticity

$$\text{Faktor elasticity EF} = \left( \frac{s_{max} - s_{0d}}{s_{max} - s_0} \right) * 100\% \quad (7)$$

ve jmenovateli je celková dráha trnu ( $s_{max} - s_{0d}$ ), v čitateli je vzdálenost mezi maximální dráhou a místem poslední detekované síly při odtážení trnu ( $s_{max} - s_0$ )<sup>29</sup>. Čím je tato hodnota vyšší, tím více se tableta po ukončení lisování rozpínala, tím více v ní bylo uložené elastické energie. Nicméně výsledek bude ovlivněn rychlostí trnu při odtahování od tablety.

#### 3.2.2. Deformovatelnost podle dráhy drtícího trnu

Larhib a Wells<sup>45</sup> měřili závislost deformace tablety (posun drtícího trnu při drcení tablety) na použitém tlaku. S rostoucím lisovacím tlakem se tato deformace zvyšuje (trn k rozdrčení

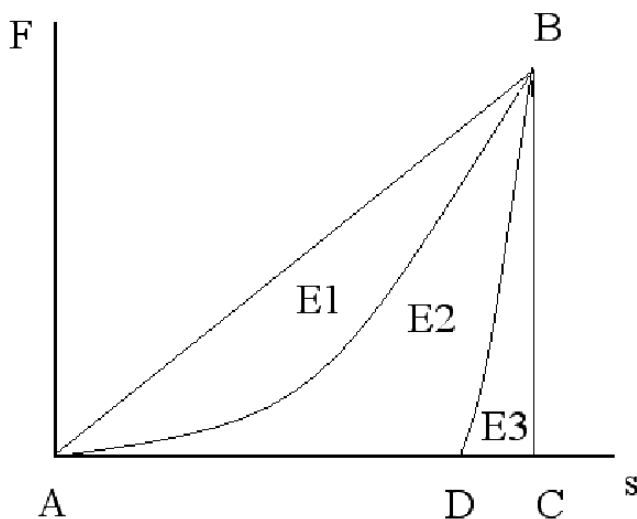
potřebuje delší dráhu). Výše zmínění autoři použili jako pokusnou látku fosforečnan vápenatý, který tvoří tablety s nízkou pevností, a postupně k němu přidávali polythylenglykol (PEG), který je velmi plastický a formuje pevnější tablety. S větším procentem PEG roste pevnost tablety a také se zvyšuje dráha drtícího trnu. Závěr byl tedy takový, že k vytvoření pevné a odolné tablety je potřeba použít optimální množství dobře se deformující plastické látky.

K přesnému použití této metody by se musely použít tablety o naprosto stejných průměrech, aby se mohli porovnávat různé látky, protože každý materiál se bude po dolisování rozpínat jinou mírou.

### 3.3. Hodnocení plasticity podle energií

Během lisování můžeme získat důležitá data o energii vynaložené na tvorbu tablety ze záznamu síla ( $F$ ) – dráha ( $s$ ), obr. 4.

Obr. 4. Schéma síla – dráha a energetické parametry lisování.



Celková práce horního trnu je reprezentována plochou  $ABC$ . Plocha  $E_1$  zobrazuje energii, která se spotřebovala na tření. Plocha  $ABD$  ukazuje velikost energie  $E_2$ , která byla vynaložena na tvorbu tablety. Energie  $E_3$  (plocha  $DBC$ ) je práci, kterou tableta při dekompresi předala zpět trnům a matici. Materiál je tím plastičtější, čím je plocha  $E_2$  větší na úkor ostatních ploch.

Měření energií nemusí být vždy přesné, hodně závisí na rychlosti lisování. Akande *et al.*<sup>46</sup> zjišťovali změny mnoha vlastností tabletoviny (v tomto případě směs mikrokrytalické celulózy a paracetamolu 1:1) na rostoucí rychlosti lisování. Rychlost trnu zvyšovali od 78 do 390 mm/s. Autoři dospěli k následujícím výsledkům: Se zvyšující se rychlostí trnu klesá elastická energie, plastická energie stoupá a jejich poměr  $E_3/E_2$  klesá. To je překvapivé, poněvadž plastické deformace je časově závislá<sup>34</sup> a při vyšší rychlosti trnu má méně času na tvorbu vazeb a tudíž by měla i plastická energie klesat. To se dá vysvětlit tím, že při vyšších rychlostech narůstá tření mezi částicemi a tření o stěny matrice, jehož energie je započítávána do plastické energie<sup>46</sup>. Snížení elastické energie při vyšších rychlostech autoři vysvětlují tak, že materiál neměl dost času energii uvolnit a nemohla tedy být zaznamenána. I přes zmíněné nedostatky zůstává měření energií velmi důležitou informací o vlastnostech tabletoviny, obzvláště pokud používáme nižší rychlosti tabletování.

### 3.3.1. Poměr energií $E_2/E_2+E_3$

Plasticita (PL) může být vypočtena z absolutních hodnot energií  $E_2$  a  $E_3$ <sup>47</sup>:

$$PL (\%) = 100 * E_2 / (E_2 + E_3) \quad (8)$$

Výpočet z energií ukazuje na to, kolik procent z celkové vložené energie se využilo na plastický tok a na tvorbu vazeb, čím je toto procento větší, tím je materiál plastičtější. Někdy se zjednodušuje na poměr  $E_2 / E_3$ .

### 3.3.2. Poměr energie $E_2$ ku celkové energii

Jedná se o přesnější vyjádření vzorce 9, energie  $E_2$  je vztažena ku celkové energii lisování:

$$Plasticita (\%) = 100 * E_2 / (E_1 + E_2 + E_3) \quad (9)$$

### 3.4. Hodnocení podle drtící síly

Pevnost tablet při daném lisovacím tlaku (LT) představuje údaj, který nám věrohodně ukazuje na mechanické vlastnosti a plasticitu tablet.

#### 3.4.1. Radiální pevnost tablet

Radiální pevnost (RP) tablet dává do vztahu drtící sílu DS (N) a rozměry tablety – d je průměr (m) a h výška (m).

$$RP \text{ (MPa)} = 2DS / \pi dh \quad (10)$$

Optimální radiální pevnost musí zajistit dostatečné mechanické vlastnosti a zároveň i vhodnou rozpadavost tablety. Radiální pevnost běžně používaných tablet se pohybuje v rozmezí 0,55 – 1,1 MPa.

#### 3.4.2. Kompresibilita vyjádřená matematicky

Matematicky lze vyjádřit kompresibilitu K (N/J) materiálu pomocí následujícího vzorce<sup>48</sup>:

$$K = (DS * m)/E_2 \quad (11)$$

kde DS je destrukční síla (N), m je hmotnost výlisku (g) a E<sub>2</sub> energie tvorby tablety (J).

Tento výpočet bere v úvahu i hmotnost tabletoviny a destrukční sílu ku energii formování, ale nepočítá s rozměry tablety.

### 3.5. Hodnocení Heckelovým parametrem $P_y$

$P_y$  je tlak, při kterém dochází k nezvratné deformaci<sup>49</sup> (převrácená hodnota je směrnice lineární části Heckelova vztahu, je to také vyjádření plasticity materiálu, čím je strmější, tím je plastická deformace větší<sup>50</sup>).

### 3.6. Hodnocení podle změny objemu během lisování

#### 3.6.1. Stupeň komprese

Protože tabletovina prochází během lisování intenzivní redukcí objemu, lze tuto změnu použít k vyjádření tzv. stupně komprese C:

$$C = \frac{H_0 - H_p}{H_p} \cdot 100\% \quad (12)$$

kde  $H_0$  je výška tabletoviny před lisováním a  $H_p$  po lisování<sup>51</sup>. Tato metoda je v podstatě jiné vyjádření Carrova indexu, říká nám, jak se materiál pod tlakem zahustil, ale to pro výsledné vlastnosti tablety nemusí být určující.

### 3.7. Hodnocení pomocí elastického zotavení

Schopnost tabletoviny vytvořit vyhovující tabletu závisí na plastické deformaci během lisování a na elastickém zotavení<sup>52,53,54</sup>. Elastické zotavení je způsobeno deformabilitou (plasticitou) pevné látky a schopností materiálu vytvořit pevné vazby<sup>55</sup>. K vyjádření viskoelasticity tablety se často používá změna jejich rozměrů následkem právě elastického zotavení<sup>56</sup>. Důležitost elastického zotavení podtrhuje fakt, že nárůst výšky tablety je v přímém vztahu k víčkování – porušení tablety ve vodorovném směru.

Existuje několik příčin víčkování – neschopnost materiálu vydržet napětí indukované během dekompresní fáze, expanze vzduchu uvězněného v pórech tablety, rychlost a použitá síla, tvar

trnu, popřípadě jeho defekty<sup>57</sup>. Farmaceutičtí vědci se shodují, že víčkování tablet je spíše následkem deformačních vlastností materiálu než expanzí vzduchu<sup>30,37,58-62</sup>.

Všeobecně je známo, že napětí, které vede k víčkování a laminaci, se vytváří během dekompresní fáze, během které dochází k expanzi elasticky deformovaných částic a tím se lámou mezičásticové vazby<sup>30,58,59</sup>. Elastická energie není použita pro tvorbu vazeb, je pouze uložena jako deformační energie pod tlakem. Uvolnění této uložené energie na konci lisovacího cyklu dovoluje částicím návrat k jejich původnímu tvaru a hrozí přetržení slabých mezičásticových vazeb<sup>37</sup>. Jinými slovy, víčkování a laminace je vlastně neschopnost tablety uvolnit vnitřní napětí bez toho, aniž by se tableta poškodila<sup>64,65</sup>, a jejich výskyt záleží na viskoelastickém chování materiálu<sup>59</sup>.

Ačkoliv tedy elastické síly považujeme za komponentu, která snižuje pevnost tablety, protože mohou během dekompresní fáze způsobit porušení některých vazeb, popřípadě víčkování<sup>66</sup>, všeobecně se má za to, že fragmentující materiál, který drcením částic zvětšuje povrch a počet kontaktních míst mezi částicemi, bude mít menší elastické zotavení než méně se fragmentující materiály<sup>67</sup>.

### 3.7.1. Výpočet elastického zotavení

Množství uložené elastické energie může být považováno jako hybná síla pro elastické zotavení a uvolnění sil uvnitř tablety je poté často kvantifikována jako zvýšení objemu nebo výšky tablet po kompresi nebo jako snížení hustoty<sup>68</sup>. Podle těchto parametrů se také elastické zotavení vypočítává.

#### 3.7.1.1. Výpočet elastického zotavení podle změny hustoty

Během lisování se v tabletě ukládá elastická energie, která je zodpovědná za zvýšení porozity výlisku po skončení lisování. Expanze porozity ( $\Delta\varepsilon$ ) po kompresi se počítá podle rovnice:

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon - \varepsilon_{\min} \quad (13)$$

kde  $\varepsilon$  je porozita tablet po ukončení lisování a  $\varepsilon_{\min}$  minimální dosažená pod maximálním tlakem. Expanze porozity v závislosti na lisovacím tlaku se příliš nemění, skoro se zdá, že by mohla být konstantou. Jinak je tomu u rychlosti lisování, čím vyšší lisovací rychlost, tím vyšší expanze porozity. Expanze porozity je výsledek interakce mezi uloženou elastickou energií a odolností materiálu proti vytvoření porézní struktury<sup>69</sup>. Mezi elastickou energií a elastickým zotavením byla nalezena lineární závislost<sup>69</sup>.

### 3.7.1.2. Výpočet elastického zotavení podle výšky tablety

Výpočet elastického zotavení může být definován jako:

$$\text{Elastické zotavení (\%)} = [(t_2 - t_1) / t_1] \times 100 \quad (14)$$

kde  $t_1$  je výška tablety při maximální dráze trnu a  $t_2$  je výška tablety v čase<sup>70</sup>. Zde je tedy výsledkem procentuální nárůst výšky tablety v daném čase po ukončení lisování oproti výšce při působení maximální síly.

Obdobně lze elastické zotavení také počítat podle Krycera *et al.*<sup>71</sup>. Rovnice je podobná jako výše uvedená, avšak hodnoty jsou měřeny za odlišných podmínek:

$$\text{Elastické zotavení} = \frac{H_0 - H_p}{H_p} \cdot 100\% \quad (15)$$

kde  $H_p$  je výška tablety při maximálním tlaku a  $H_0$  výška po konečné dekompresi – po 30s prodlevě, kdy byla udržována stále konstantní síla, tj. výška tablety klesá. Měříme tedy rozdíl mezi výškou tablety po 30s pod maximálním tlakem a výškou po ukončení lisování. Ve srovnání s předchozí rovnicí, zde budou hodnoty elastického zotavení vycházet nižší, protože po 30s prodlevě pod tlakem se tableta bude dále zpevňovat a snižovat objem a následná expanze musí nejprve překonat výšku  $H_p$ .

Elastické zotavení nemusíme měřit pouze pomocí výšky tablety, ale také pomocí jejího průměru – potom mluvíme o „radial recovery“. Výpočet v % je obdobný jako u výšky: Průměr matrice odečteme od průměru tablety v daném čase a to celé vydělíme průměrem matrice<sup>72</sup>.



### 3.7.2. Faktory ovlivňující elastické zotavení

Výsledná hodnota elastického zotavení je ovlivňována mnoha faktory, které znesnadňují porovnávání výsledků mezi různými autory. Na následujících stránkách jsou popsány nejdůležitější parametry mající vliv na elastické zotavení.

#### 3.7.2.1. Vliv času na elastické zotavení

Po ukončení lisování zvětšuje tableta svoje rozměry ještě po poměrně dlouhou dobu. Pickerová<sup>73</sup> se zabývala měřením výšky tablet ve čtyřech různých časech, a to po dekompresní fázi (moment, kdy vracející se horní trn lisu ztrácí kontakt s tabletou), po vyjmutí z matrice, po 24 hodinách a po deseti dnech. Autorka použila k výpočtu elastické zotavení rovnici 14. Použité látky a výsledky jsou v tab. 2.

Tab. 2. Nárůst elastického zotavení (EZ) v závislosti na čase.

	EZ po dekompresi [%]	EZ po vyjmutí z matrice [%]	EZ po 24 hod [%]	EZ po 10 dnech [%]
Karagen	8,33	23,58	27,46	28,00
Mikrokryсталická celulóza	7,32	11,80	13,12	13,58
Teofylin monohydrát	2,19	5,01	5,22	5,24

Z tab. 2. vidíme, že největší nárůst elastického zotavení je po vyjmutí z matrice, po 24 hod je jeho přírůstek zanedbatelný. Elastické zotavení vyjadřuje elastické vlastnosti tabletoviny. Čím větší je elastické zotavení za časovou jednotku, tím více je v tabletě uloženo elastické energie, tím je tedy tableta méně plastická<sup>73</sup>.

#### 3.7.2.2. Vliv rychlosti lisování na elastické zotavení

Hodnota elastického obnovení závisí na uvolnění elastického napětí během dekomprese a pokud je tato hodnota vysoká, hrozí přetržení vazeb mezi částicemi. Toto napětíové uvolnění je

funkcí viskoelasticity materiálu, která je dále ovlivňována rychlostí komprese a dekomprese. Při vysokých lisovacích rychlostech je napětí uvnitř tablet po vylisování vysoké a náchylnost materiálu k elastickému obnovení je povážlivě veliká než u malých lisovacích rychlostí<sup>74</sup>. To se dá vysvětlit tím, že k tomu, aby proběhl plastický tok, je potřeba čas, který se zvyšující se rychlostí ubývá.

Několik autorů<sup>75,76</sup> testovalo vliv rychlosti trnu na lisovací chování různých přímo lisovatelných materiálů. Zjistilo se, že pokud snížíme rychlost trnu, radiální pevnost (RP) u viskoelastických látek typu pregelatizovaný škrob (PŠ) či mikrokrystalická celulóza (MCC) vzroste, u křehký látek jako laktóza nebo fosforečnan vápenatý je změna pevnosti minimální. Ruegger *et al.*<sup>77</sup> tyto předpoklady potvrdili. Sledovali vliv rychlost komprese a dekomprese u čtyř látek na RP, EZ a na  $P_y$ . Výsledky jsou v tab. 3:

Tab. 3. Vliv rychlosti lisování na RP, EZ a  $P_y$ , rychlost komprese = rychlost dekomprese.

	rychlost (mm/s)	RP (MPa)	EZ (%)	$P_y$ (MPa)
PŠ	50	1,474	14,2	85
	300	1,219	21,8	120
MCC	50	6,872	5,1	87
	300	6,352	7,2	116
Ibuprofen	50	1,344	9,1	55
	300	0,634	21,0	88
Acetaminofen	50	1,368	4,9	86
	300	0,238	26,6	143

U všech čtyřech použitých látek je vidět, že vyšší lisovací rychlost vede k nižší pevnosti a k vyššímu elastickému zotavení, tj. látka má v sobě uloženo více elastické energie, neměla dostatek času, aby mohl proběhnout plastický tok. To potvrzuje i zvýšené  $P_y$ , k plastické deformaci byl při vyšší rychlosti potřeba také větší tlak. Ruegger *et al.*<sup>77</sup> šli ještě dál, používali rozdílné rychlosti při kompresi a dekompresi. Testy byly provedeny opět u čtyřech již zmíněných látek, pro jednoduchost předkládám výsledky (tab. 4.) pouze u MCC jakožto modelové látky.

Tab. 4. Vliv rozdílných rychlostí komprese a dekomprese na radiální pevnost a elastické zotavení.

komprese/dekomprese (mm/s)	RP (MPa)	EZ (%)
10/300	7,877	3,8
50/300	7,989	3,9
300/300	7,593	5,0
300/50	8,361	3,3
300/10	8,856	1,9

Ze zobrazených dat vidíme, že pokud máme konstantní rychlost dekomprese a zvyšujeme pouze rychlost komprese, elastické zotavení roste, což je v souladu s předešlými výsledky. Radiální pevnost se mnoho nemění. Pokud se ale snížila rychlost při dekompresi, elastické zotavení dramaticky klesá a radiální pevnost se zvyšuje. U zbývajících třech látek byly výsledky obdobné, můžeme tedy říci, že rychlost odtahování trnu od tablety má veliký vliv na elastické zotavení, na možné víčkování a na strukturu tablety vůbec.

Také bylo pozorováno, že se zvyšující se rychlostí trnu při dekompresi roste tendence k víčkování<sup>58</sup>. Pomalejší snižování síly během dekomprese tedy sniží pravděpodobnost poruch v rámci celé tablety<sup>59</sup>. Obecně tedy nižší rychlost vede k tvorbě kvalitnějších výlisků.

### 3.7.2.3. Vliv kluzných látek

Van Veen *et al.*<sup>78</sup> ve své práci porovnávali elastické zotavení vypočtené z nárůstu porozity u mikrokrytalické celulózy (MCC) a u silicifikované mikrokrytalické celulózy (SMCC) (2% koloidní SiO<sub>2</sub>) se stearanem hořečnatým (Mgst) a bez něho. Pokus byl proveden při dvou rychlostech trnů – 3mm/s (41 MPa) a 300mm/s (51 MPa). Mezi normální MCC a SMCC nebyl v elastickém zotavení významný rozdíl, což je vysvětleno tím, že intrapartikulární SiO<sub>2</sub> nemění fyzikální a chemické vlastnosti MCC<sup>79</sup>, množství uložené energie je podobné pro obě látky. Výsledky jsou zobrazeny v tab. 5.:

Tab. 5. Vliv koncentrace stearanu hořečnatého a rychlosti lisování na elastické zotavení.

3 mm/s	EZ bez Mgst	EZ s Mgst	300 mm/s	EZ bez Mgst	EZ s Mgst
MCC	6,40 %	7,30 %	MCC	7,00 %	8,40 %
SMCC	6,60 %	7,50 %	SMCC	7,50 %	8,40 %

Přítomnost 0,5 % stearanu hořečnatého zvětšuje elastické zotavení. Stearan hořečnatý vytváří na povrchu částic lubrikační film, který vede k redukci mezičásticových vazeb<sup>80</sup>. Protože silné mezičásticové vazby působí proti elastickému zotavení<sup>69,81</sup>, tablety vyrobené z materiálu se slabými vazbami mají tendenci snadněji podléhat elastickému zotavení než materiály se silnými vazbami<sup>82,83</sup>. V této práci je opět vidět vliv rychlost lisování, při větší lisovací rychlosti nemá materiál dost času vytvořit silné vazby mezi částicemi a to se projeví zvýšením elastického zotavení.

Rahmouni *et al.*<sup>84</sup> zkoumali vliv stearanu hořečnatého a koloidního oxidu křemičitého (CSO) na elastické zotavení, energii předlisování ( $E_1$ ), energii dolisování ( $E_3$ ) a energii tření ( $E_{FR}$ ) u zesítěného granulovaného škrobu. Výsledky spolu s destrukční silou (DS) jsou v tab. 6.

Tab. 6. Vliv stearanu hořečnatého a koloidního oxidu křemičitého na parametry lisování.

	EZ (%)	DS (N)	$E_1$ (J)	$E_3$ (J)	$E_{FR}$ (%)
<b>samotný škrob</b>	18,4	86	11,8	0,7	6,8
<b>Mgst 0,25%</b>	19,3	37	10,4	0,9	5,1
<b>Mgst 0,50%</b>	20,6	26	10,4	0,9	3,9
<b>CSO 0,25%</b>	15,5	219	12,2	0,7	0,82
<b>CSO 0,50%</b>	14,8	244	12,5	0,7	0,81

Stearan hořečnatý podle uvedených dat zvyšuje elastické zotavení a snižuje destrukční sílu. Dále narušuje vnitřní strukturu zesítěného škrobu při lisování. Naopak koloidní oxid křemičitý redukuje elastické zotavení a příznivě ovlivňuje pevnost vzniklé tablety, protože destrukční síla oproti samotnému škrobu prudce vzrostla.

Berggren *et al.*<sup>85</sup> měřili elastické zotavení u amorfni laktózy, polyvinylpyrrolidonu 17 a 90, poslední dva buď s polysorbátem 80 nebo bez něj. Výsledek byl takový, že u všech pěti látek je elastické zotavení při tlaku 275 MPa téměř shodné. Polysorbát tedy u polyvinylpyrrolidonu buď

minimálně nebo vůbec neovlivňoval elastické zotavení, povrch částic tabletoviny nebyl významně ovlivněn přítomností kluzné látky.

Z obecného hlediska je vidět, že kluzné látky mají nezanedbatelný vliv na elastické zotavení a na pevnost tablet, s tím je nutno počítat, neboť řada výrobců farmaceutických plniv do komerčních produktů lubrikanty přidává již při výrobě.

#### **3.7.2.4. Vliv vlhkosti na elastické zotavení a na elastickou energii**

Rahmouni *et al.*<sup>84</sup> sledovali vliv vlhkosti na elastické zotavení u zesíťovaného granulovaného škrobu. Se vzrůstající vlhkostí (5, 11, 12,5 a 14%) klesá mírně elastické zotavení (%) (20,1; 18,4; 17,7; 17,7), ale i při tomto mírném snížení vzrostla významně drtící síla tablet – 34 N, 86 N, 102 N a 128N. Vlhkost tedy snížila elastické zotavení, může zde působit i spíše jako plastifikátor, protože nárůst pevnosti tablet je výrazný. Otázkou zůstává, jaký by byl vliv vlhkosti u jiných materiálů.

Nokhodchi *et al.*<sup>86</sup> sledovali vliv vlhkosti na elastickou energii při lisování tablet z čistého ibuprofenu. Zjistili, že vlhkost v rozmezí od 0 do 2,5% způsobuje pokles elastické energie, nad 2,5% naopak vzrůst. Počáteční pokles elastické energie je pravděpodobně následkem vytvoření vodního filmu kolem částic. Tato slaboučká vrstva může být považována za součást povrchové molekulární struktury, která usnadňuje formování vodíkových vazeb a může i zesilovat Van der Waalsovy síly. Dále vyrovnává drobné nerovnosti částic a redukuje separace částic. Proto vlhkost v tomto množství snižovala elastickou energii a minimalizovala expanzi tablety v matrici. Další nadbytečné množství vody zvyšuje vzdálenosti mezi částicemi a tím omezuje jejich interakce. Vzniká méně vazeb a elastická energie se hromadí. Z výše uvedeného se dá předpokládat, že pro každou látku existuje určité optimum vlhkosti.

#### **3.7.2.5 Vliv tvaru krystalů na elastické zotavení**

Jednou z vlastností, které ovlivňují lisovací vlastnosti tabletoviny je tvar a vzhled krystalů. Garekani *et al.*<sup>87</sup> sledovali vliv morfologie krystalů na lisovatelnost paracetamolu, jehož monoklonální forma vykazuje elastické chování. Mnohostěnné krystaly více podléhají plastické

deformaci než úzké ploché krystaly, které jsou během komprese křehké a chovají se elasticky. Navíc jehlicovité krystalky paracetamolu mají vyšší tendenci k víčkování. Můžeme tedy říci, že vzhled krystalů má vliv na viskoelastické vlastnosti materiálu.

Martino *et al.*<sup>55</sup> si vybrali ibuprofen jako modelovou látku pro sledování vlivu habitu krystalů na kompresi a denzifikaci tablet. Byly získány čtyři typy částic – tyčkovité, jehlicovité, nepravidelné s kubickými tvary a mnohostěnné s jemným reliéfem. Index lisovatelnosti (IL) se vypočetl ze vzorce:

$$IL = \frac{V_0 - V_{\text{tap}}}{V_0} \cdot 100\% \quad (16)$$

kde  $V_0$  je počáteční objem a  $V_{\text{tap}}$  objem po setřesení, v tomto případě po 1250 sklepaní. Jde jen o obměnu Carrova indexu vyjádřeného objemem namísto hustoty. IL vyjadřuje tendenci tabletoviny ke zhutnění a zahuštění<sup>40</sup>. Naměřené hodnoty jsou v tab. 3.7.:

Tab. 7. Vliv tvaru a velikosti krystalů na elastické zotavení a index lisovatelnosti.

Tvar krystalů	Průměr částic (μm)	EZ (%)	IL (%)
Tyčkovitý	71,39 ± 44,61	4,71	32,26
Jehlicovitý	44,66 ± 16,85	5,49	25,78
Nepravidelný	32,12 ± 10,98	4,20	25,00
Mnohostěnný	42,60 ± 21,07	4,27	20,00

Vidíme, že elastické zotavení je mírně větší u tyčkovitých a jehličkovitých krystalů než u nepravidelných tvarů, pravděpodobně je to výsledkem nižší tvorby mezičásticových vazeb<sup>55</sup>. Nejnižší index lisovatelnosti mají mnohostěnné krystaly ibuprofenu s jemným reliéfem, vykazuje tedy nejvyšší schopnost denzifikace. Vzhled krystalů tedy nemá veliký vliv na elastické zotavení, ale bezpochyby ovlivňuje lisovací chování tabletoviny. Dva hlavní děje určují lisovatelnost – přeuspořádání částic a deformabilita pevné látky. Přeuspořádání částic v počáteční fázi komprese je upřednostňováno mnohostěnnými krystaly. Vysoká denzifikace v této fázi dovoluje velký rozsah interakcí mezi částicemi, což vysvětluje lepší lisovatelnost<sup>88</sup>.

### 3.7.2.6. Vliv velikosti částic na celkovou a elastickou energii

Velikost částic materiálu je jeden z nejdůležitějších faktorů, který ovlivňuje pevnost tablet<sup>89</sup>, má ovšem vliv i na elastické zotavení. Nokhodchi *et al.*<sup>86</sup> lisovali při síle 10 kN a rychlosti 15 mm/s hydroxypropylmethylcelulózu, kterou rozšítovali na pět frakcí: <45 μm; 45-125 μm; 125-180 μm; 180-250 μm a 250-350 μm. Nejnižší elastické zotavení (10-11%) bylo u nejmenší velikostní frakce a s rostoucí velikostí částic roste elastické zotavení až k 18% u částic 250-350 μm.

Katikaneni *et al.*<sup>90</sup> zkoumali vliv velikosti částic a rychlosti lisování u ethylcelulózy na celkovou a elastickou energii. Výsledky jsou v tab. 8.:

Tab. 8. Vliv velikosti částic ethylcelulózy na energii při lisovací síle 10kN.

Velikost částic (μm)	Celková energie (J)	Elastická energie (J)
420-840	6,3	0,61
250-420	6,43	0,48
177-250	6,91	0,46
149-177	7,16	0,41
105-149	7,39	0,39

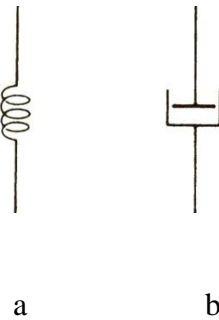
Je vidět, že se snižováním velikosti částic roste celková energie a elastická energie klesá, čili frakce s nejmenšími částicemi je více plastičtější než ostatní frakce. Autoři této práce dále zvyšovali rychlost lisování – celková energie klesala a elastická práce stoupala, což je v souladu s výsledky jiných autorů.

### 3.8. Popis viskoelastických vlastností těles Maxwellovým a Voightovým modelem

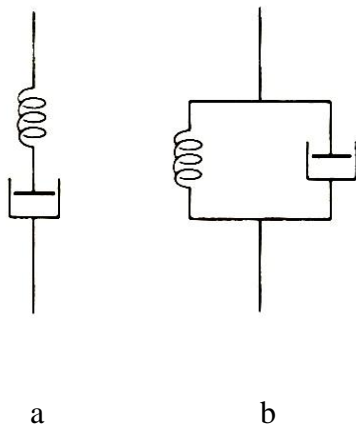
Reálná tělesa obsahují elastickou a plastickou složku. Pro popis chování takového tělesa se používá model, který je tvořen kombinací Hookových a Newtonových těles. Hookovo těleso má jen čistě elastické vlastnosti a je obecně znázorňován jako pružina (obr. 5a). Newtonovo těleso odpovídá vlastnostem newtonovské kapaliny, znázorňuje se jako píst (obr. 5b) a reprezentuje

plastické vlastnosti. Kombinací těchto těles můžeme získat různě složité modely. Mezi jednoduché modely patří Maxwellův (sériová kombinace Hookova a Newtonova tělesa) a model Voightův (paralelní kombinace Hookova a Newtonova tělesa).

Obr. 5. Schématické zobrazení modelu pružiny (a) a modelu pístu (b).



Obr. 6. Schématické zobrazení Maxwellova modelu (a) a Voightova modelu (b).



Maxwellův model (obr. 6a) zahrnuje pružinu a píst v sériovém uspořádání. Celkové relativní prodloužení  $\varepsilon$ , je součtem prodloužení v pružině  $\varepsilon_1$  a v pístu  $\varepsilon_2$ , tedy  $\varepsilon = \varepsilon_1 + \varepsilon_2$ . Jiné je to u celkového napětí, to je shodné u pružiny i u pístu,  $\delta = \delta_1 = \delta_2$ . Rovnici pro celkové prodloužení můžeme zderivovat podle času:



$$\frac{d\varepsilon}{dt} = \frac{d\varepsilon_1}{dt} + \frac{d\varepsilon_2}{dt} = \frac{1}{E} \frac{d\delta}{dt} + \frac{\delta}{\eta} \quad (17)$$

kde  $\varepsilon_1 = \delta/E$  a  $d\varepsilon_2/dt = \delta/\eta$ . Obecně Maxwellův model odpovídá počáteční okamžité elastické deformaci  $\varepsilon_1$ , následované lineární časově závislou plastickou deformací  $\varepsilon_2$  za konstantního napětí (obr. 17a). Za těchto podmínek ale většina materiálů v závislosti „prodloužení – čas“ nevykazuje linearitu, u polymerů s časem prodloužení roste. Nicméně Maxwellův model je dobrý při modelování stresové relaxace, která se objevuje při konstantním prodloužení,  $\varepsilon = \varepsilon_0$ ,  $d\varepsilon/dt = 0$ . Aplikací těchto podmínek na rovnici 17 dostaneme

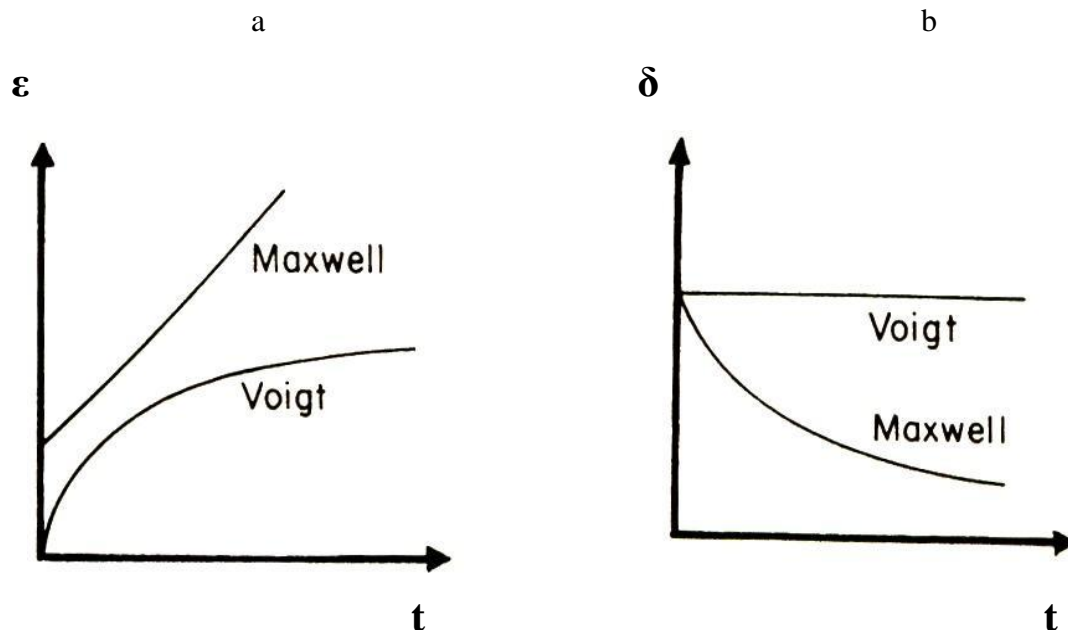
$$0 = \frac{1}{E} \frac{d\delta}{dt} + \frac{\delta}{\eta} \quad (18)$$

a po integraci získáme:

$$\delta = \delta_0 \exp\left(\frac{-Et}{\eta}\right) \quad (19)$$

Rovnice 19 ukazuje, že počáteční napětí  $\delta_0$  klesá exponenciálně s časem a že stresová relaxace probíhá po neurčitou dobu exponenciálním procesem.

Obr. 7. Rozdíl mezi Maxwellovým a Voightovým modelem, závislost relativního prodloužení (deformace) na čase (a) a napětí na čase (b)<sup>4</sup>.



Voightův model (obr. 7b) zahrnuje pružinu a píst v paralelním uspořádání. Relativní prodloužení pro obě dvě část je shodné,  $\varepsilon = \varepsilon_1 = \varepsilon_2$ . Ale celkové napětí je dáno součtem napětí v pružině a pístu:

$$\delta = \delta_1 + \delta_2 \quad (20)$$

kde  $\delta_1$  je napětí na pružině a  $\delta_2$  na pístu.

Rovnici 20 můžeme substituovat a získáme následující vztah:

$$\delta = E\varepsilon + \eta \frac{d\varepsilon}{dt} \quad (21)$$

Po několika matematických úpravách získáme rovnici vyjadřující vztah relativního prodloužení na čase u Voightova modelu (obr. 7a):

$$\varepsilon = \frac{\delta}{E} \left[ 1 - \exp\left(\frac{-t}{\tau}\right) \right] \quad (22)$$

kde  $\tau = \eta/E$ .

Pro stresovou relaxaci je poměr  $\varepsilon/\varepsilon_0$  konstantní, odtud  $d\varepsilon/dt = 0$ . Dosazením do rovnice 20 získáme vztah  $\delta = E\varepsilon_0$ , který vyjasňuje lineární podobu závislosti napětí na čase Voightova modelu (obr. 7b).

Je důležité si uvědomit, že molekulární hmotnost a struktura polymeru mohou silně ovlivnit jeho časově závislou odezvu a reakci. Zvýšení molekulové hmotnosti nebo stupně křížení řetězců ve struktuře znamená zvýšení odolnosti k deformaci a tečení. Je to způsobeno zvětšenou hustotou sekundárních vazeb. Podobný efekt mohou mít některé boční chemické skupiny, které zabraňují řetězcům polymeru po sobě klouzat. Pro takovéto látky avšak Maxwellův ani Voightův model nepostačují, je vždy třeba najít adekvátní multikomponentní model.

### 3.9. Hodnocení pomocí testu stress relaxation

Mnoho materiálů, zejména polymery, vykazují časově závislé chování ve vztahu mezi vkládaným zatížením a změnou délky. Sledovat chování lisované látky lze i opačně – při stálé deformaci pozorovat změnu sil v tabletě. Materiály, které mají uspokojivé lisovací vlastnosti, podléhají jevu, kterému říkáme „test stress relaxation“. Pokud po dosažení maximální lisovací síly zastavíme trn (objem tablety zůstává stejný), sledujeme exponenciální pokles síly. Test stress relaxation definujeme jako změnu působící síly na čase, kdy udržujeme deformaci tělesa konstantní<sup>91</sup>. Při testu stress relaxation ideálně elastické materiály nerelaxují vůbec (sílá neklesá), ideálně plastické látky by okamžitě relaxovaly (např. u viskoelastických kapalin napětí klesá k nule), a viskoelastické pevné látky postupně uvolňují napětí do určité rovnováhy větší než nula<sup>92</sup>. Mechanismus tohoto děje je výsledkem deformace materiálu do intersticiálních prostor<sup>93</sup>. Toto vysvětlení je v souladu s názorem Coleho *et al.*<sup>39</sup>, který ještě doplňuje, že tímto plastickým tokem do prázdných prostor se částice dále přeuspořádávají a vytváří se nové vazby mezi nimi. Pokud je pokles tlaku v tabletě při testu stress relaxation příliš vysoký nebo příliš malý,

nevznikne vhodný výlisek. Jestliže je pokles síly malý, tableta má v sobě mnoho elastické energie a hrozí víčkování. Naopak pokud by byl pokles síly veliký, tableta by nejspíš nebyla pórovitá a špatně by se rozvolňovala.

Rozsah relaxace závisí na množství energie uložené v tabletě během lisování a dále na formování vazeb<sup>94</sup>. I velikost částic a krystalů ovlivňují stupeň relaxace<sup>95</sup>. Je známo, že vzduch uvězněný v tabletě může způsobovat problémy s víčkováním a snižuje relaxaci. To samé potvrdil Hiestand *et al.*<sup>58</sup>, když prokázal, že materiály, které mají tendence víčkovat, mají také nízké procento relaxace.

### 3.9.1. Metody výpočtu testu stress relaxation

Existuje několik metod, jak test stress relaxation hodnotit. Tyto metody můžeme rozdělit na jednobodové, exponenciální a linearizační. Výsledek testu stress relaxation může být ale obecně ovlivněn rychlostí lisování, velikostí použitého tlaku, délkou časové prodlevy nebo i rozměry trnů.

#### 3.9.1.1. Metody jednobodové

a) Hodnocení testu stress relaxation lze provést podle níže uvedeného vzorce<sup>96</sup>:

$$SR (\%) = \frac{[F_{\max} - F(t)]}{F_{\max}} \times 100 \quad (23)$$

kde  $F_{\max}$  je maximální síla a  $F(t)$  síla na konci měřeného intervalu. Výsledná hodnota vyjadřuje v procentech množství síly, o kolik poklesla  $F_0$ . Protože není stanovena délka prodlevy a síla se s časem asymptoticky blíží k nule, výsledek bude silně záviset právě na zvoleném časovém intervalu.

b) Relaxaci tablety můžeme také jednoduše vypočítat z následujícího vztahu:

$$SR (\%) = \delta P / P_{(0)} \quad (24)$$

kde  $\delta P$  je naměřená síla po 30 s relaxace a  $P_{(0)}$  maximální aplikovaný tlak<sup>97</sup>. Tady je výsledkem síla v procentech, která v tabletě zůstala po daném časovém intervalu.

c) Poměr  $CS_{max}/CS_0$

Narayan a Hancock<sup>98</sup> hodnotí viskoelastické vlastnosti materiálů poměrem  $CS_{max}/CS_0$ , přičemž  $CS_{max}$  je maximální lisovací síla a  $CS_0$  síla, která je měřena na konci prodlevy, kdy byl trn držen v konstantní výšce (jedná se o metodu opačnou než u bodu b)). Autoři podle hodnoty výšce uvedeného poměru rozdělují materiály na křehké -  $CS_{max}/CS_0$  okolo hodnoty 1, a poddajné (plastické) -  $CS_{max}/CS_0$  vyšší než 1,3. Bohužel není zdůvodněno, co je příčinou tohoto rozdělení, ani jak dlouhá byla časová prodleva. Avicel PH 102 má tuto hodnotu 1,31; mannitol 1,38; laktóza monohydrát 1,13 a fosforečnan vápenatý dihydrát 1,00. Nejplastičtější podle této metody je mannitol, nejméně plastický fosforečnan. Nabízí se řešení, že čím větší je rozdíl mezi  $CS_{max}$  a  $CS_0$ , tím více síly se spotřebovalo na plastický tok a změnu vnitřní struktury, tím i na zvýšení pevnosti tablety.

Veliká výhoda jednobodových metod spočívá v jejich jednoduchém provedení, které poskytne jasný výsledek snadno porovnatelný mezi různými látkami. Nevýhodou je, že jinak zvolená délka prodlevy u různých autorů ztěžuje porovnání materiálů.

### 3.9.1.2 Metoda exponenciální

Rees a Rue<sup>99</sup> studovali chování relaxace po 360 s a zjistili, že graf poklesu síly na čase odpovídá Maxwellovu tělesu 30s po dosažení maximální síly. Tento model se skládá z pružiny a pístu zařazených do série. Pružina představuje elastické vlastnosti a píst plastické. Takovému modelu odpovídá vzorec:

$$F(t) = F_{max} \exp\left(-\frac{t}{t_0}\right) \quad (25)$$

kde  $F(t)$  je síla v čase  $t$  a  $F_{max}$  maximální síla v čase 0,  $t_0$  je časová konstanta.

Casahoursat *et al.*<sup>100</sup> zjistili, že člen  $F_{max} \exp(-kt)$  je sumou dvou, tří nebo čtyřech exponenciálních členů, jejichž počet je funkcí plasticity materiálu. Dále autor uvádí, že tři nebo více exponenciálních členů je možné snadno vypočítat pro materiály s vysokým stupněm plasticity.

$$F(t) = F_{\infty} + [A \exp(\alpha t) + B \exp(\beta t) + C \exp(\gamma t) + \dots + D \exp(\delta t)] \quad (26)$$

kde  $F(t)$  je síla v čase  $t$ ,  $F_{\infty}$  je síla, která v tabletě zůstává po relaxaci,  $A$ - $D$  konstanty,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  a  $\delta$  [ $s^{-1}$ ] jsou časové konstanty každého relaxačního děje.

Výše napsanou rovnici lze napsat v obecnějším tvaru:

$$F(t) = F_{\infty} + \sum_{i=1}^n F_i \exp\left(-\frac{t}{\eta_i}\right)$$

(27)

kde  $\eta_i$  vyjadřuje pístit Maxwellova tělesa.

Zaznamenaná síla  $F(t)$  v závislosti na čase prudce klesá a více či méně se přibližuje k asymptotické hodnotě, která závisí na vlastnostech materiálu.  $F(t)$  reprezentuje elastickou část lisovaného materiálu<sup>101</sup>.

Jak již bylo uvedeno v předešlé kapitole, Maxwellovo těleso se skládá z pružiny a pístit v sérii. Při testu stress relaxation je všechna energie využita ke zpětnému natažení pružiny, energie v pístit stupňovitě vyprchává, to vede k exponenciálnímu poklesu napětí v materiálu<sup>102</sup>.

Laylin<sup>103</sup> na popis testu stress relaxation použil dvouexponenciální rovnici s trochu odlišným vyjádřením konstant:

$$F(t) = E_1 \gamma \exp\left(-\frac{E_1 t}{\lambda_1}\right) + E_2 \gamma \exp\left(-\frac{E_2 t}{\lambda_2}\right) \quad (28)$$

Člen  $F_i$  z předchozí rovnice je rozložen na součin  $E_i \times \gamma$ , kde  $E$  je Youngův modul pružnosti,  $\gamma$  deformace a  $\lambda$  je koeficient viskozity. Výraz  $\lambda_i/E_i$  se rovná  $\tau_i$ , což je časová konstanta pro

jednotlivé Maxwellovy elementy modelu. Nicméně Dobreva *et al.*<sup>104</sup> se domnívají, že pro přesný popis testů stress relaxation nemá hodnota  $\tau_i$  žádný fyzikální význam.

Popsání křivky testu stress relaxation trojexponenciální rovnicí nám dává cenné informace o proběhnutém ději. Ihned vidíme, že děj se skládá ze tří různých dějů běžících zároveň, které jsou vyjádřeny jednotlivými členy rovnice. Běžné znaky tříparametrového chování nebo plastoelastického chování standardních pevných látek jsou počáteční elastická odpověď na použitou nebo eliminovanou zátěž, opožděná elastická odpověď a trvalá deformace během plastického toku<sup>74,105</sup>. Z parametrů rovnice můžeme usoudit z velikosti hodnoty  $t_0$  (např. v rov. 23) na strmost konkrétního děje oproti ostatním a jak rychle se bude přibližovat k asymptotické hodnotě. Konstanty A, B atd. před exponenty (rov. 3.18), ukazují, jakou mírou se ten který děj zasloužil pokles síly za daný čas. Tímto způsobem můžeme porovnávat látky mezi sebou a zjišťovat, které typy dějů u nich převažují.

Lovedeep *et al.*<sup>106</sup> použili rovnici k posouzení plastoelastických vlastností různých kultivarů brambor rovnicí 29. Jedná se o tři trojexponenciální variantu rov. 28., kde  $\gamma = \varepsilon_0$ ,  $\varepsilon_0$  je vytknuto.

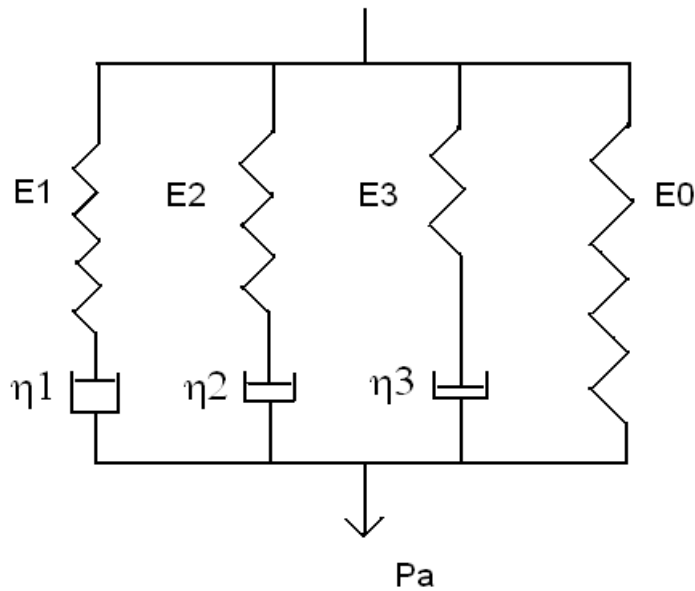
$$\sigma(t) = \varepsilon_0(E_0 + E_1e^{-t/T_1} + E_2e^{-t/T_2} + E_3e^{-t/T_3}) \quad (29)$$

$$\text{platí, že } T_i = \eta_i/E_i \quad (30)$$

kde  $\sigma$  = napětí;  $\varepsilon_0$  = konstantní deformace;  $E_i$  = elastický modul (Pa);  $\eta_i$  = modul plasticity (Pas),  $t$  = skutečný čas (s),  $T_i$  = časová konstanta (s)

Rovnice 29 odpovídá třem Maxwellovým modelům paralelně seřazeným se samotnou pružinou paralelně zařazenou navíc (obr. 8). Jednotlivé hodnoty  $E$  (Pa) znamenají velikost poklesu tlaku v materiálu během testu stress relaxation při daném ději,  $E_0$  je potom tlak, který v látce zůstává na konci testu stress relaxation. Hodnoty  $\eta$  (Pas) jsou vypočteny z rov. 30 a vyjadřují modul plasticity. Takto zobrazený model bývá nazýván také Maxwell-Wischertův.

Obr. 8. Maxwell-Wischertův model.



Manas a Salil<sup>107</sup> popisují v své knize zjednodušenou variantu rov. 29, vynechávají člen  $\epsilon_0$  a  $E_0$  (rov. 31), nicméně popis a význam členů rovnice je naprosto shodný.

$$\sigma(t) = E_1 e^{-t/T_1} + E_2 e^{-t/T_2} + E_3 e^{-t/T_3} \quad (31)$$

Rovnice 31 je potom snadno použitelná k výpočtu elastických a plastických modulů při testu stress relaxation.

### 3.9.1.2.1. Metody linearizace testu stress relaxation

Úplně jiným vyjádřením testu stress relaxation je interpretace chování tabletoviny dle Pelegova modelu<sup>108</sup>. Tento model linearizuje závislost klesajícího tlaku na čase podle následující rovnice:

$$\frac{P_{(0)} t}{P_{(0)} - P_{(t)}} = k_1 + k_2 t \quad (32)$$



kde  $P_{(0)}$  je maximální tlak,  $P_{(t)}$  tlak v čase  $t$ ,  $k_1$  (s) konstanta vyjadřující rychlost snížení tlaku na začátku relaxace a  $k_2$  je bezrozměrná konstanta, která reprezentuje elastické chování materiálu. Pokud by platilo, že  $k_1 = 0$ , tak všechno napětí relaxuje, materiál je jen plastický. Jestliže je  $k_1$  větší jak 0, v materiálu zůstává zbytkové napětí a pokud tam setrvává i v čase blížící se nekonečnu, tak mluvíme o viskoelastické kapalině nebo pevné látce. Čistě plastické látky by měly  $k_2 = 1$ , zatímco ideálně elastická látka, která vůbec nerelaxuje, by měla  $k_2 \gg$  nekonečno. Podle autora je tento model vhodný pro relaxační křivku se třemi až čtyřmi exponenciálními členy, nicméně tato metoda byla určena ke zjišťování testu stress relaxation u potravin a dále autor nevysvětluje, jak se vypočítávají výše zmíněné konstanty.

Rees a Tsardaka<sup>109</sup> linearizovali test stress relaxation jednodušeji. Nejprve vynesli do grafu závislost  $F_{\max} - F_t$  na čase  $t$ , čímž vznikla hyperbola, kterou lze matematicky vyjádřit rovnicí. Pokud do grafu vyneseme člen takovéto rovnice  $t/\delta F$  na  $t$ , kde  $\delta F = F_{\max} - F_t$ , tak získáme přímku, jejíž směrnici můžeme porovnávat mezi různými materiály. Čím menší je směrnice, tím je látka plastičtější. Dále můžeme látky srovnávat přímo při stejném lisovacím tlaku podle velikosti poklesu relaxační síly  $\delta F$  (N) nebo tento pokles síly přepočteme na časovou jednotku  $\delta F/t$  ( $\text{Ns}^{-1}$ ), čím jsou tyto hodnoty vyšší, tím je materiál plastičtější. Z rovnice hyperboly lze získat i hodnotu poločasu poklesu síly, tj. čas, za který ubívající síla klesne o polovinu.

Výhoda této linearizace je v její jednoduchosti, dále výsledná přímka prochází počátkem, potom tedy u různých látek stačí pouze porovnat velikosti směrnic, ze kterých můžeme usuzovat na plastoelastické vlastnosti.

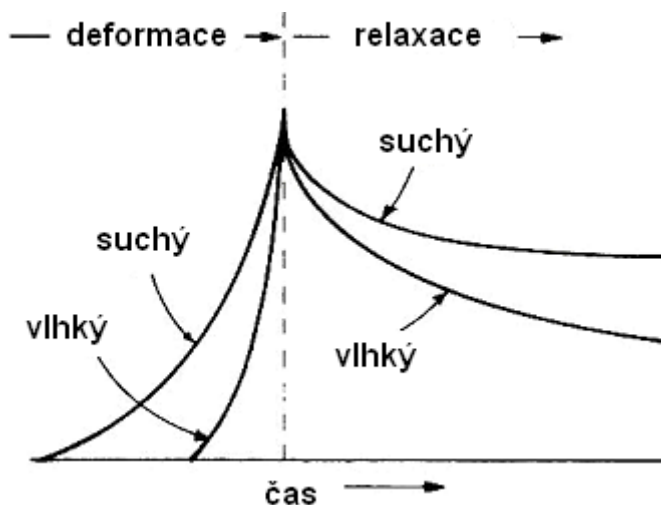
### 3.9.2. Vliv parametrů lisování na test stress relaxation

Velikost poklesu síly během testu stress relaxation nemusí vždy být závislá pouze na vlastnostech lisované látky, velké změny může způsobit vlhkost, přídavek lubrikantu nebo různá velikost částic.

### 3.9.2.1. Vliv vlhkosti na test stress relaxation

Peleg a Moreyra<sup>110</sup> sledovali vliv vlhkosti na test stress relaxation u písku, sacharózy a u práškových otrub. Podle jejich očekávání vlhčí prachy byly lépe deformovatelnější než suché (obr. 9), i pokles tlaku během testu stress relaxation byl výraznější. Vlhčí materiály potřebují více času k dosažení nastavené síly, což jim dovoluje prodělat část testu stress relaxation již během deformační fáze. Test stress relaxation je odrazem fyzikálních změn v tabletovině při konstantní deformaci. U vlhčího materiálu dochází k vnitřnímu toku a přeuspořádání kapalinových můstků (zejména u písku a krystalické sacharózy, kde je voda ve formě kapalinového filmu). V případě částecek otrub voda působí jako plastifikátor.

Obr. 9. Vliv vlhkosti materiálu na fázi lisování a následnou relaxaci<sup>110</sup>.



### 3.9.2.2. Vliv kluzných látek

Ebba *et al.*<sup>96</sup> zkoumali vliv různých kluzných látek na relaxaci dvou směsí. Směs A se skládala z laktózy (80%) a kukuřičného škrobu (15%), směs B laktóza (45%), natrosol (10%) a calipharm (40%). K těmto směsím se přidal buď stearan hořečnatý (Mgst), talek nebo precinol. Z pokusů bylo zjištěno, že směsi se stearanem hořečnatým lze popsat rovnicí se třemi (směs B)

nebo čtyřmi (směs A) exponenciálními členy, zatímco všechny směsi jak s talkem nebo s precirolem stačilo popsat rovnicí se dvěma exponenciálními členy. Podle Casahoursata<sup>100</sup> největší exponenciální člen odpovídá časové konstantě ( $\alpha$ , s<sup>-1</sup>), podle její velikosti můžeme usuzovat na lisovatelnost materiálu. Potvrzují to získané výsledky, nejvyšší hodnotu  $\alpha$  dosahovali směsi se steanem hořečnatým a tyto zároveň měli i největší relaxaci v %, byly tedy nejlisovatelnější. Dalším poznatkem bylo, že počet exponenciálních členů rovnice popisující relaxaci není v přímém vztahu k viskoelasticitě materiálu. Rovnice směsi A se steanem hořečnatým obsahovala čtyři exponenciální členy, rovnice směsi B pouze tři členy.

De Blaey a Polderman<sup>111</sup> také vysvětlují vliv kluzných látek na test stress relaxation. Přidání kluzné látky k tabletovině obecně snižuje tření mezi částicemi a zvyšuje expanzní práci. Dochází ke snížené akumulaci napětí uvnitř výlisku, zároveň ale částičky tabletoviny potažené kluznou látkou nemohou během plastické deformace tak snadno tvořit vazby. Pokud se křehké částičky fragmentují, vytváří se nové vazebné plochy, které škodlivý účinek lubrikantu omezují.

### 3.9.2.3. Vliv velikosti částic

Eriksson a Alderborn<sup>112</sup> při lisování chloridu sodného použili dokonce 20 min prodlevu, po tuto dobu byly vzdálenosti trnů konstantní. Autoři lisovali tři různé velikostní frakce chloridu sodného: 20-40  $\mu\text{m}$ , 90-150  $\mu\text{m}$  a 425-500  $\mu\text{m}$ . Výsledky testu stress relaxation byly u těchto frakcí téměř shodné, vliv velikosti částic na deformaci byl tedy malý. Dále ani po 20 min pokles síly na čase neskončil, ale byl již minimální. Důležitým zjištěním bylo, že pokles síly je doprovázen malou redukcí porozity tablety a zvýšením její pevnosti. Během testu stress relaxation musí tedy v tabletě pokračovat strukturální změny, tvorba nových vazeb, plastický tok není ukončen fází klasického lisování<sup>112</sup>.

## 3.10. Creep testy

Nepostradatelným zdrojem informací o chování materiálů jsou tzv. „creep“ testy, neboli testy „tečení“. Výstup takových testů může být zaznamenán ve třech formách: křivka deformace-čas

pod vybranými konstantními tlaky; křivky obnovení po odstranění tlaku; čas k prasknutí materiálu pod různými tlaky<sup>113</sup>.

Plastickou deformaci a opožděnou elastickou deformaci můžeme také vyhodnotit pomocí creep experimentů<sup>114</sup>. U materiálu můžeme zjistit tzv. creep compliance  $J(t)$ :

$$J(t) = \varepsilon/\sigma \quad (33)$$

kde  $\varepsilon$  = deformace,  $\sigma$  = konstantní napětí,  $t$  = čas.

Výsledná křivka má lineární část vyjadřující plastický tok, na obr. 10 křivka „a“.

Retardovanou elastickou deformaci pod *konstantním tlakem*  $J_v(t)$ , křivka „b“ na obr. 10, odvodíme z předešlé rovnice:

$$J_v(t) = J(t) - k_1 t \quad (34)$$

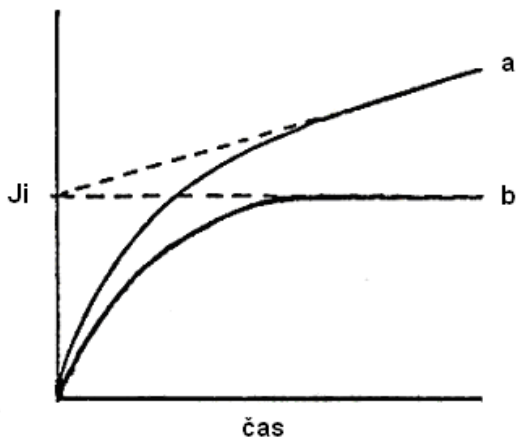
kde  $k_1$  je směrnice lineární části křivky „a“. Veličina  $1/k_1$  je zdánlivá viskozita.

$J_v(t)$  s časem roste a blíží se k asymptotě  $J_i$ :

$$J_v(t) = J_i \exp(-k_2/t) \quad (35)$$

Výraz  $J_i$  vyjadřuje bod na ose y, což je opožděná elastická deformace v nekonečném čase, směrnice  $k_2$  je měřítkem zpoždění této deformace, vysoká hodnota znamená nízkou elasticitu.

Obr. 10. Křivky „creep compliance“.



Tyto creep testy byly provedeny u čtyř látek, výsledky jsou v tab. 9:

Tab. 9. Porovnání parametrů creep testu u čtyř měřených látek.

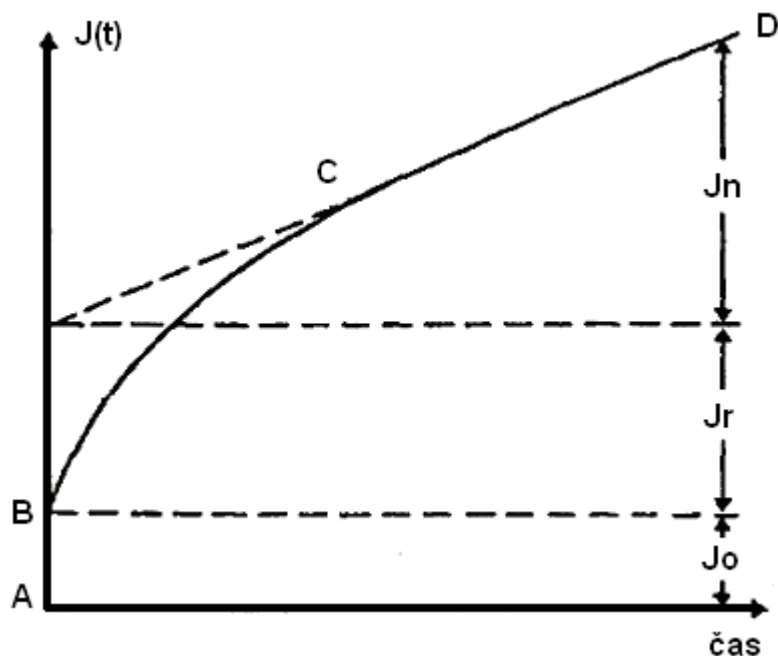
	<b>Avicel PH 102</b>	<b>Škrob 1500</b>	<b>Laktóza anhydrid</b>	<b>Emcompress</b>
<b>1/k1 (MPas)</b>	$3,4 \times 10^8$	$2,6 \times 10^8$	$1,6 \times 10^9$	$6,4 \times 10^9$
<b>Ji (1/MPa)</b>	$6,7 \times 10^{-7}$	$8,1 \times 10^{-7}$	$1,8 \times 10^{-7}$	$2,7 \times 10^{-8}$
<b>K2 (s)</b>	1,52	1,75	1,05	0,82

Avicel a škrob mají větší hodnoty Ji než křehčí laktóza a Emcompress. Také mají větší  $k_2$ , tj. menší míru elastické deformace. Naopak zdánlivá viskozita je u Avicelu a škrobu menší než ostatních dvou. Autoři této práce se domnívají, že posouzení zdánlivé viskozity (spíše nižší) ve vztahu ke směrnicí  $k_2$  (spíše vyšší), ukazuje na schopnost materiálu poddat se plastické deformaci a uvolnit elastické napětí během kompresní a dekompresní fáze lisování.

Podrobnější rozbor typické creep křivky podle Tsardaky a Reese<sup>115</sup> je na obr. 11, který vyjadřuje závislost celkové creep compliance  $J(t)$  na čase. Oblast AB zobrazuje okamžitou elastickou deformaci  $J_0$  jakožto odpověď na aplikovaný tlak, hodnota  $1/J_0$  vyjadřuje elastický modul  $G_0$ . Tato počáteční část creep křivky je následována regionem opožděné elastické deformace –  $J_r$ . Poslední, lineární region CD ukazuje pokračující plastickou deformaci spojenou s plastickým tokem. Extrapolovaná část této přímky protíná osu  $y$  v bodě, kde začíná plastický tok v čase 0.  $J_n$  se nazývá Newtonova compliance.

Bonacucina *et al.*<sup>116</sup> uvádí, že region CD odpovídá pístu v Maxwellově modelu. Dále popisují oblast BC jako kombinaci viskózních a elastických dějů, které dobře pasují na prvky Voightova modelu seřazené v sérii. Elasticita každé pružiny je opožděna podle viskozity odpovídajícího pístu Voightova modelu.

Obr. 11. Rozdělení celkové compliance  $J(t)$  na čase při konstantním tlaku.



Creep test, tedy působení konstantní síly na tabletu, nám pomáhá od sebe oddělit tři hlavní děje při lisování – okamžitá a opožděná elastická deformace a plastický tok. Tuto metodu lze ale také využít zkráceně - po 30s udržujeme maximální lisovací tlak a zaznamenáváme změnu ve výšce tablety<sup>108</sup>:

$$\text{Creep test} = \frac{H_p - H_t}{H_t} \cdot 100\% \quad (36)$$

kde  $H_p$  je výška tablety při maximálním tlaku a  $H_t$  výška po 30s pod maximálním tlakem. Čím větší je výsledná hodnota, tím více látka zmenšila svůj objem během působení maximálního tlaku, a tím je tedy plastičtější.

### 3.11. Kombinované metody určování viskoelastivity

Jedná se o metody nebo postupy, které v sobě zahrnují kombinaci některých metod popsanych v předchozích kapitolách.

### 3.11.1 Poměr test stress relaxation/elastické zotavení

Malamataris *et al.*<sup>117</sup> definovali viskoelasticitu materiálu jako poměr mezi testem stress relaxation (změna ve výšce tablety při maximální síle po určitý čas) a elastickým zotavením (změna ve výšce po vysunutí tablety z matrice. Tento poměr stress relaxation/elastické zotavení (SR/EZ) vyjadřuje schopnost materiálu plasticky se deformovat pod maximální silou a elasticky se „obnovovat“ po ukončení lisování.

U směsí složených z křehkých a plastických látek je zajímavé sledovat vliv relaxací jednotlivých látek na celkovou relaxaci výsledné tablety. Většina autorů<sup>48,109</sup> nezjistili přímý vztah mezi elastickým zotavením tablet složených z několika látek a mezi elastickým zotavením těchto látek jednotlivě. Tablety lisované ze směsí vykazovaly víčkování nebo laminaci, pokud tableta obsahovala méně než 15-25% plastického materiálu, nebo pokud je poměr stress relaxation/elastické zotavení větší než 9<sup>117</sup>. Naproti tomu tato hodnota uváděná Sheikh-Salemem *et al.*<sup>118</sup> je 1,5. Rozpor mezi těmito dvěma hodnotami (1,5 a 9) by mohl být vysvětlen korekcí deformace trnu<sup>118</sup>, což umožňuje přesnější výsledky.

### 3.11.2. Poměr elastické zotavení/stress relaxation

Kombinovaný přístup k určení viskoelastických vlastností látek použili Bangudu a Pilpel<sup>119</sup>, jedná se opačný postup než v předchozím bodě. Tito autoři měřili ve své práci vliv obsahu Avicelu ve směsi s paracetamolem na hodnoty elastického zotavení, testu stress relaxation a poměr elastické zotavení/stress relaxation EZ/SR. K výpočtu testu stress relaxation použili rovnici 24 a pro elastické zotavení rovnici 14 (viz bod 3.7.1.2.). O paracetamolu je známo, že bez přísady pomocných látek, které by upravily jeho viskoelastické vlastnosti, netvoří uspokojivé tablety a má tendence k laminaci a k víčkování<sup>65,71</sup>. Pokud se k paracetamolu přidává Avicel, jeho lisovatelnost se mění. Nejprve byly zjištěny elastické zotavení, test stress relaxation a ER/SR u samotného paracetamolu a samotného Avicelu a pak u jejich směsí, kde stoupalo hmotnostní zastoupení Avicelu od 5 do 90%. Se zvyšujícím se přísadkem Avicelu elastické zotavení klesá od 11,3% k 9,2%, test stress relaxation stoupá 0,9% k 2,1% a poměr

ER/SR klesá 12,3% k 4,3%, radiální pevnost roste. Z uvedených dat vyplývá, že Avicel ve směsi s paracetamolem zvyšuje plastické vlastnosti vzniklé tablety a snižuje v ní množství uložené elastické energie. Lze říci, že pokud je poměr ER/SR větší než 9, čemuž odpovídá asi 20% zastoupení Avicelu, hrozí laminace a víčkování. To vysvětluje, proč se u komerčně používaných tablet s paracetamolem používá Avicel v množství kolem 25%<sup>120</sup>.

### **3.11.3 Poměr elastické zotavení/plastická komprese (ER/PC)**

Tento výpočet vyjadřuje vztah elastických a plastických vlastností tabletoviny. Lze jej popsat poměrem ER/PC, tedy elastické zotavení v procentech ihned po vyjmutí tablety ku plastické kompresi, což je v procentech vyjádřené snížení výšky tablety po tom, co je tableta po 30s držena v matrici pod maximální silou<sup>121</sup>. Je to tedy podíl rovnic 14 a 24.



## 4. Nevazebné mezimolekulové interakce

Obecné rozdělení interakcí mezi atomy, molekulami a ionty je na vazebné a nevazebné. Jelikož během lisování vznikají pouze nevazebné interakce (vyjma tzv. spékání), o vazebných se dále nebudu zmiňovat.

Molekuly v tuhém nebo kapalném skupenství jsou vzájemně poutány tzv. mezimolekulovými silami, někdy označované jako slabé interakce. Jsou v průměru alespoň o jeden řád slabší než energie kovalentní vazby<sup>122</sup>. V tuhých a kapalných látkách však tyto síly převyšují energii tepelného pohybu molekul.

### 4.1. Přehled slabých interakcí

Rozlišujeme tři základní typy nevazebných interakcí: van der Waalsovy síly, vodíkové vazby a hydrofóbní interakce<sup>123</sup>.

#### 4.1.1. Van der Waalsovy síly

Mezimolekulové soudržné síly, které souvisí s polárním stavem, resp. s polarizovatelností molekul, se souhrně nazývají van der Waalsovy síly:

1) Interakce dipól-dipól se uplatňují mezi polárně orientovanými molekulami, které mají permanentní elektrický dipól. Tyto interakce vychází z nerovnoměrného rozložení vazebných elektronů a způsobí změnu orientace molekul podle jejich nábojů<sup>124</sup>. Podstatou těchto interakcí je elektrostatická přitažlivost mezi kladným nábojem jedné a záporným nábojem druhé molekuly, jejichž dipólové momenty se v této situaci indukčně ještě zvětší<sup>122</sup>.

2) Interakce dipól-indukovaný dipól jsou založeny na vzniku indukovaného elektrického dipólu v původně nepolární molekule účinkem jiné, polární molekuly. Podstatou soudržných sil je opět elektrostatická přitažlivost, a to mezi polárně orientovanými místy nábojů permanentního a indukovaného dipólu.

3) Interakce ion-dipól se uplatňují pouze při solvataci iontů polárním rozpouštědlem, kdy vzniká solvatační obal iontu<sup>125</sup>.

4) Interakce mezi nepolárními molekulami se někdy označují jako (Londonovy) disperzní síly. Představují významnou složku van der Waalsových sil a uplatňují se v soudržnosti skoro všech druhů molekul za předpokladu jejich dostatečného přiblížení. Velikost disperzních sil dobře koreluje s polarizovatelností molekul. Jejich podstata se vysvětluje samovolným, periodickým vznikem a zánikem elektrického dipólu, následkem kmitání (oběhu) elektronů v atomu. Sféricky symetrické rozložení elektronů kolem jádra je trvale porušováno a nepolární molekula se krátkodobě stává okamžitým přechodným dipólem. Přitažlivost takovýchto molekul můžeme potom vysvětlit opět elektrostatickou přitažlivostí, a to mezi synchronně indukovanými dipóly přiblížených molekul, ačkoliv nemají trvalý elektrický dipól<sup>122</sup>. Jsou to nejslabší interakce, asi 100x nižší než kovalentní vazby<sup>125</sup>.

#### 4.1.2. Vodíková vazba

Vodík vázaný kovalentní vazbou na elektronegativní atom je slabou interakcí spojen s jiným elektronegativním atomem. Vytváří se tak vodíkový můstek mezi dvojicí elektronegativních prvků. Nejsilnější vodíkové vazby nacházíme u fluoru, kyslíku a dusíku. Povaha vodíkové vazby jsou elektrostatické interakce typu dipól-dipól, navíc s kovalentním příspěvkem donor-akceptorové interakce (donor je volný elektronový pár elektronegativního atomu, akceptorem je částečně vakantní vodíkový atom). Vazba může být inter- i intramolekulární<sup>125</sup>. Energie vodíkové vazby má energii okolo  $4-38 \text{ kJ/mol} = 1-9 \text{ kcal/mol}$ <sup>124</sup>.

#### 4.1.3. Hydrofóbní interakce

Jedná se slabé síly, které k sobě přitahují nepolární (hydrofóbní) konce molekul k sobě<sup>123</sup>. Tyto síly jsou nejvíce patrné, pokud se nepolární látka ocitne v polárním rozpouštědle, které nutí hydrofóbní molekuly orientovat se k sobě a shlukovat se.

Závěrem této kapitoly předkládám porovnání energií výše popsaných vazeb<sup>123</sup>:

Tab. 10. Typy vazeb a jejich energie.

Typ interakce	Příklad	Energie (kJ/mol)
Kovalentní vazba	H – H	437
Iontová vazba	Na <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	410
Vodíková vazba	H <sub>2</sub> O....H <sub>2</sub> O	18,9
Van der Waalsovy síly	CO <sub>2</sub> ....CO <sub>2</sub>	8,4
Hydrofóbní interakce	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ....C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,4
Disperzní síly	He....He	0,01

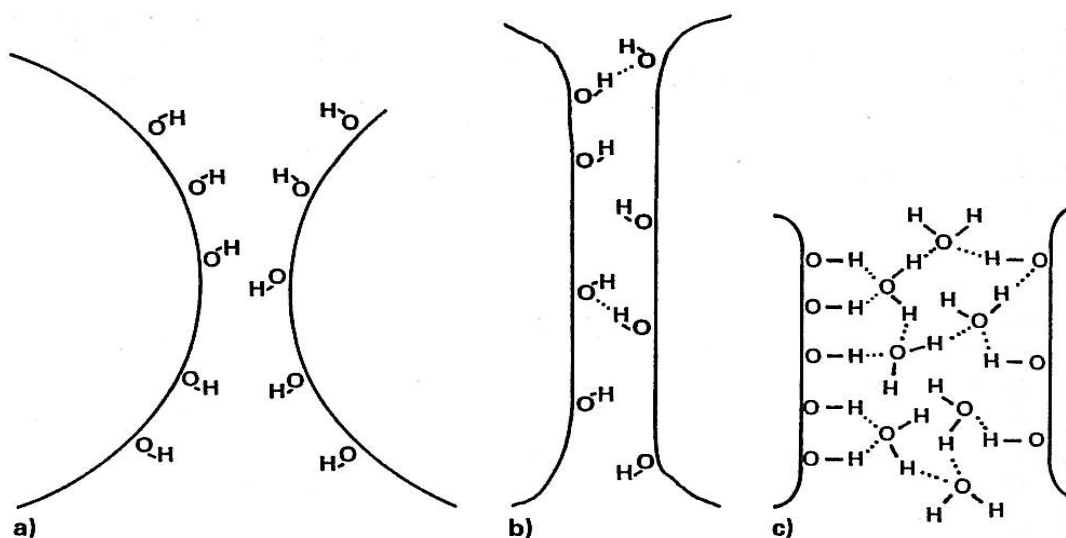
#### 4.2. Nevazebné interakce ve farmaceutických plnivech

Prach můžeme považovat za speciální případ systému dispergované pevné látky v plynu, víceméně se jedná o bikohorentní systém<sup>15</sup>. Permanentní mezičásticový kontakt volně nasypané sypké látky je způsoben vnějšími silami jako je gravitace a mezičásticovými interakcemi. Jestliže přiblížíme dva povrchy dostatečně blízko k sobě, začnou spolu vzájemně interagovat<sup>126</sup>. Tyto interakce můžeme rozdělit na elektrostatické a molekulové.

A) Elektrostatické síly – jedná se o síly na povrchu částic, mají dlouhý dosah, jde o náboje, které se mohou přenášet, hrají roli při míchání, ale ne při pevnosti tablet, protože jsou rychle neutralizovány.

B) Molekulové interakce mají také elektrostatický původ, jsou tedy dlouhého dosahu<sup>38</sup>, jedná se o van der Waalsovy síly (100-1000 Angströmů (Å), 1 Å = 10<sup>-10</sup> m). Jsou dominantním typem vazeb ve farmaceutických materiálech<sup>15</sup>. Pod molekulové interakce také spadají vodíkové vazby, jejich dosah je pouze 10 Å<sup>127</sup> Suché částice bez jakékoliv vlhkosti nebudou mít možnost vytvořit mnoho interakcí. Aby taková interakce vznikla, musí být atomy blízko u sebe a ještě vhodně prostorově orientovány, což je kvůli nepravidelnostem na povrchu částic málo pravděpodobné. Vliv vody na interakce vysvětluje obr. 12.

Obr. 12. Molekulární interakce látek s polárními skupinami a) suchý povrch b) suchý povrch po plastické deformaci c) s určitým množstvím vody.



Molekuly vody jsou spojeny k povrchu částic a mezi sebou vodíkovými vazbami<sup>15</sup>.

C) Solid bridges (pevné můstky) – vznikají, pokud v materiálu během lisování dojde ke spékání, přetavení, rekrystalizaci a restrukturalizaci částic, vznikají silné kovalentní nebo iontové vazby (100-200kcal/mol), maximální přitažlivá vzdálenost je okolo 10 Å<sup>15</sup>. K vytvoření solid bridges stačí nižší teplota než bod tání materiálu. Olsson a Nyström<sup>128</sup> popisují vznik solid bridges jako částečné sloučení dvou nebo více částic, z kterých vzniká jedna kontinuální fáze. Pravděpodobnost vzniku roste s tlakem, s velikostí částic, vlhkostí a s amorfním zastoupením částic<sup>38</sup>.

D) Mechanical interlocking (mechanické zahákování) je termín pro částice, které se mezi sebou různě zahákovávají a proplétají<sup>15</sup>, je to typické pro nepravidelné tyčkovité částice. Veliký vliv má tvar a povrch částic, i jedna chemicky identická látka může být zpracována s různými výslednými typy povrchu a tvaru, čím nepravidelnější a hrubější, tím spíše tento typ spojení nastane.

Adolfsson<sup>129</sup> *et al.* považují za nejdůležitější vazby, které drží částice pospolu v tabletu, van der Waalsovy síly. Dále následují vodíkové vazby, pevné můstky a mechanické zahákování.

## **5. Farmaceutická plniva použitá v této práci**

Pomocné látky v této práci byly vybrány tak, aby pokryly nejpoužívanější plniva a zároveň i méně obvyklé látky. Jedná se jak o polymery, tak o krystalické látky.

### **5.1. Polymery**

#### **5.1.1. Celulóza**

Celulóza tvoří základ mnoha pomocných látek používaných ve farmacii. Po chemické stránce se celulóza skládá z opakujících se glukózových jednotek spojených  $\beta$ -1,4-glukosidickou vazbou. Nativní celulóza se sama o sobě nepoužívá, proto musí být mechanicky a chemicky upravována<sup>15</sup>.

##### **5.1.1.1. Mikrokrystalická celulóza**

Mikrokrystalická celulóza je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza, získaná mechanickým mletím a působením kyseliny chlorovodíkové z vláken nativní celulózy. Vlákná celulózy se skládají z miliónů mikrovláken, které se dělí na dva regiony: amorfní (pružná) oblast celulózových řetězců a krystalická oblast složená z těsných chomáčů řetězců seřazených v lineárním uspořádání. Kyselou hydrolyzou se část amorfní oblasti odstraní a naopak vznikne více krystalické části. Po filtraci a sprejovém sušení získáme porézní mikrokrystalická celulóza bez chuti a zápachu. Je nerozpustná ve vodě, ale hygrokopická a při kontaktu s vodou bobtná.

Mikrokrystalická celulóza začala být poprvé vyráběna v roce 1964 firmou FMC Corporation pod názvem Avicel PH. Dnes existuje mnoho druhů Avicelu, lišící se svými parametry (tab. 11).

Tab. 11. Nejběžnější typy mikrokrystalické celulózy.

Typ MCC	Velikost částic ( $\mu\text{m}$ )	Vlhkost (%)
Avicel PH-101	50	5
Avicel PH-102	100	5
Avicel PH-103	50	3
Avicel PH-105	20	5
Avicel PH-112	100	1,5
Avicel PH-113	50	1,5
Avicel PH-200	200	5
Avicel PH-301	50	5
Avicel PH-302	100	5
Ceolus KG-802	50	6

Mikrokrystalická celulóza je jedna z nejpoužívanějších pomocných látek pro přímé lisování. Kromě plniva se pro své výborné pojivové vlastnosti používá i jako suché pojivo, má výborné rozvolňovací vlastnosti a i může sloužit jako lubrikant.

Během lisování za nízkých tlaků nastává nejprve mírná elastická fáze, která se vysvětluje dutou mikrofibrilární strukturou. Za vyšších tlaků dochází k plastické deformaci, která je usnadňována hladkým povrchem částic vzniklým během hydrolýzy. Silné vazebné vlastnosti jsou způsobeny vodíkovými vazbami mezi hydroxylovými skupinami na plasticky deformovaných přilehlých celulózových částicích<sup>130</sup>. Při plastické deformaci jsou hydroxylové skupiny na extrémně velkém povrchu částic přiblíženy k těsnému kontaktu, což je důvod pro výbornou lisovatelnost mikrokrystalické celulózy. Důležitou roli hraje vlhkost, která je vázána pouze na amorfni část. V rovnováze je vlhkost okolo 5% a většina je vázána uvnitř pórů a zbytek je vázán vodíkovými vazbami k částicím, kde může působit jako vnitřní lubrikant a usnadňovat pohyb částic<sup>131</sup>, dále formuje tzv. vodíkové můstky mezi hydroxy skupinami částic<sup>132</sup>.

Nasávání vlhkosti probíhá v několika fázích. Při nízké vlhkosti pod 3% je vždy jedna molekula vody spojena s dvěma 6-OH skupinami sousedních řetězců. Při zvyšování vlhkosti (nad 3%) pronikají další molekuly vody dovnitř a narušují existující vodíkové vazby, což ulehčí

průnik další vody. Začínají se tvořit nové vazby, jednotlivé –OH skupiny celulóзовých řetězců jsou spojeny přes několik molekul vody<sup>133</sup>. Voda zde tvoří jakousi vlastní fázi.

Obecně platí, že lisovatelnost mikrokrystalické celulózy se snižuje s redukcí její vlhkosti<sup>132</sup>. Nejsilnější tablety jsou při vlhkosti 7,3%, připisuje se to opět zesílení mezičásticových vazeb.

Svémi výbornými lisovacími vlastnostmi, širokému využití, nízkou cenou a fyziologickou inertností vděčí mikrokrystalická celulóza oblibě při výrobě tablet.

#### **5.1.1.2. Prášková celulóza**

Prášková celulóza je čištěná, mechanicky zpracovaná celulóza připravená z vláken  $\alpha$ -celulózy. Od MCC se liší velmi nízkým zastoupením krystalické fáze, většími částicemi a tedy i větší molekulovou hmotností (243 kD oproti 30-40 kD)<sup>134</sup>. Během lisování také dochází k rozsáhlé plastické deformaci s tvorbou vodíkových vazeb mezi přilehlými částicemi. Nicméně hrubší a drsnější povrchy částic se tak dobře a snadno nepřeuspořádávají jako u mikrokrystalické celulózy, takže lisovatelnost je nižší. Ale na důležitosti zde díky těmto vlastnostem nabývá mechanické zahákování. Samolubrikační vlastnosti jsou podobné jako u mikrokrystalické celulózy.

#### **5.1.2. Substituované celulózy**

Celulóza má na atomech uhlíku 2, 3 a 6 hydroxylové skupiny, které mohou být případně dále esterifikovány nebo eterifikovány. To poskytuje velký prostor pro přípravu různých substitučních derivátů celulózy.

##### **5.1.2.1. Hydroxypropylmetyl celulóza**

Hydroxypropylmetyl celulóza (HPMC, také nazývána hypromelóza) je částečně O-metylovaná a O-(2-hydroxypropylovaná) celulóza. Vyrábí se v několika stupních substituce, často to bývá označeno číslem, např.: HPMC 1828 znamená, že průměrné zastoupení metoxy skupiny je 18% a hydroxypropoxy skupiny 28%, počítáno na sušinu, viz. tab. 12.



Tab. 12. Příklady typů HPMC a zastoupení jednotlivých substituentů<sup>135</sup>.

Typ HPMC	Podle amerického lékopisu	Metoxy skupina	Hydroxypropoxy skupina	Metoxy/hydroxypropoxy poměr
K100M	2208	22,0%	10,8%	2,0%
K15M	2208	22,2%	8,3%	2,7%
K4M	2208	21,7%	8,2%	2,6%
E4M	2910	28,9%	8,2%	3,5%
F4M	2906	29,4%	6,6%	4,5%

Při plastické deformaci se tvoří především vodíkové vazby, může se vyskytovat i mechanical interlocking. Pevnost a rozpadavost tablet ovlivňuje poměr metoxy/hydroxypropoxy skupin. Zvyšování koncentrace hydrofóbních metoxy skupin zabraňuje tvorbě vodíkových vazeb v rámci jedné částice a mezi částicemi (snížení pevnosti) a zároveň omezuje intenzitu hydratace (ovlivnění uvolňování léčivé látky)<sup>136</sup>. Naopak vysoké zastoupení hydroxypropylových skupin usnadní hydrataci a zgelovatění HPMC předtím, než se začne uvolňovat léčivá látka.

Polymery HPMC jsou široce používané pomocné látky pro kontrolu uvolňování léčiva z matrice tablety právě pro schopnost rychle se hydratovat<sup>135</sup>. Dále se HPMC uplatňuje jako pojivo, filmotvorná látka a látka pro výrobu potahovaných tablet.

#### 5.1.2.2. Hydroxypropyl celulóza

Hydroxypropyl celulóza (HPC) je částečně substituovaný poly(2-hydroxypropyl)éter celulózy. HPC se využívá spíše jako pojivo, látka k potahování tablet, látka ke zvyšování viskozity roztoků a emulzifikační činidlo než jako materiál pro přímé lisování. Nejčastěji se používá jako pojivo pro rychle se rozpadající tablety v koncentraci 2-8%<sup>137</sup>, koncentrace 15-35% potom jako látka prodlužující rozpad tablety.

Během lisování prochází HPC rozsáhlou plastickou deformací, která se zvyšuje s menší velikostí částic, tj. lépe jsou lisovatelné částice s nižší molekulovou hmotností<sup>137</sup> (od 50 000 do 1250000, viz tab. 2.3.). V práci Picker-Freyerové<sup>137</sup> se porovnávají pevnosti tablet z HPC a mikrokrystalické celulózy, tablety z HPC měly dosahovaly větších pevností díky její deformabilitě. V téže práci se porovnávalo elastické zotavení, které bylo u HPC mezi 30-40%,

u mikrokrystalické celulózy 15-20% a u laktózy okolo 4%. Tablety s HPC tedy nejvíce „odskakovali“, přesto byly nejpevnější.

Pro přímé lisování lze použít jen nízké koncentrace HPC, které ve směsích s křehkými plnivy snižuje víčkování a oděr a zvyšuje pevnost.

Tab. 13. Přehled několika typů HPC<sup>134</sup>.

Typ HPC	Molekulární hmotnost	Vlhkost %
Klucel EF	80 000	0,59
Klucel LF	95 000	2,21
Klucel JF	140 000	1,44
Klucel GF	370 000	1,67
Klucel MF	850 000	1,52
Klucel HF	1 150 000	4,27

### 5.1.2.3. Hydroxyetyl celulóza (HEC)

HEC je částečně substituovaný poly(2-hydroxyethyl)éter celulózy, jednotlivé druhy se od sebe liší stupněm substituce<sup>134</sup>. Jednotlivé typy jsou pak dodávány v několika molekulových hmotnostech. Nejpoužívanější typ, Natrosol 250 HX, má stupeň substituce 1,5; tj. tři substituované hydroxylové skupiny připadají na dvě jednotky glukózy. Ale molární poměr hydroxyetyl:glukóza je 2,5; tj. pět hydroxyetylových skupin (vždy dvě vázané za sebou) na tři hydroxyskupiny, celkem na dvou jednotkách glukózy<sup>150</sup>.

HEC je neiontový, ve vodě rozpustný polymer, který nachází uplatnění především v oftalmologii. Využívá se pro zvýšení viskozity očních přípravků nebo jako lubrikační činidlo pro suché oči a čočky. Při výrobě pevných lékových forem lze HEC použít jako pojivo, činidlo pro potahování tablet nebo jako polymerní matrix pro kontrolované uvolňování léčiva. O použití HEC jako látky pro přímé lisování nejsou dostupné žádné informace, přítomnost hydroxy skupin a strukturální podobnost s mikrokrystalickou celulózą naznačuje možnost plastické deformace a tvorby vodíkových vazeb.

### 5.1.3. Škroby

Škrob se skládá ze dvou polysacharidů, amylozy a amylopektinu, oba jsou založeny na opakující se jednotce glukózy. Amylóza je lineární polymer a reprezentuje přibližně 27% váhy škrobu, zatímco amylopektin je větvený a zaujímá 73% váhy. Amylóza se podobá celulóze, liší jiným spojením mezi dvěma monomery. Škrob je nerozpustný ve vodě, protože amylóza a amylopektin jsou intermolekulárně spojeny v krystalové mřížce.

Existuje několik druhů škrobů – pšeničný, ječmenový, rýžový, bramborový a kukuřičný. Liší se od sebe sypností a především lisovatelností, nejlépe deformovatelný je kukuřičný a bramborový škrob<sup>15</sup>.

Vlivem tlaku dochází ve škrobu k plastické deformaci, která je ovšem silně závislá na obsahu vlhkosti. Sorpce vody na vlákna škrobu probíhá v několika krocích. Nejprve se voda váže na anhydroglukózovou jednotku v rámci škrobového zrna, stoichiometrický poměr 1:1, tomu odpovídá obsah vlhkosti 11,1%. Mezi stoichiometrií 1:1 a 2:1 se další molekuly vody váží na již navázané molekuly vody, v tomto rozmezí je optimální plasticita. Při poměru voda:glukóza větším než 2:1 nadbytek molekul vody tvoří film, který zabraňuje tvorbě vazeb<sup>15</sup>. Maarschalk *et al.*<sup>139</sup> došli při lisování pregelatinizovaného bramborového škrobu k podobnému závěru, při nižších vlhkostech se tvoří mezi částicemi mnoho vodíkových vazeb, voda zde působí jako plastifikátor, při vyšší vlhkosti vazeb ubývá.

#### 5.1.3.1. Škrob pro přímé lisování Starch 1500

Pregelatinizovaný škrob, který se používá především jako pojivo, se získává chemickým nebo mechanickým procesem, který vede k prasknutí všech nebo části zrn v přítomnosti vody, která jsou následně sušena. Takto připravený a následně částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob, dostupný jako Starch 1500, je určen pro přímé lisování. Starch 1500 se skládá jednak z individuálních škrobových zrn a jednak z agregátů škrobových zrn, které jsou vázány k hydrolyzovanému škrobu. Během zpracování dochází k přerušení části vodíkových vazeb mezi amylozou a amylopektinem, takže produkt obsahuje 5% volné amylozy, 15% volného amylopektinu a 80% nemodifikovaného škrobu. Volný amylopektin umožňuje rozpustnost

ve studené vodě a zodpovídá za pojivové vlastnosti, zatímco amyulóza a nemodifikovaný škrob za rozvolňovací vlastnosti. Vysoká vlhkost poskytuje samolubrikační vlastnosti.

Starch 1500 během lisování prochází extenzivní, ale pomalou plastickou deformací. S porovnáním s jinými plasticky se deformujícími materiály jsou tablety z Starch 1500 slabé. To je právě zapříčiněno příliš pomalou plastickou deformací, během které se nestačí vytvořit adekvátní mezičásticové vazby<sup>140</sup>. Potom po dolisování při elastickém zotavení nedostatečný počet vazeb není schopen zabránit snížení pevnosti tablet.

Škrob tedy sám o sobě nevytvoří ideální tabletu, nicméně jeho použití jako pojivo, rozvolňovadlo a plnivo je při výrobě farmaceutických produktů nezastupitelné.

## 5.2. Monosacharidy

Využití monosacharidů spočívá spíše pro tvorbu žvýkacích tablet, než pro přímé lisování, nicméně je nemůžeme při lisování vynechat.

### 5.2.1. Mannitol

Mannitol se připravuje katalytickou redukcí různých cukrů. Negativní teplo rozpouštění a sladká chuť ho předurčuje pro výrobu pastilek a žvýkacích tablet. Výhodou je nízká hygroskopicitata a výborná odolnost vůči vysokým relativním vlhkostem<sup>133</sup>. Hydratovaná forma mannitolu je nestabilní a snadno přechází na bezvodou. Mannitol pro přímé lisování se získává sprejovým ztuhnutím taveniny. Takový produkt má výtečné tokové a lisovatelné vlastnosti. Mannitol se vyskytuje v  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - a v neidentifikované formě.  $\alpha$ -forma má nejlepší lisovatelnost, zřejmě je to způsobeno tvarem částic<sup>15</sup>. Yoshinari et al<sup>141</sup> popisují bližší pohled na  $\beta$ -formu. Autoři uvádějí, že každý atom kyslíku je zároveň donor i akceptor vodíkové vazby. Molekuly  $\beta$ -mannitolu takto mezi sebou tvoří mezi unikátní sítí vodíkových vazeb<sup>141</sup>. Dá se předpokládat, že podobně je tomu i u  $\alpha$ -mannitolu. Během lisování nedochází k polymorfním změnám.

Lisování začíná tím, že jednotlivé částice po sobě klouzají a přeuspořádávají se. Primární částice se téměř vůbec nefragmentují, probíhá jen plastická deformace<sup>141</sup>. Čím jsou krystaly

menší, tím pevněji jsou k sobě slisovány. Vznikají vodíkové vazby, ale van der Waalsovy síly a mechanické zahákování se také účastní plastické deformace<sup>133</sup>.

Granulovaný mannitol má sníženou hygroskopicitu a ještě lepší lisovatelnost než negranulovaný, během granulace dochází totiž k rekrystalizaci a vytvoření solid bridges<sup>133</sup>.

Běžně dostupný mannitol je směsí  $\alpha$ –,  $\beta$ – a neidentifikované formy. V této práci byl použit Pearlitol od firmy Roquette, což je mannitol s 1% stearanu hořečnatého a 0,5% mátové vůně. Jeho lisovatelnost je výrobcem popisována jako excelentní.

### **5.2.2. Sorbitol**

Sorbitol je izomer manitolu. Je daleko více hygroskopičtější a lépe rozpustný ve vodě, má také negativní teplo rozpouštění, a proto je i jeho použití obdobné. Získává se vysokotlakou katalytickou hydrogenací glukózy za přítomnosti Raneyova niklu. Sorbitol existuje v  $\alpha$ –,  $\beta$ –,  $\gamma$ –,  $\delta$ – a v amorfní formě.  $\gamma$ –forma má nejlepší lisovatelnost, je zároveň nejstabilnější a nejdéle se rozpouští. Lisovatelnost hodně závisí na struktuře částic a tedy i na způsobu výroby.  $\gamma$ –sorbitol se připravuje ochlazením taveniny do které se vloží krystalizační jádra sorbitolu, nebo sprejovým sušením roztoku. Produkt z taveniny je komerčně dostupný jako Neosorb od firmy Roquette a byl použit v této práci. Konkrétně se jedná o Neosorb 20/60 DC, který má dlouhé téměř kulaté částice s hladkým povrchem.

Při nižších tlacích je možno pozorovat přetavené jednotlivé částice. Při vyšších tlacích potom dochází k efektu „spékání“, tabletu potom vidíme přetavenou a lesknoucí se. Má se za to, že primárním podmětem tohoto je plastická deformace<sup>15</sup>.

Během skladování dochází ke zpevňování tablet rozpouštěním a rekrystalizací sorbitolu, čemuž lze zabránit přidavkem škrobu.

## **5.3. Disacharidy**

### **5.3.1. Laktóza**

Laktóza je přírodní disacharid získávaný z kravského mléka, které obsahuje 4,6% laktózy, sušina potom 38%. Chemicky se laktóza skládá z jedné jednotky glukózy a galaktózy.

Asymetrický uhlík, který vznikl cyklizací glukózy, umožňuje existenci dvou izomerních forem -  $\alpha$ - a  $\beta$ -laktóza<sup>142</sup>, obě formy můžou být krystalické nebo amorfni. Krystalická  $\alpha$ -laktóza se vyskytuje jako monohydrát a nebo bezvodá.  $\beta$ -laktóza je jen bezvodá. Čistě amorfni forma není komerčně dostupná, je ale v různém množství součástí u obou forem.

Surová  $\alpha$ -laktóza monohydrát se získává odpařováním a krystalizací z kaseinu nebo syrovátky. Produkt je dále čištěn a překrystalizován. Pokud krystalizace probíhá pod 93,5°C, vzniká  $\alpha$ -laktóza monohydrát, nad 93,5°C bezvodá  $\beta$ -laktóza.  $\alpha$ -laktóza monohydrát může být dále dehydratací převedena na bezvodou formu, nebo může být sprejově sušena nebo granulována. Všechny tyto typy se liší lisovatelností.

### 5.3.1.1. $\alpha$ -laktóza monohydrát

$\alpha$ -laktóza monohydrát obsahuje jeden mol vody na jeden mol laktózy, což vychází na 5% krystalicky vázané vody. Další 0,2% je volně vázaná voda, celkem tedy 5,2% vlhkosti<sup>15</sup>. Molekuly vody jsou vmezeřeny mezi molekuly laktózy a jsou s nimi spojeny vodíkovými vazbami<sup>142</sup>.

Lisovatelnost je s porovnáním ostatních plniv slabá. Při lisování dochází především k fragmentaci<sup>142</sup>, plastická deformace je také popisována<sup>23,24</sup>. Fragmentace je dokonce rozsáhlejší než u aglomerátů sprejově sušené laktózy nebo  $\beta$ -laktózy, přičítá se to ostře hranetým krystalům  $\alpha$ -laktózy monohydrátu. Během lisování se velké částice drtí a menší částičky dostávají mezi větší, zvyšuje se hustota. Pokud se lisuje síťová frakce malých částic, dochází k velkému tření, které brání pohybu částic a materiál se špatně zahušťuje. Částice se dostávají dostatečně blízko k sobě pouze na tzv. dotekových bodech, kde vznikají van der Waalsovy disperzní vazby<sup>15</sup>.

Je nutno dodat, že 100%  $\alpha$ -laktózy monohydrátu v podstatě neexistuje, vždy je zde nějaké procento  $\beta$ -laktózy. V praxi se  $\alpha$ -laktóza monohydrát používá v kombinaci s jinými plnivy, zejména s mikrokystalickou celulórou, protože tato kombinace poskytuje pevné tablety a vynikající rozpadavost.

### 5.3.1.2. Bezvodá $\alpha$ -laktóza

Termální nebo chemickou dehydratací  $\alpha$ -laktóza monohydrátu získáme z jednotlivých krystalů aglomeráty bezvodé  $\alpha$ -laktózy, která má lepší pojivové vlastnosti. Nicméně co se týče pevnosti, krystaly z bezvodé  $\alpha$ -laktózy jsou slabší, fragmentují již při nižších tlacích, a mají menší póry, což vede k pomalejší penetraci vody a horší rozpadavosti. Kvůli tomu byla také samotná  $\alpha$ -laktóza stažena z prodeje.

### 5.3.1.3. Bezvodá $\beta$ -laktóza

$\beta$ -laktóza se skládá z aglomerovaných extrémně jemných krystalů určených pro přímé lisování. Komerční produkty obsahují 80% bezvodé  $\beta$ -laktózy, zbytek je bezvodá  $\alpha$ -laktóza, obsah vlhkosti je menší než 0,5%.

Lisovatelnost je poměrně dobrá, přičítá se struktuře částic, které mají veliký vazebný povrch, ale fragmentace stále převažuje.

### 5.3.1.4. Sprejově sušená laktóza

Sprejovým sušením koncentrované vodné suspenze malých laktózových krystalů získáme sprejově sušenou laktózu. Skládá se z malých sférických částic obsahujících mikrokristaly  $\alpha$ -laktózy monohydrátu, které jsou k sobě přilepeny amorfni laktózou. Takovýto produkt má vylepšené lisovací vlastnosti, za které je zodpovědná právě amorfni laktóza, která vzniká při rychlé dehydrataci suspenze během sušení<sup>15</sup>.

Produkty od různých firem obsahují v průměru 15-20% amorfni laktózy a okolo 80-85%  $\alpha$ -laktózy monohydrátu. Pokud se laktóza suší z čistě etanolové suspenze, vzniká 100% krystalická laktóza, pokud jen z vody, tak vzniká 100% AL. Zajímavé je, že povrch částic roste s větším zastoupením amorfni fáze.

Sprejově sušená laktóza se deformuje také především fragmentací, ale plastická deformace zde hraje velmi důležitou roli v porovnání s ostatními typy laktóz. Amorfni laktóza tvoří jakousi vazebnou vrstvičku okolo povrchu částic.

Busignies *et al.*<sup>143</sup> porovnávali pevnosti tablet z některých typů laktóz a došli k trochu jiným výsledkům. Nejhůře lisovatelná a nejméně pevná byla  $\alpha$ -laktóza monohdrát, pak amorfni laktóza,  $\beta$ - a nejpevnější bezvodá  $\alpha$ -laktóza. Překvapivé je, že amorfni laktóza uváděná jako nejvíce plastická<sup>15</sup>, se umístila až na třetím místě. Sebhatu *et al.*<sup>144</sup> ale zase v práci o sprejově sušené laktóze zdůrazňují význam amorfni laktózy při plastické deformaci. Autoři uvádějí, že lisovatelnost amorfni laktózy závisí na její vlhkosti (0-6,2%), která snižuje tlak nutný k plastické deformaci a také redukuje teplotu skelného přechodu. Vyšší vlhkost usnadňuje u amorfni laktózy přechod ze skelného do gumovitého stavu během lisování, což může vyústit ve fúzi částic a tvorbu solid bridges, nebo ve zvětšení vazebné plochy částic<sup>144</sup>. Sebhatu *et al.*<sup>145</sup> ve své další práci jednoznačně uvádějí amorfni laktózu jako plastičtější než krystalickou laktózu. Plastická deformace u amorfni laktózy nastupuje při nižším tlaku a vznikají tablety o vyšší pevnosti v provnání s krystalickou fází. Amorfni laktóza má hladší a deformovatelnější částice, které pod tlakem umožní vytvoření velkého počtu vazebných míst<sup>145</sup>.

Sprejově sušená laktóza je dnes jednou z nejpoužívanějších pomocných látek při lisování tablet, mezi laktózami vůbec. Používá se nejen jako plnivo a pojivo, ale taky jako látka pro zlepšení sypnosti tabletovin.

#### **5.3.1.5. Aglomerovaná laktóza**

Průměrné pojivové vlastnosti  $\alpha$ -laktózy monohdrátu mohou být vylepšeny jejím převedením na granulovanou formu. Tablettóza, vyráběná ve fluidní sušárně, se téměř úplně skládá z aglomerátů krystalů  $\alpha$ -laktózy monohdrátu, neobsahuje žádnou amorfni laktózu. Lisovatelnost a vazebné vlastnosti je sice lepší než u monohdrátu, ale nedosahují kvalit sprejově sušené laktózy.

#### **5.3.2. Sacharóza**

Sacharóza je neredukující disacharid složený z D-glukózy a D-fruktózy. Hlavní zdroje jsou cukrová řepa a třtina, méně javorový cukr.



Velké krystaly sacharózy mají dobré sypné vlastnosti, lisovatelnost je ale slabší. Velké třecí síly brání efektivní kompakci. Při kompakci dochází k fragmentaci, kterou někteří autoři hodnotí jako extenzivní<sup>146</sup> a jiní jako nízkou<sup>147</sup>. Každopádně fragmenty mají tendenci zůstat mezi většími částicemi namísto toho, aby se posunuly do pórových prostorů<sup>15</sup>. Zhuštění a tvorba tablety je tímto ztížena, vezmeme-li ještě v úvahu, že přiblížení částic je základ pro tvorbu vazeb<sup>129</sup>. Plastická deformace zde také působí a to v nezanedbatelném rozsahu, látka je řazena uprostřed mezi kompletní fragmentací a úplnou plastickou deformací<sup>15</sup>. Lisovatelnost opět závisí na vlhkosti, optimum je 0,4%, vyšší vlhkost vede k tvorbě tvrdých tablet. Typy vazeb jsou podobné jako u laktózy, tedy van der Waalovy<sup>148</sup>, při vysokých tlacích, kdy se porozita bude blížit k nule, mohou vznikat i solid bridges<sup>129</sup>. Pevnost výsledných tablet je velice nízká, i když při skladování především vlivem vlhkosti pevnost roste<sup>146</sup>.

Největší využití sacharózy při výrobě tablet je pro pastilky a žvýkácké tablety. Pro přímé lisování se využívají směsi se škrobem, maltodextrinem nebo invertním cukrem.

## **5.4. Anorganické látky**

Anorganické látky nejsou moc obvyklé materiály pro přímé lisování. Jejich výhodou je cena, která ale nevyváží abrazivní působení na trny lisu a slabou lisovatelnost. Nejpoužívanější jsou vápenaté soli fosforečnanu.

### **5.4.1. Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (DCP)**

Jedná se o nejrozšířenější anorganické plnivo vyráběné z kyseliny fosforečné a hašeného vápna, neznámější pod značkou Emcompress od firmy Mendell.

Během lisování dochází k rozsáhlé fragmentaci již při malých tlacích. Při středních tlacích částičky fragmentují dále a následně podléhají plastické deformaci. Při drcení částiček se zvyšuje celkový povrch a také roste počet mezičásticových kontaktních bodů. To znamená, že lisovací tlak na jednotku povrchu těchto kontaktních bodů klesá, jinými slovy, tlak působí na stále větší plochu a to vede k tvorbě slabých sil, především van der Waalových. Veliká část energie lisování se při drcení částic přemění na povrchovou energii<sup>148</sup>. Není vyloučeno, že vznikají

vazby typu mechanické zahákování, protože se jedná o materiál s drsným povrchem a tablety lisované z pravidelných částic dosahovaly nižších pevností<sup>148</sup>.

Nízká lisovatelnost a pH 7,0-7,4 (inkompatibility s látkami citlivými na vyšší pH) omezuje použití DCP. K výhodám patří nízká cena a výborné tokové vlastnosti. Vysoký obsah vápníku a fosforu předurčuje DCP k využití u minerálních a vitamínových přípravků<sup>149</sup>.

Existuje také bezvodá forma fosforečnanu vápenatého. Doldán et al<sup>150</sup> porovnávali pevnost a lisovatelnost mezi DCP a bezvodou formou. Tablety z DCP byly téměř o třetinu pevnější než u bezvodé formy, také PD nastupovala při nižším tlaku. Bezvodý fosforečnan vápenatý je tedy o něco hůře lisovatelný, ale lze jím nahradit DCP u látek citlivých na vlhkost.

#### **5.4.2. Síran vápenatý dihydrát**

Síran vápenatý je velmi levné plnivo určené pro přímé lisování. Kvůli špatné lisovatelnosti a snižování pevnosti během skladování se používá zřídka.

## 6. Experimentální část

### 6.1. Použité suroviny

*Avicel PH 101* (dále Av. 101), FMC Corporation (š. 61001, Belgie)  
*Avicel PH 102* (dále Av. 102), FMC Corporation (š. 7937C, Belgie)  
*Avicel PH 103* (dále Av. 103), FMC Corporation (š. 8726C, Belgie)  
*Avicel PH 112* (dále Av. 112), FMC Corporation (š. 9827C, Belgie)  
*Avicel PH 200* (dále Av. 200), FMC Corporation (š. U921C, Belgie)  
*Avicel PH 301* (dále Av. 301), FMC Corporation (š. 8926C, Belgie)  
*Ceolus*, Asahi Kasei Chem. Corp., (š. K3B1, Japonsko)  
*Emcompress*, JRS Group (š. 1048, Anglie)  
*Lactose monohydrate 200 SD* (dále Lakt. SD.), Meggle AG (š. L0639A4950, Německo)  
*Lactose powder* (dále Lakt. pow.), Meggle AG (š. L08645A548, Německo)  
*Hydroxypropyl metylcellulose K4* (dále HPMC K4), Dow Chemical (š. UH20012N11, Anglie).  
*Hydroxypropyl metylcellulose K100* (dále HPMC K100), Dow Chemical (š. UG28012N11, Anglie)  
*Hydroxyetyl celulóza Natrosol 250* (dále HEC), Hercules (š. C0251, Anglie)  
*Hydroxypropyl celulóza* (dále HPC), Hercules (š. 66491, Anglie)  
*Pearlitol 200 SD* (dále Mannitol), Roquette (š. E172P, Francie)  
*Sorbitol*, Merck (š. M327857, USA)  
*Sacharóza*, Cukrovary TTD a.s. (š. 070227, Česká republika)  
*Škrob*, maydis amyllum, Roquette (š. 808129, Francie)  
*Tabletose 70*, Meggle AG (š. L0307A4033, Německo)  
*Vitacel 300* (dále Vitacel), J. Rettenmaier (š. 0708050429, Německo)

Všechny materiály odpovídají evropskému lékopisu a byly použity bez jakékoliv úpravy.

### 6.2. Příprava tablet

Tablety o průměru 13 mm a hmotnosti 500 mg +/- 0,001 mg byly lisovány v lisovacím přípravku (Adamus HT, Machine Factory Group, Szczecin, Polsko ) v přístroji pro zkoušení pevnosti materiálů v tahu a tlaku T1-FRO 50 (Zwick GmbH, Ulm, SRN). Tablety byly lisovány při tomto nastavení stroje: Vzdálenost čelistí 117 mm, rychlost cyklu: 2 mm/s, předzatížení 2 N, při těchto lisovacích silách 250 N, 500 N, 1000 N, 2000 N, 3000 N, 4000 N, 5000 N, 7500 N, 10000 N, 12500 N a 15000 N. Pro stanovení Youngova modulu pružnosti a elastická potenciální energie byly lisovány tablety bez prodlevy, pro stanovení testu stress relaxation byly lisovány tablety s prodlevou 180 sekund. Během prodlevy je lisovací trn zastaven v místě,

kde dosáhl maximální síly, a zaznamenává se pokles síly v horním trnu na čase. U každé lisovací síly bylo hodnoceno 6 tablet.

Po dolisování byly u každé tablety změřeny její výška a šířka (Digitální mikrometrický šroub Mitotuyo, Japonsko), dále byla zjištěna síla nutná k rozdrčení tablety a z těchto údajů byla vypočítána radiální pevnost tablety podle rovnice 10.

### 6.3. Výpočet Youngova modulu pružnosti

Pro výpočet Youngova modulu pružnosti jsme použili vzorec:

$$LT \text{ (MPa)} = Y_M \text{ (MPa)} \cdot \Delta l/l_0$$

kde LT je lisovací tlak,  $Y_M$  Youngův modul pružnosti a  $\Delta l/l_0$  deformace vyjádřená jako podíl změny délky tělesa ku původní výšce. Člen  $\Delta l$  je rozdíl výšek tablety 5s po dolisování a výšky při maximálním tlaku,  $l_0$  je výška tablety při maximálním tlaku. V grafickém znázornění závislosti LT na  $\Delta l/l_0$  je směrnice vzniklé přímky hledaný Youngův modul pružnosti.

### 6.4. Výpočet elastické potencionální energie

Elastická potenciální energie, která způsobuje nárůst výšky tablety po dolisování, se spočítá podle následujícího vzorce odvozením od vztahu pro výpočet Youngova modulu pružnosti:

$$Y_M = \frac{LT}{\Delta L/L_0} = \frac{F/A_0}{\Delta L/L_0} \text{ (Pa)} \quad F = \frac{Y_M \cdot A_0 \cdot \Delta L}{L_0} \text{ (N)}$$

$$E = \int F dL = \frac{Y_M \cdot A_0 \cdot \Delta L^2}{2L_0} = \frac{\left(\frac{LT}{\Delta L/L_0}\right) \cdot A_0 \cdot \Delta L^2}{2L_0} \text{ (J)}$$

kde  $Y_M$  je Youngův modul pružnosti (Pa),  $A_0$  plocha tablety ( $m^2$ ), F lisovací síla (N),  $l_0$  výška tablety při maximálním lisovacím tlaku (m),  $\Delta l$  nárůst výšky tablety 5 sekund po dolisování (m) a LT lisovací tlak (MPa). Z rozdílů elastické potencionální energie tablet lisovaných bez

prodlevy a s prodlevou se získala diferenční elastické potencionální energie  $dE$  (J) spotřebovaná ději právě během prodlevy. Celková diferenční elastické potencionální energie  $E_{DET}$  (J) je potom rovna ploše pod křivkou vztahu  $dE/LT$  na  $LT$ .

## 6.5. Výpočet parametrů testu stress relaxation

Pro výpočet parametrů poklesu sil v tabletě při 180 s prodlevě byla použita trojexponenciální rovnice (31):

$$LT(t) = A_1 e^{-t/T_1} + A_2 e^{-t/T_2} + A_3 e^{-t/T_3}$$

Parametry výše uvedené rovnice byly vypočítány v programu OriginPro 7.5 pomocí funkce ExpDec3. Parametr  $LT$  (MPa) je lisovací tlak v daném okamžiku v čase  $t$  (s),  $A_{1-3}$  (MPa) je množství tlaku, který poklesl při daném ději,  $T_{1-3}$  je relaxační konstanta, která udává rychlost a strmost děje. Zbytková plasticita  $P_{Ri}$  (MPas) se vypočítala z následujícího vzorce<sup>107</sup>:

$$P_{Ri} = A_i * t_i$$

a to pro každý lisovací tlak. Celková plasticita  $P_{Ti}$  (MPas) je potom rovna ploše pod křivkou grafu závislosti  $P_{Ti}/LT$  na  $LT$ .

## 6.6. Statistická analýza

Ke statistické analýze výsledků ze stanovení testu stress relaxation a  $E_{DET}$  byla použita analýza ANOVA za použití programu Origin verze 7,5. Výsledky byly označeny jako významné pokud platilo  $P < 0,05$ , tj. na hladině významnosti 5%.

## **7. Tabulky**

## 7.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

$A_1, A_2, A_3$	modul elasticity (MPa)
dE	diferenční elastické potencionální energie, rozdíl energií E bp a E sp
$E_{DET}$	celková diferenční elastické potencionální energie (J)
E bp	elastická potencionální energie odskoku změřená lisováním bez prodlevy testu stress relaxation (J)
E sp	elastická potencionální energie odskoku změřená lisováním s prodlevou testu stress relaxation (J)
LT	lisovací tlak (MPa)
$LT_{min}$	tlak, který zůstal v tabletě na konci prodlevy (MPa)
$P_{R1}, P_{R2}, P_{R3}$	zbytková plasticita (MPas)
$P_{T1}, P_{T2}, P_{T3}$	celková zbytková plasticita (MPas)
RP bp	radiální pevnost tablety změřená lisováním bez prodlevy testu stress relaxation (MPa)
RP sp	radiální pevnost tablety změřená lisováním s prodlevou testu stress relaxation (MPa)
s	směrodatná odchylka
$t_1, t_2, t_3$	relaxační konstanta (s)
$Y_M$	Youngův modul pružnosti (MPa)
X	průměrná hodnota
% odsk. bp	procentuální navýšení výšky tablety po dolisování oproti výšce při maximálním tlaku bez prodlevy testu stress relaxation
% odsk. sp	procentuální navýšení výšky tablety po dolisování oproti výšce při maximálním tlaku s prodlevou testu stress relaxation

Tabulky 82-101 obsahují prázdná políčka, kde nebylo možné změřit radiální pevnost tablety z důvodu příliš nízké (menší než 0,1 MPa) nebo příliš vysoké pevnosti (větší než 8,0 MPa).

Tab. 14. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

$A_1$ (MPa)	Av. 101		Av. 102		Av. 103		Av. 112	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,4399	0,0187	0,4084	0,0613	0,4481	0,0085	0,3577	0,0263
3,7670	0,8839	0,0154	0,7235	0,0695	0,8672	0,0112	0,8269	0,0855
7,5340	1,7089	0,0145	1,6228	0,1480	1,6423	0,1046	1,5385	0,2256
15,0680	3,1552	0,0412	3,3386	0,0517	2,6248	0,2643	2,8862	0,2012
22,6019	4,4898	0,0650	4,4759	0,0725	4,3277	0,4550	4,6457	0,4053
30,1359	5,4789	0,1539	5,4939	0,0617	5,2962	0,6248	5,1699	0,4595
37,6699	5,9720	0,8130	6,3162	0,0717	5,7079	0,5495	5,9505	0,5161
56,5048	7,6085	0,1435	7,3882	0,1027	6,8768	0,5302	7,0715	0,8930
75,3398	7,9883	0,2344	7,6765	0,0484	7,8109	0,8215	7,3158	0,4393
94,1747	8,2430	0,1730	7,5386	0,1450	7,5165	0,7691	7,6479	0,1113
113,0097	7,8707	0,1302	7,1779	0,5621	7,0454	0,6432	7,0908	0,2851

Tab. 15. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

$A_1$ (MPa)	Av. 200		Av. 301		Vitacel		Ceolus		Škrob	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,3937	0,0514	0,4297	0,0098	0,3926	0,0540	0,3634	0,0475	0,4223	0,0420
3,7670	0,8539	0,1341	0,8520	0,0153	0,8683	0,0173	0,7666	0,0790	0,7801	0,0834
7,5340	1,6658	0,2411	1,6135	0,0261	1,6279	0,0221	1,5145	0,2713	1,6045	0,0461
15,0680	3,0287	0,4943	3,0448	0,0479	3,0616	0,0283	3,1473	0,3064	3,1255	0,0699
22,6019	4,2506	0,4369	4,2094	0,6441	4,2333	0,0563	4,1158	0,3331	4,6794	0,1000
30,1359	5,8241	0,0648	4,9600	0,4115	5,2793	0,0857	5,4548	0,5729	6,2707	0,1298
37,6699	6,5154	0,0795	5,8244	0,3719	6,2337	0,0237	5,6856	0,6191	7,7163	0,1382
56,5048	7,5973	0,0977	7,4211	0,4442	7,5710	0,0945	6,4808	0,8623	10,1708	0,1670
75,3398	7,9790	0,1300	7,8983	0,6798	9,0101	0,8787	7,0704	0,7995	10,9828	0,2993
94,1747	7,8997	0,0995	7,3529	0,5514	8,2689	0,3949	6,7188	0,7337	9,7320	0,8808
113,0097	7,5481	0,1581	7,2930	0,6285	8,9333	0,6664	6,8874	0,6772	8,8408	0,4523



Tab. 16. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

$A_1$ (MPa)	HPC		HEC		HPMC K4		HPMC K100	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,8143	0,0069	0,6810	0,0226	0,4050	0,0361	0,4232	0,0120
3,7670	1,7137	0,0407	1,3965	0,0272	0,8632	0,0888	0,8614	0,0833
7,5340	3,2796	0,7158	2,8200	0,0880	1,7247	0,1029	1,7105	0,1003
15,0680	7,1553	0,1099	5,6966	0,4203	3,5785	0,2475	3,4585	0,1044
22,6019	9,4790	0,2657	7,4589	0,4531	5,2114	0,0868	4,9493	0,0822
30,1359	10,0626	0,3367	10,2796	1,0456	6,6011	0,1744	6,2942	0,0749
37,6699	9,7238	1,2931	11,0037	0,9986	7,9759	0,1027	7,3389	0,1348
56,5048	3,7159	0,3586	9,3511	1,0743	9,0102	0,1995	8,8694	0,0850
75,3398	2,5671	0,2470	6,3108	0,7704	9,5060	0,1034	8,8886	0,5610
94,1747	2,1465	0,0560	4,4695	0,5438	8,8020	0,1944	8,4915	0,4538
113,0097	2,3083	0,0549	3,5959	0,4679	7,6368	0,1905	8,3615	0,6108

Tab. 17. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.

$A_1$ (MPa)	Lakt. SD		Lakt. pow.		Tablettose	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,3885	0,0703	0,2889	0,0306	0,3958	0,0562
3,7670	0,6918	0,0726	0,5214	0,0349	0,7235	0,1341
7,5340	1,1152	0,1797	0,8758	0,1046	1,1180	0,1973
15,0680	1,8236	0,2468	1,4825	0,1939	1,6873	0,1776
22,6019	2,5031	0,0702	2,3364	0,6960	1,9925	0,1432
30,1359	2,6861	0,0790	2,2116	0,2625	2,3524	0,2533
37,6699	2,7910	0,0848	2,3997	0,3446	2,6323	0,1564
56,5048	3,5623	0,2770	2,7786	0,3326	2,9069	0,0712
75,3398	4,2587	0,6023	3,5750	0,2393	3,2299	0,2897
94,1747	4,3602	0,3429	3,8264	0,2182	3,8754	0,2317
113,0097	4,8392	0,2334	4,0347	0,2561	4,0625	0,2196

Tab. 18. Hodnoty parametru  $A_1$  (MPa) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.

$A_1$ (MPa)	Sorbitol		Mannitol		Sacharóza		Emcompress	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,9811	0,1464	0,4746	0,0640	0,6384	0,0461	0,2241	0,0083
3,7670	1,8629	0,2530	1,0412	0,1428	0,9832	0,1204	0,3601	0,0036
7,5340	3,4488	0,3679	2,0190	0,2012	1,4769	0,1631	0,6986	0,0112
15,0680	7,5377	1,0300	3,4651	0,1688	2,2849	0,2167	1,1740	0,0218
22,6019	10,3837	1,1991	4,7777	0,1340	3,0827	0,2489	1,6225	0,0320
30,1359	12,1134	0,8828	5,8188	0,2335	3,1979	0,6502	1,9055	0,0403
37,6699	14,8907	1,3554	6,9519	0,2827	3,8052	0,7011	1,9708	0,0352
56,5048	19,2259	1,3657	8,7265	0,1757	3,9220	0,3373	2,5496	0,0436
75,3398	23,0076	2,2200	9,6533	0,6427	4,7707	0,1648	2,8629	0,1088
94,1747	22,6948	1,6463	10,4678	0,6581	4,5738	0,2986	3,2909	0,1153
113,0097	21,7690	2,3306	11,1841	0,8962	4,5276	0,2948	3,1052	0,0646

Tab. 19. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

$A_2$ (MPa)	Av. 101		Av. 102		Av. 103		Av. 112	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1946	0,0056	0,2033	0,0309	0,1974	0,0052	0,1814	0,0073
3,7670	0,3827	0,0085	0,3683	0,0140	0,3907	0,0057	0,3609	0,0118
7,5340	0,7701	0,0074	0,7270	0,0167	0,7725	0,0175	0,7367	0,0272
15,0680	1,5292	0,0085	1,5414	0,0526	1,4672	0,0651	1,4562	0,0258
22,6019	2,1904	0,0090	2,1975	0,0311	2,1304	0,0397	2,0566	0,0190
30,1359	2,7619	0,0258	2,7249	0,0566	2,5734	0,0726	2,5823	0,0694
37,6699	3,1039	0,0249	3,1803	0,0385	3,0742	0,0739	2,9664	0,0536
56,5048	4,0208	0,1088	3,8332	0,0329	3,6270	0,0530	3,5890	0,1508
75,3398	4,2945	0,1141	4,1269	0,0410	3,9351	0,0409	3,7969	0,1185
94,1747	4,5161	0,0677	4,1264	0,0988	3,9726	0,0473	3,9952	0,0978
113,0097	4,3535	0,0707	3,9531	0,0839	3,9272	0,0903	3,8619	0,1881

Tab. 20. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

$A_2$ (MPa)	Av. 200		Av. 301		Vitacel		Ceolus		Škrob	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1883	0,0042	0,1835	0,0035	0,2243	0,0056	0,1793	0,0109	0,2205	0,0160
3,7670	0,3861	0,0099	0,3873	0,0158	0,4626	0,0057	0,3554	0,0155	0,4187	0,0133
7,5340	0,7697	0,0371	0,7697	0,0101	0,9403	0,0079	0,7558	0,0211	0,9376	0,0296
15,0680	1,4811	0,0519	1,4889	0,0192	1,8322	0,0225	1,4524	0,0149	1,6972	0,0313
22,6019	2,1527	0,0488	2,0629	0,0445	2,5542	0,0112	2,1254	0,0434	2,3951	0,0670
30,1359	2,8042	0,0095	2,5653	0,0428	3,1506	0,0351	2,6408	0,0414	3,1840	0,0333
37,6699	3,2472	0,0347	2,9858	0,0483	3,6771	0,0343	3,0437	0,0241	3,8659	0,0228
56,5048	3,9451	0,0351	3,5432	0,0822	4,4611	0,0200	3,6866	0,0737	4,9890	0,0373
75,3398	4,1869	0,1016	3,8548	0,1144	4,7272	0,0952	3,9373	0,1032	5,4445	0,0587
94,1747	4,1986	0,0353	3,7684	0,0797	4,7844	0,0351	3,8960	0,1142	5,1869	0,0729
113,0097	4,0954	0,0712	3,6540	0,0910	4,8454	0,1184	3,8044	0,0797	4,6443	0,1986

Tab. 21. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

$A_2$ (MPa)	HPC		HEC		HPMC K4		HPMC K100	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,4072	0,0132	0,3984	0,0086	0,2339	0,0075	0,2428	0,0029
3,7670	0,8644	0,0039	0,7671	0,0067	0,5054	0,0255	0,5042	0,0150
7,5340	1,6747	0,0242	1,0456	0,0461	1,0529	0,0422	1,0545	0,0156
15,0680	3,4054	0,0325	2,9160	0,0628	2,1678	0,0956	2,0357	0,0350
22,6019	5,0656	0,0314	4,1397	0,0301	3,0360	0,0349	2,9405	0,0156
30,1359	5,7165	0,1115	5,3316	0,0202	3,8956	0,0853	3,7721	0,0334
37,6699	5,7118	0,8298	6,1152	0,0428	4,7255	0,0491	4,4559	0,0224
56,5048	2,7724	0,1857	5,7402	0,2096	5,5346	0,1523	5,4980	0,0473
75,3398	2,7206	0,1437	4,2719	0,3770	6,0523	0,0945	5,6298	0,0372
94,1747	2,9518	0,0251	3,4411	0,2176	5,7282	0,1354	5,5463	0,0585
113,0097	3,2532	0,0611	3,1369	0,2344	5,1546	0,0699	5,3406	0,1885

Tab. 22. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

$A_2$ (MPa)	Lakt. SD		Lakt. pow.		Tablettose	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1124	0,0099	0,1422	0,0154	0,1215	0,0135
3,7670	0,2269	0,0097	0,2777	0,0245	0,2268	0,0164
7,5340	0,4923	0,0517	0,4786	0,0236	0,4701	0,0366
15,0680	0,9235	0,0815	0,7623	0,0229	0,8376	0,0437
22,6019	1,4035	0,1188	1,2667	0,3331	1,0854	0,0266
30,1359	1,5624	0,0745	1,4307	0,1004	1,3263	0,0982
37,6699	1,6480	0,0808	1,3995	0,1248	1,5145	0,1076
56,5048	2,1718	0,2805	1,7743	0,1664	1,7040	0,0390
75,3398	2,5591	0,3820	2,2637	0,1574	1,9342	0,7234
94,1747	2,6466	0,2733	2,5143	0,1444	2,3466	0,1529
113,0097	3,0405	0,1577	2,5613	0,2415	2,4330	0,1901

Tab. 23. Hodnoty parametru  $A_2$  (MPa) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.

$A_2$ (MPa)	Sorbitol		Mannitol		Sacharóza		Emcompress	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,3144	0,0187	0,2565	0,0206	0,3373	0,0340	0,1443	0,0192
3,7670	0,9563	0,2201	0,4931	0,0237	0,6203	0,0347	0,2588	0,0276
7,5340	1,8074	0,1081	0,9654	0,0243	1,0810	0,0312	0,5192	0,0791
15,0680	4,0826	0,3022	2,0596	0,0987	1,6623	0,0555	0,9120	0,1083
22,6019	5,8833	0,4749	2,9063	0,0687	2,0367	0,0471	1,2985	0,1271
30,1359	7,0141	0,2981	3,6201	0,1618	2,3918	0,3834	1,5110	0,2854
37,6699	7,8286	0,3065	4,5379	0,1379	2,5542	0,2436	1,6721	0,0749
56,5048	10,0887	0,3370	5,7940	0,1316	2,7215	0,0678	2,0177	0,1766
75,3398	10,9795	0,1726	5,9319	0,4880	2,7781	0,0779	2,2505	0,2658
94,1747	10,5158	0,2649	6,6068	0,1470	2,7539	0,0667	2,4953	0,1341
113,0097	7,8941	2,9046	6,3337	0,0419	2,7203	0,0747	2,6284	0,2136

Tab. 24. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

$A_3$ (MPa)	Av. 101		Av. 102		Av. 103		Av. 112	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1307	0,0086	0,1755	0,0139	0,1555	0,0105	0,1411	0,0114
3,7670	0,3109	0,0099	0,2958	0,0074	0,2887	0,0182	0,2677	0,0152
7,5340	0,5621	0,0340	0,5446	0,0329	0,5643	0,0092	0,5350	0,0221
15,0680	1,1244	0,0313	1,1540	0,0655	1,0876	0,0243	1,0806	0,0572
22,6019	1,6296	0,0091	1,6954	0,0709	1,6500	0,0306	1,5834	0,0208
30,1359	2,1411	0,0366	2,1341	0,1004	2,0145	0,0539	2,0200	0,0500
37,6699	2,5329	0,0302	2,5831	0,0307	2,5014	0,0354	2,4036	0,0272
56,5048	3,3697	0,1019	3,3865	0,0438	3,2672	0,0442	3,2882	0,1540
75,3398	4,0155	0,0948	3,9661	0,0548	3,8757	0,0304	3,7432	0,1090
94,1747	4,6156	0,0754	4,2220	0,1080	4,2094	0,0708	4,0049	0,1277
113,0097	4,8132	0,1027	4,4366	0,0492	4,4042	0,1066	4,0879	0,4526

Tab. 25. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

$A_3$ (MPa)	Av. 200		Av. 301		Vitacel		Ceolus		Škrob	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1492	0,0122	0,1485	0,0047	0,2001	0,0088	0,1584	0,0226	0,2527	0,0251
3,7670	0,2957	0,0102	0,2766	0,0351	0,3673	0,0124	0,2765	0,0043	0,4268	0,0237
7,5340	0,5794	0,0413	0,5204	0,0121	0,7954	0,0136	0,5579	0,0169	0,6679	0,1013
15,0680	1,1195	0,0320	1,0994	0,0325	1,5984	0,0355	1,0792	0,0080	1,3191	0,0773
22,6019	1,6243	0,0329	1,6222	0,0408	2,2258	0,0142	1,6107	0,0273	1,9061	0,0951
30,1359	2,0334	0,0870	2,0564	0,0407	2,8838	0,0358	2,0715	0,0283	2,5550	0,0656
37,6699	2,5443	0,0511	2,5180	0,0525	3,4274	0,0582	2,4781	0,0182	3,0216	0,0694
56,5048	3,4051	0,0346	3,3175	0,0820	4,4542	0,0617	3,3098	0,0547	4,0344	0,0777
75,3398	4,0235	0,1632	3,9288	0,1274	5,1040	0,0808	3,8812	0,1119	4,5737	0,0419
94,1747	4,3320	0,0725	4,1028	0,0847	5,3533	0,0274	4,1385	0,1294	4,6083	0,1460
113,0097	4,4174	0,1015	4,2386	0,1268	5,4783	0,1284	4,2832	0,0881	3,9742	0,2324

Tab. 26. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

$A_3$ (MPas)	HPC		HEC		HPMC K4		HPMC K100	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,2261	0,0331	0,2803	0,0097	0,2417	0,0150	0,1955	0,0082
3,7670	0,5278	0,0085	0,5721	0,0172	0,4861	0,0228	0,4111	0,0077
7,5340	1,0630	0,0158	1,5282	0,0399	0,9567	0,0503	0,8703	0,0177
15,0680	2,0752	0,0083	1,9718	0,0111	1,8424	0,0775	1,5682	0,0593
22,6019	3,3128	0,0735	2,8699	0,0448	2,3024	0,0369	2,3223	0,0354
30,1359	3,9330	0,1045	3,8170	0,0341	3,0471	0,0749	2,9970	0,0252
37,6699	3,5986	0,7065	4,5440	0,0381	3,7865	0,0555	3,5652	0,0139
56,5048	1,6272	0,2093	4,2280	0,2326	4,5753	0,1158	4,4709	0,1029
75,3398	1,5826	0,0731	2,5771	0,3393	5,1377	0,1049	4,6463	0,0573
94,1747	1,6774	0,0362	1,7288	0,1699	4,7991	0,1157	4,5480	0,0450
113,0097	1,8630	0,0508	1,5063	0,2203	4,0950	0,0577	4,2852	0,1905

Tab. 27. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

$A_3$ (MPa)	Lakt. SD		Lakt. pow.		Tablettose	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1244	0,0561	0,1111	0,0394	0,1464	0,0394
3,7670	0,1946	0,0126	0,2059	0,0357	0,2042	0,0193
7,5340	0,3818	0,1299	0,3510	0,0192	0,3921	0,0357
15,0680	0,7053	0,1231	0,6413	0,0412	0,6886	0,0613
22,6019	1,0490	0,2767	1,0905	0,1936	0,8873	0,0427
30,1359	1,2571	0,0953	1,3288	0,1019	1,1165	0,1415
37,6699	1,4098	0,0935	1,3177	0,1119	1,2806	0,0800
56,5048	2,0011	0,2971	1,7436	0,1954	1,6367	0,5753
75,3398	2,5450	0,4289	2,2445	0,6857	1,9648	0,7348
94,1747	2,6977	0,2196	2,5807	0,1368	2,4289	0,1348
113,0097	3,3221	0,4552	2,6572	0,2770	2,5647	0,2685

Tab. 28. Hodnoty parametru  $A_3$  (MPa) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.

$A_3$ (MPa)	Sorbitol		Mannitol		Sacharóza		Emcompress	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,3241	0,0497	0,2486	0,0110	0,2733	0,0358	0,2090	0,0305
3,7670	0,5776	0,0478	0,4577	0,0171	0,4810	0,0440	0,3878	0,0166
7,5340	1,4055	0,1911	0,9069	0,0122	1,1757	0,0506	0,7687	0,0421
15,0680	2,2746	0,2406	2,1398	0,2994	2,4156	0,4803	1,3566	0,0401
22,6019	3,9678	0,2547	3,2695	0,3963	2,6426	0,1050	1,9671	0,0341
30,1359	5,8203	0,1596	3,8882	0,0919	3,2604	0,7960	2,3450	0,0239
37,6699	7,6340	0,1612	4,8911	0,2704	3,2878	0,3636	2,6437	0,0400
56,5048	12,3447	0,2218	6,6626	0,0671	3,4314	0,2485	3,2405	0,0726
75,3398	15,7518	0,2121	7,5810	0,2846	3,2388	0,1352	3,6601	0,0989
94,1747	15,3423	0,2759	8,3287	0,1298	3,3456	0,2210	4,0255	0,0963
113,0097	11,2832	0,4358	9,0095	0,6150	3,0613	0,1200	4,3153	0,1156

Tab. 29. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

$t_1$ (s)	Av. 101		Av. 102		Av. 103		Av. 112	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1481	0,0090	0,2040	0,0263	0,1687	0,0070	0,1981	0,0152
3,7670	0,1592	0,0029	0,1733	0,0188	0,1577	0,0034	0,2010	0,0202
7,5340	0,1634	0,0027	0,2009	0,0140	0,1747	0,0146	0,1930	0,0169
15,0680	0,1656	0,0024	0,1680	0,0046	0,1854	0,0184	0,1989	0,0117
22,6019	0,1769	0,0023	0,1739	0,0032	0,2200	0,0111	0,2214	0,0062
30,1359	0,1842	0,0008	0,1833	0,0041	0,2147	0,0160	0,2134	0,0158
37,6699	0,2248	0,0159	0,1918	0,0011	0,2168	0,0184	0,2232	0,0160
56,5048	0,2105	0,0036	0,2113	0,0031	0,2352	0,0114	0,2415	0,0172
75,3398	0,2339	0,0036	0,2333	0,0051	0,2676	0,0051	0,2612	0,0055
94,1747	0,2559	0,0033	0,2523	0,0033	0,2772	0,0101	0,2371	0,0043
113,0097	0,2701	0,0046	0,3085	0,0195	0,2944	0,0072	0,2610	0,0055

Tab. 30. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

$t_1$ (s)	Av. 200		Av. 301		Vitacel		Ceolus		Škrob	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,2016	0,0184	0,1544	0,0093	0,2295	0,0229	0,2003	0,0336	0,2751	0,0156
3,7670	0,1898	0,0244	0,1469	0,0068	0,1762	0,0048	0,1941	0,0237	0,2359	0,0123
7,5340	0,1919	0,0250	0,1569	0,0020	0,1952	0,0040	0,1834	0,0260	0,1952	0,0077
15,0680	0,1921	0,0193	0,1681	0,0035	0,2078	0,0057	0,2168	0,0094	0,1910	0,0042
22,6019	0,2090	0,0152	0,2013	0,0197	0,2283	0,0311	0,2172	0,0138	0,1953	0,0043
30,1359	0,1794	0,0024	0,2125	0,0163	0,2296	0,0019	0,2203	0,0193	0,2017	0,0035
37,6699	0,1888	0,0019	0,2278	0,0107	0,2387	0,0015	0,2210	0,0168	0,2059	0,0021
56,5048	0,2103	0,0015	0,2531	0,0046	0,2586	0,0035	0,2459	0,0094	0,2212	0,0014
75,3398	0,2326	0,0051	0,2658	0,0091	0,3068	0,0058	0,2639	0,0111	0,2363	0,0034
94,1747	0,2489	0,0040	0,2756	0,0118	0,3109	0,0089	0,2816	0,0099	0,2917	0,0083
113,0097	0,2632	0,0010	0,2977	0,0085	0,3310	0,0098	0,3098	0,0082	0,3128	0,0070

Tab. 31. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

$t_1$ (s)	HPC		HEC		HPMC K4		HPMC K100	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1836	0,0065	0,2024	0,0057	0,2767	0,0205	0,1998	0,0091
3,7670	0,1841	0,0029	0,1964	0,0017	0,2474	0,0216	0,2171	0,0222
7,5340	0,1799	0,0038	0,1983	0,0022	0,2396	0,0155	0,2341	0,0125
15,0680	0,1977	0,0027	0,2220	0,0182	0,2506	0,0181	0,2110	0,0070
22,6019	0,2318	0,0094	0,2474	0,0097	0,2219	0,0026	0,2276	0,0025
30,1359	0,2669	0,0050	0,2756	0,0095	0,2386	0,0019	0,2440	0,0033
37,6699	0,2811	0,0094	0,2974	0,0101	0,2546	0,0012	0,2587	0,0030
56,5048	0,3037	0,0097	0,3318	0,0093	0,2823	0,0045	0,2889	0,0047
75,3398	0,4303	0,0355	0,3266	0,0093	0,3151	0,0054	0,3347	0,0116
94,1747	0,5661	0,0104	0,3303	0,0087	0,3283	0,0047	0,3526	0,0132
113,0097	0,5867	0,0057	0,3656	0,0055	0,3395	0,0027	0,3666	0,0044



Tab. 32. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

$t_1$ (s)	Lakt. SD		Lakt. pow.		Tablettose	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1709	0,0260	0,1572	0,0670	0,1552	0,0188
3,7670	0,1706	0,0166	0,1748	0,0070	0,1685	0,0287
7,5340	0,1771	0,0191	0,1927	0,0112	0,1795	0,0181
15,0680	0,2047	0,0209	0,2297	0,0177	0,2083	0,0084
22,6019	0,1849	0,0190	0,2778	0,0367	0,2323	0,0149
30,1359	0,1964	0,0079	0,2747	0,0112	0,2440	0,0149
37,6699	0,2096	0,0135	0,2777	0,0077	0,2208	0,0034
56,5048	0,2417	0,0167	0,3021	0,0130	0,2523	0,0204
75,3398	0,2619	0,0060	0,2848	0,0245	0,2883	0,0357
94,1747	0,2824	0,0150	0,3218	0,0263	0,2889	0,0033
113,0097	0,3133	0,0176	0,3167	0,0099	0,2953	0,0103

Tab. 33. Hodnoty parametru  $t_1$  (s) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.

$t_1$ (s)	Sorbitol		Mannitol		Sacharóza		Emcompress	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1860	0,0114	0,1890	0,0281	0,2546	0,0042	0,2294	0,0369
3,7670	0,1688	0,0207	0,1882	0,0209	0,2287	0,0190	0,2589	0,0064
7,5340	0,1810	0,0269	0,2097	0,0171	0,2434	0,0186	0,2767	0,0223
15,0680	0,2080	0,0185	0,1997	0,0153	0,2872	0,0112	0,3244	0,0190
22,6019	0,2390	0,0179	0,2225	0,0131	0,2935	0,0099	0,3566	0,0130
30,1359	0,2411	0,0169	0,2448	0,0049	0,3259	0,0377	0,3904	0,0128
37,6699	0,2537	0,0143	0,2696	0,0119	0,3397	0,0223	0,4112	0,0071
56,5048	0,3039	0,0105	0,3086	0,0046	0,3340	0,0104	0,4463	0,0107
75,3398	0,3355	0,0137	0,3469	0,0067	0,3473	0,0113	0,4616	0,0213
94,1747	0,3262	0,0209	0,3715	0,0205	0,3471	0,0070	0,4730	0,0159
113,0097	0,3174	0,0112	0,3852	0,0164	0,3441	0,0166	0,4612	0,0563

Tab. 34. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

$t_2$ (s)	Av. 101		Av. 102		Av. 103		Av. 112	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	3,0436	0,2598	3,9507	0,4999	3,9444	0,4596	3,8812	0,4572
3,7670	3,1869	0,0862	3,4081	0,3683	3,3061	0,1018	3,5965	0,2975
7,5340	3,0371	0,0505	3,5047	0,2392	3,2237	0,1473	3,3715	0,2074
15,0680	2,8912	0,0555	2,9379	0,0820	3,0568	0,1580	3,2445	0,1292
22,6019	2,9394	0,0324	2,9009	0,0740	3,2731	0,1579	3,3757	0,0611
30,1359	2,9304	0,0237	2,9417	0,0858	3,2350	0,1458	3,1776	0,1515
37,6699	3,2198	0,1435	2,9673	0,0233	3,1996	0,1564	3,2134	0,1462
56,5048	2,9915	0,0424	3,0485	0,0570	3,2601	0,0988	3,3398	0,1327
75,3398	3,1632	0,0345	3,2015	0,0327	3,4651	0,0661	3,4048	0,0681
94,1747	3,3609	0,0407	3,3116	0,0403	3,5313	0,0782	3,1638	0,0393
113,0097	3,5093	0,0733	3,7828	0,1436	3,6766	0,0599	3,4138	0,0357

Tab. 35. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

$t_2$ (s)	Av. 200		Av. 301		Vitacel		Ceolus		Škrob	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	3,9485	0,2290	3,1584	0,2751	4,5909	0,4565	4,1659	0,4994	5,3497	0,5178
3,7670	3,5089	0,2591	2,8420	0,2224	3,6495	0,1191	3,7016	0,3459	4,3806	0,1094
7,5340	3,4175	0,3375	2,8510	0,0403	3,6815	0,1037	3,2659	0,3278	3,3684	0,2103
15,0680	3,1922	0,2304	2,9237	0,0806	3,5985	0,0688	3,3988	0,1263	3,1395	0,1447
22,6019	3,1686	0,1530	3,2393	0,1913	3,4670	0,0403	3,2635	0,1036	3,1233	0,0944
30,1359	2,7911	0,0558	3,2177	0,1294	3,6062	0,0392	3,2673	0,1796	3,1685	0,0582
37,6699	2,8859	0,0375	3,3181	0,1023	3,5874	0,0445	3,2474	0,1498	3,0736	0,0397
56,5048	2,9888	0,0254	3,4446	0,0697	3,5713	0,0786	3,3811	0,0885	3,0280	0,0630
75,3398	3,1724	0,0922	3,5551	0,0986	3,8832	0,0706	3,4977	0,0754	3,0547	0,0865
94,1747	3,2882	0,0520	3,5805	0,0998	3,7996	0,0690	3,6296	0,0799	3,4528	0,0596
113,0097	3,3689	0,0315	3,8025	0,1018	3,9170	0,0977	3,8208	0,0675	3,5764	0,0589

Tab. 36. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

$t_2$ (s)	HPC		HEC		HPMC K4		HPMC K100	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	2,8820	0,1995	3,6138	0,1152	5,1529	0,2839	4,1337	0,2606
3,7670	2,9027	0,0599	3,4857	0,0358	4,5252	0,3012	3,9405	0,2175
7,5340	2,5989	0,0759	3,1375	0,0316	3,9664	0,1490	3,8974	0,1504
15,0680	2,8069	0,0301	3,2082	0,1685	3,8393	0,1584	3,4567	0,1028
22,6019	3,1174	0,1135	3,3449	0,0705	3,4274	0,0284	3,5629	0,0351
30,1359	3,4600	0,0508	3,5247	0,0799	3,5673	0,0360	3,6831	0,0462
37,6699	3,5571	0,1198	3,6858	0,0873	3,6508	0,0213	3,7409	0,0441
56,5048	5,1988	0,1936	3,9230	0,0705	3,7849	0,0380	3,8798	0,0487
75,3398	6,5837	0,3074	3,9680	0,0634	3,9978	0,0475	4,1365	0,0572
94,1747	7,2977	0,0831	4,2048	0,0792	4,0775	0,0543	4,2185	0,0781
113,0097	7,2217	0,0370	4,7021	0,0813	4,2211	0,0308	4,3662	0,0494

Tab 37. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

$t_2$ (s)	Lakt. SD		Lakt. pow.		Tablettose	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s
1,8835	4,6265	1,3652	2,3100	1,1529	4,2634	1,0594
3,7670	3,3962	0,2397	2,8500	0,4262	3,9080	0,5153
7,5340	3,4412	0,4340	3,1477	0,1820	3,3505	0,2993
15,0680	3,4498	0,3584	3,6399	0,2517	3,5442	0,1343
22,6019	3,1028	0,4622	4,7534	1,0970	3,5510	0,1855
30,1359	3,1818	0,1074	4,1535	0,1560	3,6676	0,2513
37,6699	3,2884	0,1657	4,1174	0,1322	3,3689	0,0581
56,5048	3,5595	0,2122	4,2242	0,1597	3,8585	0,4846
75,3398	3,7929	0,1845	3,9548	0,6797	4,3866	0,9903
94,1747	3,9267	0,1680	4,3468	0,2388	4,0325	0,0744
113,0097	4,1947	0,2190	4,3044	0,1530	4,1318	0,1497

Tab. 38. Hodnoty parametru  $t_2$  (s) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.

$t_2$ (s)	Sorbitol		Mannitol		Sacharóza		Emcompress	
	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	2,8453	0,8907	4,3280	0,4677	4,4044	0,2641	5,8288	0,8455
3,7670	3,7376	0,5986	4,0809	0,3929	3,9567	0,4719	5,7253	0,2334
7,5340	3,1909	0,2390	4,0782	0,2503	4,5378	0,2181	5,7366	0,2354
15,0680	3,1499	0,3903	3,7373	0,2331	5,0452	0,1970	5,9842	0,1507
22,6019	3,3931	0,3635	3,9181	0,2310	4,7394	0,0916	5,9400	0,2258
30,1359	3,6557	0,1331	3,9414	0,0993	4,8665	0,5695	6,1739	0,1842
37,6699	3,8609	0,1394	4,0571	0,1785	4,9272	0,2789	6,2801	0,0812
56,5048	3,7679	0,1250	4,2773	0,0643	4,6307	0,1778	6,4840	0,1599
75,3398	3,6536	0,1500	4,3696	0,1124	4,4847	0,1583	6,6334	0,2930
94,1747	3,2997	0,2516	4,3422	0,0346	4,5091	0,1438	6,8494	0,2315
113,0097	2,8970	0,1789	4,6664	0,2906	4,3459	0,1684	7,2949	1,7642

Tab. 39. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

$t_3$ (s)	Av. 101		Av. 102		Av. 103		Av. 112	
	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	58,2289	4,4744	60,2389	4,6283	73,4772	9,1312	60,5906	10,8065
3,7670	57,0523	1,9188	56,1488	6,4682	61,9909	1,7148	53,7627	2,8695
7,5340	56,9673	1,8381	56,9564	2,0671	57,6481	1,5743	55,0028	1,3846
15,0680	54,5271	0,8925	55,5628	1,2992	53,6095	0,6451	55,7068	1,4504
22,6019	56,4104	0,2021	55,6034	1,3507	57,2475	1,4123	58,1226	0,7886
30,1359	56,9468	0,2949	57,3228	0,9692	58,5422	0,9235	57,4396	1,5577
37,6699	59,7577	1,2517	58,9752	0,5014	58,8484	1,0184	58,2428	0,8983
56,5048	58,0186	0,2701	60,1531	0,5838	61,5136	0,4021	61,2057	0,9317
75,3398	60,0449	0,2437	62,1879	0,6126	63,3266	0,3031	64,0852	0,7980
94,1747	62,1825	0,3216	63,4382	0,3886	65,4873	0,5130	63,3448	0,2873
113,0097	66,1141	1,2065	67,3453	0,8555	67,7257	0,4297	66,9199	0,4526

Tab. 40. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

$t_3$ (s)	Av. 200		Av. 301		Vitacel		Ceolus		Škrob	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	59,2218	5,1228	62,6743	3,9620	63,9423	7,9344	75,1836	2,5145	73,0494	3,9355
3,7670	55,0703	1,5097	59,3101	3,6075	58,2333	2,9716	62,9882	3,9657	63,6452	2,5813
7,5340	55,6504	2,2202	54,5042	1,0226	57,5734	1,6529	57,0407	1,5883	51,4025	4,7565
15,0680	56,2930	1,3750	55,3039	1,2456	58,0710	0,5136	58,0992	0,6688	54,5103	1,9218
22,6019	57,2839	1,1660	57,8884	1,4629	58,4640	0,9652	57,7953	0,6609	55,4852	1,0051
30,1359	55,3138	0,6126	57,3464	0,9579	60,2803	0,2024	58,5750	1,0201	55,6587	0,5329
37,6699	56,7808	0,4054	58,9304	0,5889	61,5776	1,1928	59,4573	0,6808	55,5889	0,6654
56,5048	59,5012	0,4476	61,9992	0,3639	64,1909	2,7498	61,0345	0,8514	58,4096	0,4616
75,3398	62,0691	0,3297	63,9762	0,5815	69,2205	0,8062	62,7412	0,4657	60,6556	0,2123
94,1747	65,5649	1,1340	64,7660	0,4755	70,5090	0,7120	65,2610	0,9104	63,5137	1,1290
113,0097	67,2697	0,7718	66,3851	0,5121	72,0376	0,7805	67,4334	0,4404	61,0852	0,8299

Tab. 41. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

$t_3$ (s)	HPC		HEC		HPMC K4		HPMC K100	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	43,5839	3,8973	55,0876	2,1049	69,8765	2,0097	64,2853	4,3175
3,7670	47,0721	1,0994	55,2118	0,9182	65,7304	4,0379	58,0530	1,2750
7,5340	46,0570	0,8099	51,1999	0,3477	60,4197	1,2048	58,4001	0,9542
15,0680	45,6975	0,2618	50,9771	0,9962	58,7056	1,2319	55,6506	1,6934
22,6019	48,5443	1,0813	51,6673	0,6622	55,0859	0,5439	56,7010	0,6535
30,1359	51,2358	0,6090	53,7910	0,4067	57,0011	0,5073	58,6010	0,7215
37,6699	47,2318	4,5824	56,5224	0,8190	57,8853	0,3022	59,7327	0,5154
56,5048	51,5292	1,8792	56,0833	1,5303	62,8145	0,2738	62,4536	0,4596
75,3398	60,9975	2,8190	48,9796	2,4133	65,7863	0,6629	66,3837	0,5038
94,1747	68,6395	1,7707	47,5435	0,9763	65,9719	0,5779	68,3334	0,3681
113,0097	68,3298	1,1574	50,2429	1,7839	64,8141	0,4732	69,1493	0,4482

Tab. 42. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

$t_3$ (s)	Lakt. SD		Lakt. pow.		Tablettose	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s
1,8835	73,0028	12,1502	31,8520	15,4292	63,2392	4,9836
3,7670	57,0164	4,8372	37,2155	5,2174	61,9513	5,8832
7,5340	63,9033	5,8515	48,0862	4,0592	57,9352	3,0042
15,0680	60,0693	4,9734	57,6778	4,7401	61,1070	1,5910
22,6019	55,7041	4,4812	86,3991	33,6065	62,2497	2,8079
30,1359	59,9761	0,7783	64,6190	2,2871	63,0950	1,4341
37,6699	62,0897	1,0960	64,9999	3,7618	61,0904	1,7325
56,5048	63,7166	1,3792	66,7344	1,5319	66,7330	7,1340
75,3398	66,0564	2,3947	65,0724	13,9166	69,8256	3,8380
94,1747	65,9963	2,2644	64,4041	1,7284	68,2288	2,5558
113,0097	68,1522	4,3640	64,9038	1,5242	65,6719	1,8219

Tab. 43. Hodnoty parametru  $t_3$  (s) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.

$t_3$ (s)	Sorbitol		Mannitol		Sacharóza		Emcompress	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	32,6778	13,2430	67,1163	6,6233	57,1978	2,1156	65,0399	10,1934
3,7670	43,5154	6,1824	64,5485	4,3735	49,3198	6,3879	62,9486	0,5190
7,5340	41,3182	5,7050	63,7207	2,2504	54,7804	1,6593	60,8179	0,5822
15,0680	41,0518	1,7092	64,6742	3,3751	53,3272	2,9818	62,6436	1,6718
22,6019	42,6787	4,4385	67,7765	6,1714	56,6991	2,1727	63,8473	1,4696
30,1359	48,1036	1,3287	64,4238	1,8250	56,8348	4,7149	62,5268	0,9169
37,6699	53,2768	1,0436	64,9257	3,6937	57,9634	8,4818	60,4445	1,4845
56,5048	62,2517	1,3252	67,4063	1,9511	59,7864	8,9042	63,3232	3,8885
75,3398	71,0352	0,9895	71,0064	2,6151	63,8546	1,4747	66,0536	4,3674
94,1747	72,8093	1,5344	70,4698	0,4902	62,6491	4,6138	63,7044	3,6890
113,0097	66,6223	1,9392	75,1577	3,5715	62,5488	1,7426	60,4462	3,0558

Tab. 44. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

$P_{R1}$ (MPas)	Av. 101		Av. 102		Av. 103		Av. 112	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,0652	0,0055	0,0848	0,0225	0,0757	0,0045	0,0712	0,0110
3,7670	0,1407	0,0015	0,1266	0,0258	0,1368	0,0044	0,1675	0,0305
7,5340	0,2793	0,0066	0,3279	0,0520	0,2854	0,0075	0,3001	0,0669
15,0680	0,5226	0,0103	0,5611	0,0201	0,4914	0,1039	0,5760	0,0682
22,6019	0,7946	0,0210	0,7781	0,0156	0,9552	0,1347	1,0296	0,1023
30,1359	1,0095	0,0289	1,0070	0,0243	1,1443	0,1986	1,1101	0,1738
37,6699	1,3542	0,2708	1,2115	0,0194	1,2473	0,2276	1,3358	0,2079
56,5048	1,6018	0,0501	1,5610	0,0361	1,6227	0,1998	1,7216	0,3235
75,3398	1,8689	0,0717	1,7912	0,0437	2,0927	0,2462	1,9124	0,1393
94,1747	2,1093	0,0586	1,9026	0,0561	2,0888	0,2672	1,8136	0,0539
113,0097	2,1257	0,0419	2,2207	0,2783	2,0772	0,2245	1,8519	0,1054

Tab. 45. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

$P_{R1}$ (MPas)	Av. 200		Av. 301		Vitacel		Ceolus		Škrob	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,0802	0,0176	0,0663	0,0031	0,0912	0,0213	0,0744	0,0224	0,1163	0,0141
3,7670	0,1649	0,0444	0,1253	0,0081	0,1531	0,0069	0,1506	0,0338	0,1849	0,0293
7,5340	0,3249	0,0839	0,2532	0,0073	0,3179	0,0102	0,2845	0,0919	0,3130	0,0113
15,0680	0,5907	0,1559	0,5119	0,0139	0,6363	0,0221	0,6852	0,0952	0,5973	0,0250
22,6019	0,8946	0,1528	0,8568	0,2048	0,9658	0,1264	0,8973	0,1194	0,9144	0,0381
30,1359	1,0450	0,0233	1,0605	0,1607	1,2119	0,0201	1,2097	0,2047	1,2648	0,0446
37,6699	1,2302	0,0252	1,3301	0,1408	1,4882	0,0115	1,2666	0,2373	1,5888	0,0262
56,5048	1,5981	0,0234	1,8788	0,1278	1,9579	0,0292	1,6004	0,2786	2,2501	0,0458
75,3398	1,8563	0,0680	2,1047	0,2432	2,7672	0,2955	1,8736	0,2846	2,5941	0,0376
94,1747	1,9660	0,0353	2,0317	0,2261	2,5737	0,1898	1,8926	0,2213	2,8443	0,3222
113,0097	1,9871	0,0460	2,1750	0,2335	2,9600	0,2751	2,1376	0,2506	2,7663	0,1642

Tab. 46. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

$P_{R1}$ (MPas)	HPC		HEC		HPMC K4		HPMC K100	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1495	0,0061	0,1377	0,0037	0,1125	0,0163	0,0846	0,0044
3,7670	0,3155	0,0109	0,2743	0,0072	0,2151	0,0369	0,1873	0,0287
7,5340	0,5906	0,1308	0,5593	0,0227	0,4146	0,0502	0,4015	0,0449
15,0680	1,4146	0,0374	1,2669	0,1632	0,9009	0,1227	0,7295	0,0293
22,6019	2,1952	0,0344	1,8490	0,1759	1,1563	0,0295	1,1262	0,0094
30,1359	2,6844	0,0606	2,8388	0,3468	1,5749	0,0436	1,5358	0,0235
37,6699	2,7371	0,4247	3,2813	0,3950	2,0304	0,0204	1,8979	0,0258
56,5048	1,1278	0,1034	3,1099	0,4272	2,5438	0,0812	2,5624	0,0376
75,3398	1,0976	0,0678	2,0663	0,2910	2,9960	0,0817	2,9808	0,2815
94,1747	1,2148	0,0297	1,4788	0,2076	2,8902	0,0939	2,9990	0,2600
113,0097	1,3542	0,0270	1,3159	0,1846	2,5929	0,0612	3,0647	0,2145

Tab. 47. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

$P_{R1}$ (MPas)	Lakt. SD		Lakt. pow.		Tablettose	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,0681	0,0222	0,0466	0,0226	0,0624	0,0163
3,7670	0,1190	0,0218	0,0911	0,0071	0,1256	0,0402
7,5340	0,2005	0,0500	0,1692	0,0258	0,2042	0,0561
15,0680	0,3771	0,0786	0,3434	0,0660	0,3527	0,0490
22,6019	0,4629	0,0503	0,6731	0,2800	0,4644	0,0585
30,1359	0,5277	0,0315	0,6098	0,0948	0,5774	0,0974
37,6699	0,5852	0,0453	0,6674	0,1051	0,5810	0,0305
56,5048	0,8643	0,1209	0,8413	0,1197	0,7087	0,0645
75,3398	1,1164	0,1678	1,0184	0,0856	0,8800	0,0196
94,1747	1,2336	0,1373	1,2275	0,0677	1,1193	0,0649
113,0097	1,5183	0,1450	1,2782	0,0971	1,2009	0,0927



Tab. 48. Hodnoty parametru  $P_{R1}$  (MPas) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.

$P_{R1}$ (MPas)	Sorbitol		Mannitol		Sacharóza		Emcompress	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,1810	0,0311	0,0914	0,0262	0,1626	0,0126	0,0517	0,0151
3,7670	0,3189	0,0778	0,1986	0,0484	0,2264	0,0428	0,0932	0,0152
7,5340	0,6335	0,1586	0,4264	0,0732	0,3623	0,0663	0,1949	0,0744
15,0680	1,5810	0,3216	0,6913	0,0535	0,6568	0,0753	0,3816	0,0421
22,6019	2,5008	0,4556	1,0616	0,0458	0,9054	0,0858	0,5776	0,0384
30,1359	2,9331	0,4008	1,4246	0,0646	0,9889	0,3731	0,7440	0,0299
37,6699	3,7880	0,4885	1,8715	0,0497	1,2711	0,3269	0,8105	0,0549
56,5048	5,8500	0,5436	2,6923	0,0459	1,2932	0,1497	1,1371	0,0795
75,3398	7,7488	1,0352	3,3493	0,2414	1,6556	0,0485	1,3208	0,1671
94,1747	7,4305	0,9581	3,9003	0,4550	1,5878	0,1093	1,5572	0,1670
113,0097	6,9280	0,9161	4,3091	0,3907	1,5587	0,1357	1,3301	0,1922

Tab. 49. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

$P_{R2}$ (MPas)	Av. 101		Av. 102		Av. 103		Av. 112	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,5928	0,0592	0,8133	0,2223	0,7799	0,1054	0,7038	0,0879
3,7670	1,2200	0,0544	1,2537	0,1312	1,2921	0,0547	1,2952	0,0839
7,5340	2,3388	0,0479	2,5474	0,1794	2,4878	0,0603	2,4789	0,0839
15,0680	4,4211	0,0892	4,5309	0,2506	4,4800	0,2205	4,7235	0,1860
22,6019	6,4384	0,0606	6,3754	0,2083	6,9668	0,2190	6,9427	0,1570
30,1359	8,0938	0,1127	8,0202	0,4003	8,3228	0,4093	8,1983	0,2887
37,6699	9,9910	0,3764	9,4372	0,1586	9,8354	0,5188	9,5248	0,2785
56,5048	12,0311	0,4475	11,6856	0,2445	11,8237	0,3782	11,9978	0,8744
75,3398	13,5870	0,4695	13,2131	0,2447	13,6367	0,3540	12,9214	0,2751
94,1747	15,1800	0,3851	13,6673	0,4485	14,0302	0,4160	12,6414	0,4018
113,0097	15,2783	0,4204	14,9486	0,5168	14,4360	0,2985	13,1886	0,7466

Tab. 50. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

$P_{R2}$ (MPas)	Av. 200		Av. 301		Vitacel		Ceolus		Škrob	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,7431	0,0397	0,5796	0,0514	1,0294	0,1007	0,7455	0,0893	1,1768	0,1164
3,7670	1,3529	0,0822	1,1036	0,1304	1,6889	0,0720	1,3109	0,0750	1,8345	0,0859
7,5340	2,6193	0,1574	2,1945	0,0408	3,4618	0,1015	2,4623	0,1888	3,1573	0,2098
15,0680	4,7214	0,2823	4,3538	0,1495	6,5943	0,1927	4,9346	0,1449	5,3314	0,3189
22,6019	6,8202	0,3543	6,6745	0,2672	8,8554	0,1127	6,9330	0,1549	7,4857	0,4043
30,1359	7,8268	0,1619	8,2517	0,2896	11,3616	0,1726	8,6225	0,3823	10,0903	0,2824
37,6699	9,3721	0,2069	9,9084	0,3763	13,1915	0,2280	9,8859	0,5008	11,8829	0,2049
56,5048	11,7912	0,1643	12,2069	0,4407	15,9318	0,3521	12,4608	0,2616	15,1070	0,3378
75,3398	13,2907	0,6978	13,7074	0,6440	18,3598	0,6054	13,7703	0,4344	16,6304	0,4757
94,1747	13,8064	0,2758	13,4937	0,4879	18,1777	0,2922	14,1380	0,4319	17,9122	0,5055
113,0097	13,7977	0,3079	13,8976	0,5810	18,9858	0,8331	14,5330	0,2844	16,6080	0,7313

Tab. 51. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

$P_{R2}$ (MPas)	HPC		HEC		HPMC K4		HPMC K100	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	1,1739	0,0957	1,4394	0,0469	1,2048	0,0645	1,0033	0,0584
3,7670	2,5091	0,0508	2,6741	0,0471	2,2808	0,0881	1,9843	0,0744
7,5340	4,3513	0,1012	3,2801	0,1379	4,1772	0,2421	4,1078	0,1076
15,0680	9,5584	0,1280	9,3450	0,3014	8,3123	0,2774	7,0367	0,2359
22,6019	15,7896	0,5290	13,8451	0,2067	10,4054	0,1436	10,4764	0,0978
30,1359	19,7764	0,3930	18,7926	0,4491	13,8948	0,2441	13,8931	0,2250
37,6699	20,3520	3,4049	22,5365	0,4340	17,2521	0,2184	16,6683	0,1625
56,5048	14,3964	0,7354	22,5264	1,0811	20,9499	0,6700	21,3320	0,3996
75,3398	17,8812	0,7357	16,9435	1,4284	24,1989	0,6027	23,2865	0,2455
94,1747	21,5412	0,2974	14,4583	0,7814	23,3582	0,6905	23,3939	0,3435
113,0097	23,4942	0,4876	14,7470	1,1089	21,7591	0,3920	23,3160	0,8122

Tab. 52. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

$P_{R2}$ (MPas)	Lakt. SD		Lakt. pow.		Tablettose	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,5287	0,1894	0,3380	0,1890	0,5147	0,1312
3,7670	0,7696	0,0492	0,7986	0,1776	0,8861	0,1343
7,5340	1,7038	0,3534	1,5044	0,0876	1,5722	0,1545
15,0680	3,2019	0,5654	2,7728	0,1825	2,9681	0,1832
22,6019	4,3964	0,9800	6,3822	3,1637	3,8508	0,1530
30,1359	4,9785	0,3966	5,9422	0,4749	4,8884	0,7262
37,6699	5,4313	0,5447	5,7637	0,5534	5,0974	0,2937
56,5048	7,7802	1,4764	7,4908	0,7210	6,2229	0,9122
75,3398	9,7035	1,4849	8,9546	1,4725	7,6266	0,1620
94,1747	10,3926	1,1308	10,9250	0,7956	9,4574	0,5552
113,0097	12,7489	0,8617	11,0411	1,2767	10,0646	1,0122

Tab. 53. Hodnoty parametru  $P_{R2}$  (MPas) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.

$P_{R2}$ (MPas)	Sorbitol		Mannitol		Sacharóza		Emcompress	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	0,9089	0,3439	1,1042	0,0919	1,4844	0,1684	0,8466	0,0112
3,7670	3,6686	1,4214	2,0039	0,1105	2,4479	0,2763	1,4843	0,0072
7,5340	5,7577	0,4406	3,9340	0,2051	4,9082	0,3213	2,9740	0,0377
15,0680	12,7677	1,0786	7,7153	0,8366	8,3897	0,4884	5,4596	0,0496
22,6019	19,8032	0,7874	11,4008	0,9275	9,6535	0,3206	7,7096	0,0373
30,1359	25,6266	1,1407	14,2619	0,5896	11,0612	3,3500	9,3257	0,1149
37,6699	30,2099	1,2815	18,4013	0,7983	12,3615	1,9150	10,4991	0,0372
56,5048	38,0037	1,5724	24,7853	0,7601	12,4209	0,5650	13,0733	0,0717
75,3398	40,1215	1,9154	25,9071	2,0787	12,4634	0,6436	14,9297	0,1291
94,1747	34,6346	1,8065	28,6915	0,8094	12,4158	0,4520	17,0909	0,0957
113,0097	22,8248	8,3655	29,5521	1,7826	11,8266	0,6473	16,1396	0,2680

Tab. 54. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.

$P_{R3}$ (MPas)	Av. 101		Av. 102		Av. 103		Av. 112	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	7,5944	0,5736	10,5926	1,3992	11,4404	1,6910	8,4449	0,9159
3,7670	17,7187	0,3245	16,6253	2,1209	17,8923	1,1576	14,3814	0,9586
7,5340	31,9593	0,8919	31,0686	2,8404	32,5249	0,8103	29,4327	1,5706
15,0680	61,2839	0,9942	64,1520	4,5273	58,2922	0,9586	60,2198	3,8875
22,6019	91,9289	0,5749	94,2378	3,7687	94,4377	2,0448	92,0283	1,7274
30,1359	121,9358	2,5919	122,3788	7,0347	117,9466	4,1370	116,0030	3,5856
37,6699	151,3612	3,6035	152,3458	2,6157	147,2006	3,2608	139,9745	1,6362
56,5048	195,5145	6,2885	203,7011	2,9482	200,9759	2,7874	201,1593	7,6900
75,3398	241,1118	5,8201	246,6662	5,2939	245,4287	1,5251	239,8132	4,9762
94,1747	286,9880	3,6480	267,8402	7,1008	275,6561	4,8253	253,6866	7,9760
113,0097	318,1136	3,8202	298,7643	3,8085	298,2485	6,2344	273,4196	29,2796

Tab. 55. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.

$P_{R3}$ (MPas)	Av. 200		Av. 301		Vitacel		Ceolus		Škrob	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	8,8249	0,9341	9,2961	0,5022	12,7927	1,6246	11,9255	1,8728	18,5026	2,4846
3,7670	16,2938	0,9129	16,4758	2,8438	21,4016	1,5145	17,4048	0,9335	27,1191	1,0757
7,5340	32,1775	1,6298	28,3688	1,0046	45,7952	1,6124	31,8299	1,4455	34,7145	7,4724
15,0680	62,9960	1,4846	60,8123	2,5162	92,8259	2,3315	62,7004	0,8148	72,0053	6,2671
22,6019	93,0362	2,2130	93,8718	2,1553	130,1286	2,3786	93,0887	1,8738	105,7518	5,4438
30,1359	112,5229	5,8581	117,9070	2,1922	173,8318	1,9546	121,3256	2,0346	142,1860	2,8740
37,6699	144,4727	3,3242	148,3948	3,7690	211,0088	3,5067	147,3441	2,2924	167,9759	4,7263
56,5048	202,6142	3,1982	205,6698	4,6689	286,0737	15,8008	201,9706	1,5844	235,6406	4,5484
75,3398	249,7209	9,8881	251,3519	8,5294	353,2797	5,5523	243,4876	6,2818	277,4120	1,9745
94,1747	284,0892	9,0681	265,7143	5,3853	377,4410	2,9479	270,0599	8,6161	292,7594	12,4197
113,0097	297,1995	9,2320	281,4255	10,0844	394,5971	8,0595	288,8005	4,8118	242,9243	17,1473

Tab. 56. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

$P_{R3}$ (MPas)	HPC		HEC		HPMC K4		HPMC K100	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	9,9186	1,8526	15,4307	0,6189	16,8693	0,8184	12,5809	1,1259
3,7670	24,8466	0,7936	31,5866	1,0340	31,8941	1,5543	23,8671	0,8194
7,5340	48,9482	0,6258	78,2490	2,2320	57,8140	3,4207	50,8271	1,3831
15,0680	94,8313	0,8174	100,5150	1,8477	108,1340	4,5612	87,3469	5,5842
22,6019	160,8953	7,1764	148,2620	1,9283	126,8376	2,7922	131,6851	2,8237
30,1359	201,5048	6,6732	205,3289	3,0524	173,6745	3,9269	175,6312	2,8687
37,6699	170,7458	34,3410	256,8138	2,3324	219,1916	3,8157	212,9652	2,4504
56,5048	84,2327	13,3114	237,4525	19,3626	287,3774	6,6812	279,2668	8,3651
75,3398	98,6222	5,8282	127,0163	22,6353	338,0004	8,1215	308,4384	4,5418
94,1747	115,0801	1,5468	82,3131	9,4125	316,6172	8,6757	310,7676	2,2516
113,0097	127,3317	5,1370	75,9764	13,7782	265,4106	4,1991	296,3057	13,0369

Tab. 57. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

$P_{R3}$ (MPas)	Lakt. SD		Lakt. pow.		Tablettose	
LT (MPa)	X	s	X	s	X	s
1,8835	9,1480	4,3387	4,0022	3,3935	9,1242	1,9352
3,7670	11,1017	1,2739	7,8117	2,3453	12,7065	2,1008
7,5340	24,6457	9,5731	16,8736	1,6647	22,6245	1,3091
15,0680	42,6273	9,7188	37,1249	5,0595	42,0252	3,2358
22,6019	59,5204	19,5487	61,0688	8,3767	55,2065	3,2930
30,1359	75,4458	6,4170	85,7336	5,6153	70,5383	9,8928
37,6699	87,6192	7,2275	85,7060	9,2452	78,2228	5,1184
56,5048	127,4197	18,6694	116,4709	14,4329	110,0413	20,5836
75,3398	168,6743	32,9674	146,6917	22,2115	136,9882	4,8270
94,1747	178,0875	16,2578	166,1569	8,8548	165,6304	9,4960
113,0097	228,2125	37,3790	172,0801	14,3594	168,4783	18,9044

Tab. 58. Hodnoty parametru  $P_{R3}$  (MPas) u sorbitolu, mannitolu, sacharózy a Emcompressu.

$P_{R3}$ (MPas)	Sorbitol		Mannitol		Sacharóza		Emcompress	
	X	s	X	s	X	s	X	s
1,8835	11,1977	6,5390	16,7098	1,9660	15,6667	2,3849	13,4319	3,9020
3,7670	25,2449	4,9598	29,4743	1,0193	23,9112	4,6481	24,0489	0,9749
7,5340	58,6643	13,4949	57,7811	1,9953	64,3574	2,3334	46,7838	4,9262
15,0680	93,6038	12,3526	139,3422	27,9195	129,6769	33,5301	85,0113	4,1847
22,6019	170,4582	29,3735	223,9726	49,2028	149,7754	6,1626	124,3199	3,1380
30,1359	280,0839	13,2810	250,5424	10,5909	184,0826	11,3978	146,1068	2,7308
37,6699	406,7798	13,6756	318,4651	35,7721	190,6561	13,2133	158,0080	6,5189
56,5048	768,2000	5,2566	449,0838	12,9988	205,2510	14,0401	205,2425	10,2598
75,3398	1118,8369	15,8704	537,9515	20,9394	206,2405	11,6904	241,6935	17,9244
94,1747	1117,2118	35,5656	586,9622	12,2177	208,0056	27,6809	256,5997	15,5860
113,0097	752,2759	46,8046	679,2913	22,0900	190,1525	11,9176	260,3267	7,7357

Tab. 59. Hodnoty parametrů  $P_{T1}$  (MPas),  $P_{T2}$  (MPas) a  $P_{T3}$  (MPas) u všech použitých látek.

Látka	$P_{T1}$ (MPas)		$P_{T2}$ (MPas)		$P_{T3}$ (MPas)	
	X	s	X	s	X	s
Av. 101	3,3152	0,1247	25,4182	1,2647	409,3530	7,5466
Av. 102	3,2493	0,1348	25,0141	1,3365	411,6479	5,4565
Av. 103	3,5452	0,1457	26,6133	1,0235	389,7032	10,1547
Av. 112	3,4670	0,1567	25,0439	0,9434	392,4191	8,5646
Av. 200	3,3651	0,1155	25,2430	1,6421	408,1023	6,3255
Av. 301	3,4239	0,1564	24,6646	1,2345	400,5575	6,4676
Vitacel 300	3,9833	0,1589	33,3424	2,0155	557,9670	9,1853
Ceolus	3,4445	0,1255	26,2481	1,2135	409,6485	8,1456
Škrob	4,1154	0,1575	30,0537	1,9456	446,2140	6,5642
HPC	5,2807	0,2644	46,0490	2,3564	387,5542	6,4786
HEC	6,1686	0,3025	45,7450	2,8796	495,1225	9,0154
HPMC K4	5,0296	0,2412	43,5275	2,1255	576,8125	8,9522
HPMC K100	4,8565	0,1864	42,0619	2,5476	539,7672	8,5343
Lakt. SD	1,8603	0,0215	16,1939	0,9512	255,9144	4,1534
Lakt. pow.	1,7319	0,0235	15,3724	0,8542	214,0801	4,0369
Tabletose	1,7006	0,0255	14,2513	0,8324	227,4787	3,4567
Sorbitol	10,7363	0,5648	70,8272	3,9654	1243,3303	22,3544
Mannitol	5,1160	0,3654	45,8595	2,3564	854,1947	14,5681
Sacharóza	2,9969	0,0580	30,2240	1,5324	460,7060	16,7991
Emcompress	2,1529	0,0870	27,1113	1,6584	424,8550	15,8260

Tab. 60. Hodnoty parametru  $Y_M$  (MPa) u všech použitých látek.

Látka	$Y_M$ (MPa)	
	X	s
Av. 101	523,8134	15,7363
Av. 102	519,5693	6,8552
Av. 103	496,2761	17,8917
Av. 112	493,4126	16,2212
Av. 200	521,8215	12,7938
Av. 301	506,2516	17,1204
Vitacel 300	529,0639	20,9247
Ceolus	529,0639	20,6774
Škrob	365,5957	6,3997
HPC	583,1556	14,5467
HEC	587,8156	13,8996
HPMC K4	610,8957	17,8729
HPMC K100	595,3535	15,5643
Lakt. SD	477,5131	10,5631
Lakt. pow.	458,9727	9,6542
Tabletose	461,5350	9,4506
Sorbitol	614,5516	13,4788
Mannitol	578,9663	12,5818
Sacharóza	484,8979	10,9841
Emcompress	383,6368	9,3303

Tab. 61. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 101.

LT (MPa)	E bp (J)		$LT_{min}$	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
1,9967	0,0524	0,0164	1,2603	0,0127	0,0013	0,0397	0,0154
3,9549	0,1059	0,0042	2,4461	0,0221	0,0033	0,0839	0,0012
7,8656	0,2203	0,0103	4,9295	0,0482	0,0032	0,1721	0,0102
15,7715	0,4197	0,0095	10,0738	0,1116	0,0041	0,3081	0,0108
23,8329	0,6224	0,0162	15,7015	0,1945	0,0067	0,4279	0,0158
32,0828	0,8588	0,0150	21,7826	0,2983	0,0126	0,5605	0,0246
40,5577	1,1377	0,0165	28,5143	0,4658	0,0133	0,6718	0,0104
62,1547	1,9037	0,0144	46,9686	0,9668	0,0323	0,9368	0,0390
84,0359	2,9401	0,0418	67,4117	1,7373	0,0299	1,2027	0,0637
106,0537	4,1585	0,0685	88,3128	2,7341	0,0917	1,4244	0,1264
127,9927	5,7068	0,0655	110,5414	4,0606	0,0890	1,6462	0,0479

Tab. 62. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 102.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,0039	0,0443	0,0203	1,2084	0,0129	0,0056	0,0315	0,0152
3,9422	0,0967	0,0048	2,4573	0,0279	0,0010	0,0688	0,0054
7,8210	0,1873	0,0030	4,9026	0,0480	0,0167	0,1392	0,0179
15,6811	0,3838	0,0054	9,8366	0,0877	0,0178	0,2961	0,0165
23,7623	0,5958	0,0164	15,5294	0,1628	0,0419	0,4330	0,0407
32,0472	0,8036	0,0186	21,8204	0,2872	0,0342	0,5164	0,0478
40,4525	1,0694	0,0239	28,4442	0,4700	0,0167	0,5993	0,0240
62,0147	1,8349	0,0370	47,2498	1,0745	0,0672	0,7604	0,0660
84,4212	2,8947	0,0132	68,3452	1,9020	0,0394	0,9927	0,0427
106,5053	4,2516	0,0380	90,3064	3,1245	0,0920	1,1271	0,0873
128,2215	5,8773	0,0838	112,0156	4,3811	0,0785	1,4961	0,0758

Tab. 63. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 103.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,0208	0,0426	0,0187	1,2476	0,0107	0,0039	0,0319	0,0152
3,9753	0,0924	0,0041	2,4822	0,0244	0,0020	0,0680	0,0051
5,9155	0,1432	0,0057	4,9192	0,0538	0,0026	0,0894	0,0068
15,7621	0,3907	0,0118	10,0935	0,1119	0,0062	0,2788	0,0129
23,7553	0,5857	0,0434	15,5202	0,1758	0,0132	0,4099	0,0467
24,0338	0,6290	0,0130	21,9494	0,2850	0,0242	0,3439	0,0248
40,3395	1,0905	0,0295	28,4248	0,4370	0,0197	0,6535	0,0295
61,7436	1,9027	0,0398	47,1921	1,0231	0,0531	0,8796	0,0534
83,6486	2,9265	0,0286	67,6079	1,8187	0,0745	1,1078	0,0775
106,2091	4,2562	0,0402	89,8649	2,9641	0,0688	1,2921	0,0783
127,8121	5,8175	0,0304	111,6021	4,3724	0,1006	1,4451	0,1090

Tab. 64. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 112.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,0125	0,0459	0,0180	1,2834	0,0116	0,0018	0,0344	0,0163
3,9401	0,0980	0,0031	2,4931	0,0269	0,0012	0,0711	0,0024
7,7945	0,2073	0,0033	4,9091	0,0536	0,0012	0,1536	0,0027
15,6504	0,4175	0,0066	10,0153	0,1015	0,0105	0,3161	0,0120
23,6900	0,6265	0,0164	15,6368	0,1986	0,0064	0,4280	0,0164
31,8879	0,8472	0,0056	21,8298	0,3115	0,0062	0,5357	0,0092
40,3077	1,1289	0,0213	28,6537	0,4703	0,0689	0,6585	0,0766
61,5767	1,9534	0,0250	47,1087	1,0765	0,1613	0,8769	0,1565
83,7172	3,0586	0,0207	68,1189	1,9048	0,1009	1,1538	0,1091
106,1369	4,3895	0,0346	90,2768	3,0136	0,1250	1,3759	0,1129
128,3928	5,9788	0,0562	112,8636	4,3843	0,0817	1,5945	0,1147



Tab. 65. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 200.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,0216	0,0389	0,0150	1,2643	0,0107	0,0044	0,0281	0,0119
3,9356	0,0855	0,0029	2,4003	0,0192	0,0030	0,0663	0,0048
7,7866	0,1880	0,0050	4,7407	0,0396	0,0074	0,1484	0,0082
15,6416	0,4014	0,0123	9,7924	0,1035	0,0073	0,2978	0,0177
23,6991	0,5652	0,0108	15,4150	0,1927	0,0051	0,3725	0,0078
31,9549	0,7956	0,0175	21,5152	0,2968	0,0248	0,4989	0,0279
40,3279	1,0376	0,0160	28,1140	0,4158	0,0266	0,6218	0,0306
61,9974	1,8310	0,0189	46,8984	1,0447	0,0384	0,7862	0,0453
83,8122	2,9211	0,0340	67,4587	1,7669	0,0982	1,1542	0,1173
106,0759	4,2298	0,0358	89,4075	2,8946	0,0636	1,3352	0,0704
127,6975	5,7445	0,0478	111,3148	4,2823	0,0819	1,4622	0,0970

Tab. 66. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Av. 301.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,1448	0,0253	0,0138	1,4175	0,0089	0,0051	0,0164	0,0089
4,1534	0,0643	0,0020	2,6783	0,0190	0,0052	0,0453	0,0045
8,1499	0,1387	0,0031	5,3166	0,0508	0,0023	0,0880	0,0042
16,1229	0,3157	0,0075	10,6202	0,1097	0,0136	0,2059	0,0125
24,1695	0,5069	0,0112	16,2462	0,1952	0,0139	0,3117	0,0147
32,3151	0,7506	0,0142	22,3216	0,2985	0,0224	0,4521	0,0181
40,5115	0,9988	0,0138	28,7623	0,4448	0,0128	0,5541	0,0208
61,7916	1,7702	0,0195	47,2085	1,0031	0,0229	0,7671	0,0321
83,4182	2,7699	0,0717	67,3862	1,8559	0,0586	0,9140	0,1210
105,1210	4,0487	0,0601	89,1288	2,8757	0,0618	1,1729	0,0995
127,9192	5,6752	0,0285	112,3493	4,3233	0,0976	1,3519	0,0985

Tab. 67. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Ceolusu.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
1,9618	0,0853	0,0262	1,2288	0,0261	0,0095	0,0592	0,0170
3,9046	0,1570	0,0027	2,4626	0,0484	0,0026	0,1087	0,0031
7,8136	0,2656	0,0034	4,8936	0,0809	0,0035	0,1847	0,0060
15,7749	0,4587	0,0080	10,1170	0,1497	0,0075	0,3090	0,0068
23,9277	0,6699	0,0148	15,8093	0,2396	0,0074	0,4303	0,0111
32,3776	0,9125	0,0251	22,2153	0,3838	0,0097	0,5287	0,0325
40,8488	1,2109	0,0254	29,0715	0,5351	0,0233	0,6758	0,0400
62,5136	1,9935	0,0199	48,0139	1,1424	0,0498	0,8511	0,0664
84,9819	3,0803	0,0476	69,3133	2,0654	0,0612	1,0149	0,0752
107,1373	4,4688	0,0442	91,4555	3,3038	0,0456	1,1650	0,0609
129,4473	6,1511	0,0424	114,0740	4,8704	0,1290	1,2806	0,1553

Tab. 68. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Vitacelu.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,0891	0,0550	0,0235	1,2420	0,0216	0,0086	0,0334	0,0152
4,1917	0,1256	0,0043	2,5245	0,0467	0,0033	0,0789	0,0068
8,4297	0,2434	0,0080	5,0893	0,0885	0,0031	0,1549	0,0073
16,9277	0,4829	0,0134	10,4502	0,1674	0,0078	0,3155	0,0097
25,5110	0,7483	0,0324	16,4068	0,3005	0,0132	0,4478	0,0371
33,9940	1,0874	0,0080	22,5322	0,4217	0,0175	0,6657	0,0217
42,7328	1,4024	0,0321	29,2458	0,6114	0,0242	0,7910	0,0440
64,1248	2,4016	0,0403	47,2556	1,2273	0,0626	1,1744	0,0723
85,3580	3,6944	0,0864	66,5586	2,0952	0,1027	1,5992	0,0959
107,3304	5,1049	0,0536	87,9564	3,3973	0,0786	1,7076	0,0648
128,2018	6,5471	0,1406	108,4480	4,7886	0,0878	1,7585	0,1639

Tab. 69. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u škrobu.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,8154	0,0517	0,0227	1,9179	0,0230	0,0106	0,0288	0,0124
4,9983	0,1226	0,0041	3,3176	0,0507	0,0018	0,0719	0,0043
9,2837	0,2701	0,0124	6,0210	0,1003	0,0033	0,1698	0,0124
17,2900	0,6145	0,0097	11,1262	0,2096	0,0045	0,4049	0,0109
25,0150	0,9479	0,0165	16,0455	0,3145	0,0067	0,6335	0,0194
32,7946	1,2957	0,0346	20,8170	0,4011	0,0095	0,8946	0,0386
40,8818	1,6980	0,0259	26,2369	0,5613	0,0114	1,1367	0,0265
61,4050	2,7705	0,0287	42,2080	1,0654	0,0190	1,7051	0,0217
82,9715	4,0876	0,0483	61,7904	1,8727	0,0390	2,2150	0,0490
105,3720	5,6190	0,0351	84,8015	3,0804	0,0523	2,5386	0,0435
128,7035	7,4454	0,1316	110,5859	4,8891	0,0461	2,5563	0,1614

Tab. 70. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u HPC.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
1,9972	0,1033	0,0290	0,5898	0,0049	0,0005	0,0984	0,0287
3,9962	0,1869	0,0035	0,9696	0,0059	0,0003	0,1810	0,0035
8,0267	0,3363	0,0093	1,8680	0,0093	0,0006	0,3270	0,0092
16,4974	0,6035	0,0137	4,0654	0,0214	0,0015	0,5820	0,0130
25,9831	0,8978	0,0198	7,9522	0,0582	0,0041	0,8396	0,0176
36,0959	1,2413	0,0251	16,1752	0,1514	0,0113	1,0899	0,0259
47,8810	1,7768	0,0359	30,9363	0,4804	0,0184	1,2964	0,0340
76,0652	3,2485	0,0464	67,9675	1,9058	0,1203	1,3427	0,0813
101,4856	4,9964	0,0736	94,3774	3,5994	0,0584	1,3970	0,0736
123,2089	6,7255	0,1110	116,3021	5,2254	0,0214	1,5001	0,1180
143,3118	8,5472	0,0951	135,7568	7,3023	0,0967	1,2449	0,0782

Tab. 71. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u HEC.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,1560	0,0738	0,0373	0,8097	0,0073	0,0025	0,0665	0,0349
4,1504	0,1768	0,0036	1,4506	0,0142	0,0007	0,1626	0,0034
8,1216	0,3807	0,0066	2,8069	0,0274	0,0013	0,3533	0,0071
16,2007	0,7134	0,0059	5,6784	0,0627	0,0027	0,6507	0,0053
24,4610	1,0514	0,0157	9,1372	0,1101	0,0050	0,9413	0,0162
33,4371	1,4357	0,0206	13,8432	0,1847	0,0063	1,2511	0,0168
42,5271	1,8548	0,0276	20,2542	0,3069	0,0048	1,5478	0,0315
68,0647	3,2072	0,0522	47,8869	1,2575	0,0215	1,9497	0,0664
93,4051	4,9591	0,0671	79,3219	2,9331	0,0465	2,0261	0,1072
116,9859	6,8736	0,0556	106,6663	4,8774	0,0599	1,9962	0,0911
139,3751	9,0108	0,0604	130,7669	7,1135	0,0999	1,8974	0,1419

Tab. 72. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u HPMC K4.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,0390	0,1183	0,0318	1,1516	0,0297	0,0044	0,0886	0,0276
4,0698	0,2138	0,0063	2,2008	0,0408	0,0031	0,1730	0,0068
8,1139	0,3580	0,0077	4,2369	0,0585	0,0033	0,2995	0,0093
16,3418	0,6524	0,0151	8,4509	0,1153	0,0047	0,5370	0,0182
24,7616	0,9260	0,0246	14,1519	0,2514	0,0138	0,6746	0,0365
33,3648	1,2223	0,0251	19,6256	0,3541	0,0110	0,8682	0,0225
41,9730	1,5980	0,0276	25,2303	0,4616	0,0148	1,1364	0,0393
64,2912	2,6646	0,0344	44,7316	1,1865	0,0135	1,4781	0,0335
86,8350	4,0388	0,0472	65,6230	2,2110	0,0324	1,8279	0,0753
109,6090	5,6582	0,1747	89,7444	3,7076	0,0333	1,9506	0,1988
132,2000	7,4692	0,0605	114,8296	5,6216	0,1189	1,8476	0,1584

Tab. 73. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u HPMC K100.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,0145	0,1182	0,0347	1,1667	0,0428	0,0105	0,0753	0,0253
4,0161	0,1979	0,0084	2,2040	0,0684	0,0027	0,1294	0,0079
8,0866	0,3500	0,0118	4,2942	0,0923	0,0032	0,2577	0,0124
16,3371	0,8164	0,0362	9,2767	0,1582	0,0218	0,6582	0,0467
24,7166	1,2521	0,0484	14,4197	0,2455	0,0286	1,0067	0,0597
33,2711	1,7385	0,0385	20,0559	0,3922	0,0332	1,3463	0,0407
41,7958	2,1252	0,0464	26,1646	0,5661	0,0323	1,5591	0,0594
64,0386	3,5020	0,0529	44,8085	1,2539	0,0889	2,2481	0,1050
86,3916	5,2375	0,0430	66,3384	2,5337	0,0522	2,7038	0,0468
108,1397	7,1086	0,0648	88,5310	4,1020	0,1102	3,0066	0,1129
130,0771	9,3650	0,1154	111,6581	5,9035	0,1780	3,4615	0,1098

Tab. 74. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Lakt. SD.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,1640	0,0014	0,0046	1,5298	0,0010	0,0010	0,0004	0,0036
4,3697	0,0161	0,0035	3,2481	0,0066	0,0014	0,0095	0,0038
8,8936	0,0492	0,0041	6,8308	0,0254	0,0048	0,0238	0,0061
18,0860	0,1536	0,0111	14,5180	0,1339	0,0096	0,0197	0,0118
27,2595	0,3262	0,0107	22,2584	0,2043	0,0291	0,1219	0,0258
36,6789	0,5550	0,0230	31,0795	0,4435	0,0165	0,1115	0,0220
46,0888	0,8141	0,0225	40,1022	0,6787	0,0394	0,1355	0,0407
67,7675	1,5636	0,0441	59,8245	1,3320	0,0260	0,2316	0,0491
89,1229	2,5157	0,0575	79,5650	2,0770	0,1169	0,4388	0,1072
110,1721	3,7509	0,0753	100,1680	3,2618	0,1153	0,4891	0,1477
131,1733	5,2276	0,0681	119,4053	4,5671	0,0669	0,6605	0,0991

Tab. 75. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Lakt. pow.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,9518	0,0142	0,0065	2,3635	0,0122	0,0016	0,0021	0,0050
5,6561	0,0350	0,0027	4,5458	0,0311	0,0007	0,0040	0,0032
10,9294	0,0977	0,0028	9,0399	0,0848	0,0005	0,0129	0,0031
20,9771	0,2801	0,0104	17,9927	0,2046	0,0027	0,0755	0,0114
30,8456	0,5026	0,0121	26,1407	0,3383	0,0040	0,1643	0,0132
40,3078	0,7365	0,0250	35,0067	0,5529	0,0116	0,1836	0,0177
49,5669	1,0214	0,0285	44,2656	0,7854	0,0147	0,2361	0,0396
71,7288	1,9041	0,0167	65,0216	1,5499	0,0092	0,3543	0,0144
92,8421	2,9791	0,0408	84,3758	2,5059	0,0293	0,4733	0,0325
113,4657	4,1228	0,0476	104,2360	3,5995	0,0347	0,5233	0,0431
133,7256	5,4048	0,1051	124,1868	4,8860	0,1335	0,5188	0,1832

Tab. 76. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Tablettose.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,1301	0,0046	0,0035	1,4305	0,0004	0,0028	0,0042	0,0010
4,4430	0,0181	0,0036	3,2894	0,0070	0,0008	0,0111	0,0040
9,2064	0,0586	0,0043	7,1303	0,0442	0,0039	0,0144	0,0042
18,8631	0,1993	0,0083	15,4309	0,1891	0,0064	0,0101	0,0101
28,4259	0,3852	0,0094	24,1812	0,3493	0,0102	0,0358	0,0026
37,7250	0,6209	0,0206	32,6427	0,5596	0,0110	0,0613	0,0290
46,9890	0,8487	0,0205	41,4315	0,8125	0,0202	0,0362	0,0259
69,7138	1,7180	0,0472	63,0854	1,6538	0,0179	0,0643	0,0400
91,3517	2,7524	0,0338	83,1755	2,5935	0,0271	0,1590	0,0466
112,1470	4,0327	0,0477	103,2751	3,6417	0,0255	0,3910	0,0547
133,1498	5,4802	0,0393	123,8396	4,9723	0,0893	0,5078	0,0831

Tab. 77. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Sorbitolu.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
1,9753	0,0212	0,0140	0,3697	0,0002	0,0001	0,0210	0,0140
3,9105	0,0529	0,0042	0,5426	0,0004	0,0002	0,0526	0,0044
7,8480	0,1108	0,0057	0,9937	0,0007	0,0003	0,1101	0,0055
15,7522	0,2666	0,0106	1,8617	0,0045	0,0018	0,2621	0,0120
23,9375	0,4581	0,0166	3,3878	0,0149	0,0034	0,4431	0,0184
32,0983	0,6764	0,0310	5,8208	0,0258	0,0046	0,6506	0,0344
40,2344	0,9230	0,0205	8,6187	0,0511	0,0042	0,8719	0,0228
61,1985	1,6930	0,0131	17,8264	0,1739	0,0212	1,5191	0,0216
81,9917	2,7443	0,0640	31,1891	0,4471	0,0194	2,2972	0,0555
103,7077	4,1720	0,0454	53,8734	1,0714	0,0555	3,1006	0,0776
125,3270	5,8208	0,1104	82,6673	2,4085	0,0964	3,4123	0,1863

Tab. 78. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Mannitolu.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,0490	0,0059	0,0040	1,0061	0,0009	0,0006	0,0050	0,0035
3,9764	0,0168	0,0015	1,9481	0,0023	0,0006	0,0145	0,0015
8,0222	0,0516	0,0052	4,1355	0,0092	0,0033	0,0424	0,0057
16,5409	0,1672	0,0053	8,9200	0,0264	0,0073	0,1408	0,0092
25,3104	0,3348	0,0151	14,3604	0,0940	0,0143	0,2408	0,0173
33,9856	0,5007	0,0303	20,4811	0,1840	0,0220	0,3168	0,0356
42,4402	0,7220	0,0327	25,7482	0,2708	0,0099	0,4511	0,0302
63,5853	1,4615	0,0363	41,9461	0,7321	0,0251	0,7294	0,0531
85,2530	2,4301	0,0344	61,4948	1,4427	0,0685	0,9874	0,0470
105,4314	3,6630	0,0481	78,7387	2,1808	0,0340	1,4822	0,0222
126,5304	5,0580	0,0579	99,2550	3,3320	0,0669	1,7260	0,0929

Tab. 79. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Sacharózy.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,8012	0,0129	0,0064	1,5436	0,0030	0,0051	0,0099	0,0085
5,0212	0,0335	0,0019	2,8410	0,0009	0,0008	0,0326	0,0020
9,5643	0,0752	0,0045	5,6377	0,0080	0,0096	0,0672	0,0116
19,0728	0,2508	0,0128	12,4266	0,0660	0,0113	0,1849	0,0091
28,6737	0,4669	0,0123	20,7867	0,2046	0,0077	0,2622	0,0161
38,4380	0,7623	0,0198	28,4774	0,3685	0,0271	0,3938	0,0399
47,9301	1,0476	0,0262	37,6078	0,6198	0,0185	0,4278	0,0318
70,2028	1,9133	0,0427	59,4913	1,3384	0,0227	0,5749	0,0565
92,3443	2,8222	0,1063	81,6084	2,4210	0,0394	0,4012	0,1296
113,5344	4,1102	0,0602	102,5781	3,6285	0,0543	0,4817	0,0605
134,1969	5,5574	0,0725	123,4758	4,9277	0,0755	0,6297	0,1065

Tab. 80. Hodnoty energie odskoků (J) bez prodlevy a prodlevou u Emcompressu.

LT (MPa)	E bp (J)		LT <sub>min</sub>	E sp (J)		dE (J)	
	X	s		X	s	X	s
2,3055	0,0067	0,0061	1,7465	0,0032	0,0023	0,0035	0,0039
4,5202	0,0255	0,0017	3,4693	0,0091	0,0010	0,0164	0,0022
9,1649	0,0698	0,0026	7,1531	0,0372	0,0030	0,0327	0,0047
18,8841	0,2176	0,0067	15,3856	0,1637	0,0042	0,0539	0,0077
28,5696	0,4146	0,0101	23,6191	0,3020	0,0115	0,1126	0,0141
38,1289	0,5913	0,0134	32,3296	0,5199	0,0091	0,0713	0,0163
47,4581	0,8698	0,0351	40,9846	0,7843	0,0176	0,0856	0,0276
69,7676	1,7687	0,0171	61,8603	1,4868	0,0220	0,2819	0,0149
91,5845	2,7706	0,0299	82,6492	2,5305	0,0394	0,2401	0,0506
112,7245	4,0485	0,0417	102,8165	3,6244	0,0563	0,4241	0,0569
133,2636	5,4067	0,0098	122,8748	5,0586	0,0219	0,3481	0,0212

Tab. 81. Hodnoty celkových energií E<sub>DET</sub> (J).

Látka	E <sub>DET</sub> (J)	
	X	s
Av. 101	1,9866	0,0896
Av. 102	1,7162	0,0851
Av. 103	1,7848	0,0741
Av. 112	1,9172	0,0866
Av. 200	1,7937	0,0962
Av. 301	1,5001	0,0763
Vitacel 300	2,2289	0,0813
Ceolus	1,8646	0,0652
Škrob	3,1185	0,0493
HPC	3,0850	0,0492
HEC	3,8416	0,0584
HPMC K4	3,1020	0,0798
HPMC K100	4,3029	0,4073
Lakt. SD	0,5643	0,0328
Lakt. pow.	0,4759	0,0358
Tabletose	0,9101	0,0645
Sorbitol	2,9543	0,1856
Mannitol	1,3621	0,0956
Sacharóza	0,2372	0,0134
Emcompress	0,4023	0,0359

Tab. 82. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 101.

LTmax (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9967					5,7628	0,1839	2,2127	0,1303
3,9549			0,0780	0,0054	6,4953	0,2537	2,2368	0,3300
7,8656	0,1559	0,0072	0,2727	0,0132	7,9192	0,3952	2,8407	0,1980
15,7715	0,5310	0,0253	0,8353	0,0593	9,1935	0,2500	3,9295	0,1377
23,8329	0,9594	0,0369	1,5035	0,0482	10,2619	0,2929	5,0023	0,1727
32,0828	1,4914	0,0718	2,3600	0,0993	11,6574	0,2199	6,1684	0,2720
40,5577	2,1628	0,0332	3,2187	0,1070	13,2401	0,1880	7,9957	0,2338
62,1547	3,9604	0,1248	5,5624	0,2480	17,0188	0,1787	11,5845	0,5258
84,0359	5,4969	0,2144	7,4943	0,0438	21,5666	0,3132	16,1150	0,3466
106,0537	7,1690	0,2791			26,4047	0,2601	21,0160	0,7583
127,9927					32,3041	0,3291	26,8936	0,6178

Tab. 83. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 102.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,0039					4,6264	0,1658	2,2621	0,3728
3,9422			0,0607	0,0045	5,7638	0,2837	2,7008	0,0958
7,8210			0,2541	0,0131	6,6014	0,0822	2,7524	0,9628
15,6811	0,4574	0,0218	0,9639	0,0249	8,3711	0,1337	3,1791	0,6608
23,7623	0,9723	0,0259	1,7346	0,0569	9,8214	0,2777	4,2590	1,1224
32,0472	1,7240	0,0382	2,6080	0,0291	10,9713	0,2457	5,9445	0,7122
40,4525	2,5440	0,0461	3,6078	0,1081	12,7199	0,2892	8,1309	0,3064
62,0147	4,5612	0,0901	6,0335	0,1016	16,5482	0,3292	13,0931	0,8321
84,4212	6,2363	0,1120			21,2335	0,1649	17,8393	0,3788
106,5053					27,0520	0,3145	24,3240	0,8419
128,2215					33,7299	0,4284	29,2616	0,4750

Tab. 84. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 103.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,0208					4,6133	0,2665	1,8750	0,2520
3,9753			0,0567	0,0060	5,7023	0,2882	2,4205	0,1862
5,9155			0,2346	0,0156	6,8674	0,2985	3,1314	0,1469
15,7621	0,3881	0,0346	0,7183	0,0170	8,5951	0,3127	3,8613	0,2052
23,7553	0,9296	0,0321	1,4443	0,0574	9,8149	0,7800	4,5146	0,3495
24,0338	1,5081	0,0596	2,1616	0,0818	11,4408	0,2957	5,6956	0,4933
40,3395	1,9496	0,0727	2,8186	0,0968	12,7009	0,4036	7,2679	0,3685
61,7436	3,6105	0,1343	5,0424	0,1034	16,7907	0,4104	12,0620	0,6306
83,6486	5,4401	0,1227	6,9805	0,0796	21,5955	0,2167	16,8471	0,5468
106,2091	6,8927	0,2422			27,1454	0,1640	22,8748	0,6492
127,8121					33,2016	0,3084	29,3541	0,7856

Tab. 85. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 112.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,0125					4,6344	0,1348	1,8531	0,2164
3,9401			0,0460	0,0003	5,6837	0,1788	2,4820	0,2973
7,7945			0,1954	0,0245	7,2440	0,1129	2,9636	0,1576
15,6504	0,4404	0,1655	0,6899	0,0405	9,0964	0,1634	3,4224	0,8901
23,6900	1,0279	0,0365	1,4417	0,0757	10,4794	0,3063	4,9954	0,3139
31,8879	1,7721	0,0505	2,1529	0,0553	11,7241	0,0875	6,2264	0,2582
40,3077	2,4624	0,0889	3,1098	0,0711	13,2525	0,2853	7,8502	1,0820
61,5767	4,2064	0,1001	5,4644	0,2996	17,5096	0,3419	12,6729	1,4538
83,7172	6,3187	0,1017			22,6760	0,2555	17,4357	0,7485
106,1369	7,5362	0,0595			28,1348	0,3849	22,9512	0,8485
128,3928					34,4266	0,5189	28,9156	0,6630

Tab. 86. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 200.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,0216					3,9496	0,1806	1,7758	0,5097
3,9356			0,0471	0,0032	4,9561	0,1497	1,8821	0,2997
7,7866			0,2137	0,0037	6,4670	0,1795	2,3178	0,4367
15,6416	0,3474	0,0200	0,8138	0,0270	8,6371	0,2559	3,6921	0,2602
23,6991	0,9035	0,0157	1,5216	0,0324	9,3199	0,1878	5,0581	0,1295
31,9549	1,5870	0,0226	2,5039	0,0375	10,8279	0,2385	6,1964	0,5470
40,3279	2,3015	0,0174	3,3297	0,0520	12,1819	0,1890	7,1309	0,4767
61,9974	4,1902	0,0765	5,3823	0,1027	16,3202	0,1536	12,5289	0,4826
83,8122	6,2604	0,1004	7,3696	0,1791	21,7937	0,3238	16,4594	0,7938
106,0759					27,2805	0,2799	22,1050	0,5857
127,6975					33,1117	0,2600	28,3422	0,5957

Tab. 87. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Av. 301.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,1448					3,0152	0,1488	1,6257	0,2102
4,1534					4,3118	0,1375	1,9967	0,5549
8,1499			0,1448	0,0097	5,2835	0,1342	3,0024	0,1392
16,1229	0,2003	0,0118	0,5015	0,0265	7,1026	0,1613	3,7787	0,4663
24,1695	0,5466	0,0213	0,9785	0,0508	8,4707	0,1978	4,9219	0,3433
32,3151	1,0186	0,0401	1,5084	0,0783	10,2386	0,1700	5,9900	0,4755
40,5115	1,3586	0,0442	2,0743	0,0946	11,6149	0,1551	7,3955	0,2644
61,7916	2,7501	0,1005	3,8348	0,1243	15,8051	0,2970	11,9732	0,3794
83,4182	4,2658	0,1298	5,4554	0,1299	20,4721	0,6930	17,3450	0,6746
105,1210	5,2243	0,1280	6,9593	0,2616	25,9324	0,2767	22,4183	0,5457
127,9192	6,2982	0,1065	7,7681	0,2448	32,5114	0,4778	29,3122	0,7964



Tab. 88. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Vitacelu.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,0891					7,5537	0,3706	5,0312	0,2692
4,1917					9,5415	0,3301	5,9022	0,4161
8,4297					10,3241	0,3285	6,2486	0,2245
16,9277			0,1652	0,0089	11,6291	0,3813	6,5589	0,3354
25,5110	0,1115	0,0185	0,3482	0,0139	13,0463	0,5692	8,1841	0,3542
33,9940	0,1204	0,0167	0,5647	0,0187	15,1355	0,1578	8,8988	0,4129
42,7328	0,2910	0,0298	0,7765	0,0193	16,3634	0,4101	10,5465	0,4044
64,1248	0,6794	0,0285	1,3693	0,0319	20,8851	0,4350	14,6386	0,7859
85,3580	1,1617	0,0762	1,9593	0,0470	26,4976	0,5860	19,4013	1,0601
107,3304	1,4494	0,0685	2,5190	0,0667	31,3421	0,3980	26,0285	0,7028
128,2018	2,5165	0,1831	3,1391	0,1160	36,4649	0,9389	31,5173	0,7675

Tab. 89. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Ceolusu.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9618					9,0737	0,3209	4,3799	0,3551
3,9046			0,0930	0,0034	9,5918	0,2309	4,7379	0,2518
7,8136	0,1047	0,0118	0,3761	0,0149	9,7666	0,1509	4,8367	0,1969
15,7749	0,6463	0,0342	1,2108	0,0348	10,3422	0,1843	5,4325	0,2815
23,9277	1,3036	0,0357	2,1521	0,0879	11,3569	0,3060	6,3420	0,1729
32,3776	2,1211	0,0661	3,3086	0,1289	12,6444	0,3606	8,0240	0,2167
40,8488	3,0444	0,0473	4,3942	0,2144	14,4484	0,3385	9,2242	0,4699
62,5136	5,4339	0,1067	6,9291	0,1447	17,9220	0,2217	13,7401	0,6766
84,9819	7,2770	0,0636			22,7222	0,3489	19,1277	0,6271
107,1373					28,5517	0,4329	25,8830	1,0328
129,4473					35,3475	0,2158	32,5208	0,8875

Tab. 90. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u škrobu.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,8154					5,8447	0,2334	3,9623	0,2978
4,9983					8,0555	0,2911	5,2571	0,1794
9,2837					10,5779	0,5959	6,0906	0,1717
17,2900					14,3631	0,3671	7,5534	0,1716
25,0150					16,2496	0,2691	8,5496	0,2096
32,7946					18,5760	0,2851	9,0037	0,2192
40,8818			0,1579	0,0311	20,2589	0,2352	10,7665	0,3199
61,4050			0,6219	0,0792	25,6257	0,4389	14,6496	0,2205
82,9715	0,2736	0,0353	0,8366	0,0640	31,5855	0,7715	19,8025	0,3017
105,3720	0,7789	0,0477	1,2512	0,1003	37,3776	0,4076	26,0120	0,5242
128,7035	1,0682	0,0903	2,0652	0,0711	44,5716	0,8200	34,2739	0,2869

Tab. 91. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u HPC.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9972					13,9160	0,7029	2,2975	0,2091
3,9962			0,2045	0,0272	14,1255	0,2682	1,9239	0,0745
8,0267			0,6355	0,0791	14,6336	0,4918	1,8386	0,1275
16,4974	0,3482	0,0358	1,6828	0,1269	15,1891	0,3640	2,2473	0,1575
25,9831	0,9534	0,0545	3,0561	0,0723	15,7410	0,3273	3,4346	0,2488
36,0959	1,5304	0,0379	4,6862	0,1774	16,5266	0,2602	4,6076	0,3496
47,8810	1,9850	0,0595	5,7162	0,2369	18,6454	0,4308	8,0042	0,3583
76,0652	2,8875	0,0527			23,0398	0,3981	15,4344	1,0945
101,4856	3,6866	0,0891			27,7521	0,4584	22,0860	0,3737
123,2089	4,2613	0,0650			31,9943	0,5681	26,8871	0,1969
143,3118	4,9620	0,0626			36,3403	0,4867	33,4756	0,4312

Tab. 92. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u HEC.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,1560					9,8354	0,0956	2,6340	0,1749
4,1504					13,4054	0,3279	3,1189	0,1424
8,1216			0,1106	0,0137	16,4699	0,2863	3,5212	0,1590
16,2007			0,4973	0,0274	18,0353	0,3616	4,6610	0,1974
24,4610			0,9661	0,0253	19,6424	0,3095	5,6908	0,2846
33,4371	0,2401	0,0125	1,5524	0,0529	21,4527	0,4290	6,8240	0,2391
42,5271	0,4553	0,0247	2,0366	0,0272	23,0088	0,3308	8,1692	0,1111
68,0647	0,8673	0,0267	3,0302	0,0718	27,7389	0,6457	15,8107	0,3129
93,4051	1,1371	0,0225	3,2182	0,0354	33,7335	0,5704	23,8679	0,4397
116,9859	1,3241	0,0389	2,9724	0,0574	39,8058	0,5882	31,4052	0,6024
139,3751	1,4484	0,0602	2,7789	0,0642	45,8610	0,3366	39,1245	0,4931

Tab. 93. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u HPMC K4.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,0390					14,4441	0,3995	6,4908	0,3024
4,0698					14,7524	0,4573	5,2703	0,3915
8,1139			0,0981	0,0260	14,1950	0,2911	4,4734	0,2610
16,3418	0,2481	0,0250	0,6539	0,1133	15,0378	0,3744	5,1939	0,1916
24,7616	0,5591	0,0258	1,0069	0,0214	15,5095	0,3935	7,3934	0,4153
33,3648	1,0016	0,0422	1,7636	0,1479	16,2691	0,3399	8,0983	0,2359
41,9730	1,3147	0,0381	2,5561	0,1178	17,9400	0,3788	8,7073	0,2834
64,2912	2,3581	0,1072	3,8241	0,1146	21,7818	0,3262	14,0895	0,2482
86,8350	2,8712	0,1074	5,0859	0,0538	26,4386	0,3030	19,3228	0,2928
109,6090	3,6072	0,1872	6,4700	0,1657	31,3601	1,0108	25,3997	0,2292
132,2000	4,5026	0,1173			36,4805	0,2708	32,0151	0,5054

Tab. 94. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u HPMC K100.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,0145					13,0905	1,5554	8,9142	0,5245
4,0161					13,1103	0,6558	8,5894	0,3720
8,0866			0,1194	0,0069	13,1610	0,5045	6,8994	0,2363
16,3371			0,4414	0,0280	18,0659	0,8486	6,3101	0,9094
24,7166	0,1408	0,0137	0,8533	0,0478	20,4423	0,8994	6,9380	0,8935
33,2711	0,3880	0,0164	1,4288	0,0626	22,8814	0,5086	8,6582	0,7427
41,7958	0,7347	0,0272	1,9853	0,0556	23,7087	0,6404	10,1900	0,5690
64,0386	1,6286	0,0544	3,2197	0,1604	28,8525	0,4841	14,6015	1,0559
86,3916	2,2882	0,0358	3,8480	0,0230	35,4105	0,3195	21,7109	0,5719
108,1397	3,1354	0,0480	4,5685	0,1067	41,3373	0,3747	28,2824	0,7173
130,0771	3,6531	0,0951	5,0226	0,1943	48,5728	0,7125	34,2233	1,2013

Tab. 95. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Lakt. SD.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,1640					0,2082	0,1358	0,2073	0,0161
4,3697					1,3102	0,2838	0,7231	0,1571
8,8936					2,1709	0,1771	1,4508	0,2791
18,0860					3,7151	0,2893	4,0193	0,3018
27,2595					5,6040	0,1809	4,2362	0,6539
36,6789			0,1109	0,0119	7,4298	0,3021	7,0008	0,2923
46,0888			0,1721	0,0222	9,0319	0,2661	8,8110	0,5508
67,7675			0,4750	0,0243	12,8497	0,1833	12,2574	0,3072
89,1229	0,2734	0,0256	0,6573	0,0289	16,9273	0,4962	15,2969	1,0147
110,1721	0,4717	0,0244	0,8432	0,0342	21,6803	0,9881	20,5318	0,9487
131,1733	0,5922	0,0256	1,0301	0,0342	26,4045	0,4492	25,5778	0,5585

Tab. 96. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Lakt. pow.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,9518					1,9223	0,1651	2,1002	0,1668
5,6561					2,5805	0,1958	2,9178	0,2988
10,9294					3,9740	0,1066	4,2674	0,1197
20,9771					6,3395	0,2628	5,5357	0,3326
30,8456					8,1812	0,2309	6,6018	0,3019
40,3078					9,3872	0,3077	8,2607	0,4225
49,5669			0,1413	0,0154	11,0585	0,3031	9,6944	0,2602
71,7288			0,3421	0,0146	15,1717	0,1456	13,9807	0,1174
92,8421			0,4530	0,0180	19,7113	0,3759	18,4108	0,2493
113,4657	0,1248	0,0170	0,6214	0,0196	23,6253	0,2598	22,5791	0,3133
133,7256	0,3617	0,0370	1,0027	0,0204	27,9266	0,5749	27,6404	0,3231

Tab. 97. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Tablettosy.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,1301					0,7321	0,1220	0,1023	0,0404
4,4430					1,5121	0,2989	0,8038	0,0871
9,2064					2,5829	0,1952	2,5801	0,2339
18,8631					4,4824	0,1965	5,6155	0,1982
28,4259					6,6247	0,3294	7,0235	0,1940
37,7250					8,2484	0,2973	8,7285	0,2085
46,9890					9,3785	0,2594	10,4198	0,2813
69,7138					13,7286	0,4267	15,1729	0,1543
91,3517			0,2301	0,0252	17,8437	0,2141	19,2016	0,1403
112,1470	0,1931	0,0407	0,4232	0,0557	22,6589	0,3953	22,8684	0,3046
133,1498	0,4120	0,0190	0,6780	0,0279	27,7548	0,4496	27,9478	0,2853

Tab. 98. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Sorbitolu.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
1,9753					2,6392	0,2809	0,1455	0,0639
3,9105					3,7295	0,3173	0,1834	0,1053
7,8480			0,2397	0,0312	4,4361	0,2521	0,2214	0,0941
15,7522	0,2580	0,0177	0,7991	0,0597	6,3494	0,2711	0,9261	0,3771
23,9375	0,6721	0,0314	1,5097	0,0431	8,0850	0,3094	1,8736	0,4331
32,0983	1,0961	0,0416	1,9924	0,0997	9,6818	0,4271	2,0177	0,3828
40,2344	1,3841	0,0359	2,7027	0,1366	11,0072	0,3026	2,8297	0,2467
61,1985	2,5259	0,0890	4,8300	0,1611	15,1610	0,2539	5,3228	0,6857
81,9917	4,0651	0,2925	7,5011	0,1271	20,8555	0,6598	8,6687	0,4184
103,7077	5,9215	0,1865			28,0151	0,4019	13,0955	0,8369
125,3270					35,4934	0,2599	20,8887	1,0293

Tab. 99. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Mannitolu.

LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,0490					0,6935	0,1291	0,2105	0,0751
3,9764					1,1354	0,1010	0,3234	0,0848
8,0222					2,0052	0,2058	0,7057	0,2528
16,5409			0,1334	0,0130	3,6480	0,1198	1,1003	0,3081
25,3104			0,2510	0,0391	5,2145	0,2676	2,6463	0,4275
33,9856	0,1190	0,0204	0,3556	0,0345	6,1338	0,3803	3,7736	0,4655
42,4402	0,2326	0,0130	0,4391	0,0141	7,3338	0,3233	4,5908	0,1823
63,5853	0,3754	0,0127	0,7551	0,0429	10,9987	0,4116	8,4157	0,3065
85,2530	0,6744	0,0173	1,4376	0,0558	14,7245	0,2752	12,2488	0,5955
105,4314	1,1133	0,0236	1,7425	0,0931	19,2486	0,3158	15,4059	0,3418
126,5304	1,5804	0,0531	2,4542	0,1128	23,6432	0,3005	20,1213	0,4807

Tab. 100. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Sacharózy.

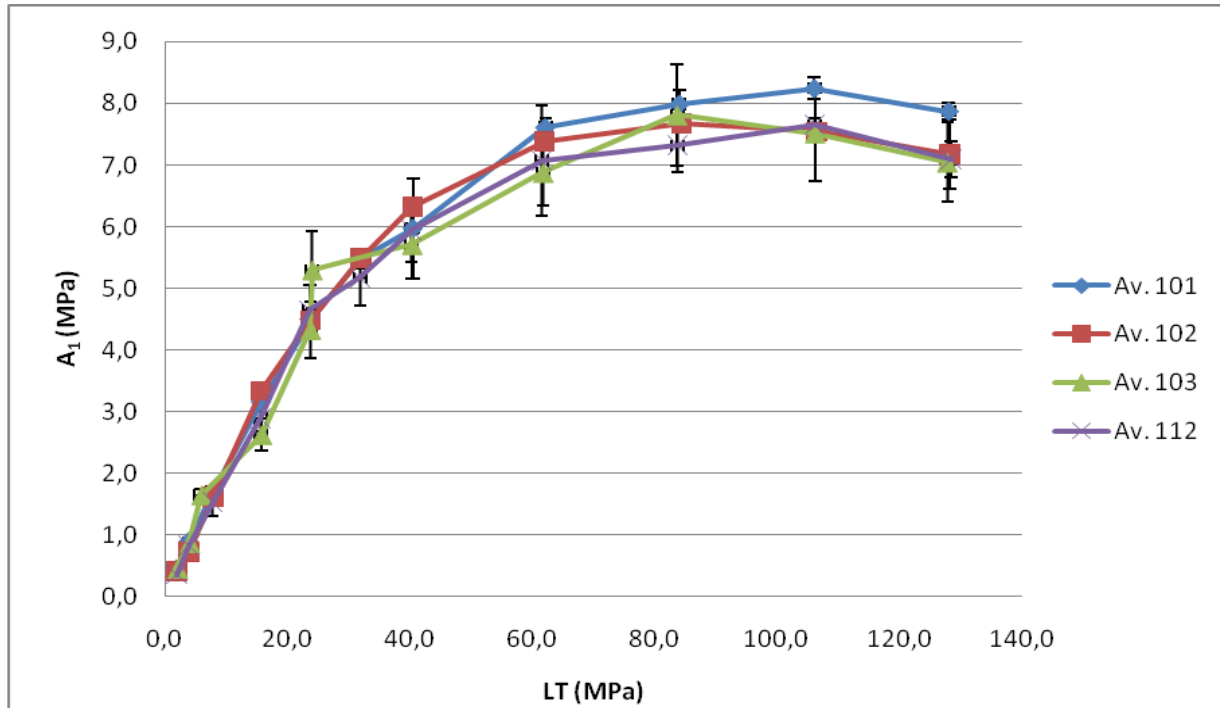
LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,8012					1,6766	0,3271	0,2527	1,4063
5,0212					2,6257	0,1314	0,1373	0,1216
9,5643					3,4293	0,2191	0,6349	0,7643
19,0728					6,3668	0,3600	2,6171	0,4535
28,6737					8,3773	0,3026	5,1924	0,1926
38,4380					10,6805	0,2582	7,1634	0,5094
47,9301					12,2034	0,3519	9,4245	0,2841
70,2028			0,2045	0,0162	16,5298	0,3438	13,9550	0,2543
92,3443			0,4037	0,0412	19,7576	0,8158	19,8115	0,3501
113,5344			0,6324	0,0676	24,8578	0,3539	25,0602	0,4484
134,1969	0,2085	0,0219	0,8217	0,0176	30,0097	0,3620	29,8877	0,4736

Tab. 101. Hodnoty RP (MPa) a odskoků tablet (%) před a po prodlevě u Emcompressu.

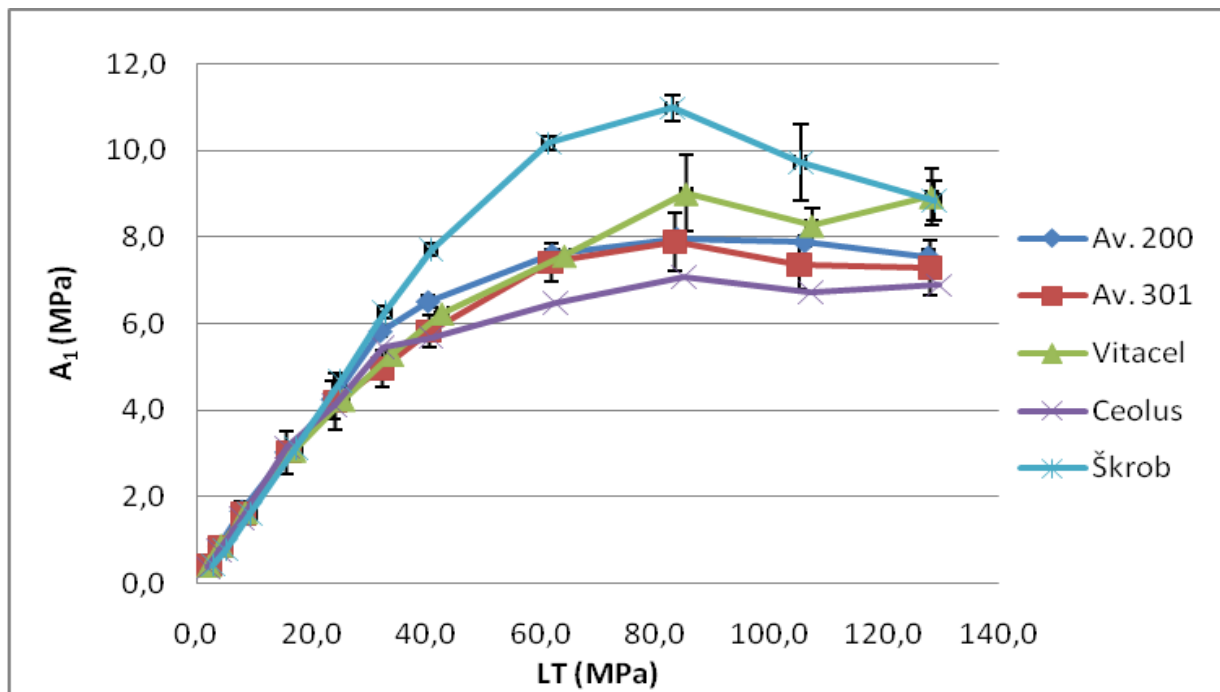
LT (MPa)	RP bp (MPa)		RP sp		% odsk. bp		% odsk. sp	
	X	s	X	s	X	s	X	s
2,3055					1,1083	0,1338	0,7171	0,1555
4,5202					2,3823	0,1589	1,1187	0,1198
9,1649					3,6262	0,1374	2,5027	0,2030
18,8841					6,2632	0,2061	5,8382	0,1533
28,5696					8,5214	0,2357	7,5942	0,3102
38,1289					9,6905	0,2252	10,2205	0,1585
47,4581					12,0681	0,5378	12,7866	0,2944
69,7676			0,1538	0,0193	18,6535	0,2554	17,7744	0,3425
91,5845	0,1875	0,0192	0,3449	0,0349	24,0865	0,2589	24,6875	0,2866
112,7245	0,3808	0,0310	0,6306	0,0265	31,0040	0,2845	31,0232	0,3673
133,2636	0,6246	0,0455	0,8941	0,0487	37,4609	0,2659	39,2721	0,3757

## **8. Grafy**

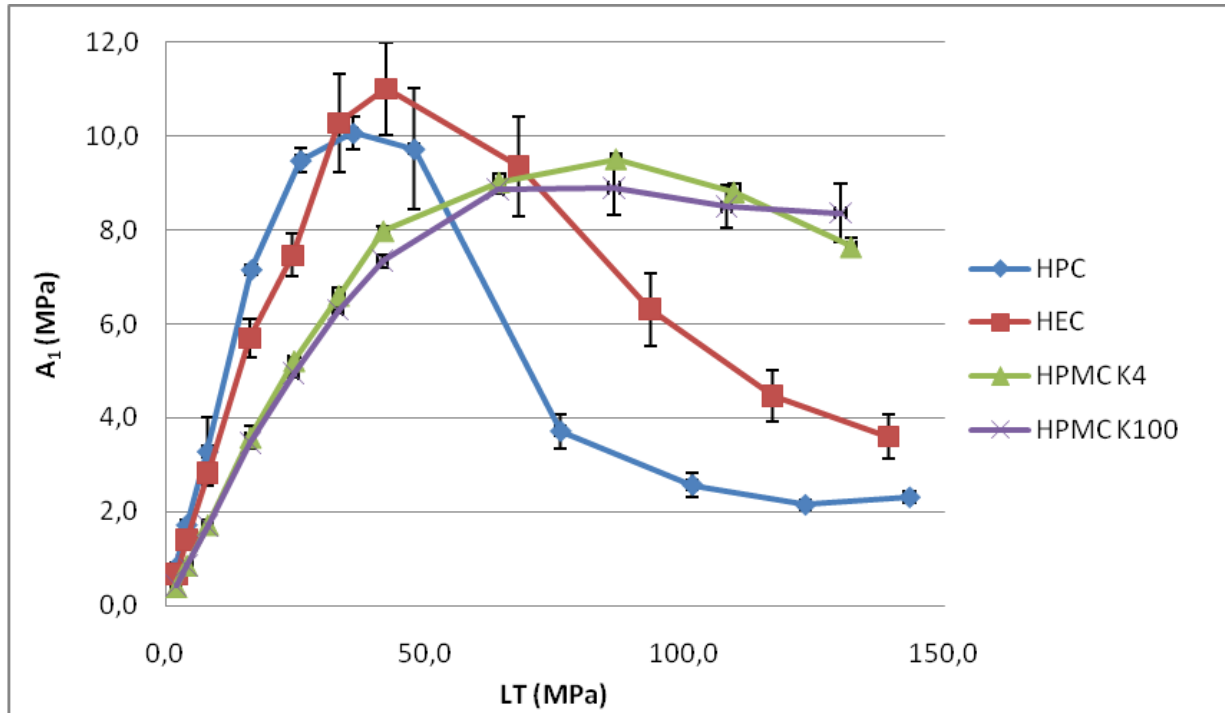
Graf 1. Závislost  $A_1$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.



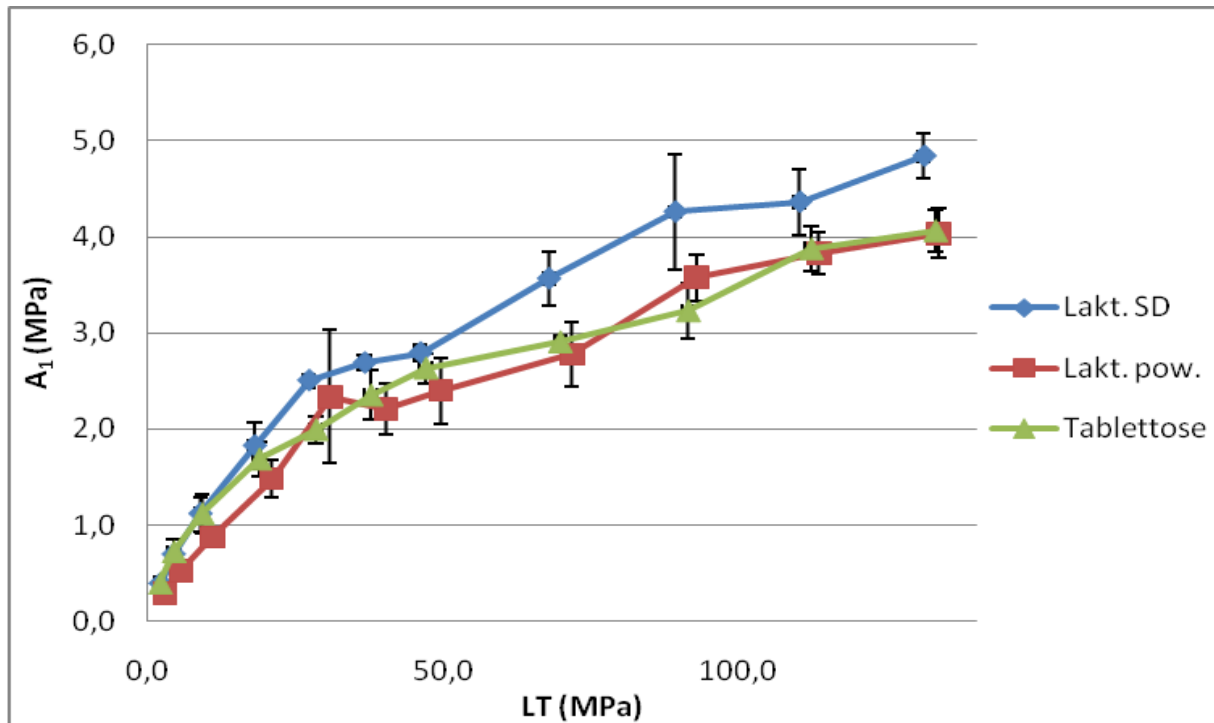
Graf 2. Závislost  $A_1$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a Škrobu.



Graf 3. Závislost  $A_1$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.

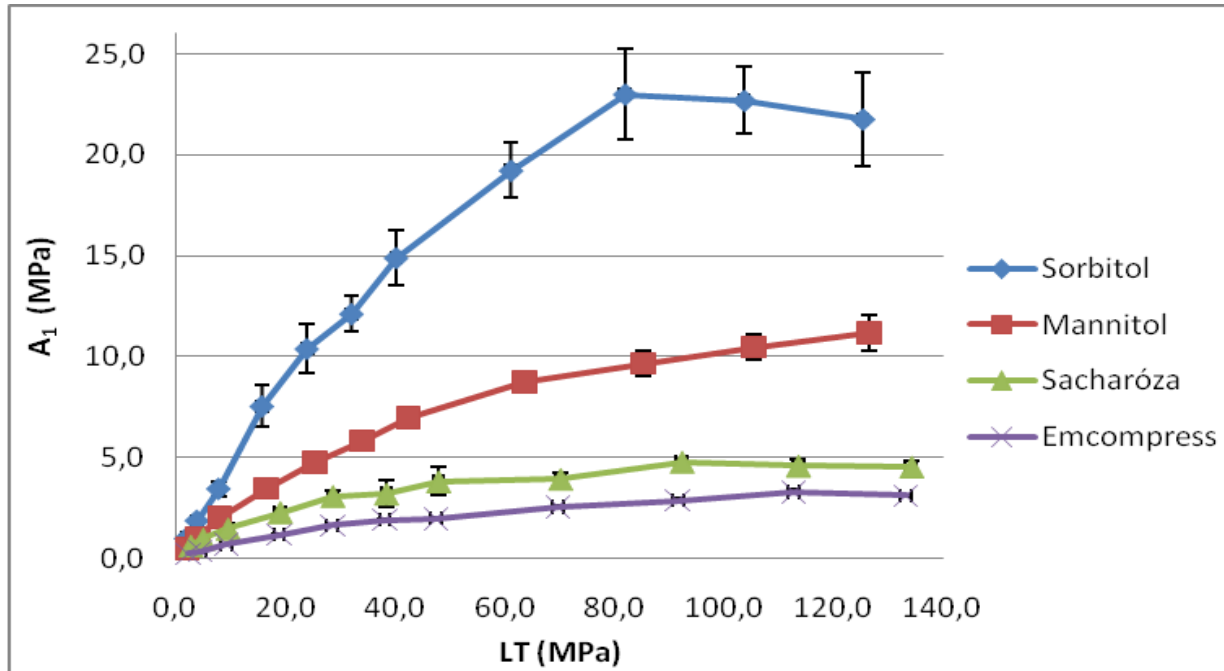


Graf 4. Závislost  $A_1$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

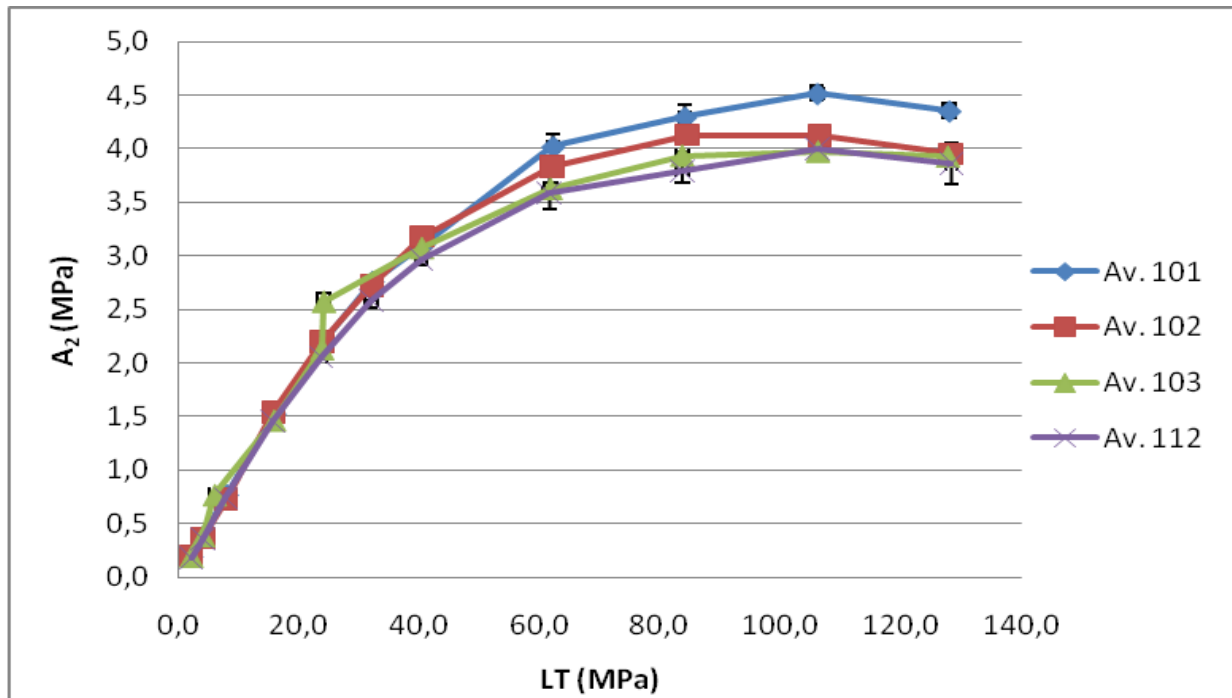




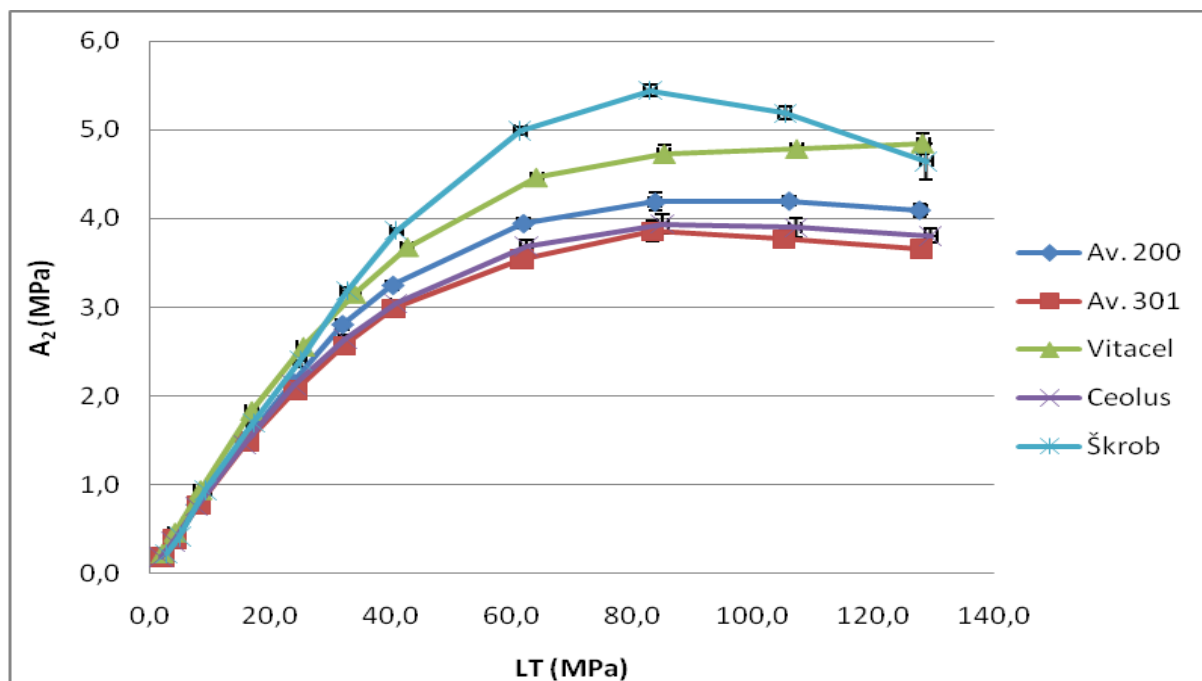
Graf 5. Závislost  $A_1$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.



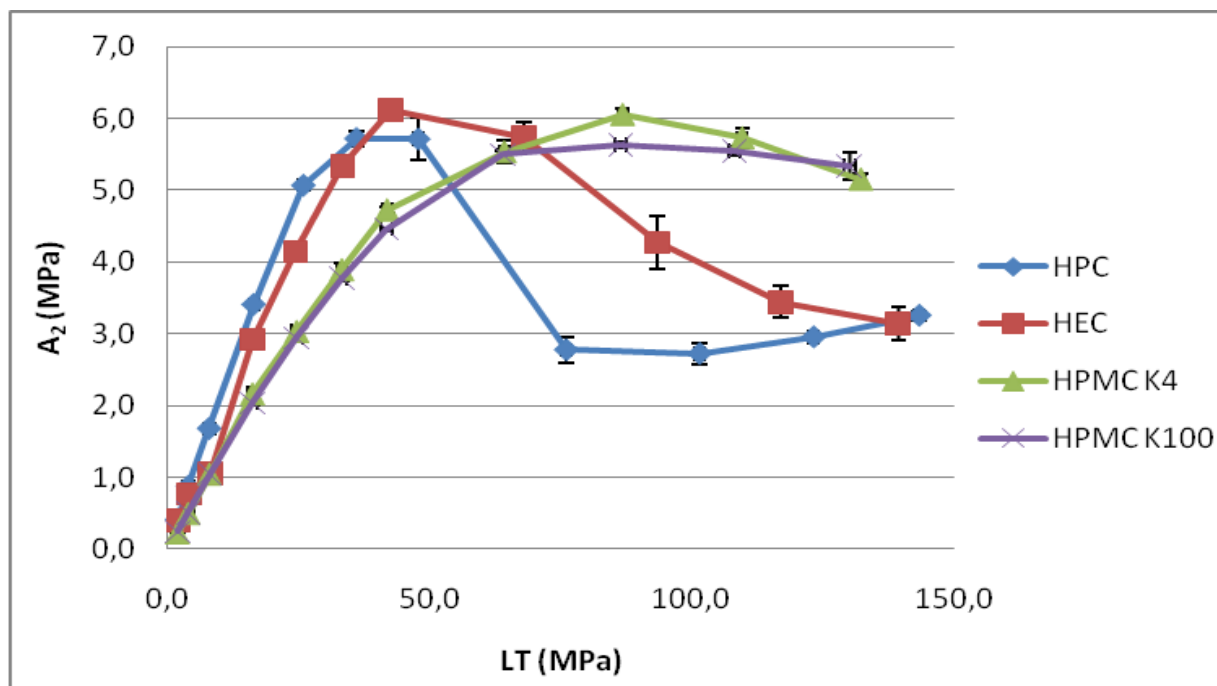
Graf 6. Závislost  $A_2$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.



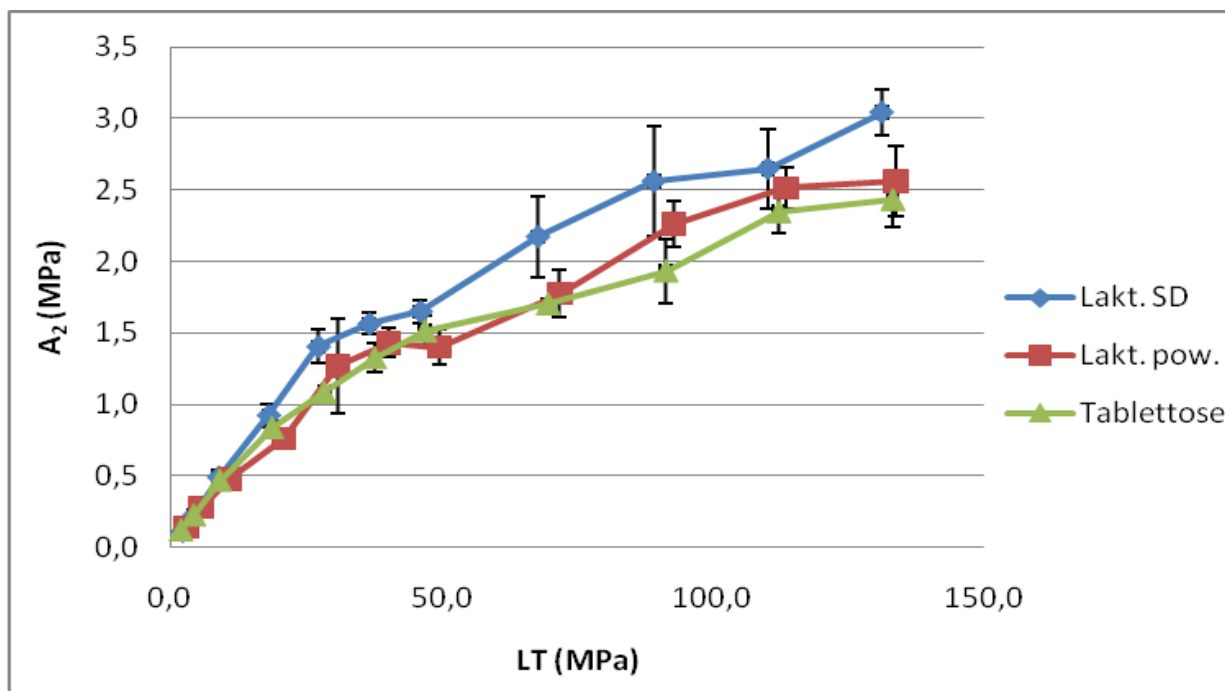
Graf 7. Závislost  $A_2$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.



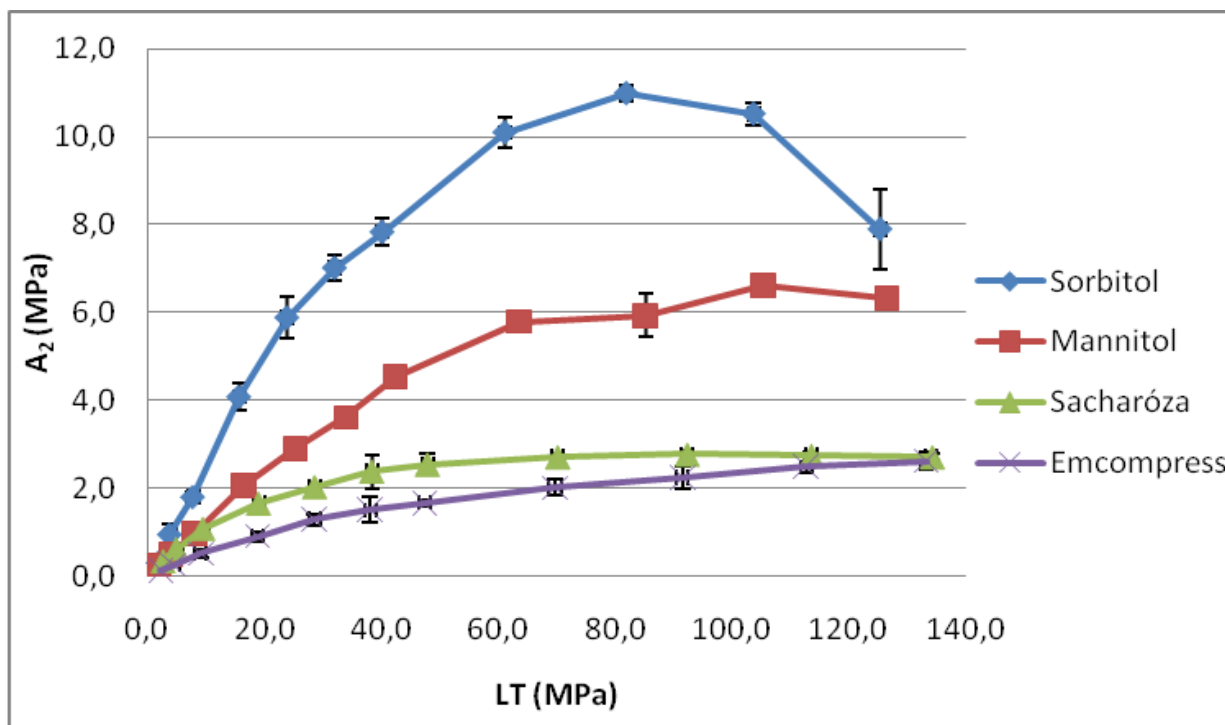
Graf 8. Závislost  $A_2$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.



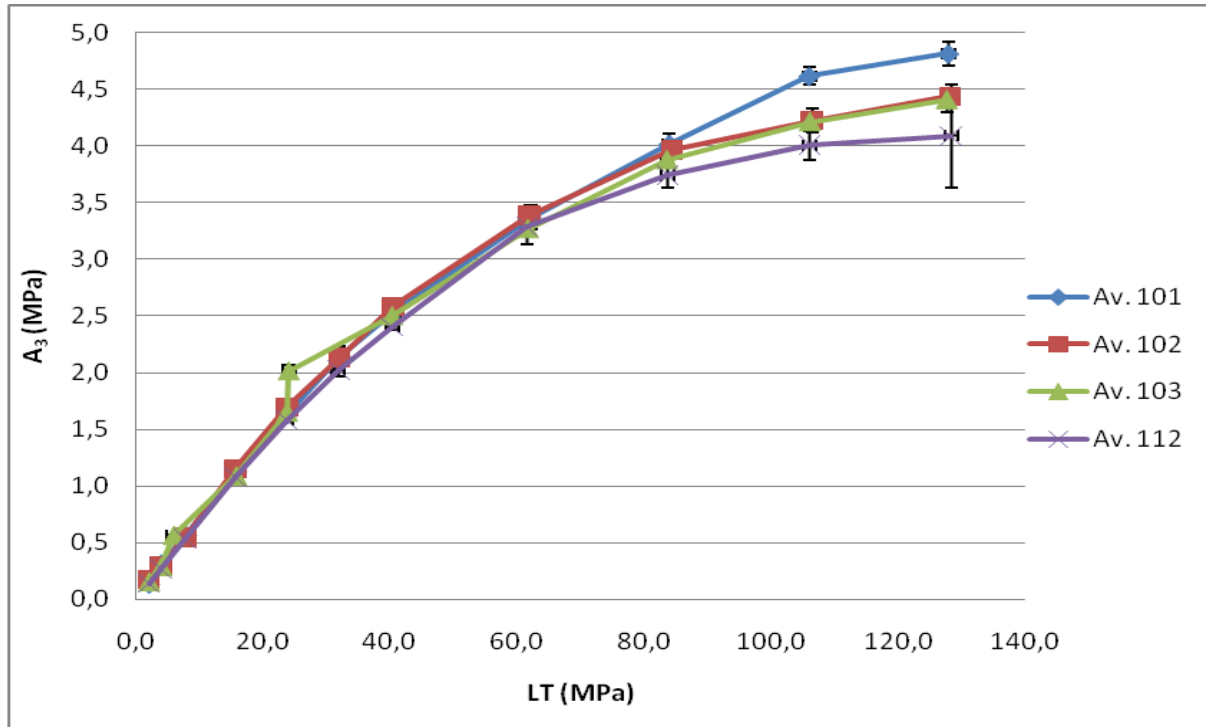
Graf 9. Závislost  $A_2$  (MPa) na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.



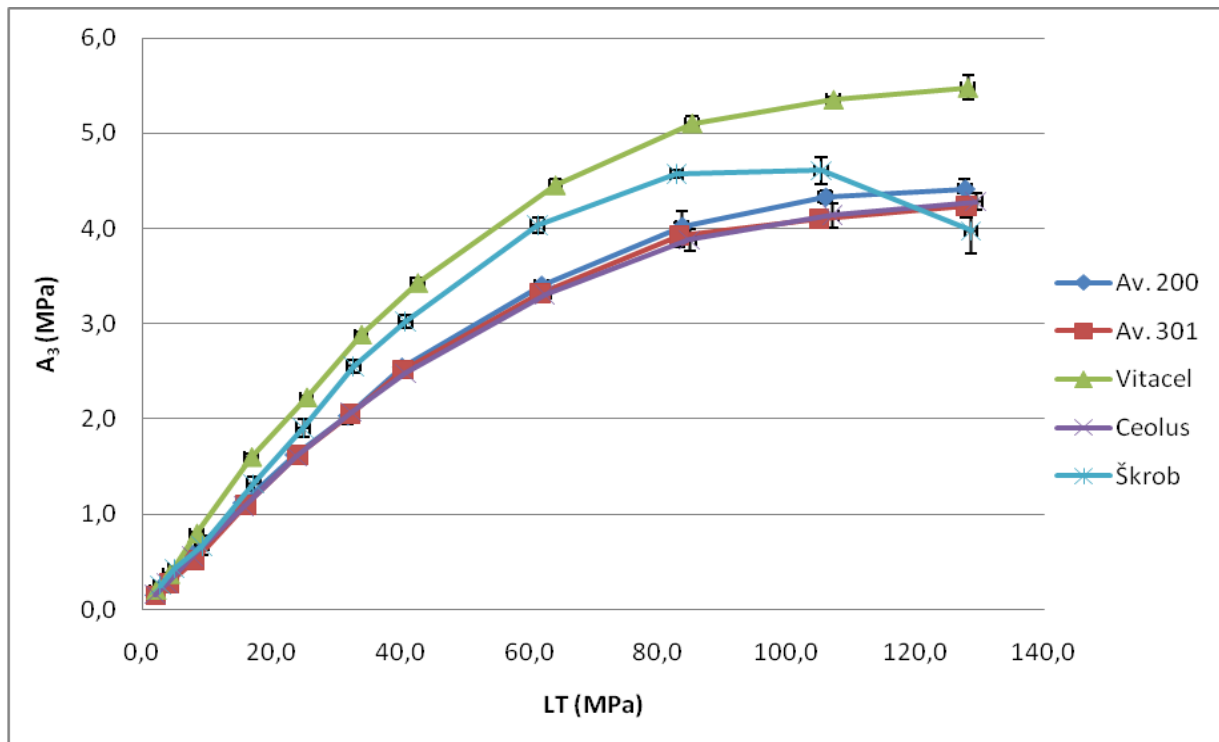
Graf 10. Závislost  $A_2$  (MPa) na LT (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.



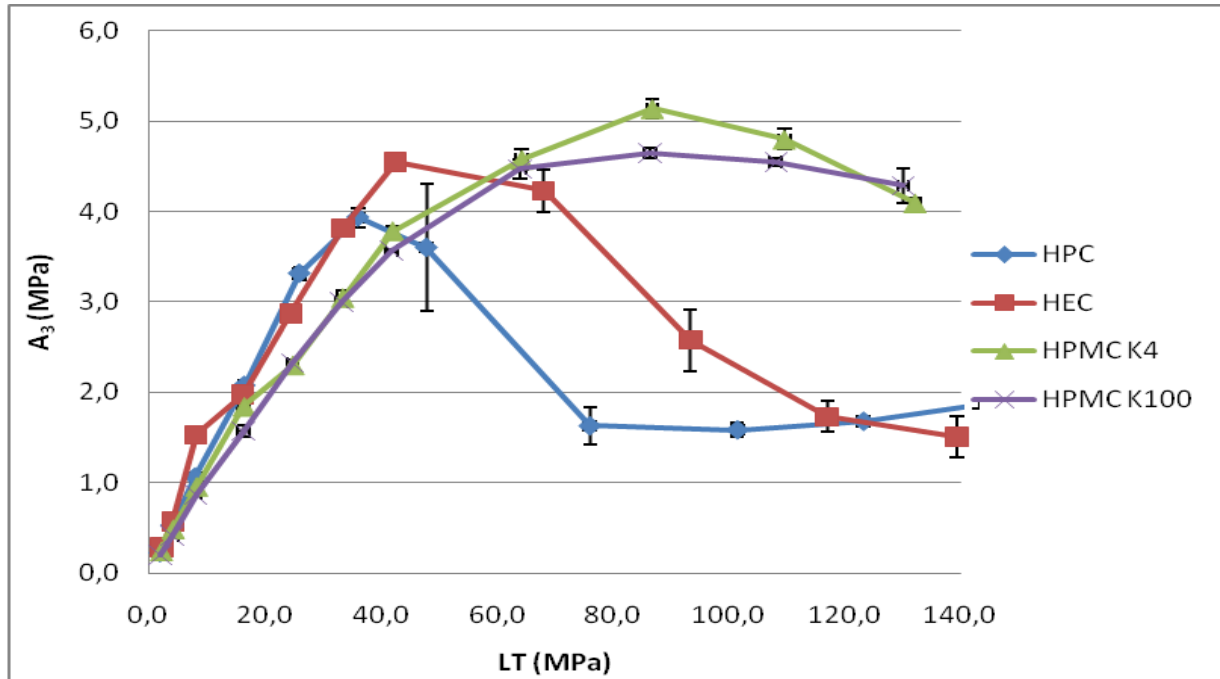
Graf 11. Závislost  $A_3$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.



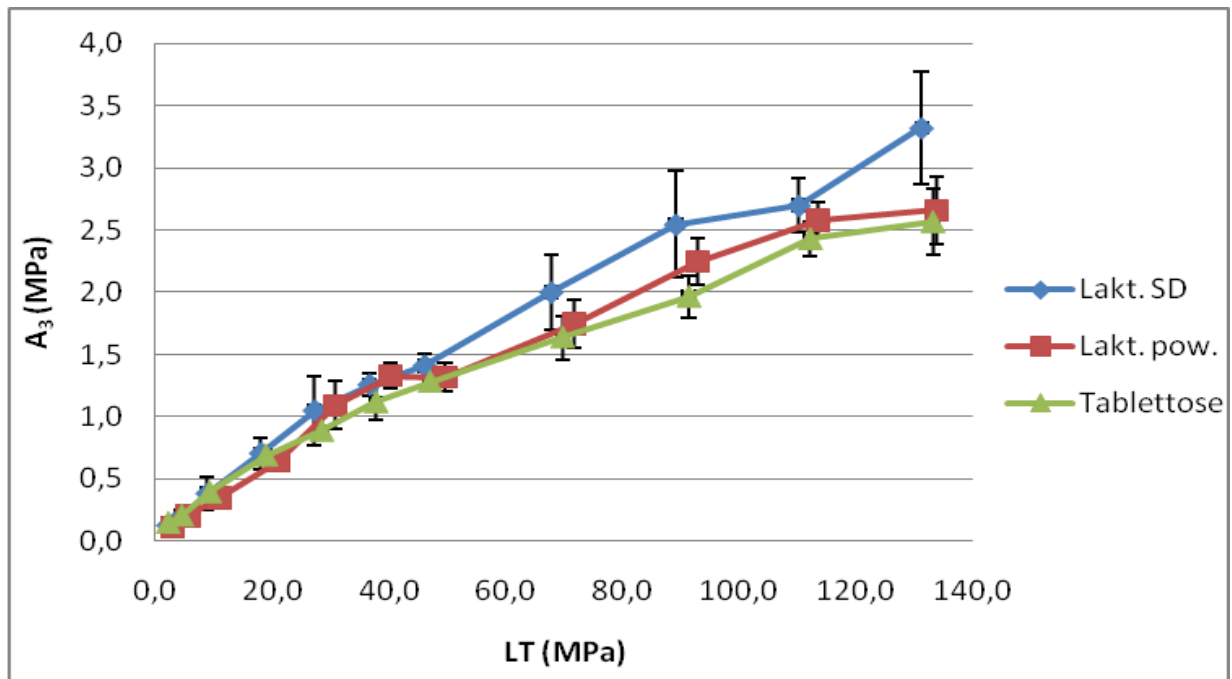
Graf 12. Závislost  $A_3$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a Škrobu.



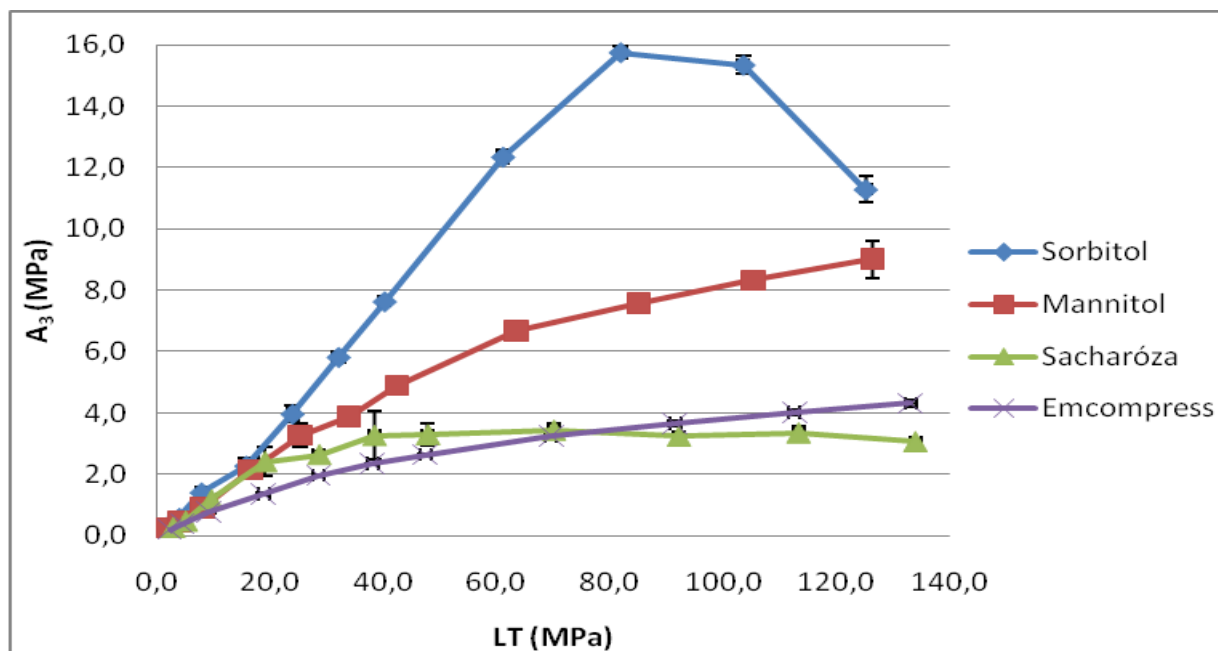
Graf 13. Závislost  $A_3$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.



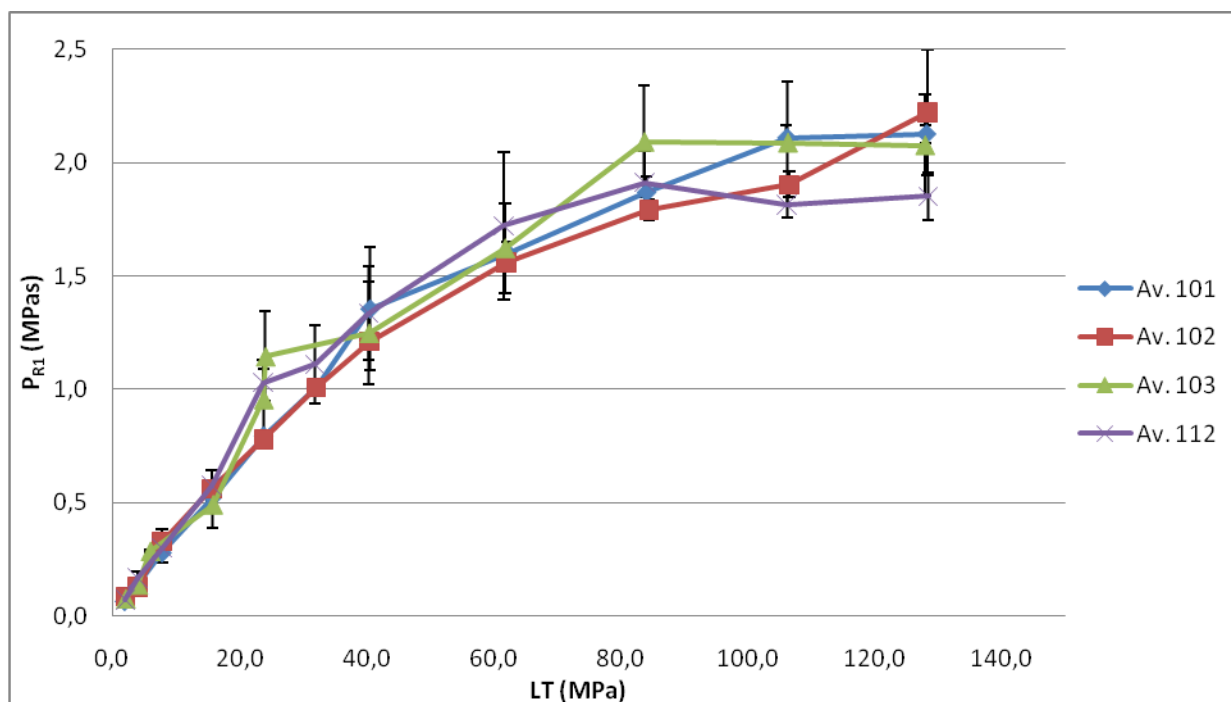
Graf 14. Závislost  $A_3$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettose.



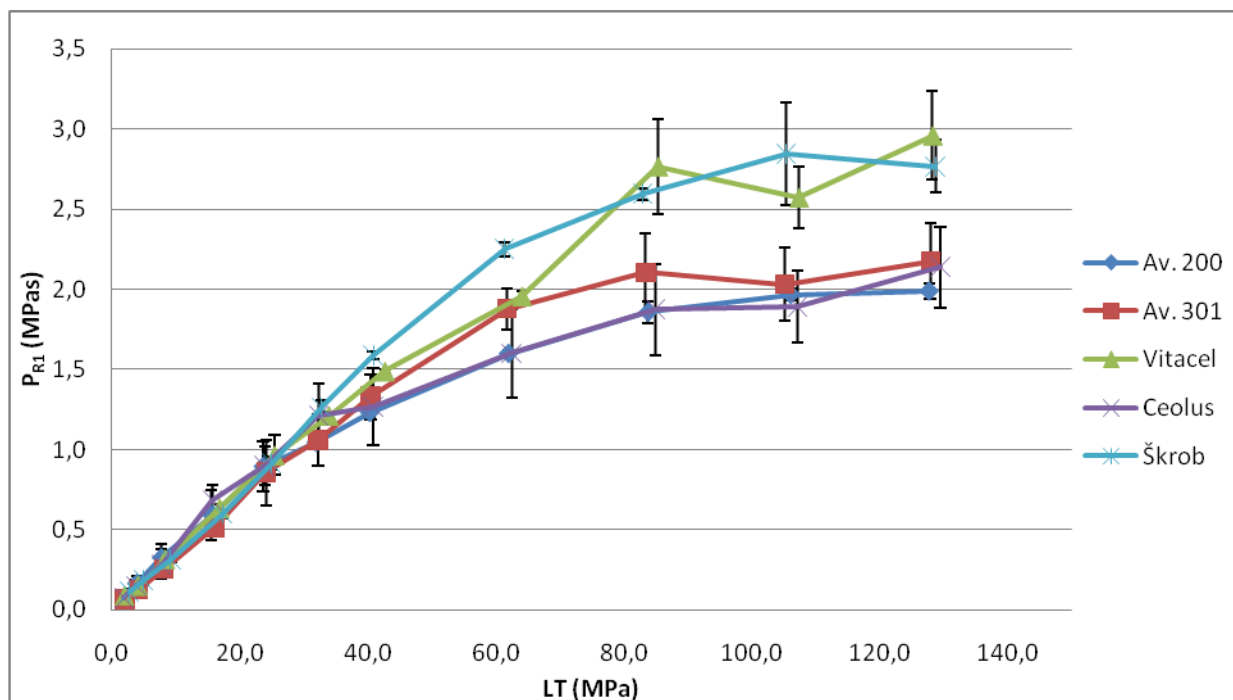
Graf 15. Závislost  $A_3$  (MPa) na  $LT$  (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.



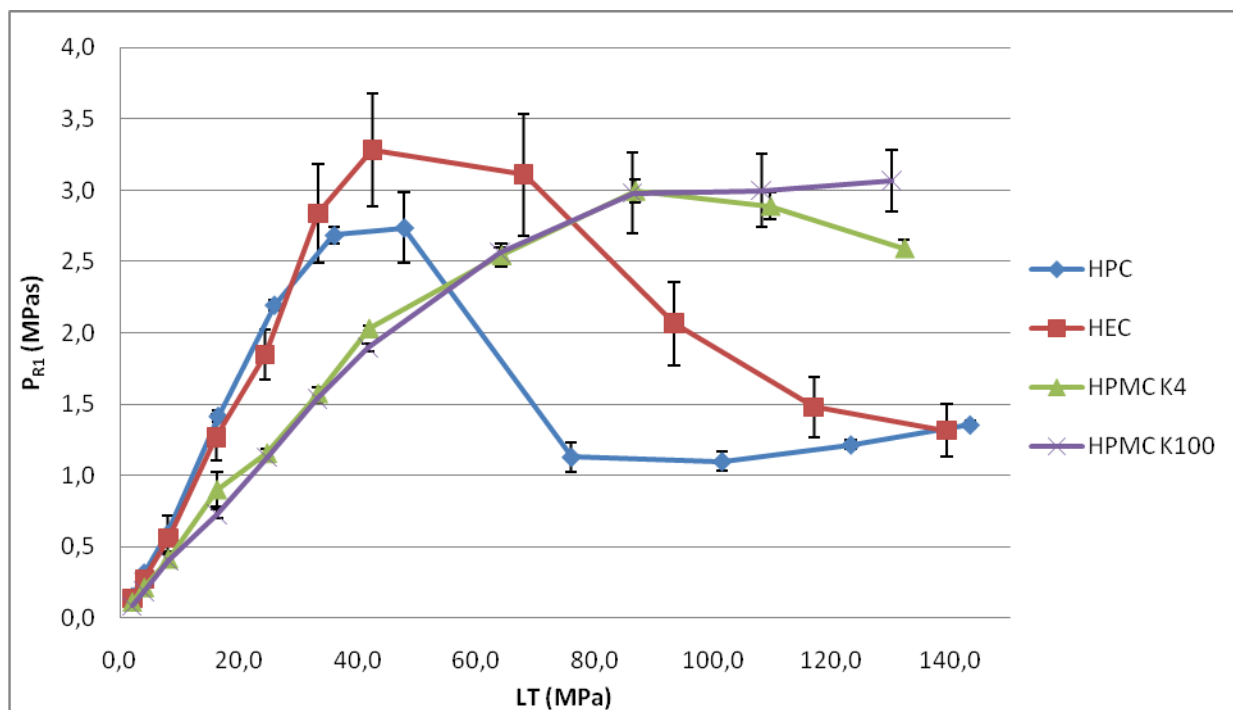
Graf 16. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na  $LT$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.



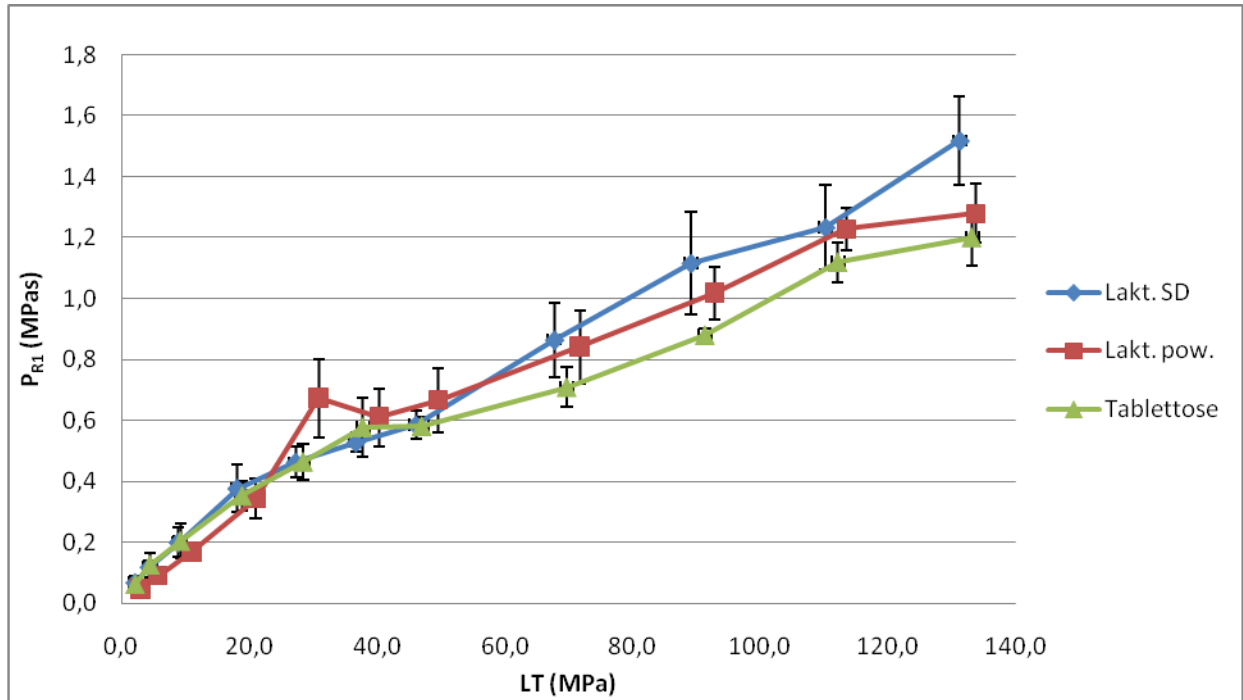
Graf 17. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na  $LT$  (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.



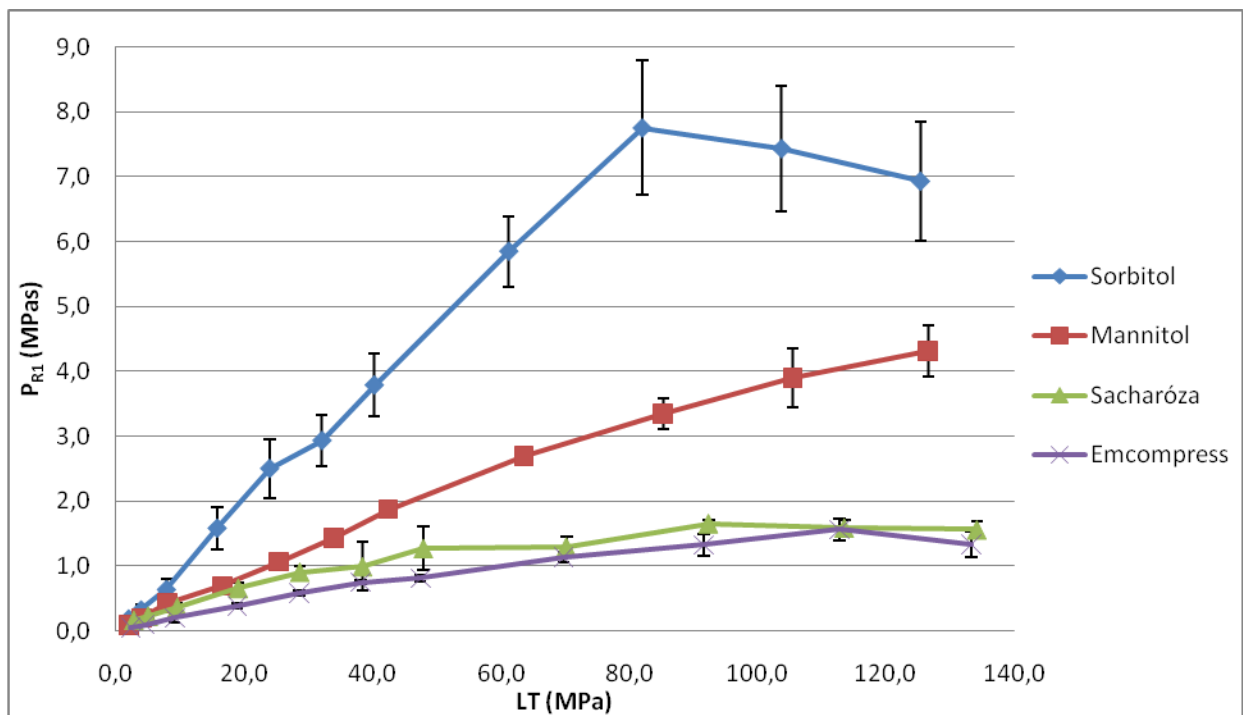
Graf 18. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na  $LT$  (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.



Graf 19. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosey.

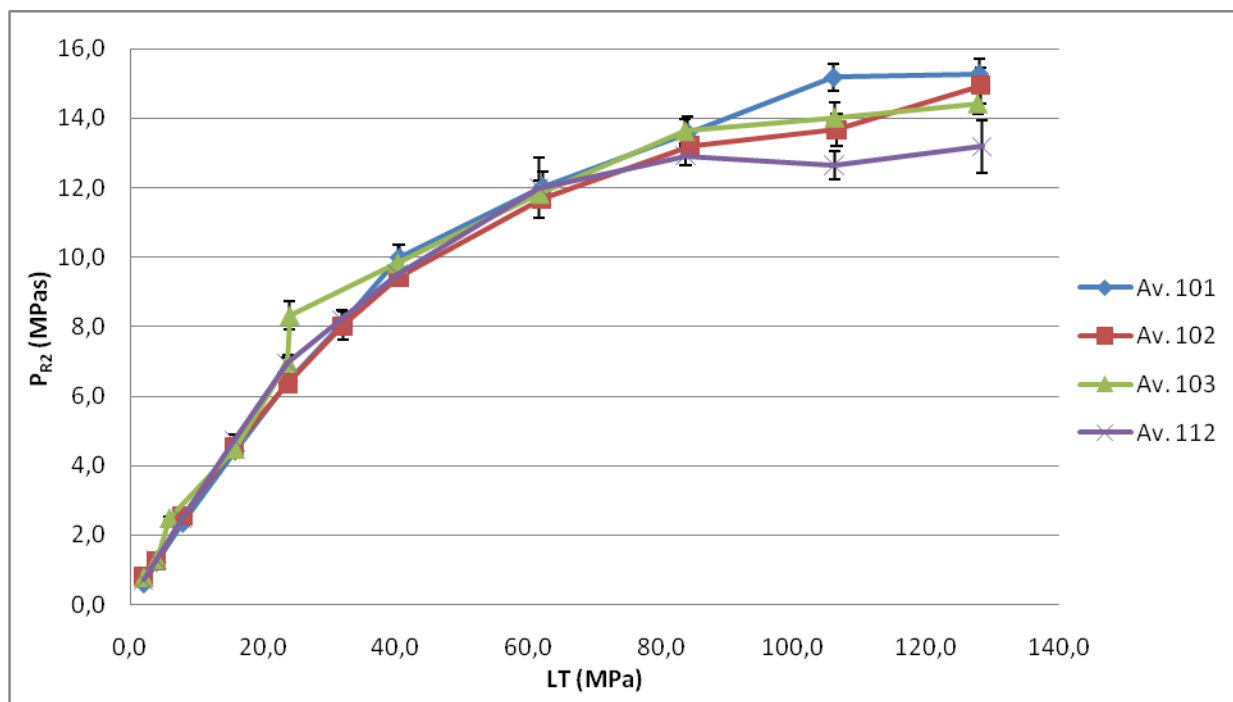


Graf 20. Závislost  $P_{R1}$  (MPas) na LT (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.

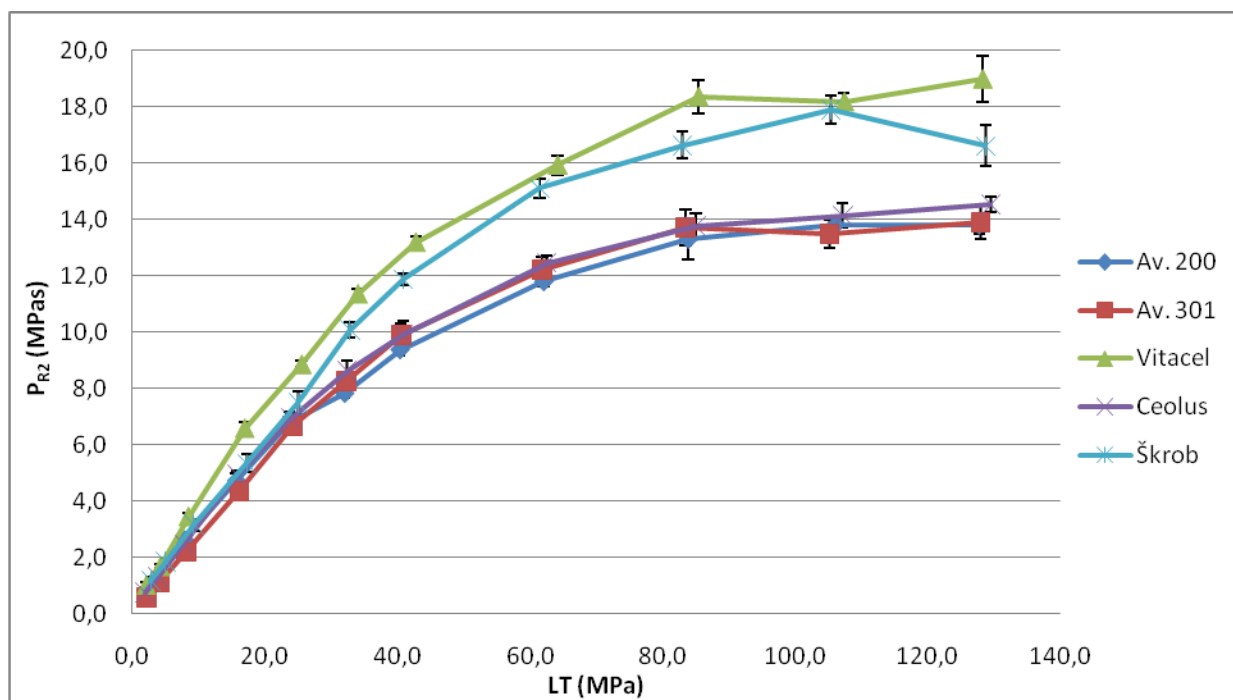




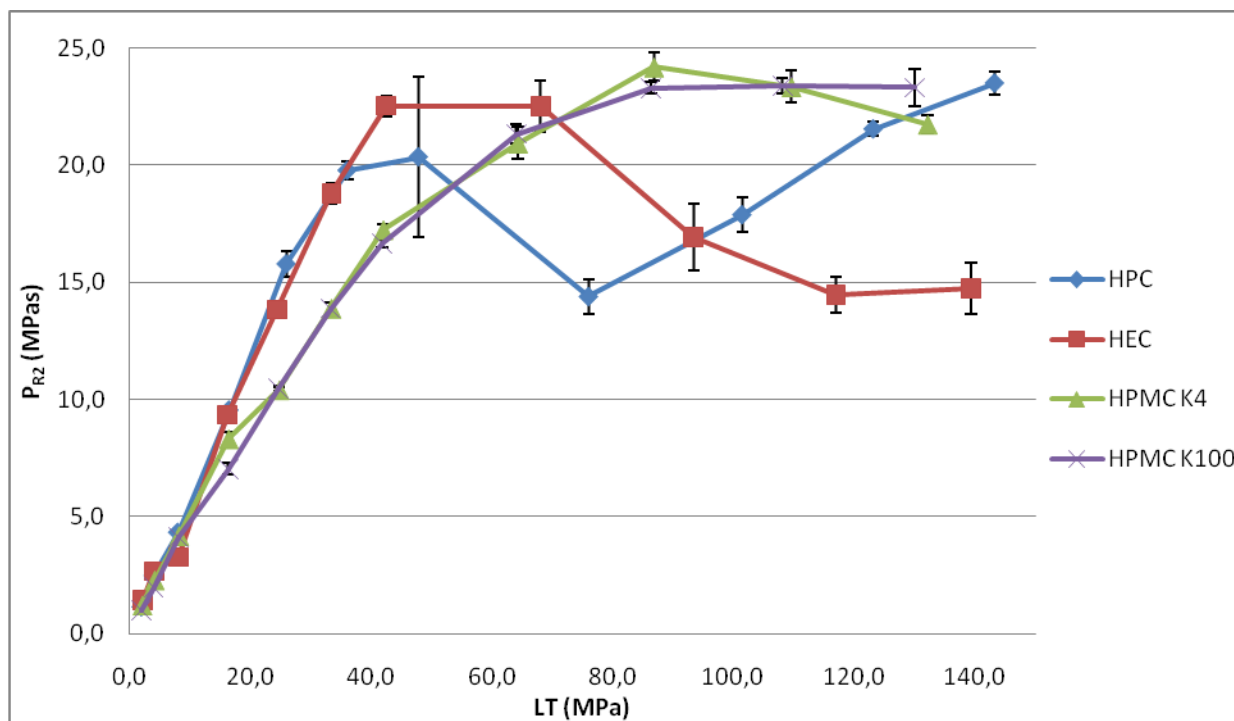
Graf 21. Závislost  $P_{R2}$  (MPas) na LT (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.



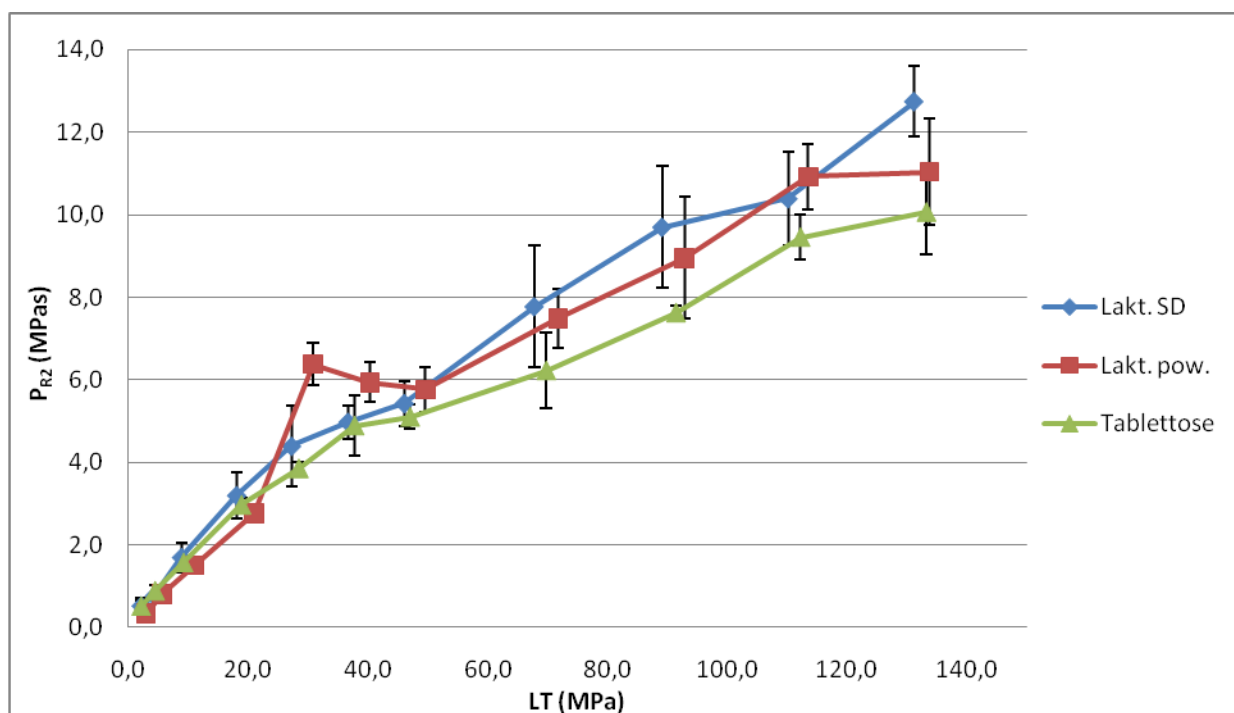
Graf 22. Závislost  $P_{R2}$  (MPas) na LT (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.



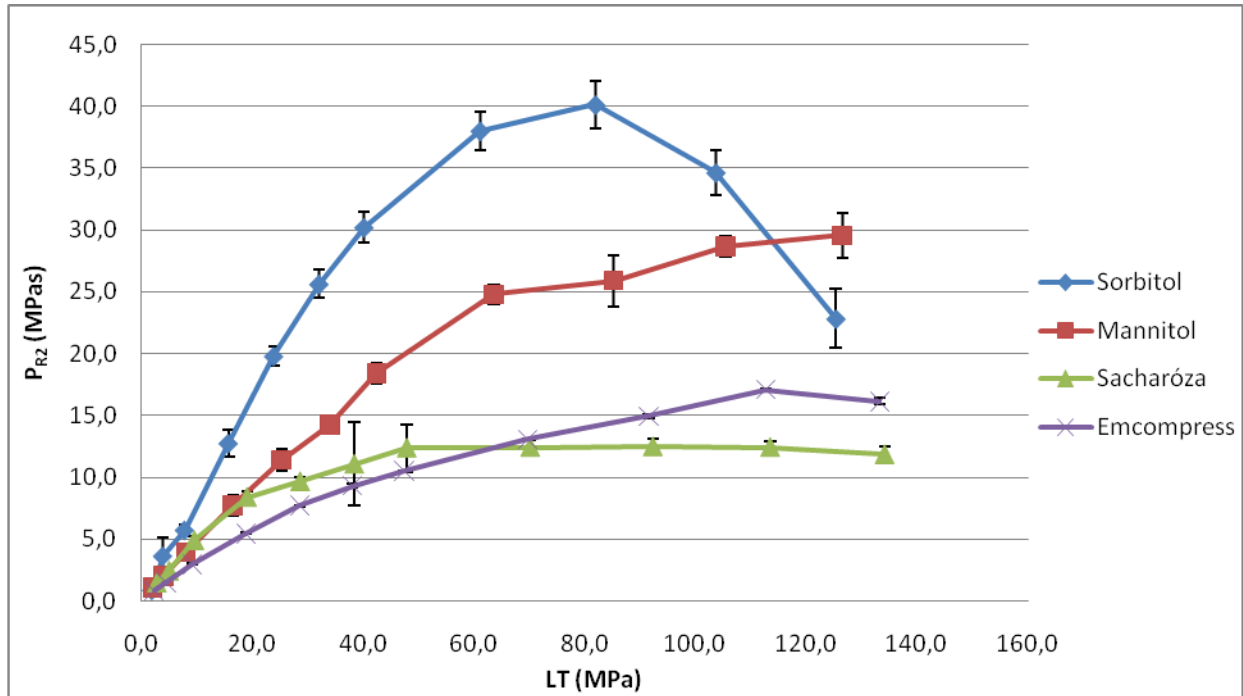
Graf 23. Závislost  $P_{R2}$  (MPas na LT (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.



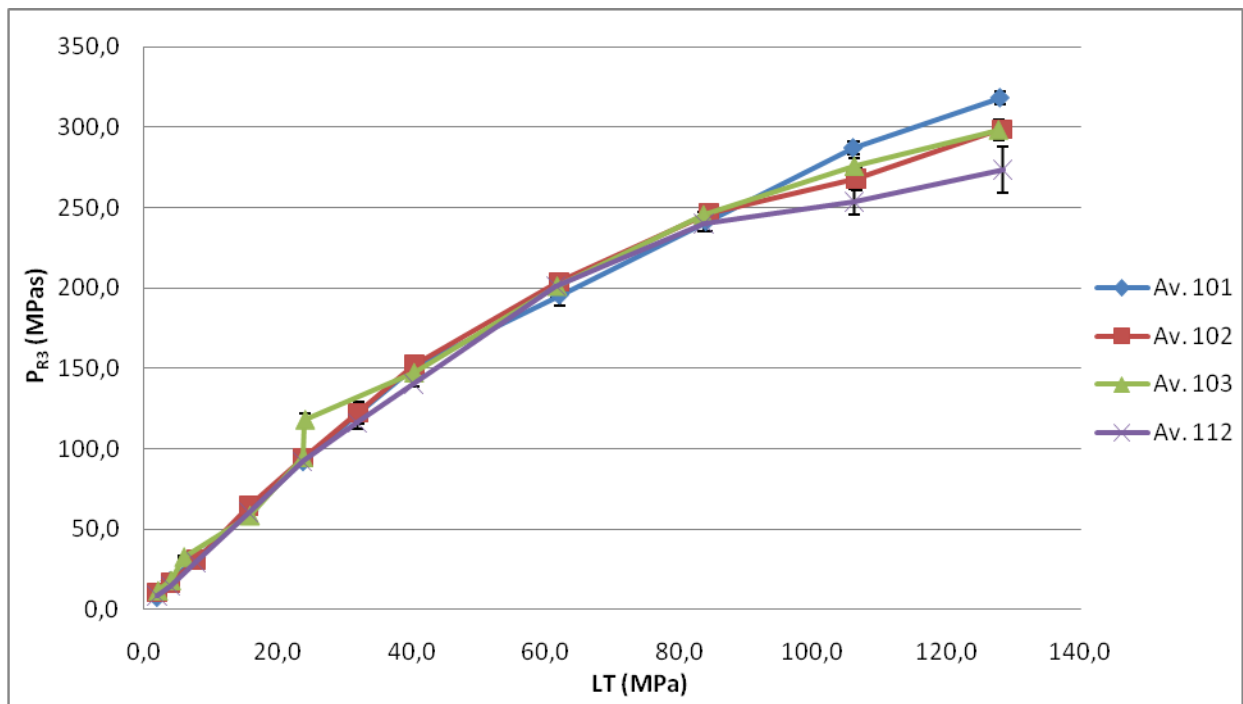
Graf 24. Závislost  $P_{R2}$  (MPas na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettosy.



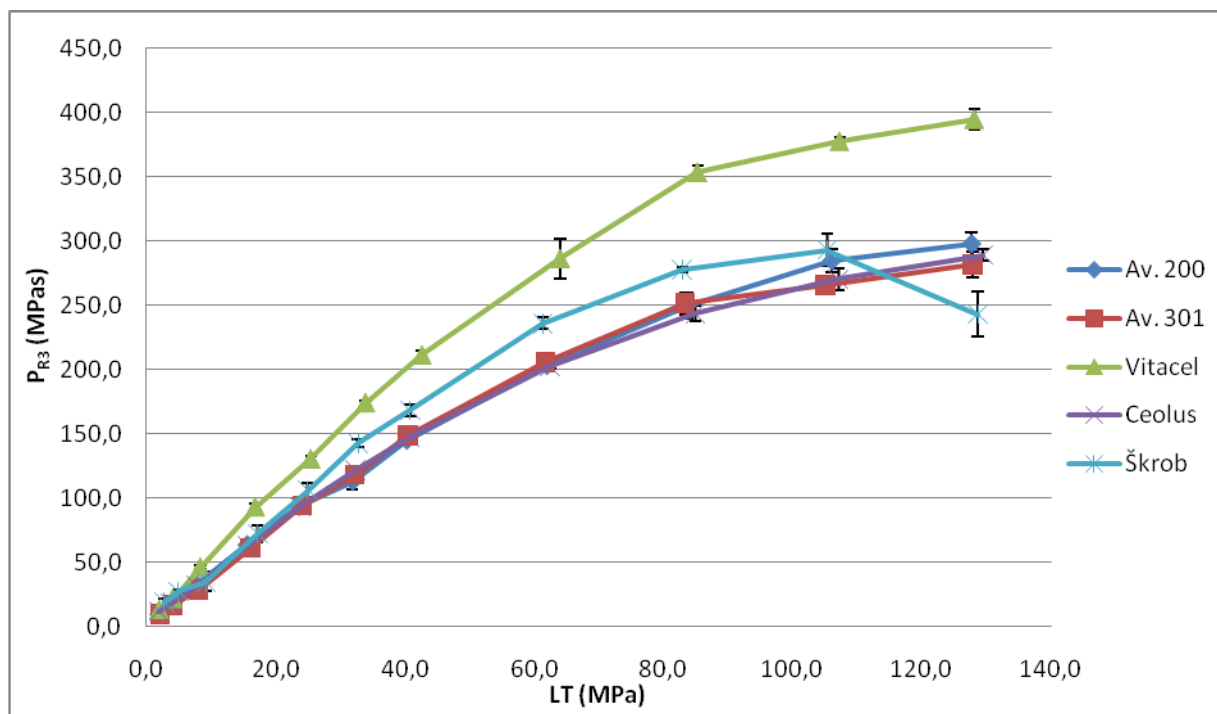
Graf 25. Závislost  $P_{R2}$  (MPas) na  $LT$  (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.



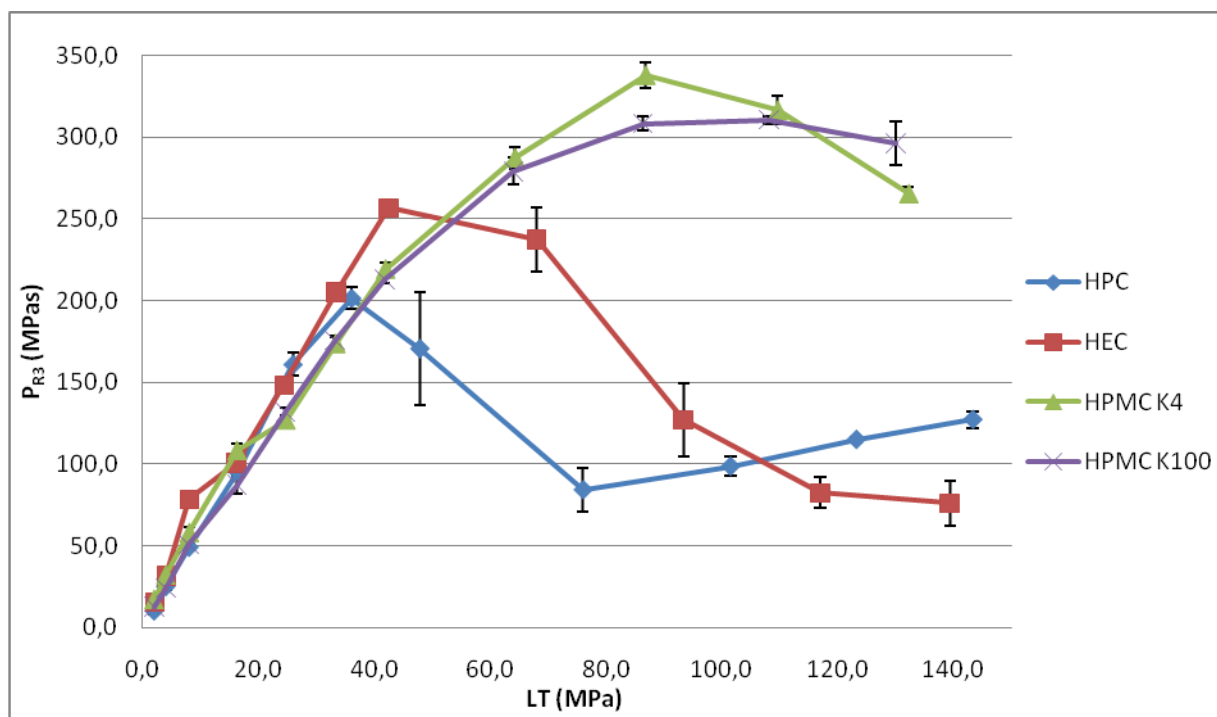
Graf 26. Závislost  $P_{R3}$  (MPas) na  $LT$  (MPa) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.



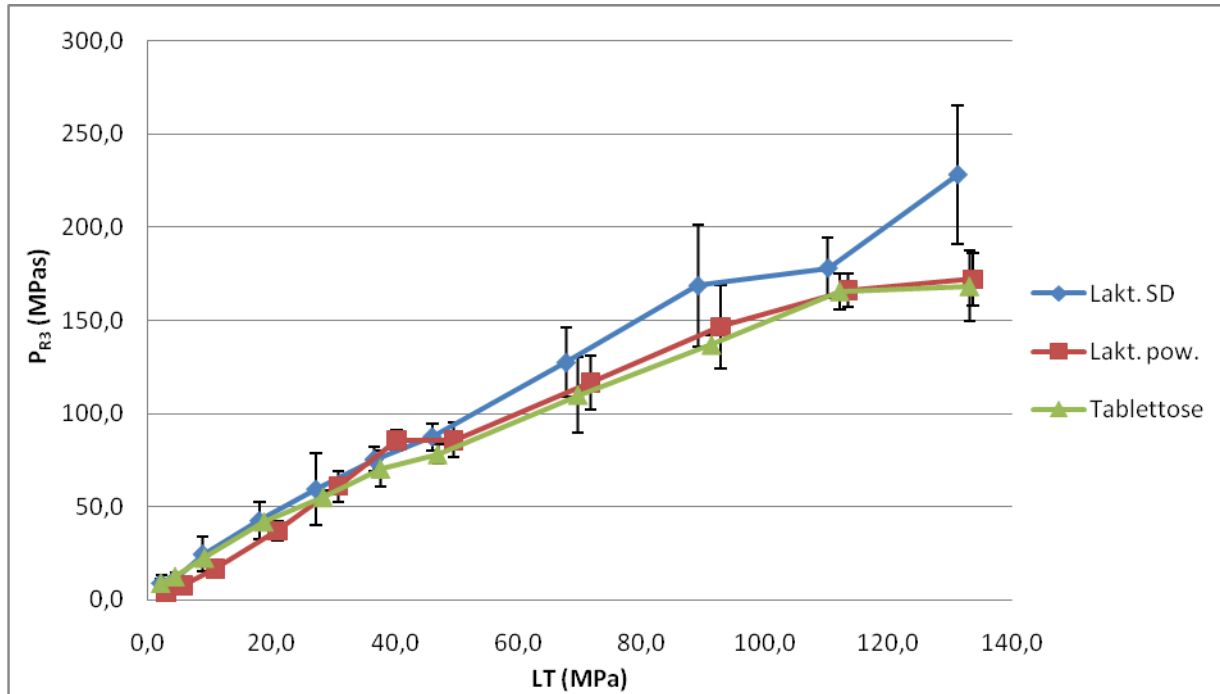
Graf 27. Závislost  $P_{R3}$  (MPas na LT (MPa) u Av. 200, Av. 301, Vitacelu, Ceolusu a škrobu.



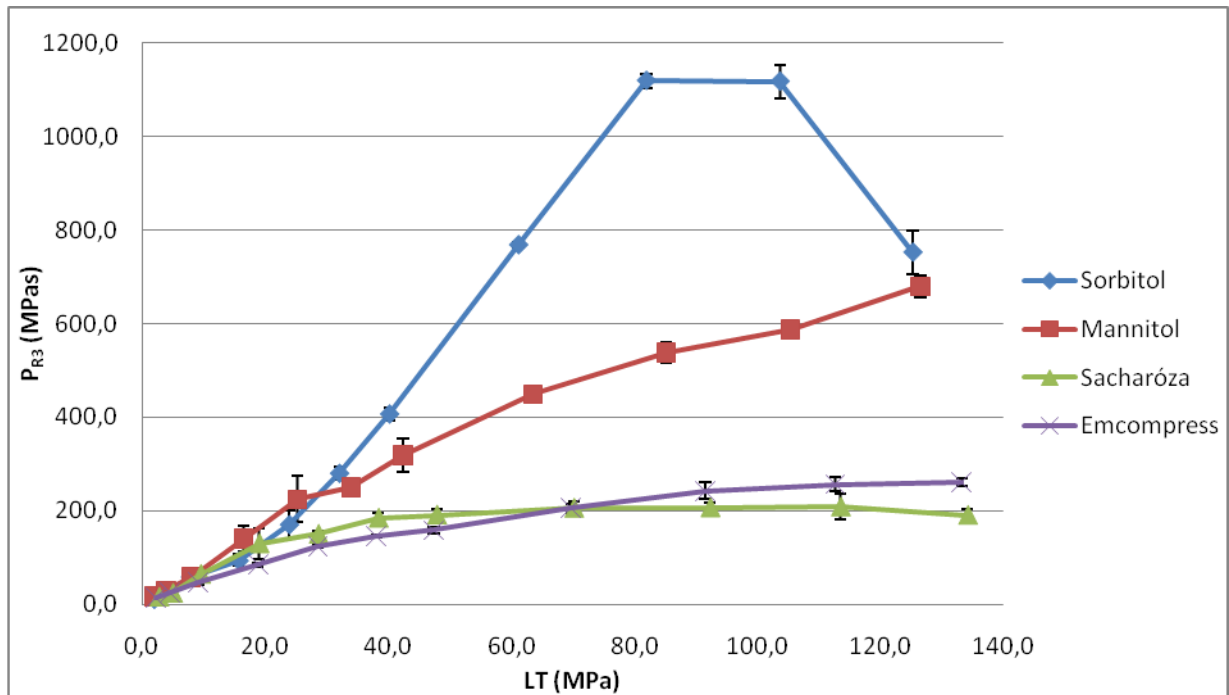
Graf 28. Závislost  $P_{R3}$  (MPas) na LT (MPa) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.



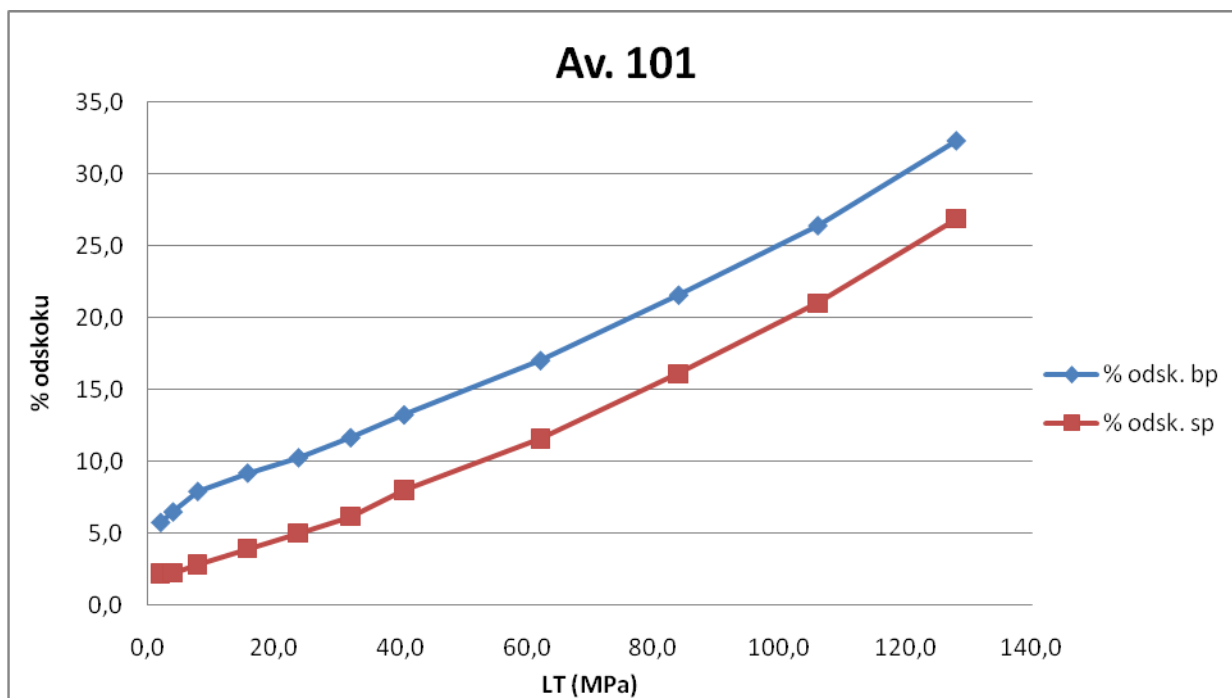
Graf 29. Závislost  $P_{R3}$  (MPas) na LT (MPa) u Lakt. SD, Lakt. pow. a Tablettose.



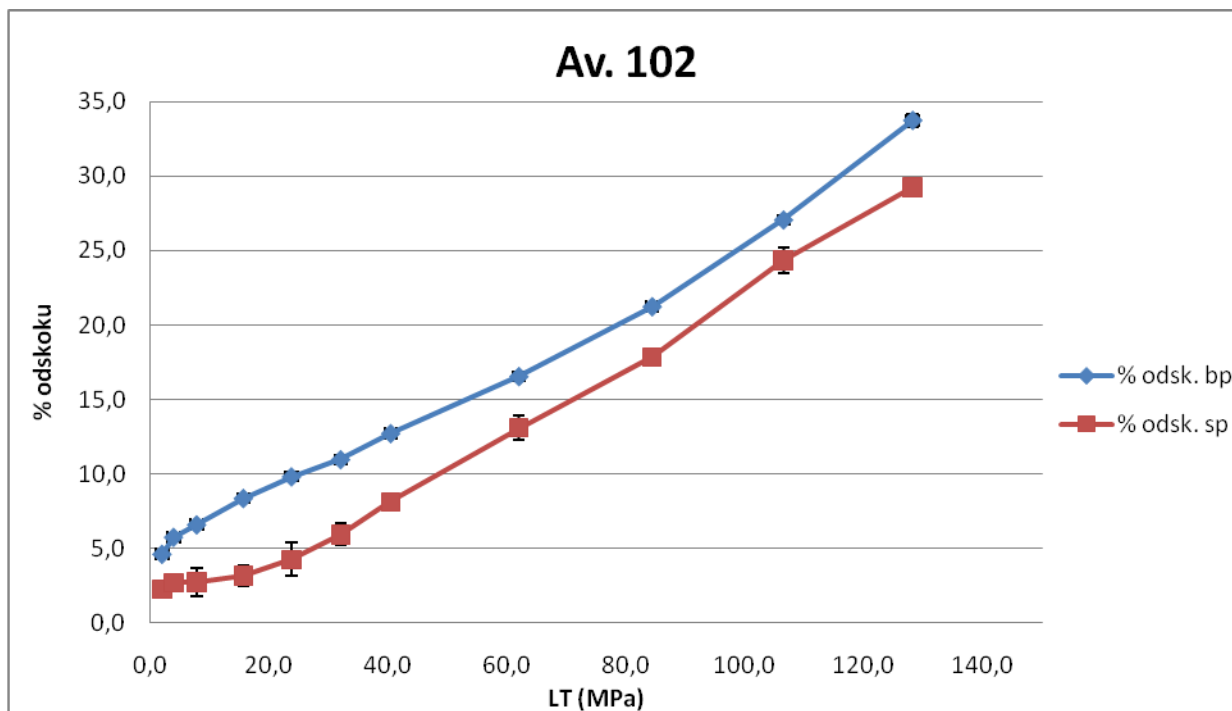
Graf 30. Závislost  $P_{R3}$  (MPas) na LT (MPa) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.



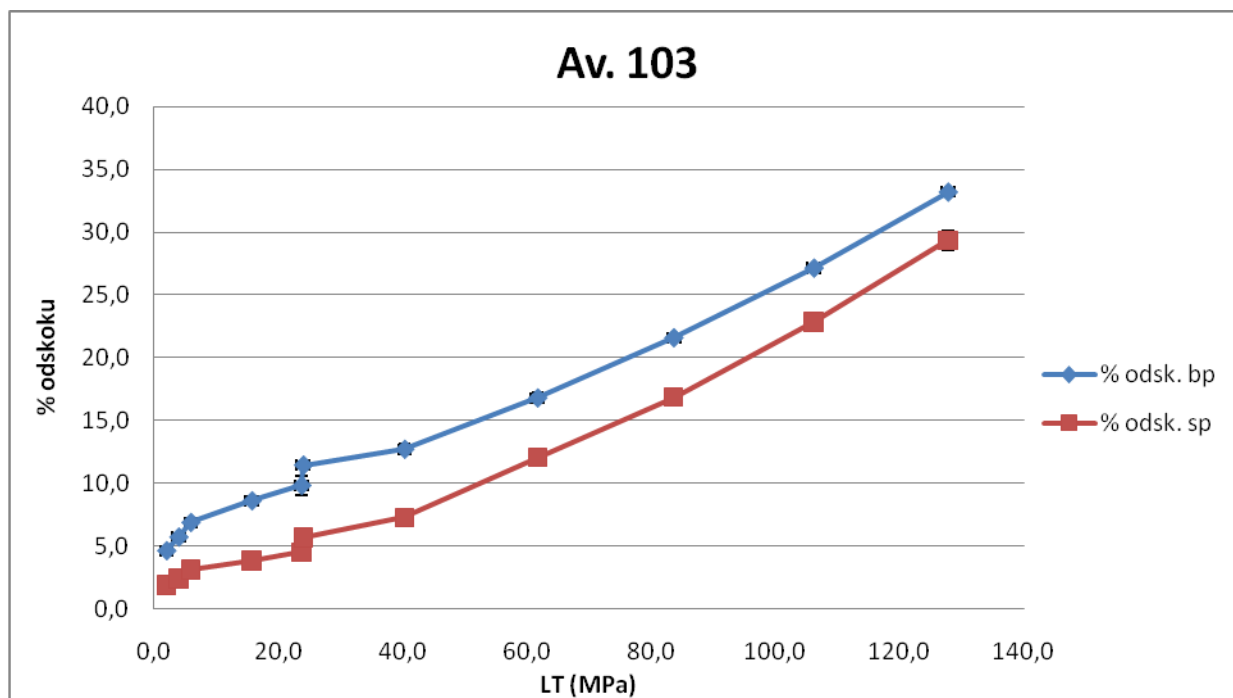
Graf 31. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 101.



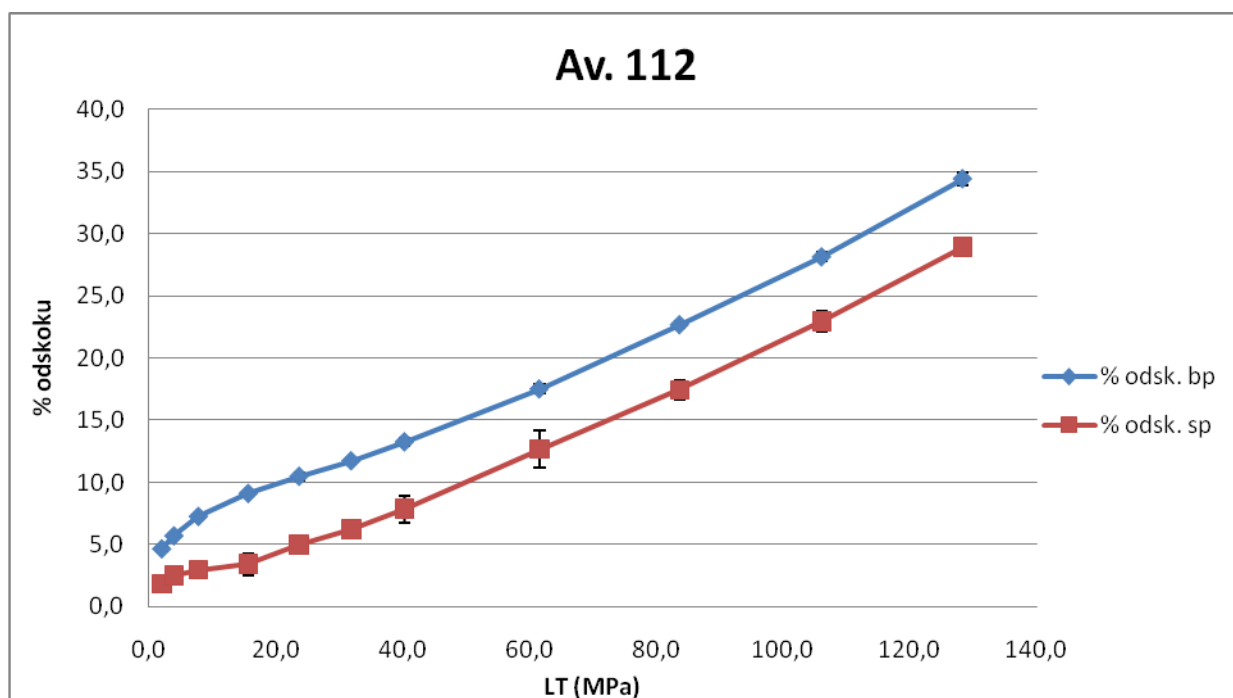
Graf 32. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 102.



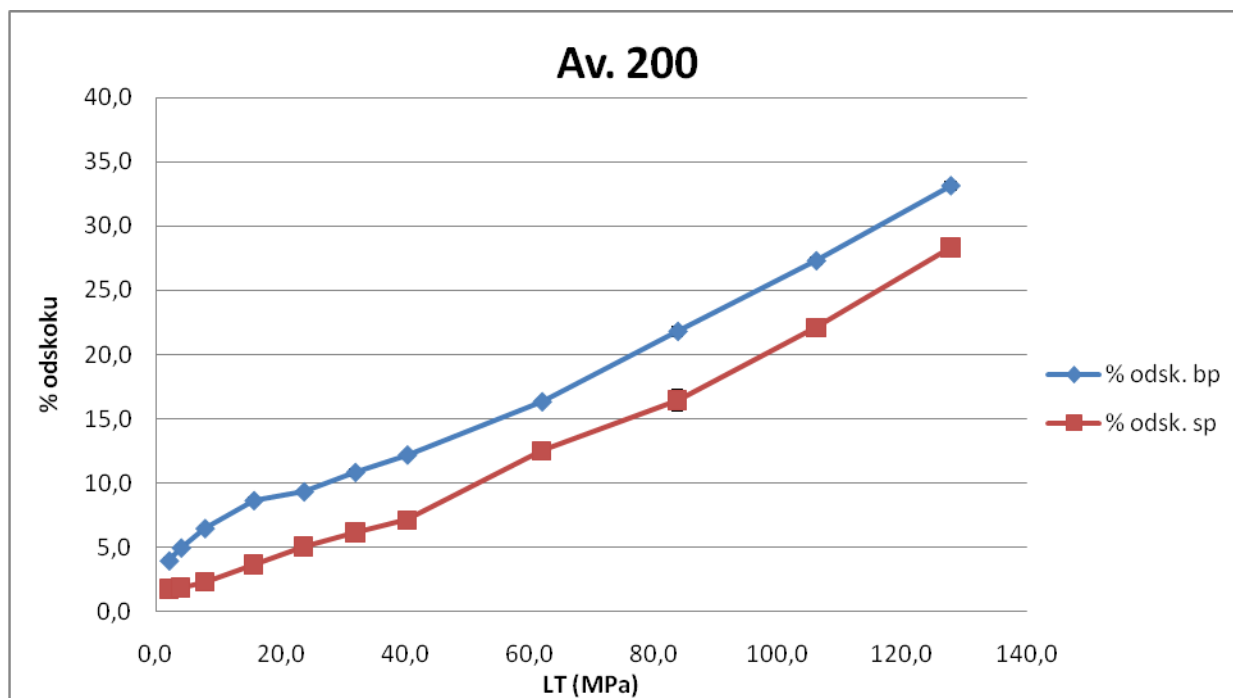
Graf 33. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 103.



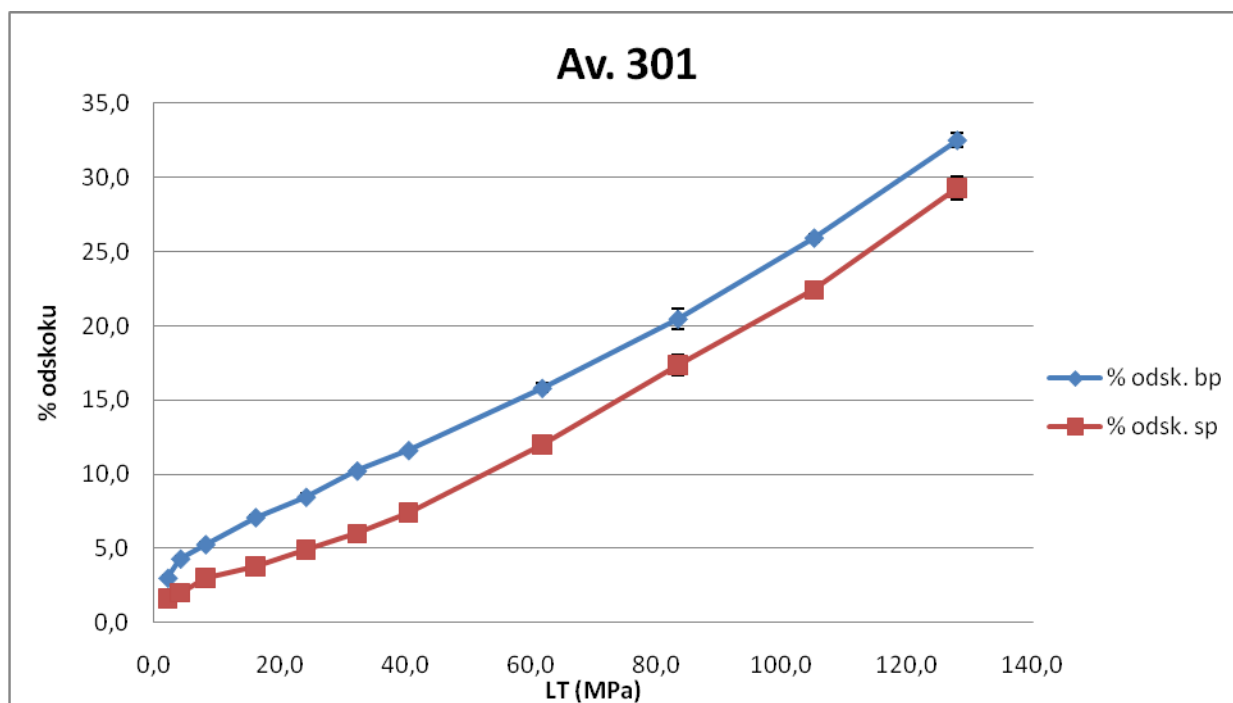
Graf 34. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 112.



Graf 35. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 200.

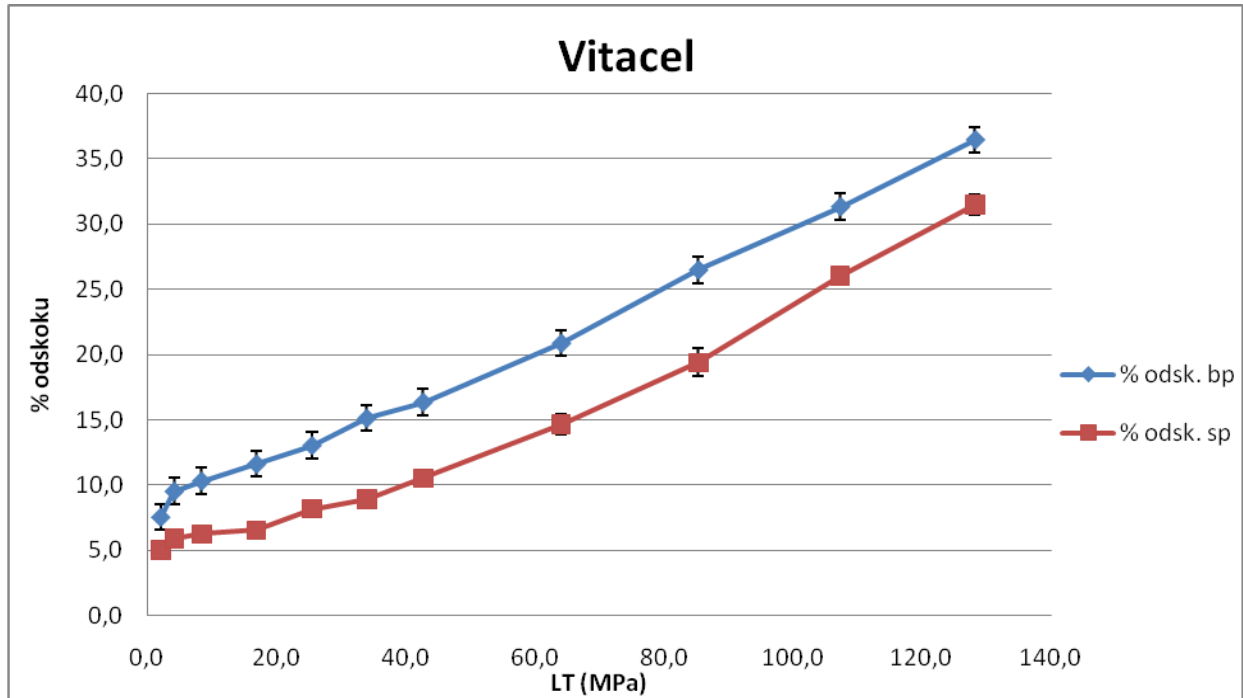


Graf 36. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Av. 301.

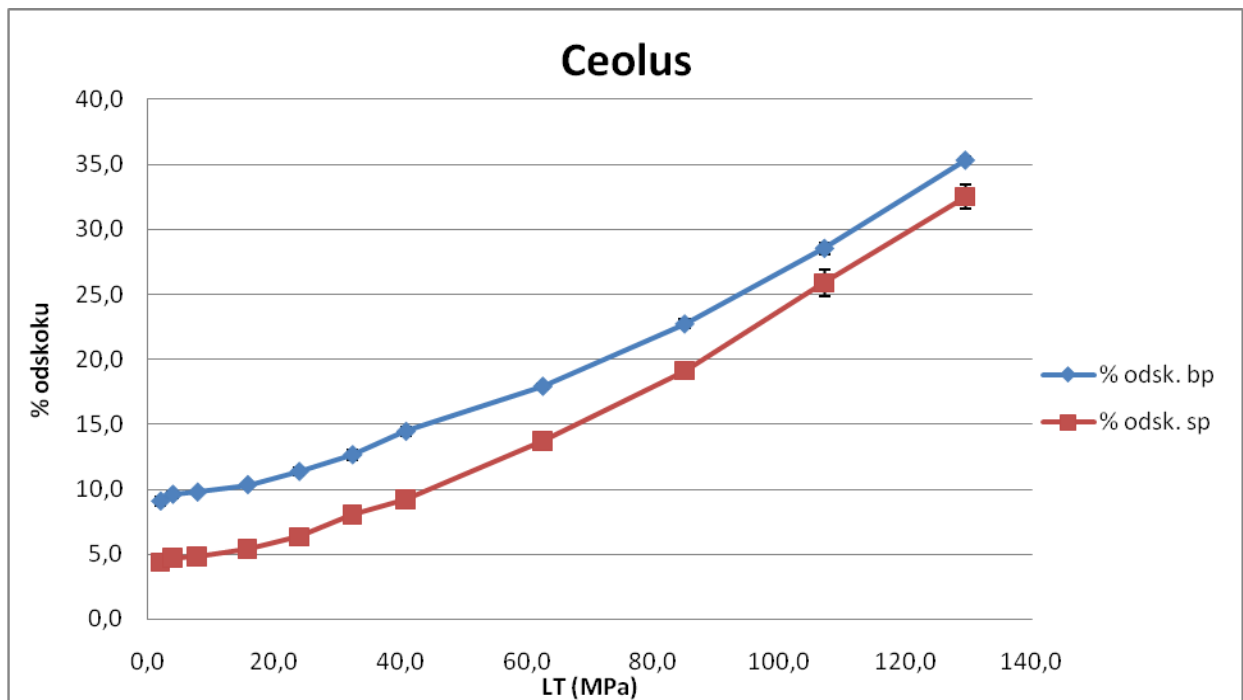




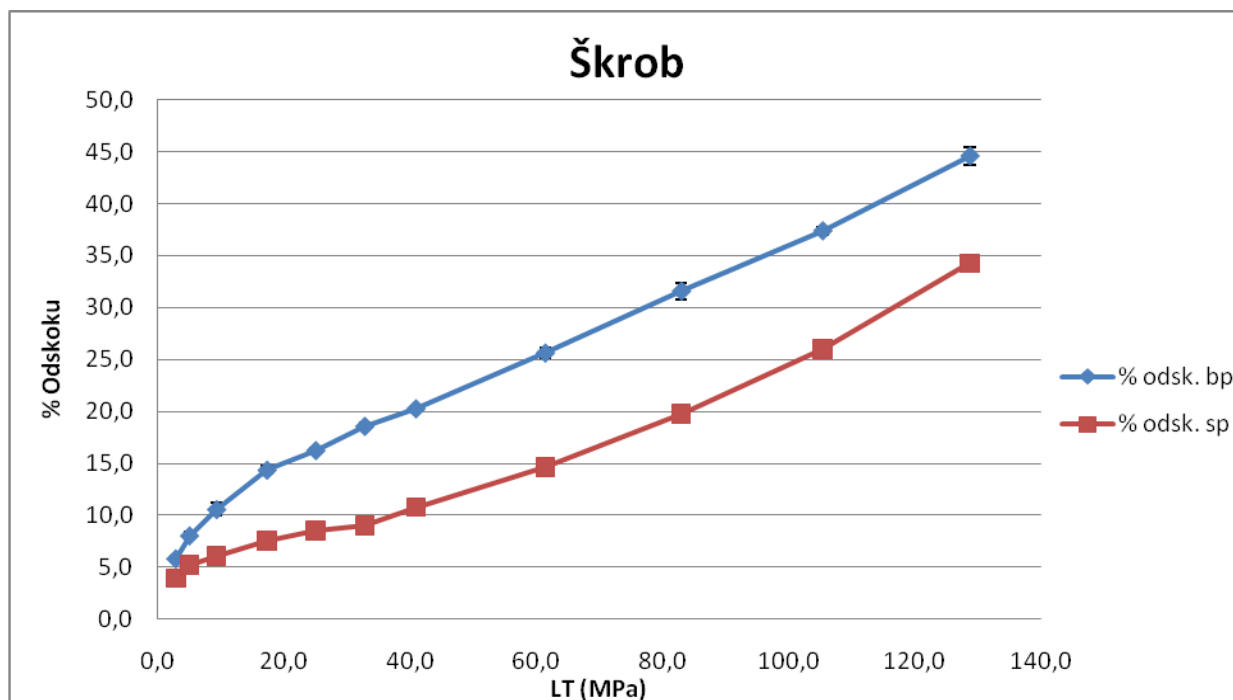
Graf 37. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Vitacelu.



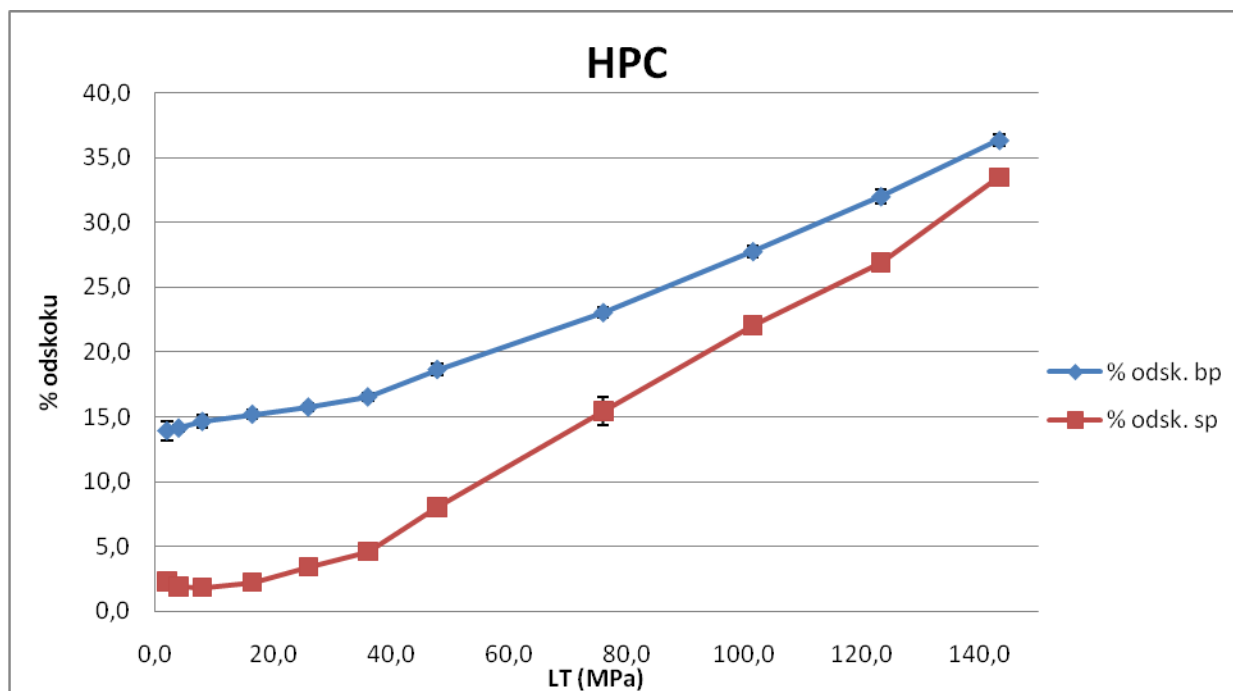
Graf 38. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Ceolusu.



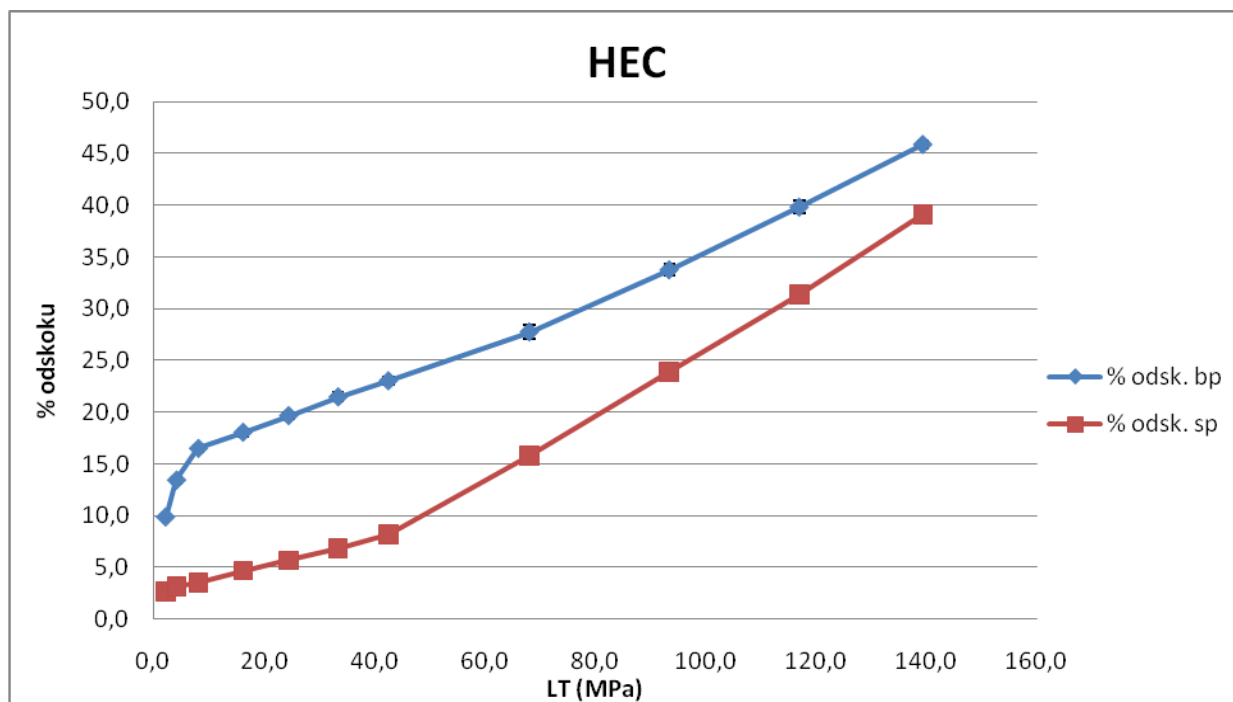
Graf 39. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u škrobu.



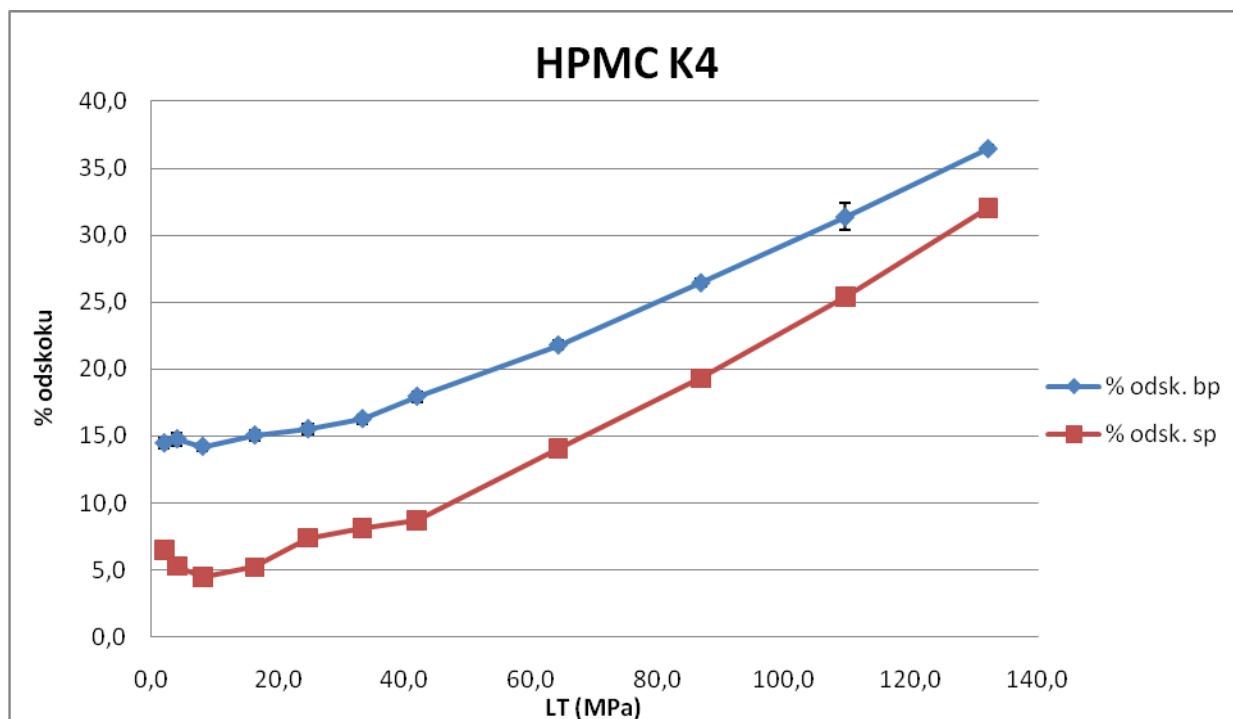
Graf 40. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u HPC.



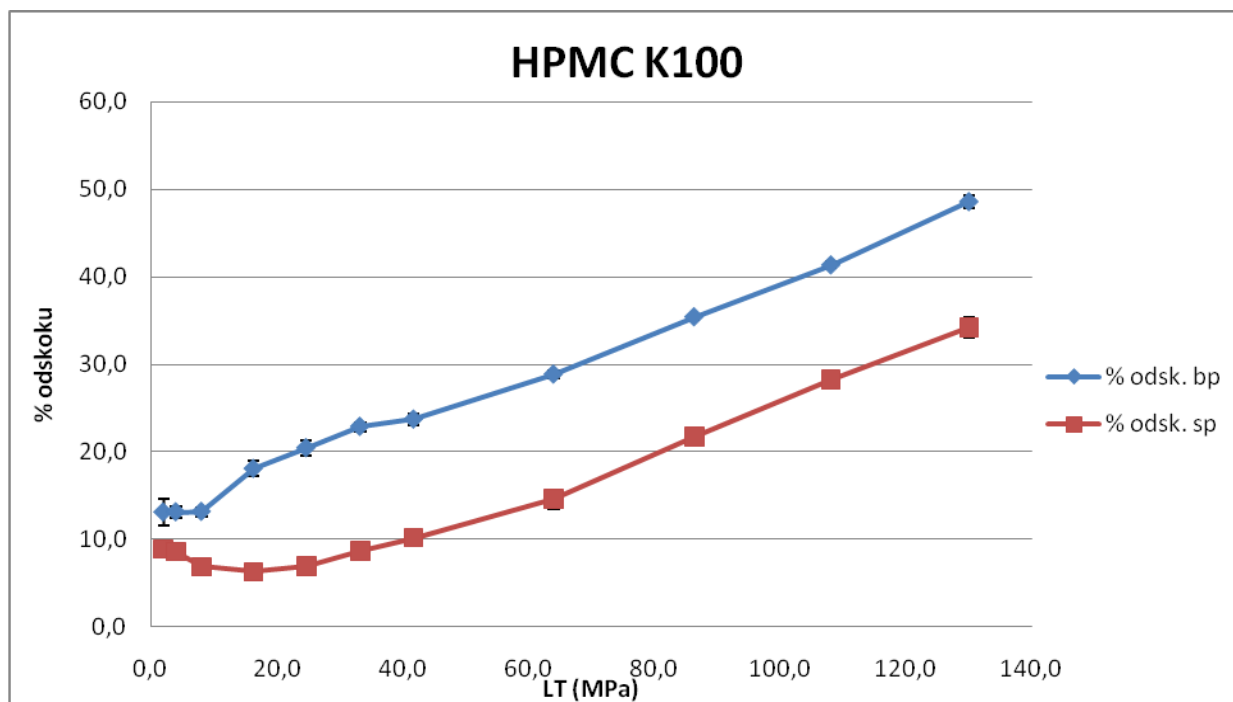
Graf 41. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u HEC.



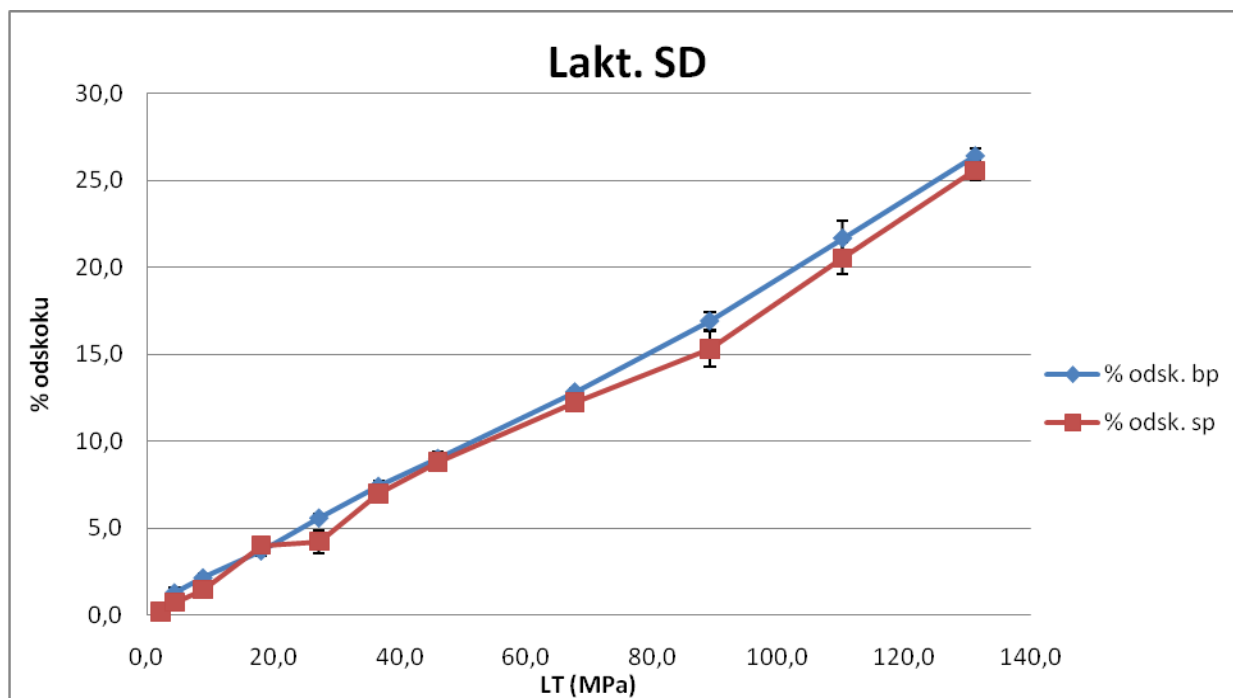
Graf 42. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u HPMC K4.



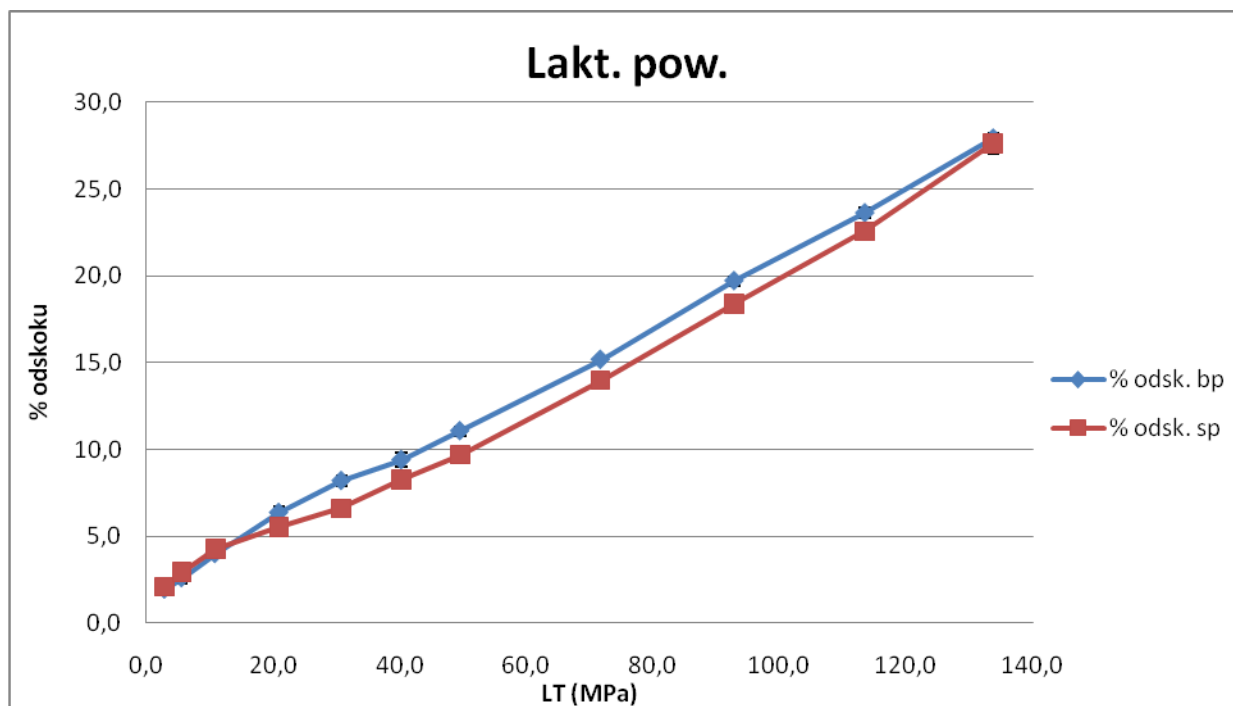
Graf 43. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u HPMC K100.



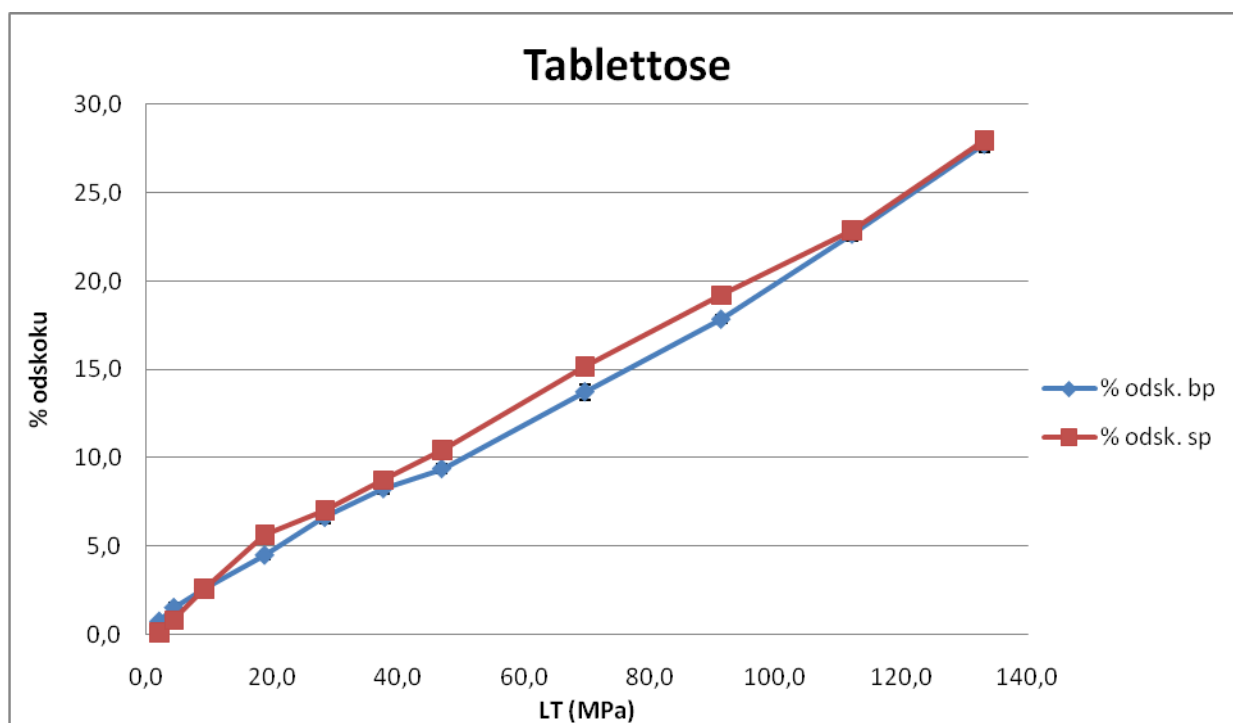
Graf 44. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Lakt. SD.



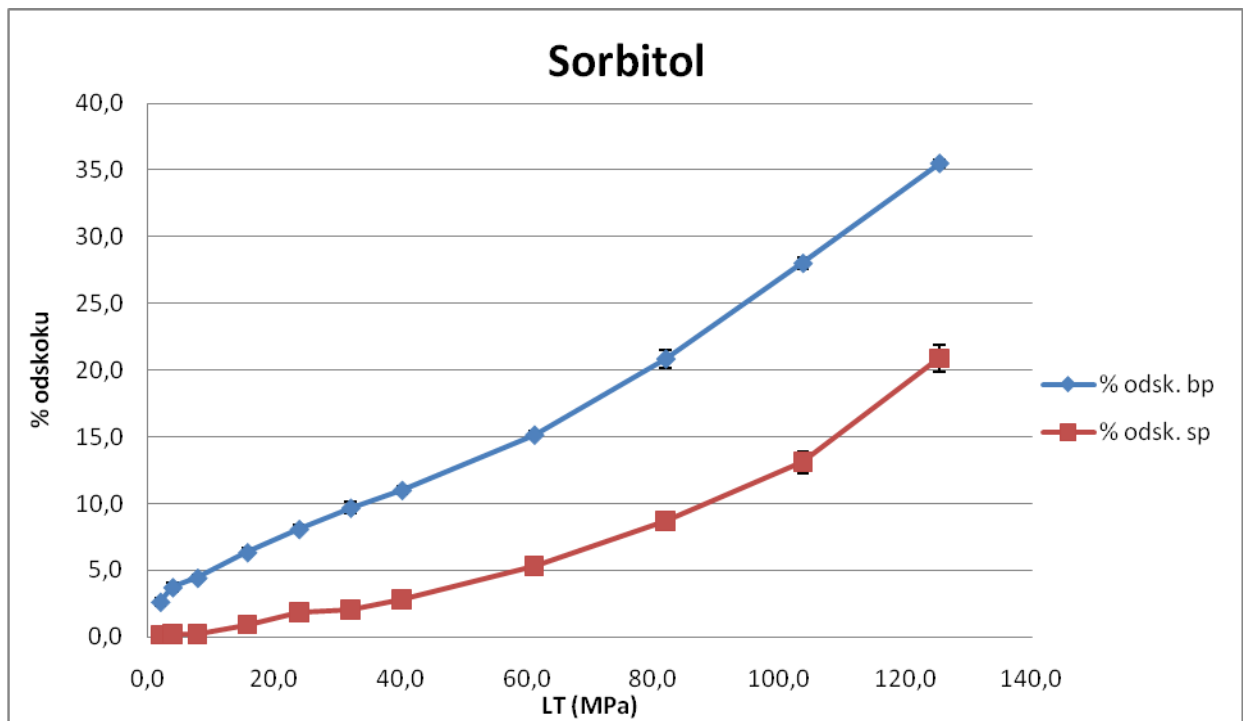
Graf 45. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Lakt. pow.



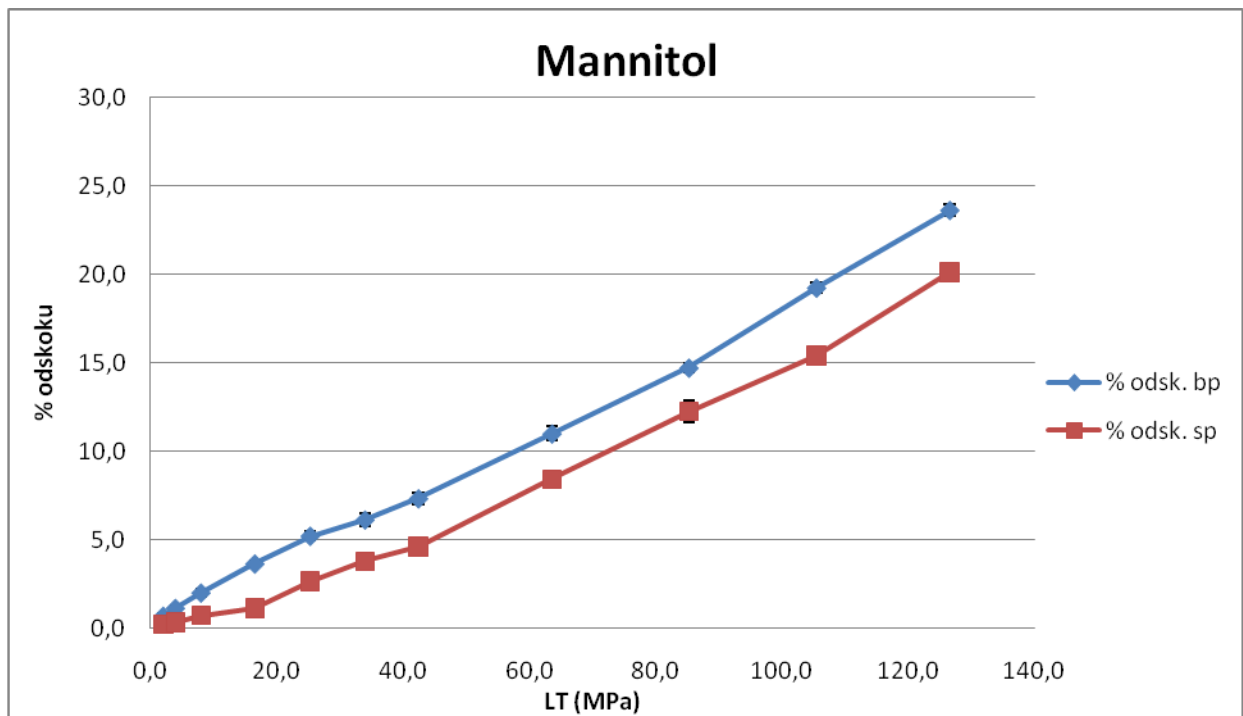
Graf 46. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Tablettosy.



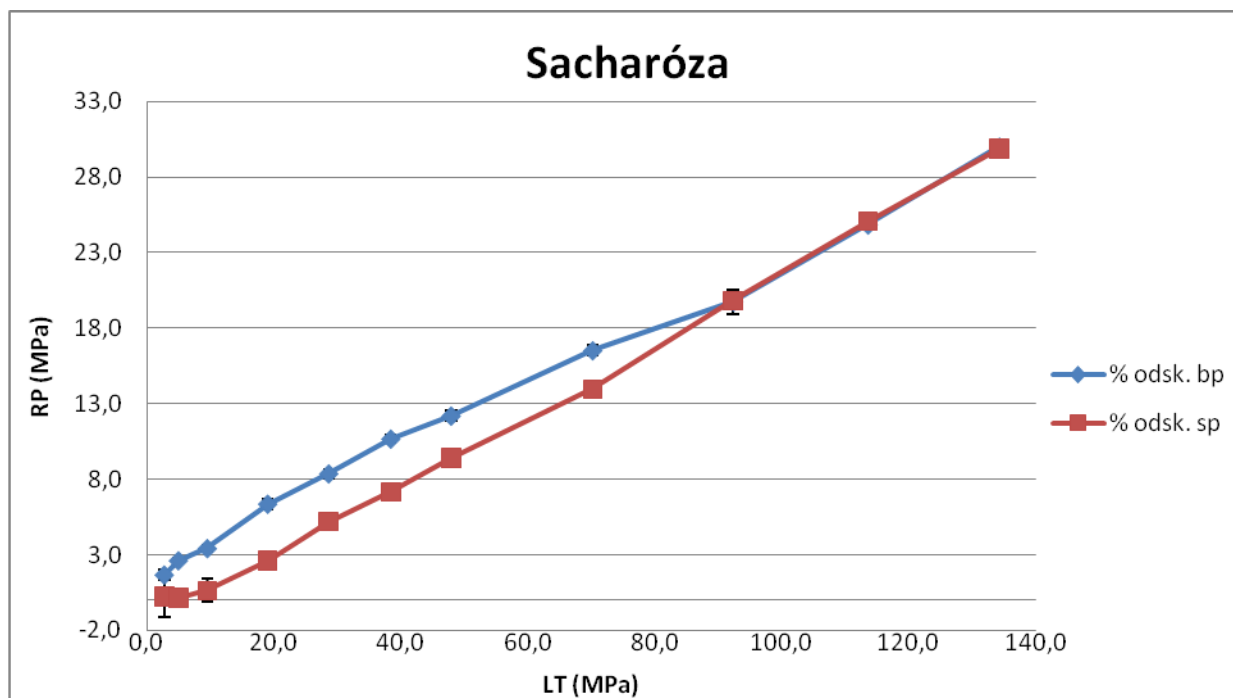
Graf 47. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Sorbitolu.



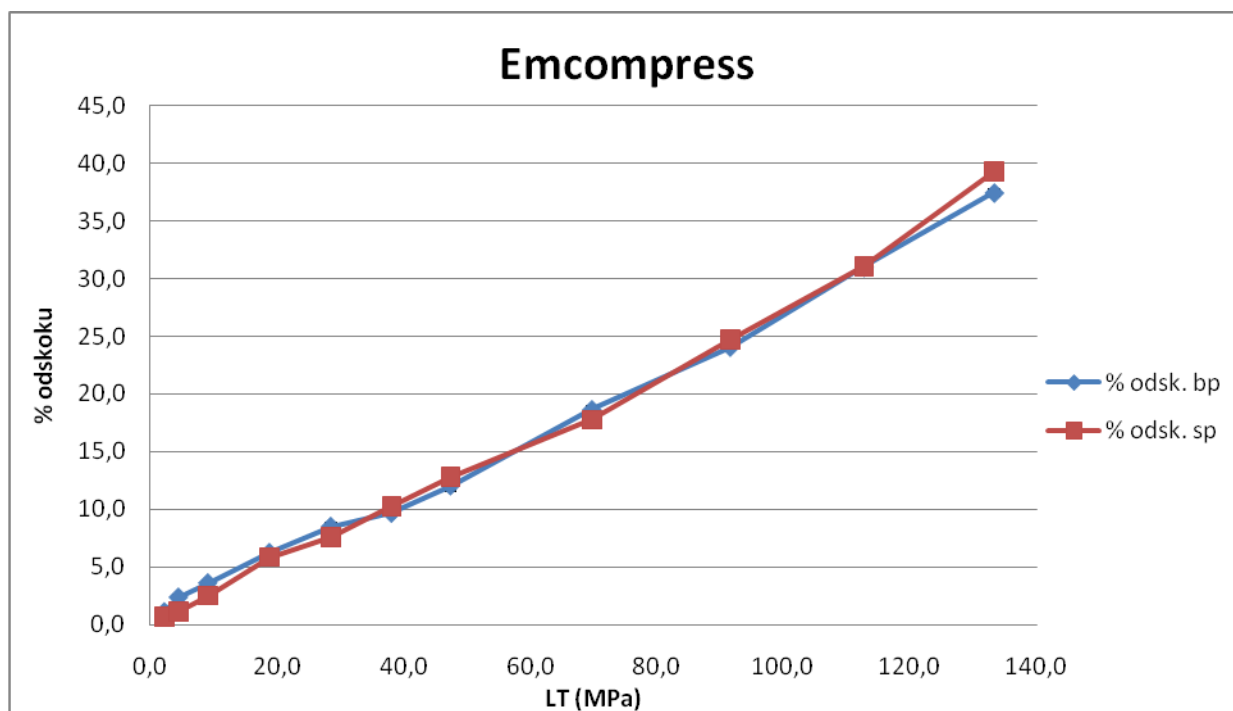
Graf 48. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Mannitolu.



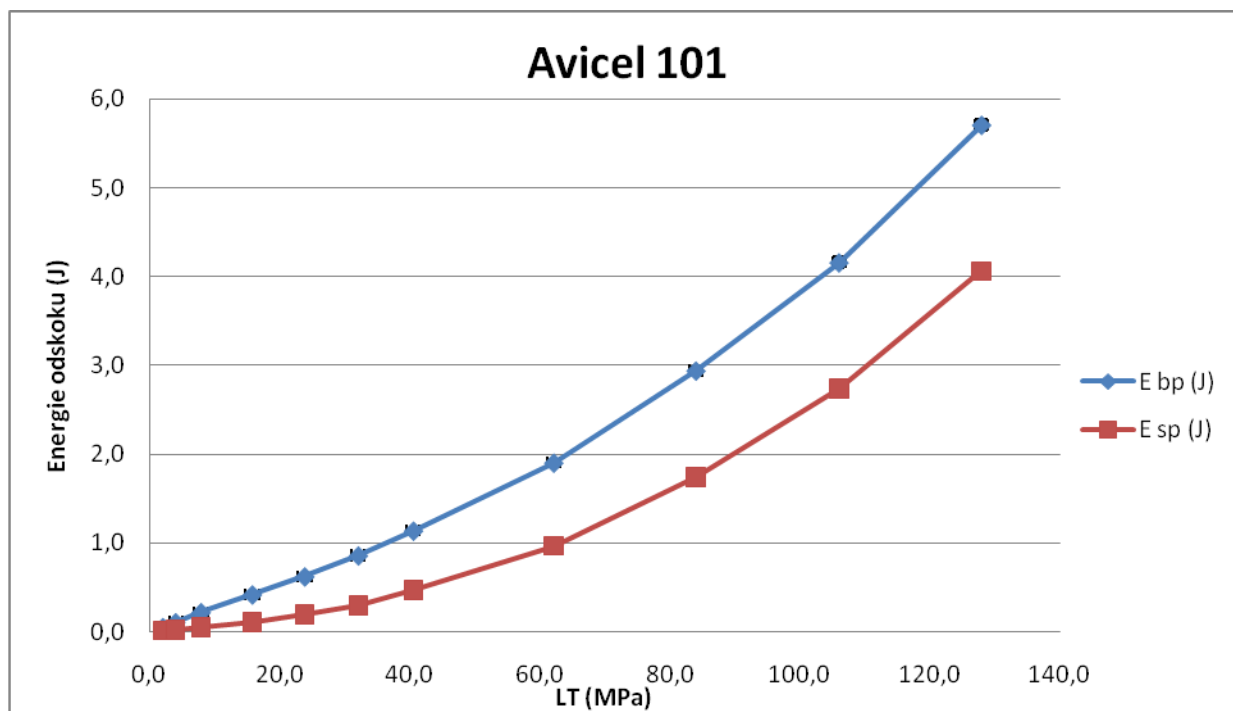
Graf 49. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Sacharózy.



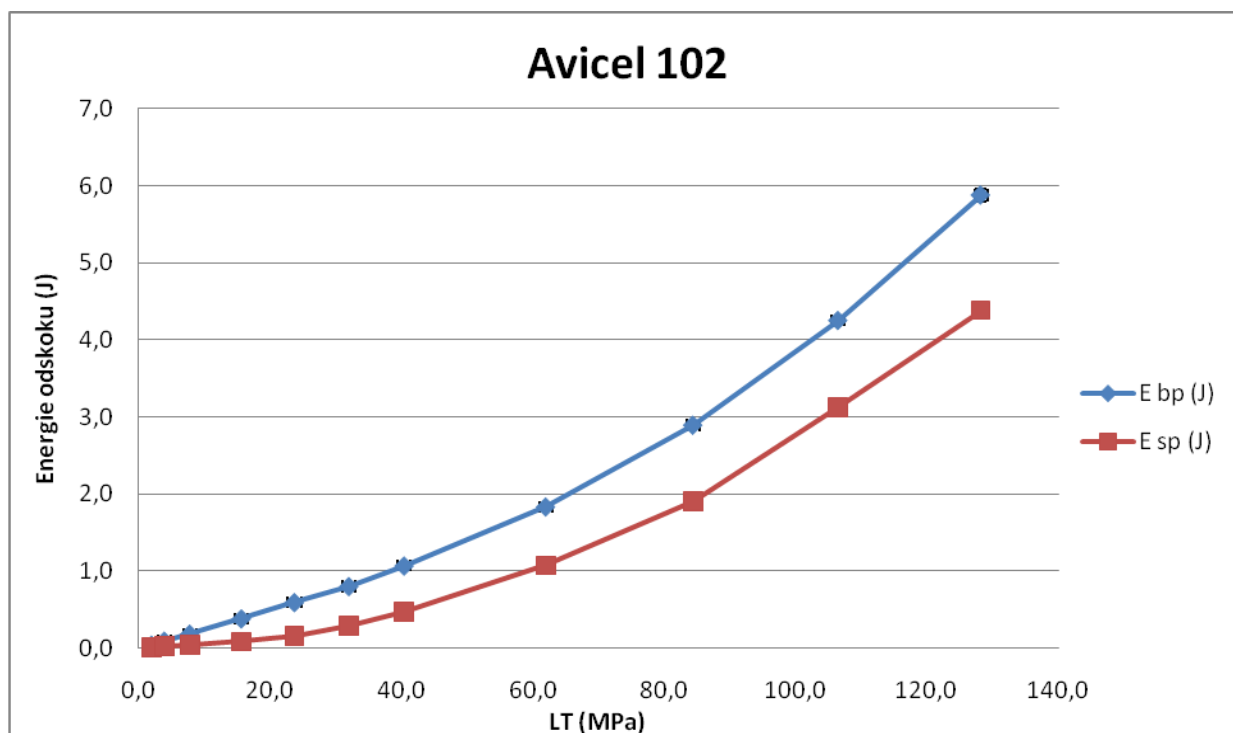
Graf 50. Velikost odskoků bez prodlevy a s prodlevou (%) u Emcompressu.



Graf 51. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 101.

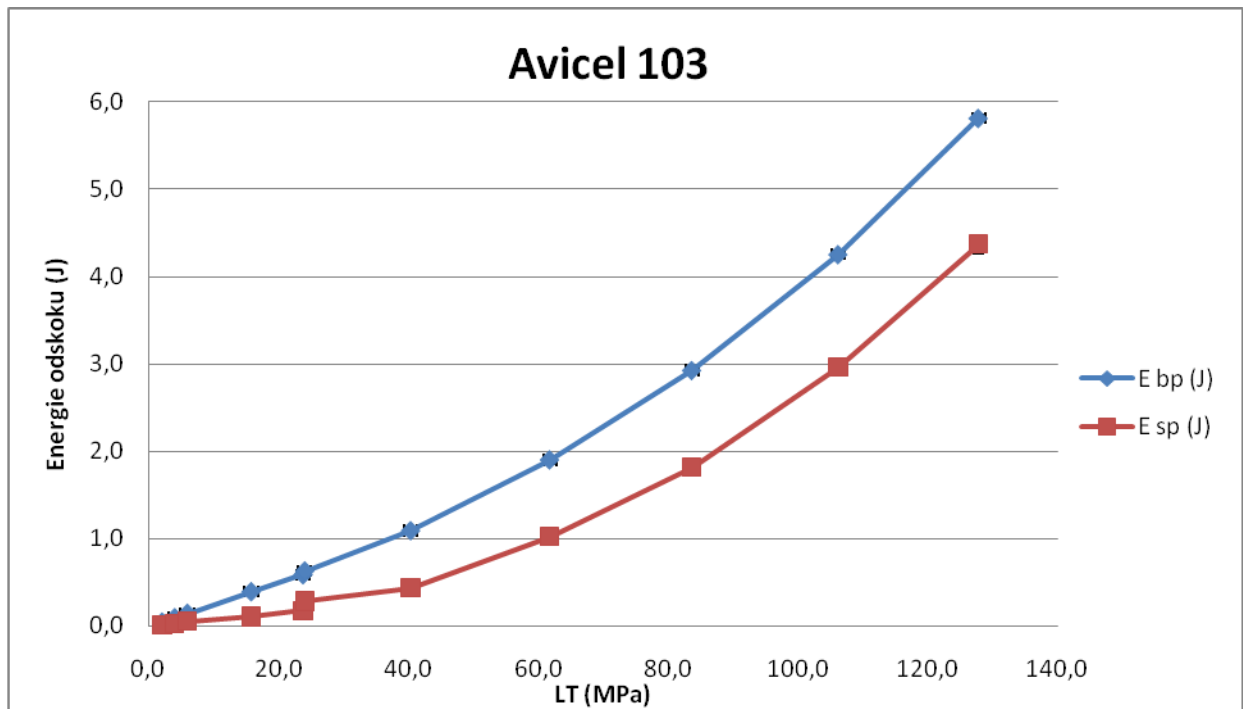


Graf 52. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 102.

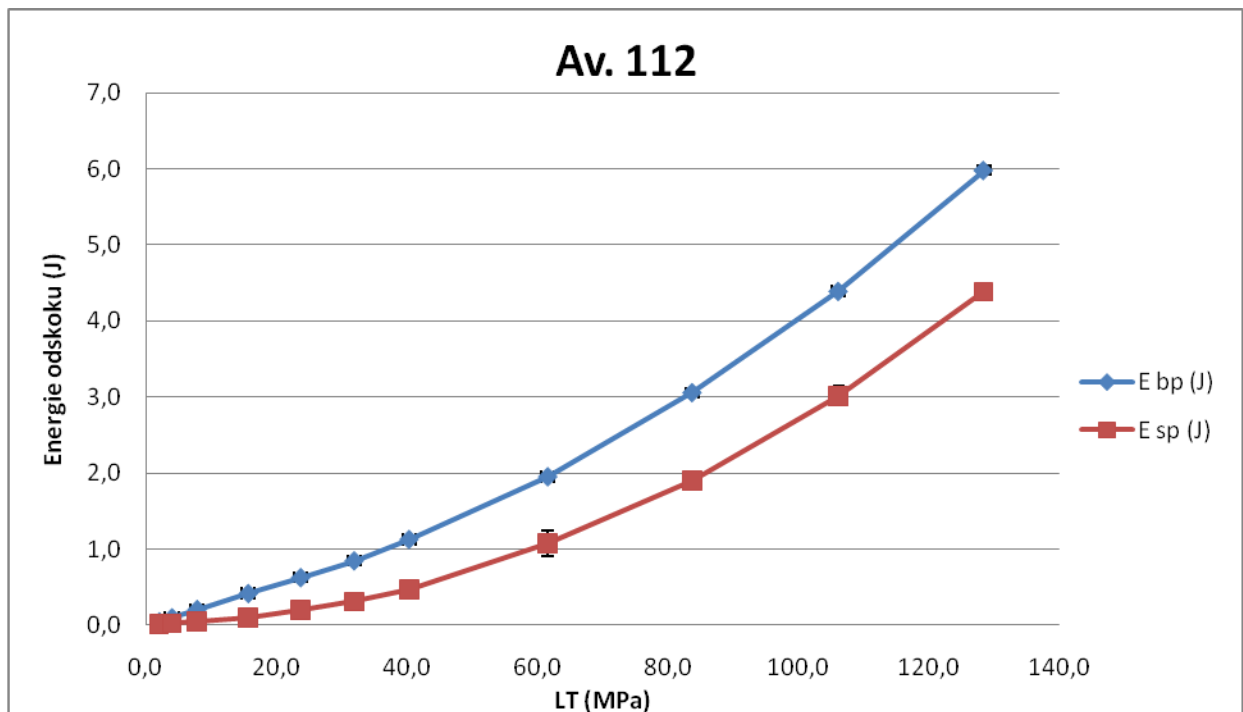




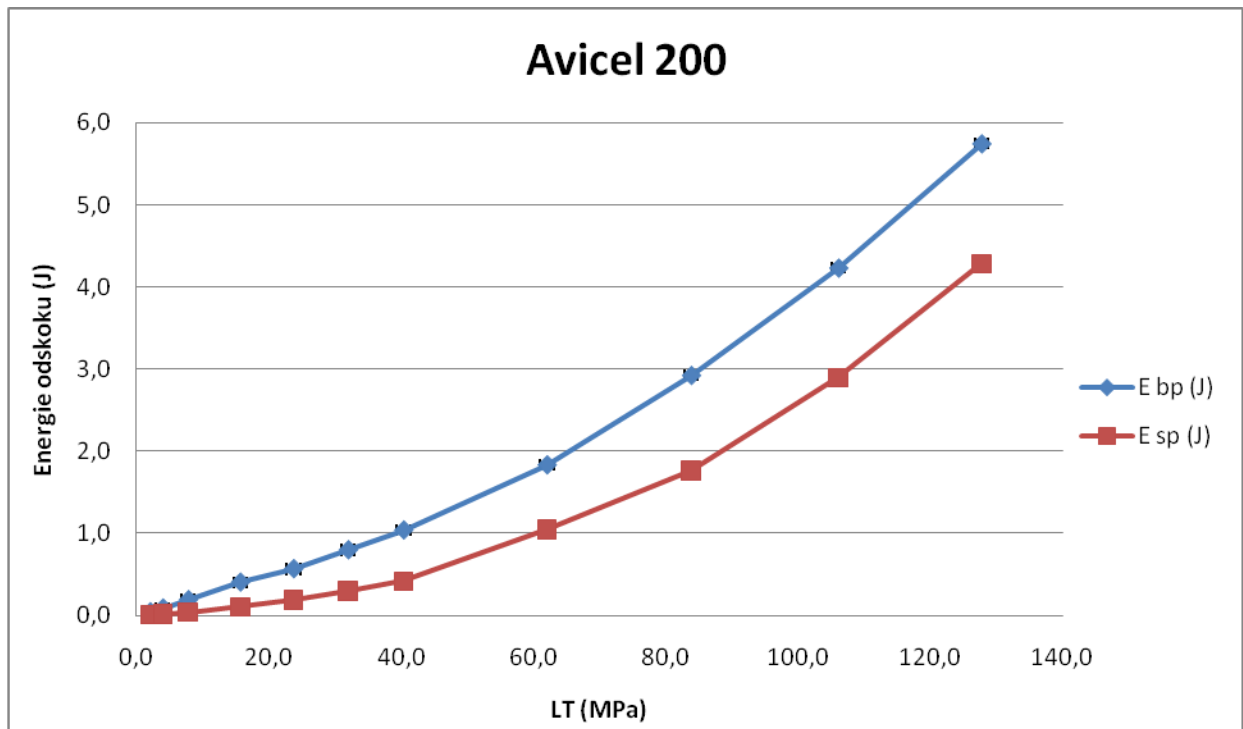
Graf 53. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 103.



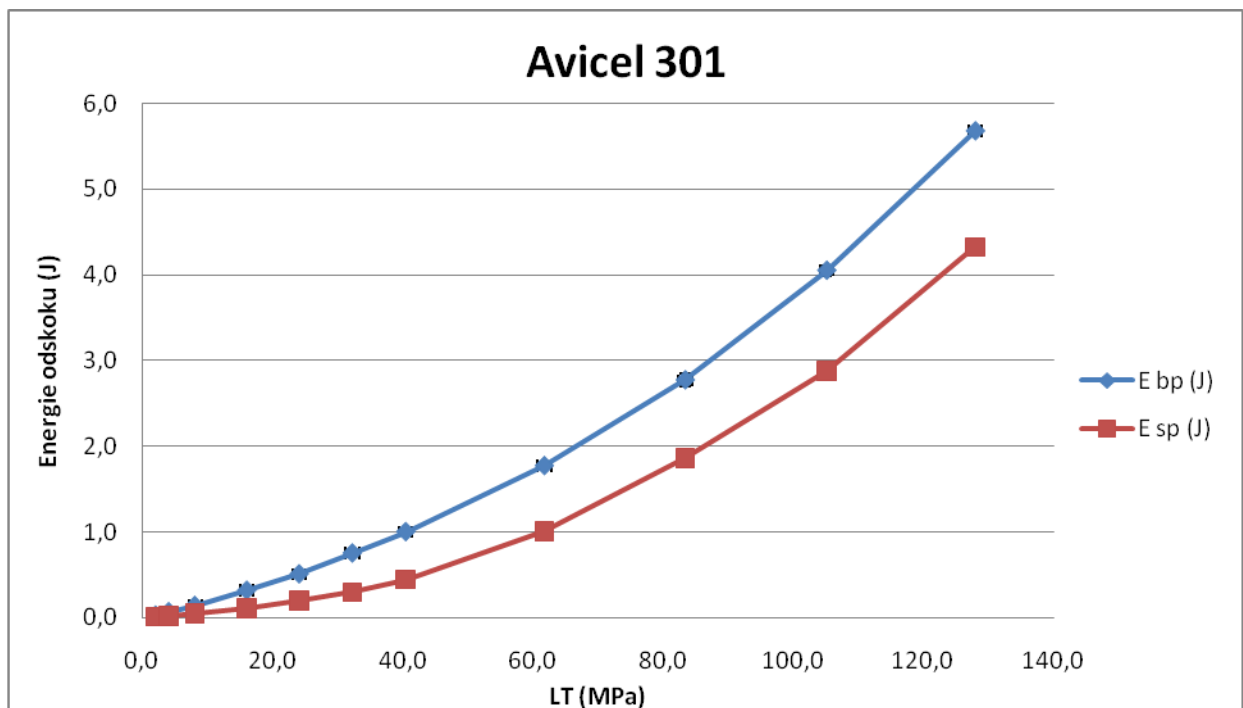
Graf 54. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 112.



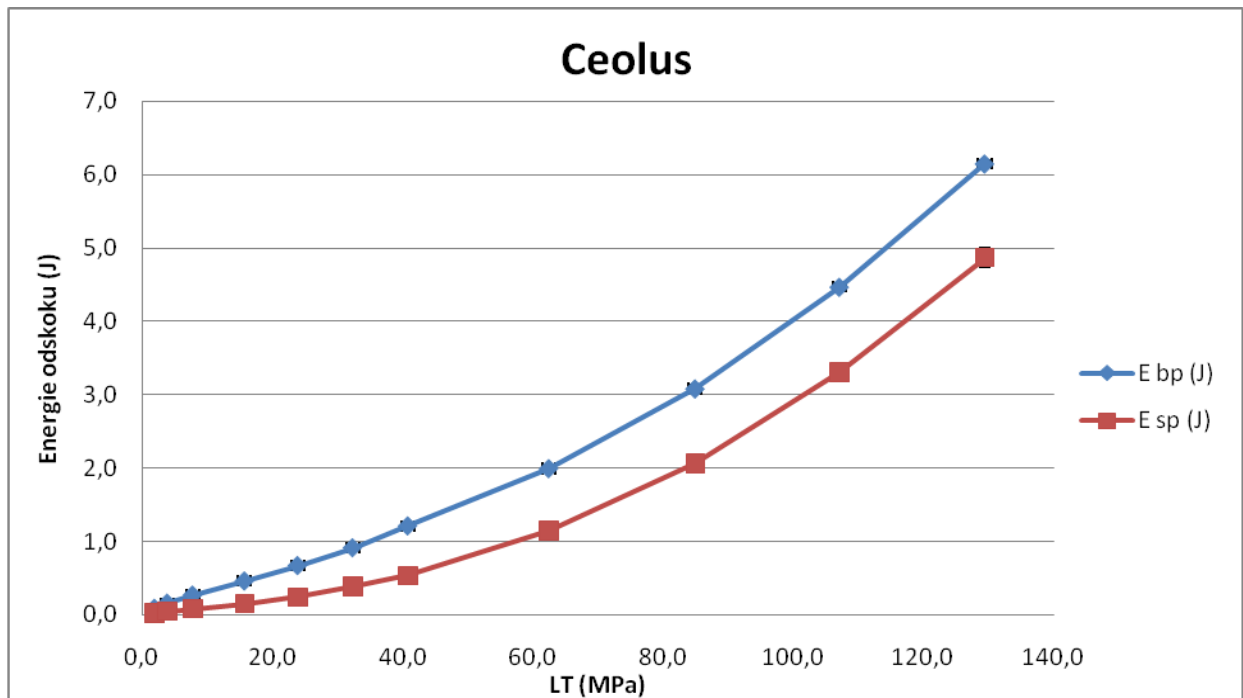
Graf 55. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 200.



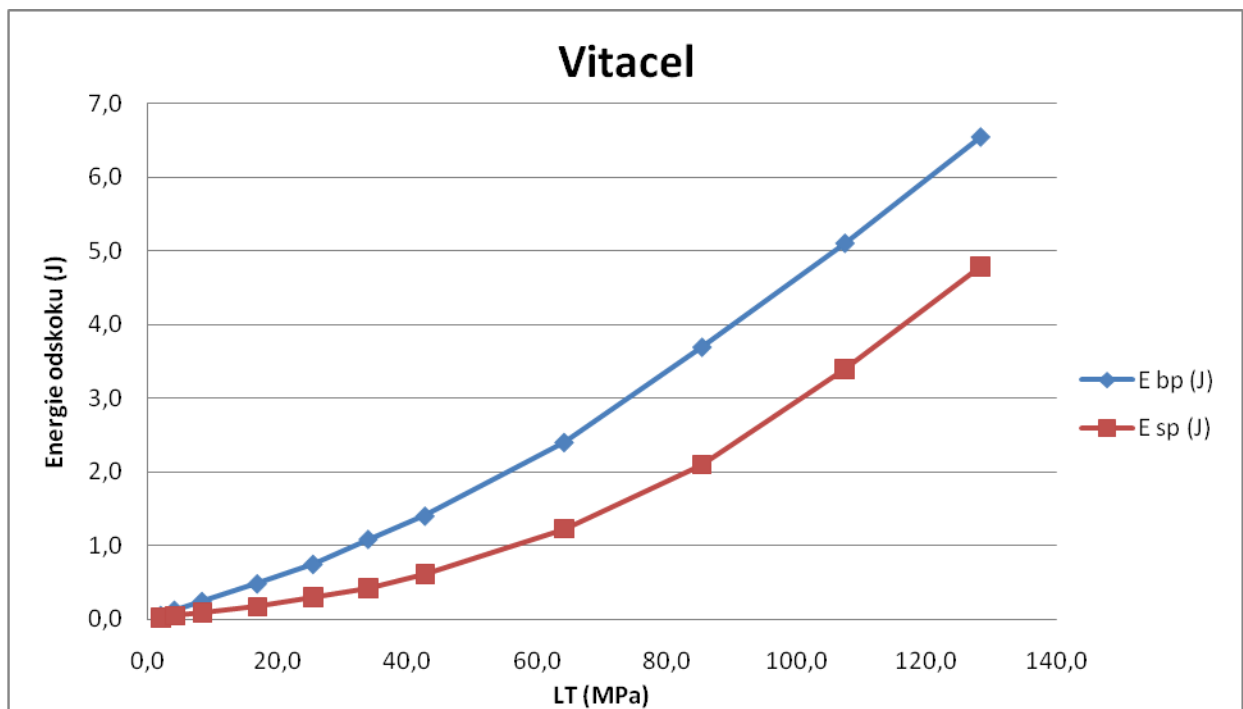
Graf 56. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Av. 301.



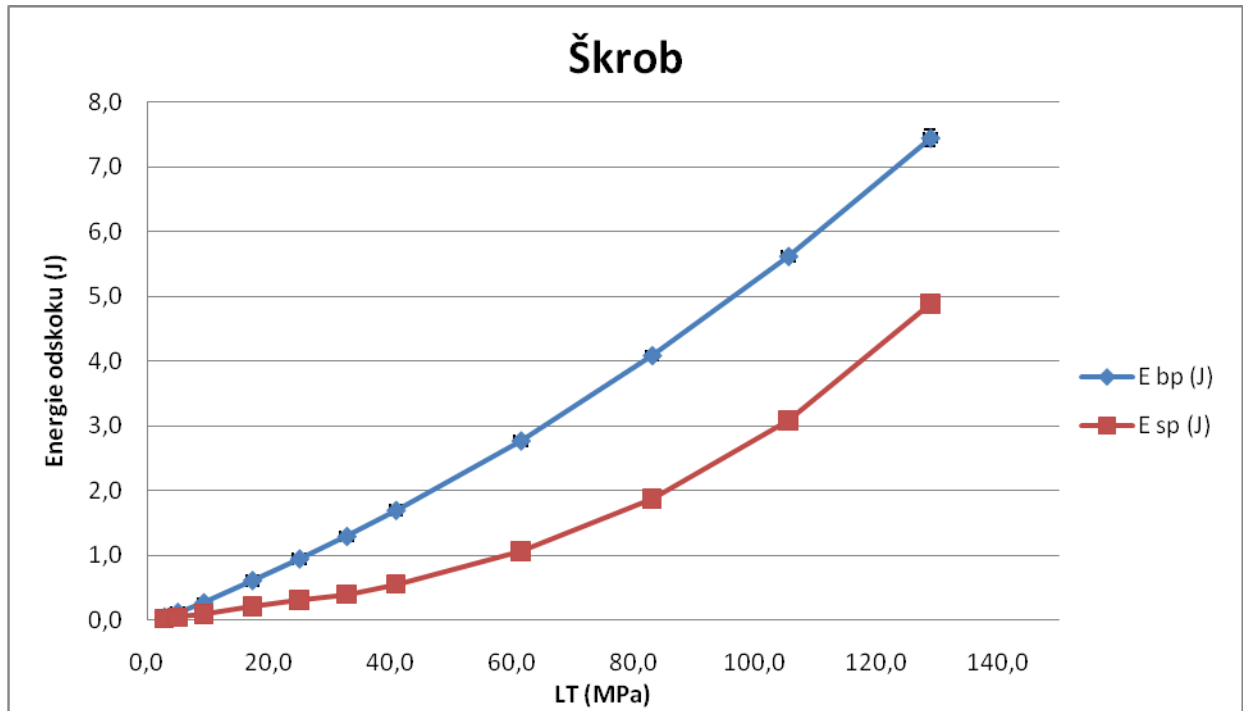
Graf 57. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Ceolusu.



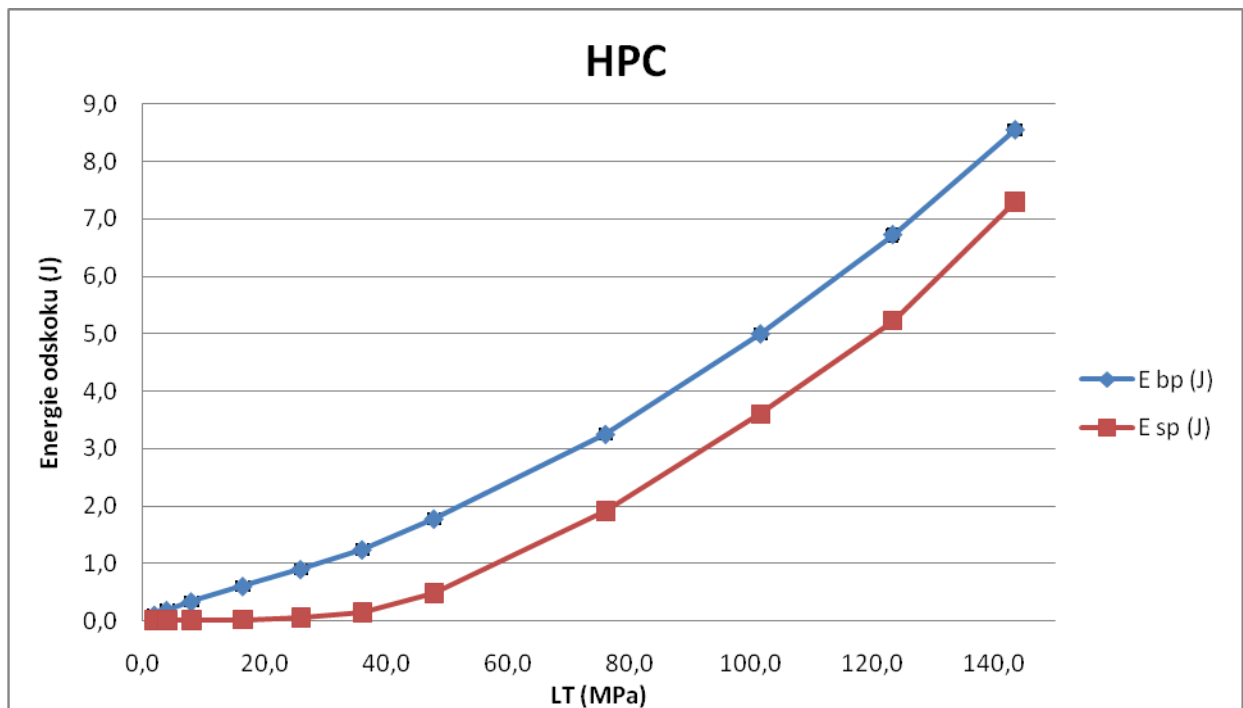
Graf 58. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Vitacelu.



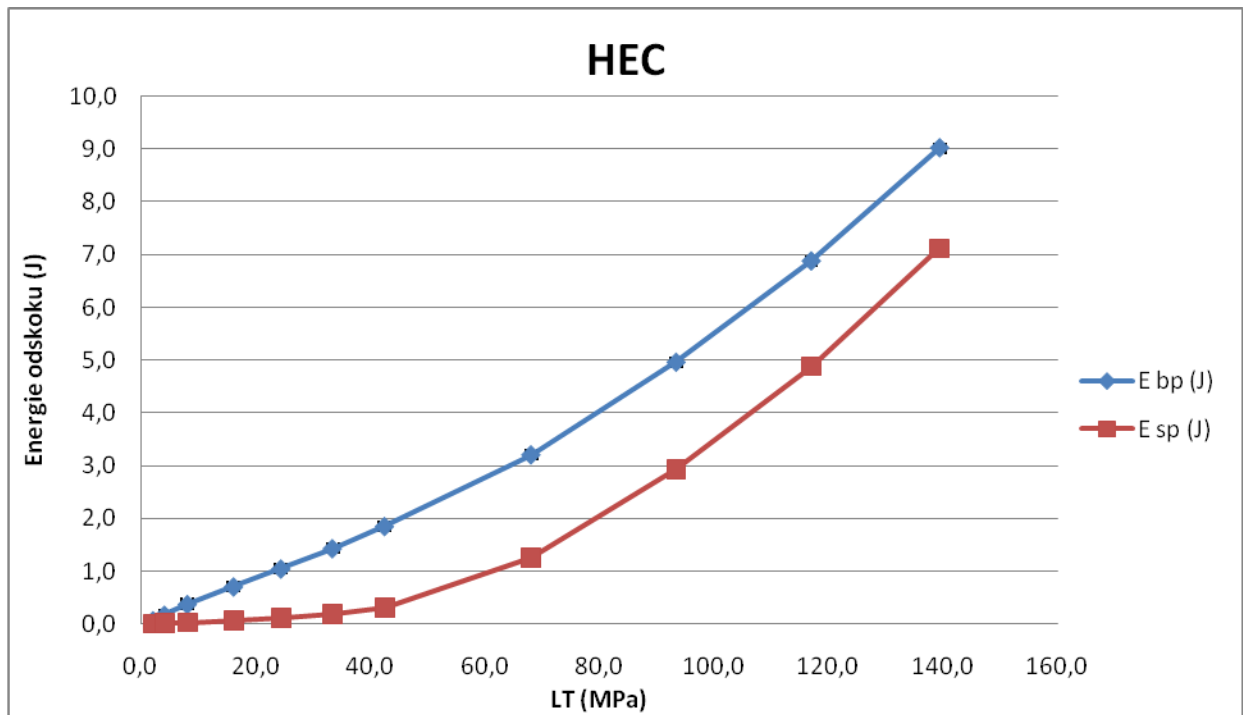
Graf 59. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Škrobu.



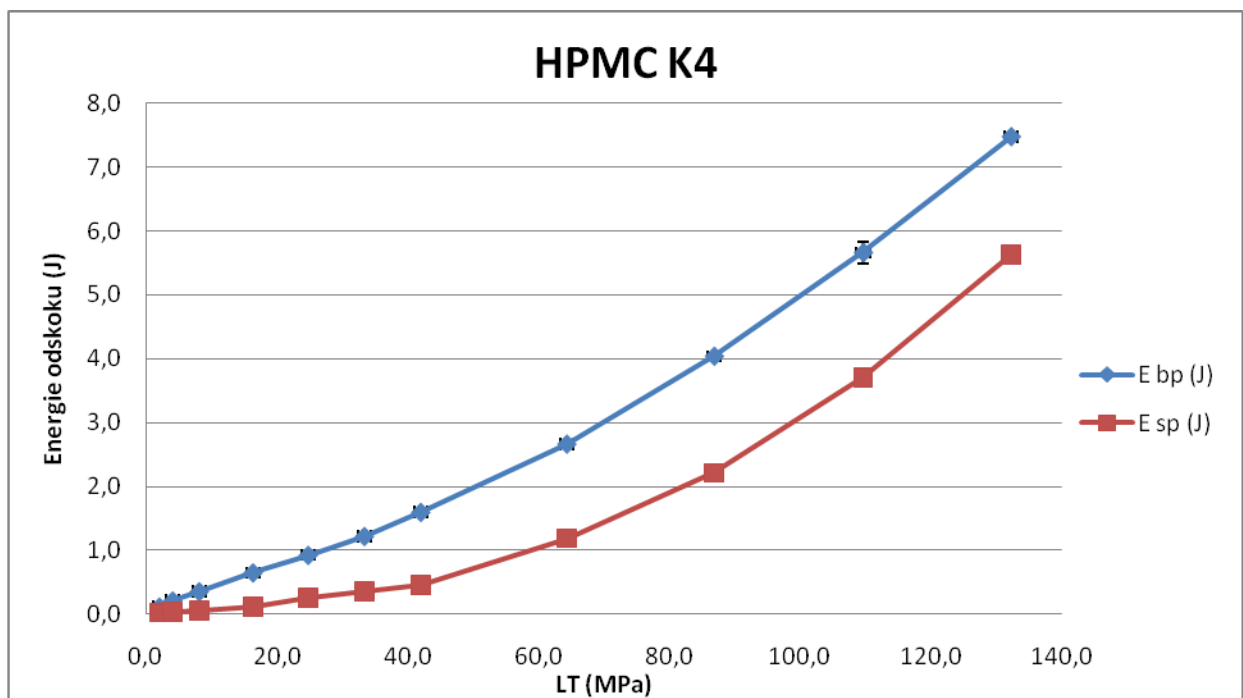
Graf 60. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u HPC.



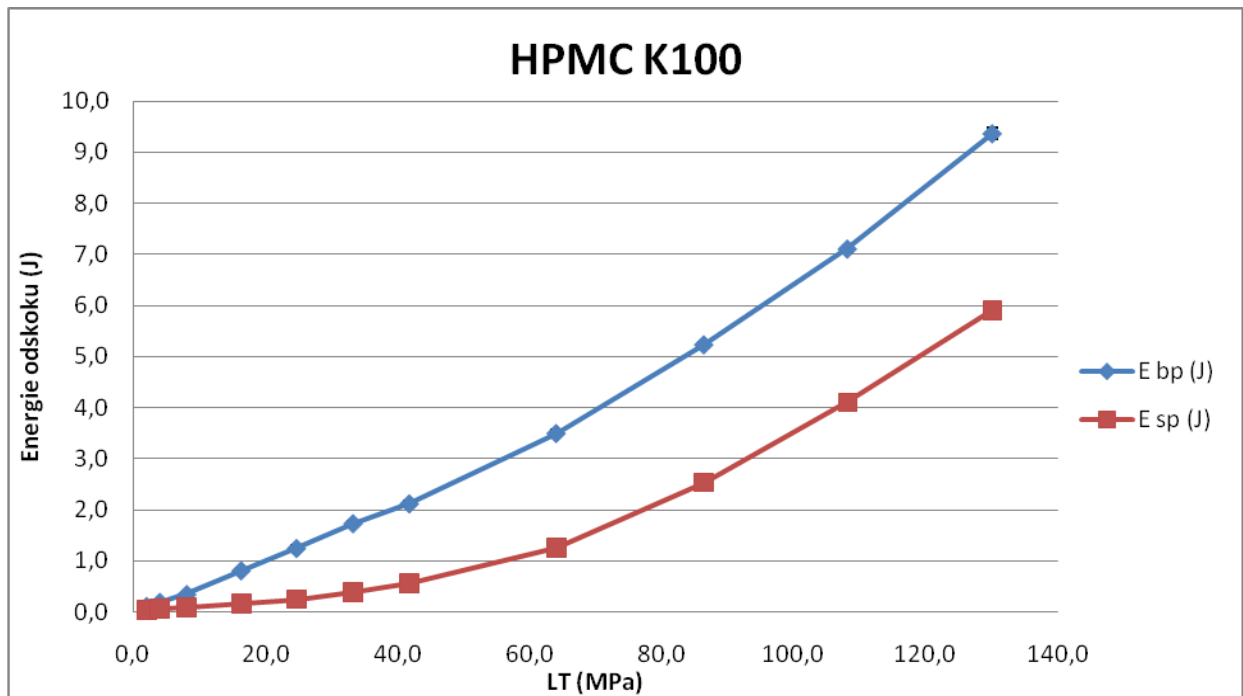
Graf 61. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u HEC.



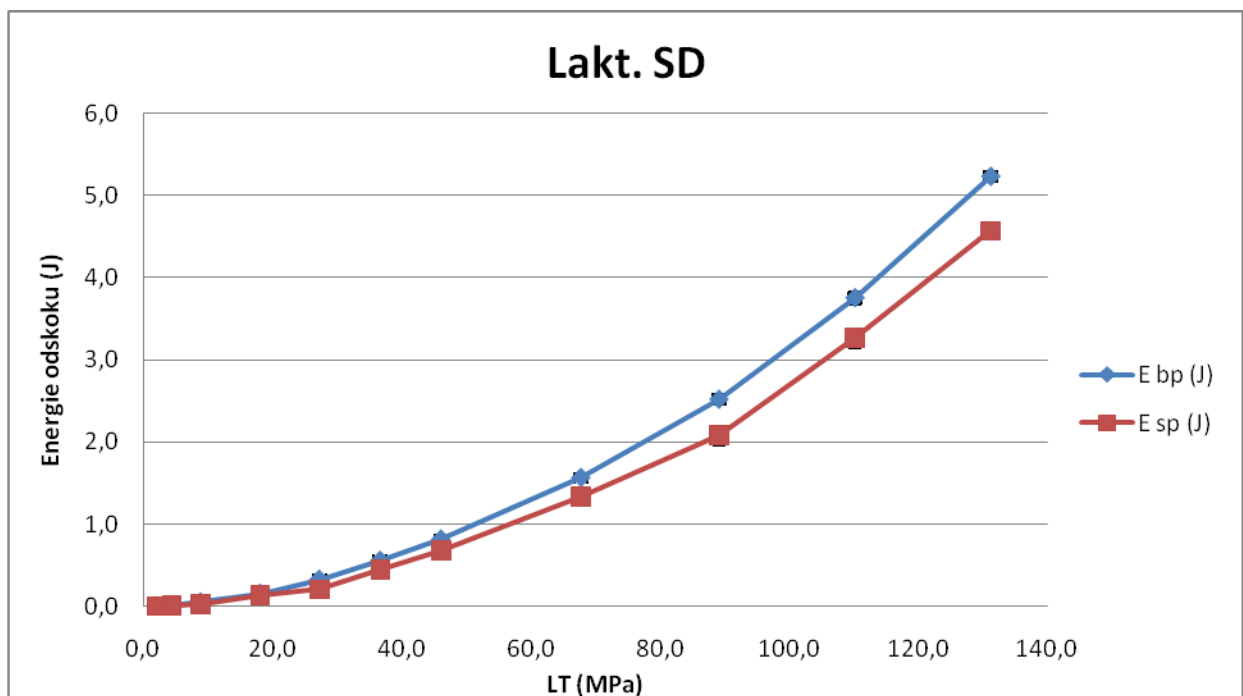
Graf 62. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u HPMC K4.



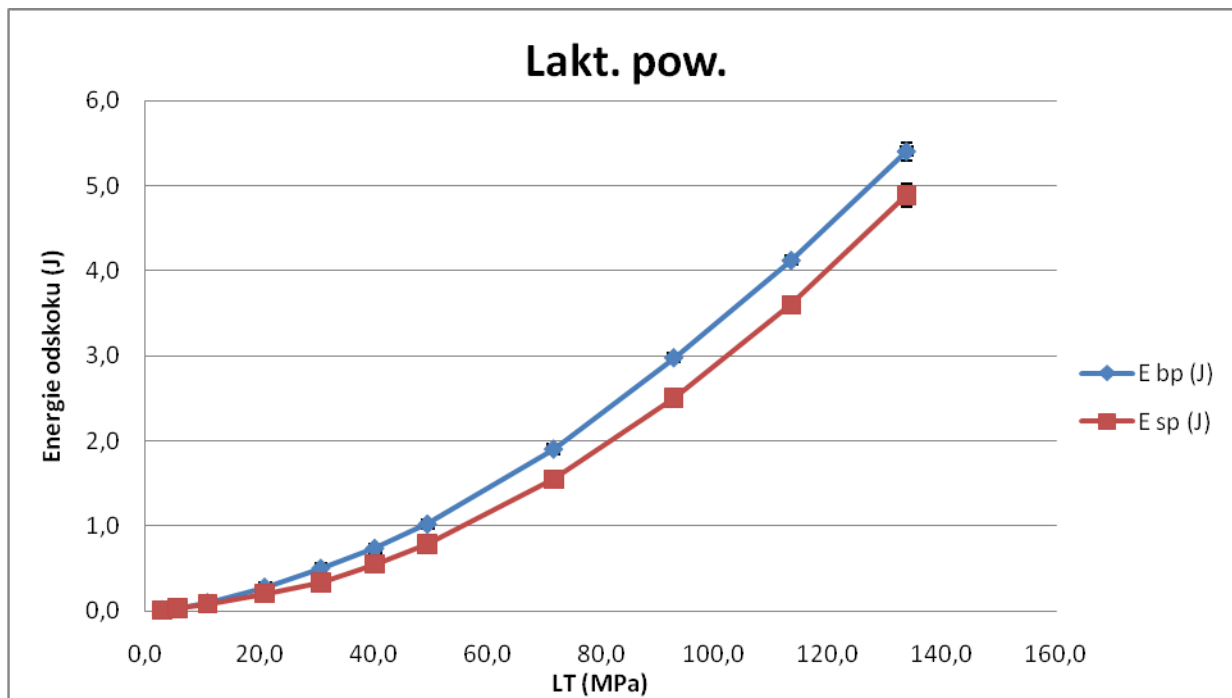
Graf 63. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u HPMC K100.



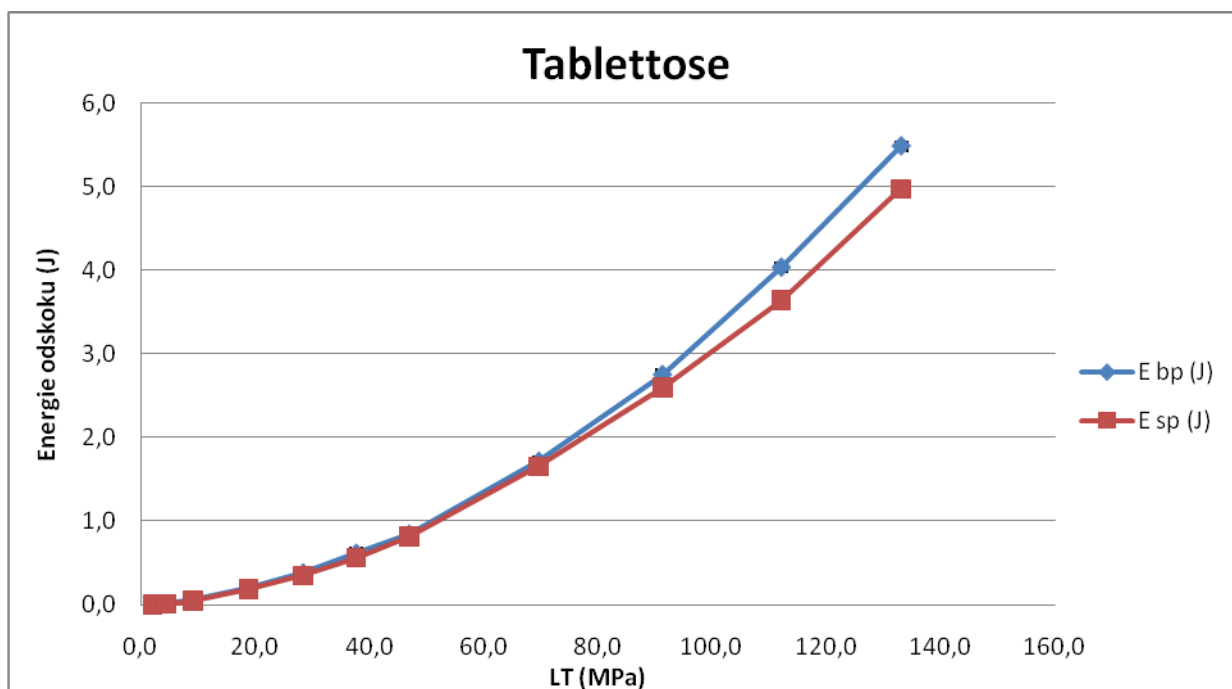
Graf 64. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Lakt. SD.



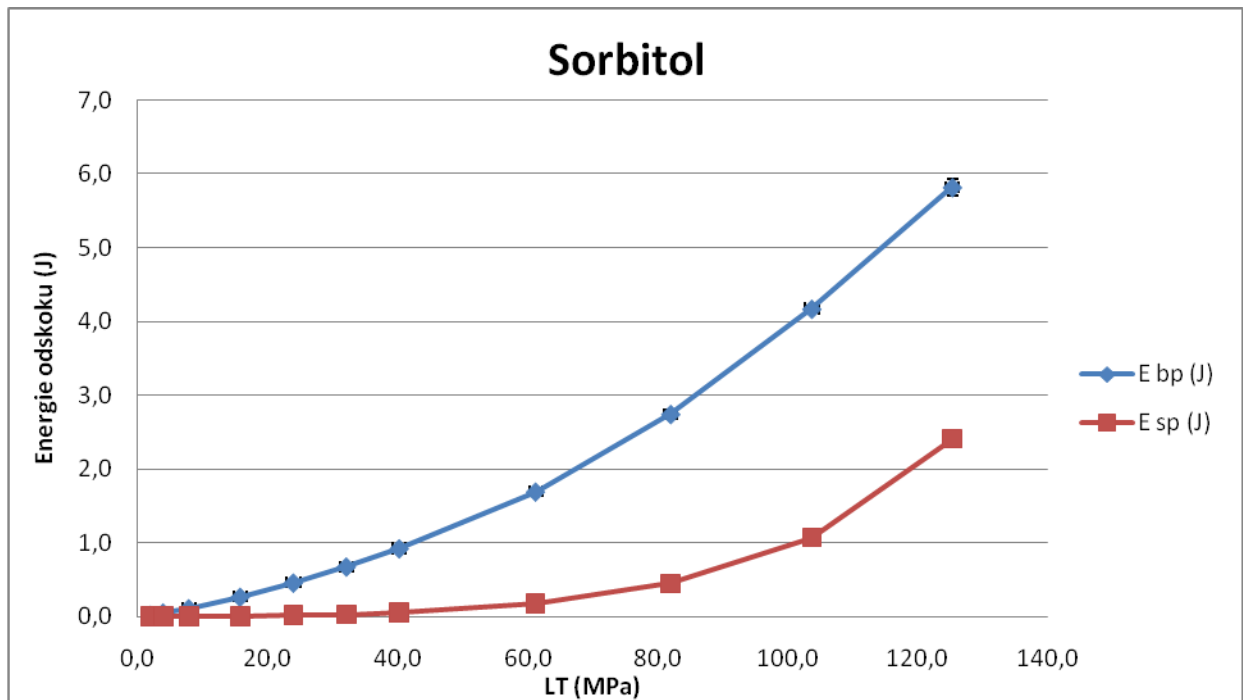
Graf 65. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Lakt. pow.



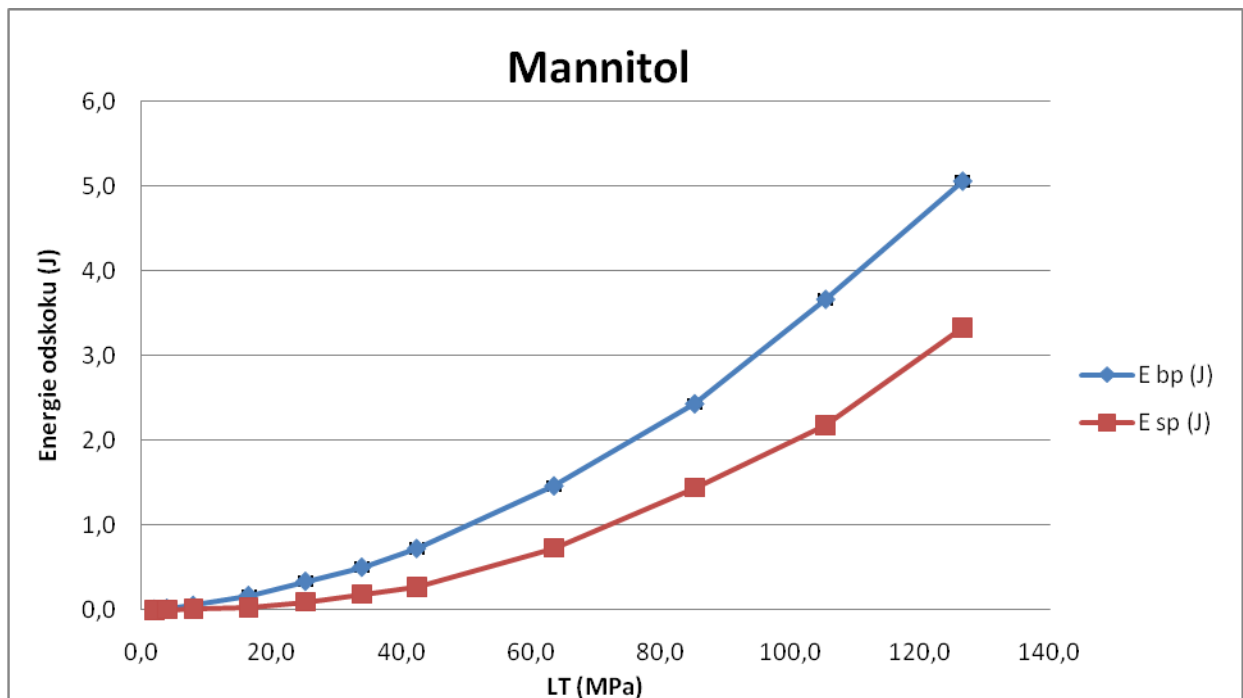
Graf 66. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Tabletosey.



Graf 67. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Sorbitolu.

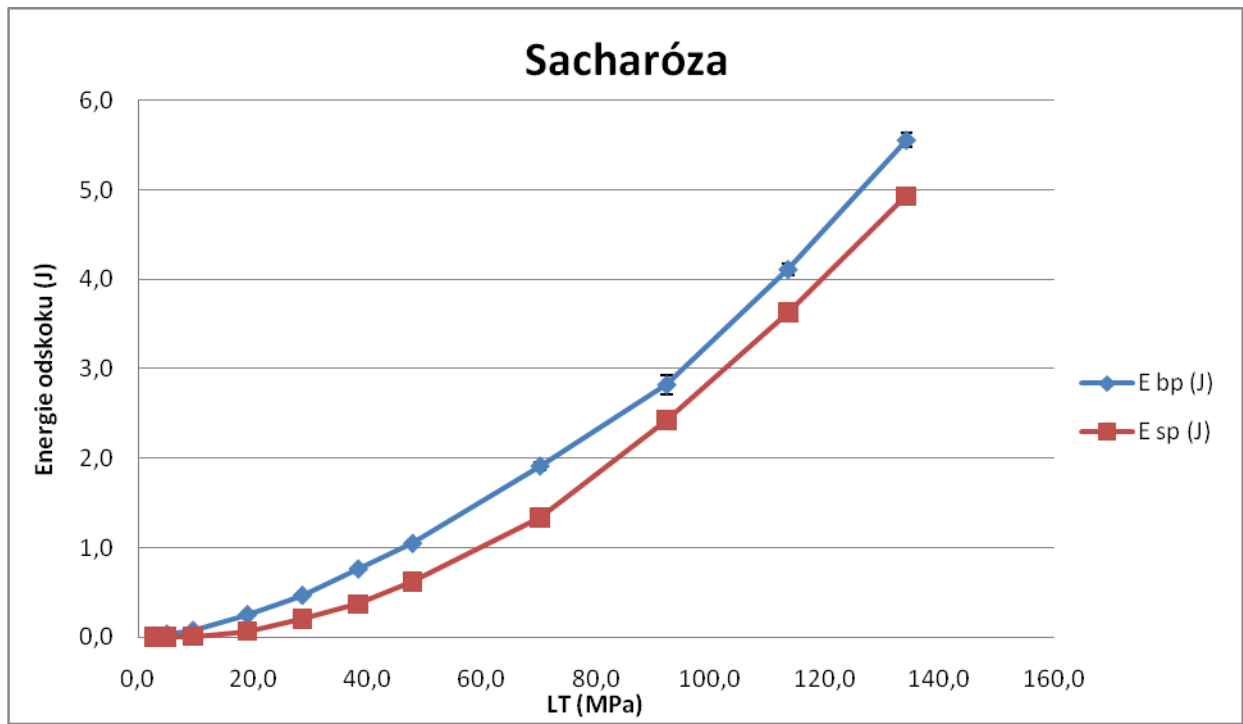


Graf 68. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Mannitolu.

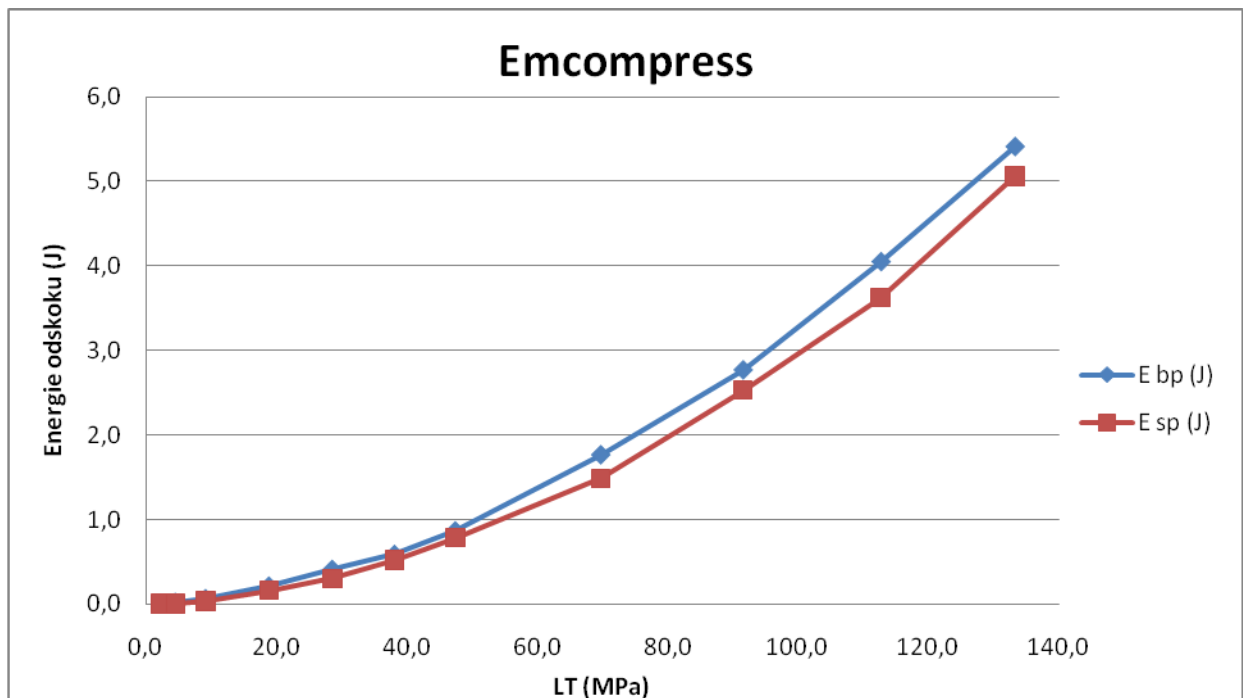




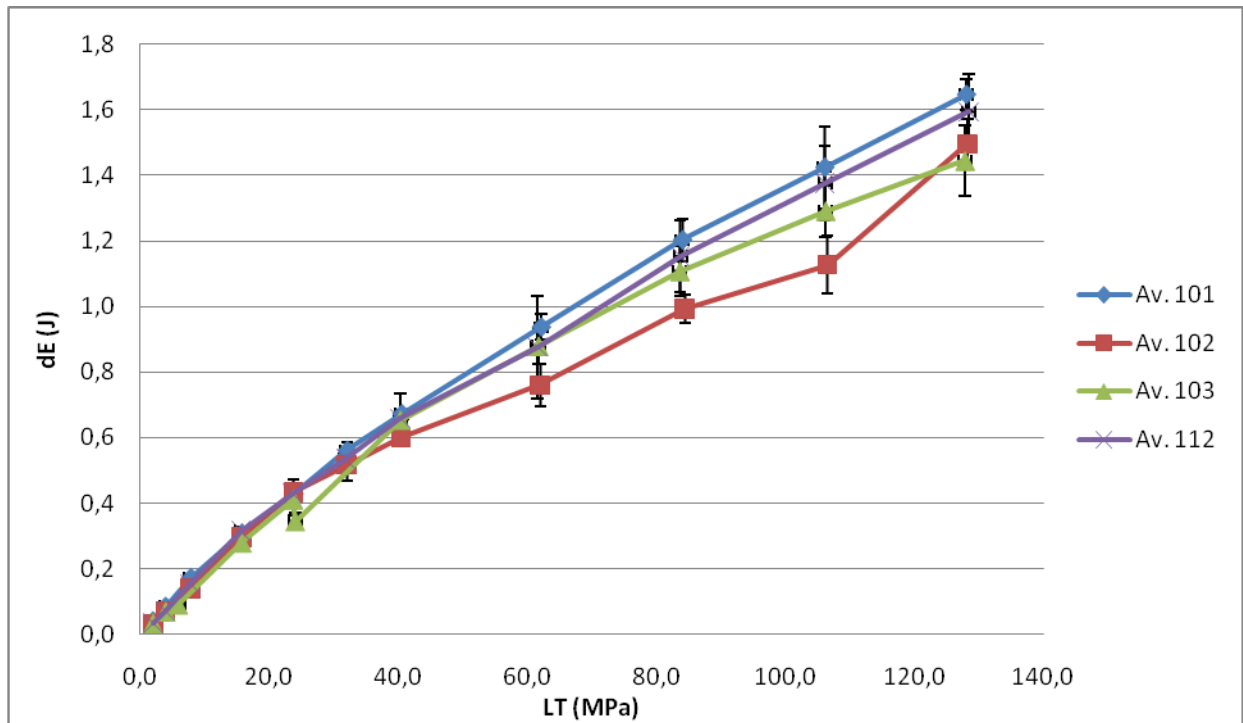
Graf 69. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Sacharózy.



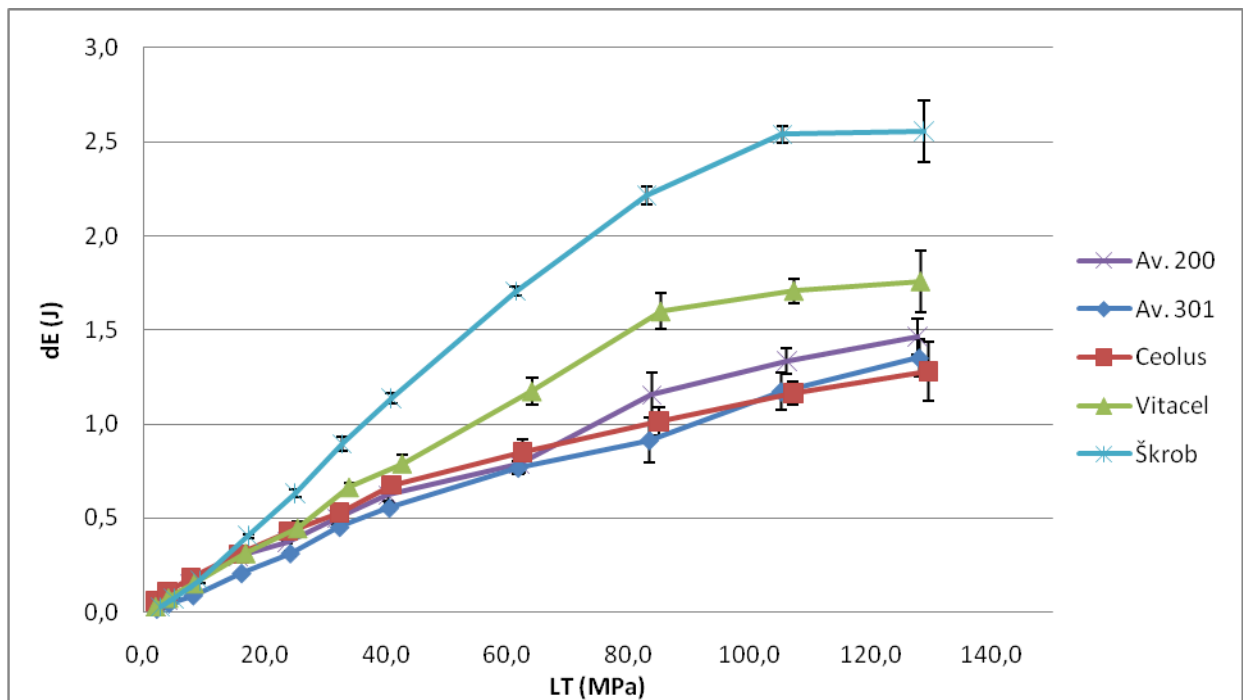
Graf 70. Rozdíl mezi energiemi odskoku bez prodlevy a s prodlevou (J) u Emcompressu.



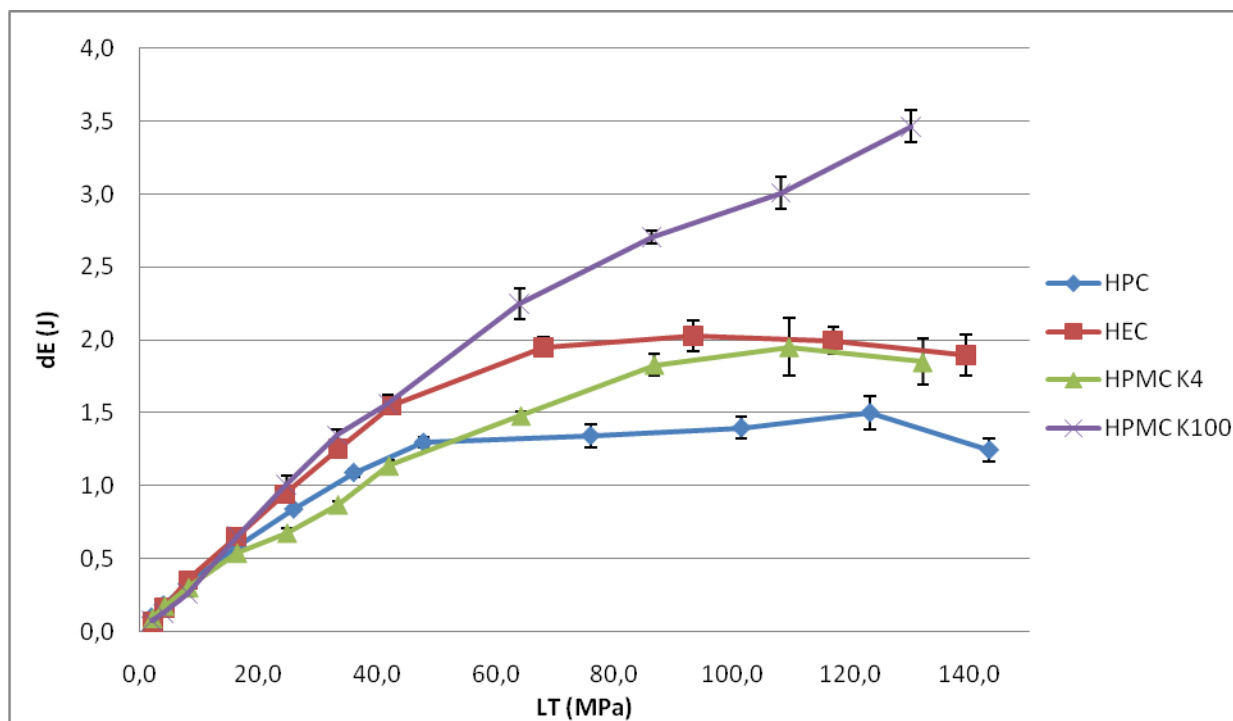
Graf 71. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u Av. 101, Av. 102, Av. 103 a Av. 112.



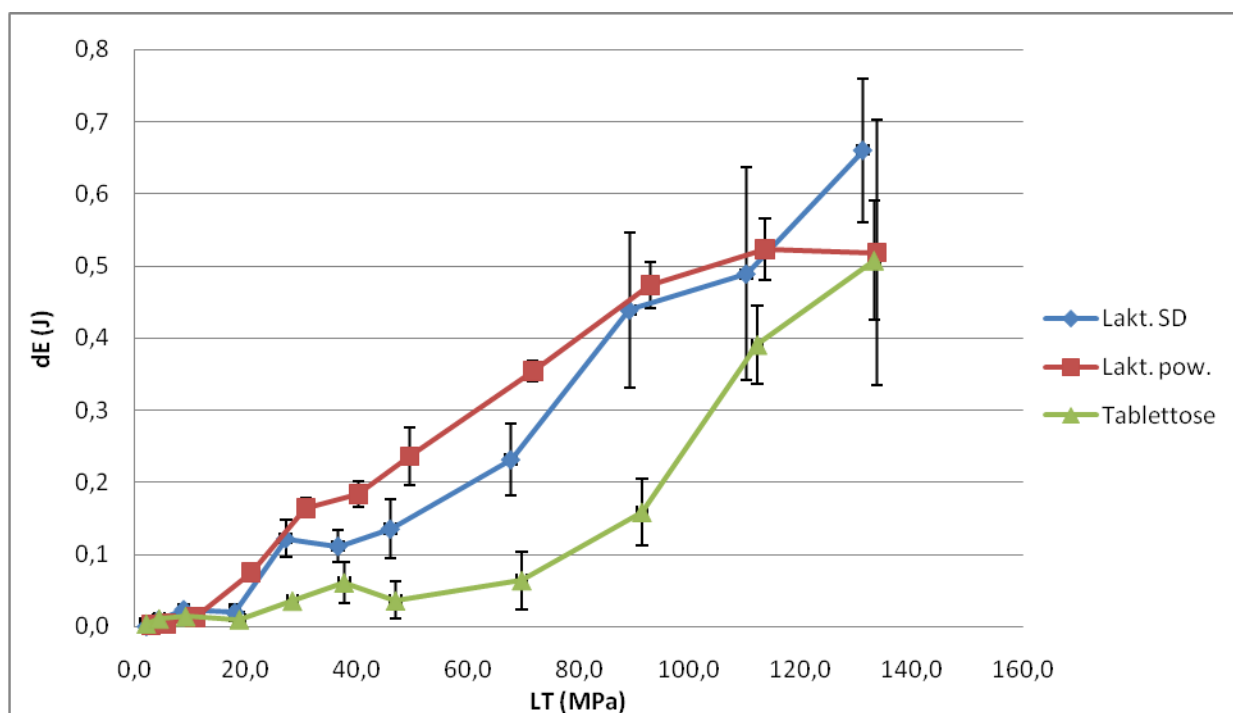
Graf 72. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u Av. 200, Av. 301, Ceolusu, Vitacelu a u škrobu.



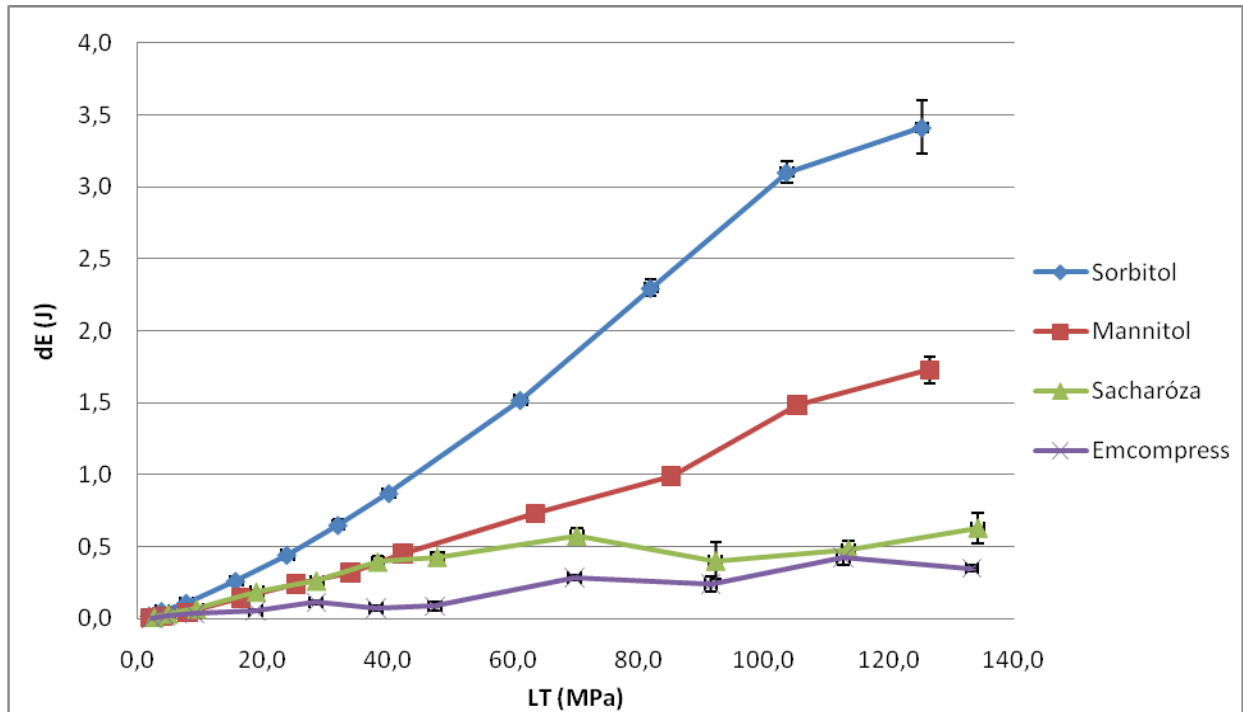
Graf 73. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u HPC, HEC, HPMC K4 a HPMC K100.



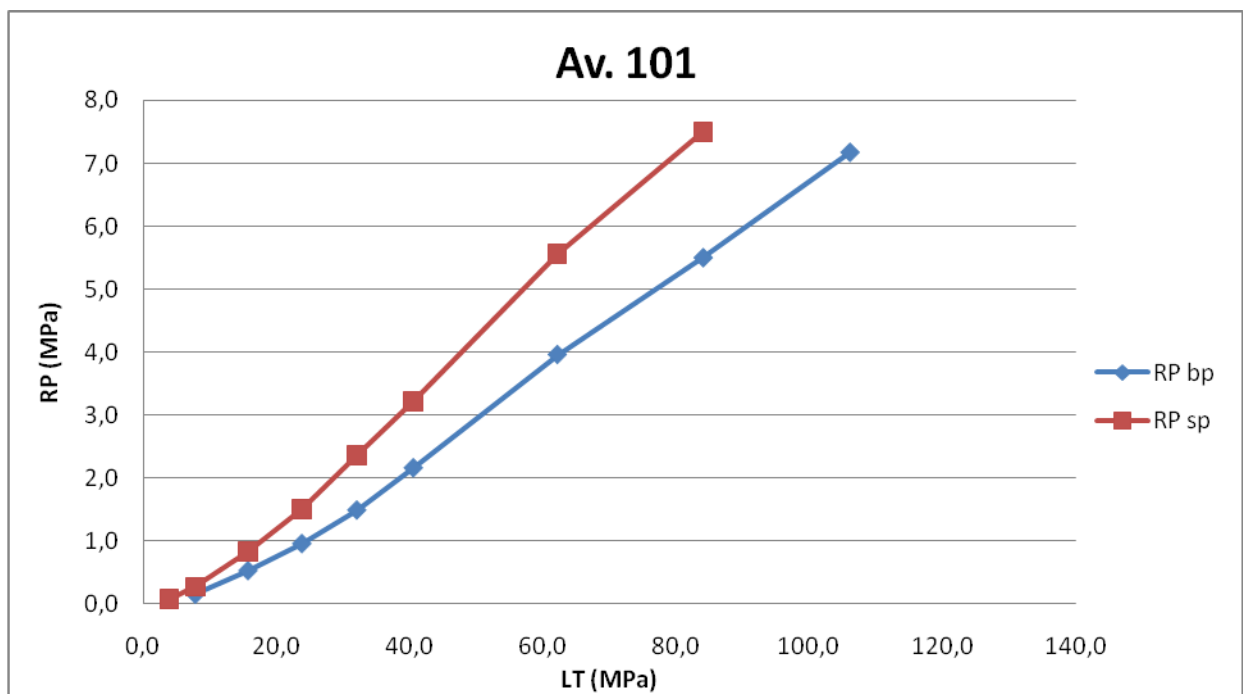
Graf 74. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u Lakt. SD, Lakt. pow. a u Tablettosy.



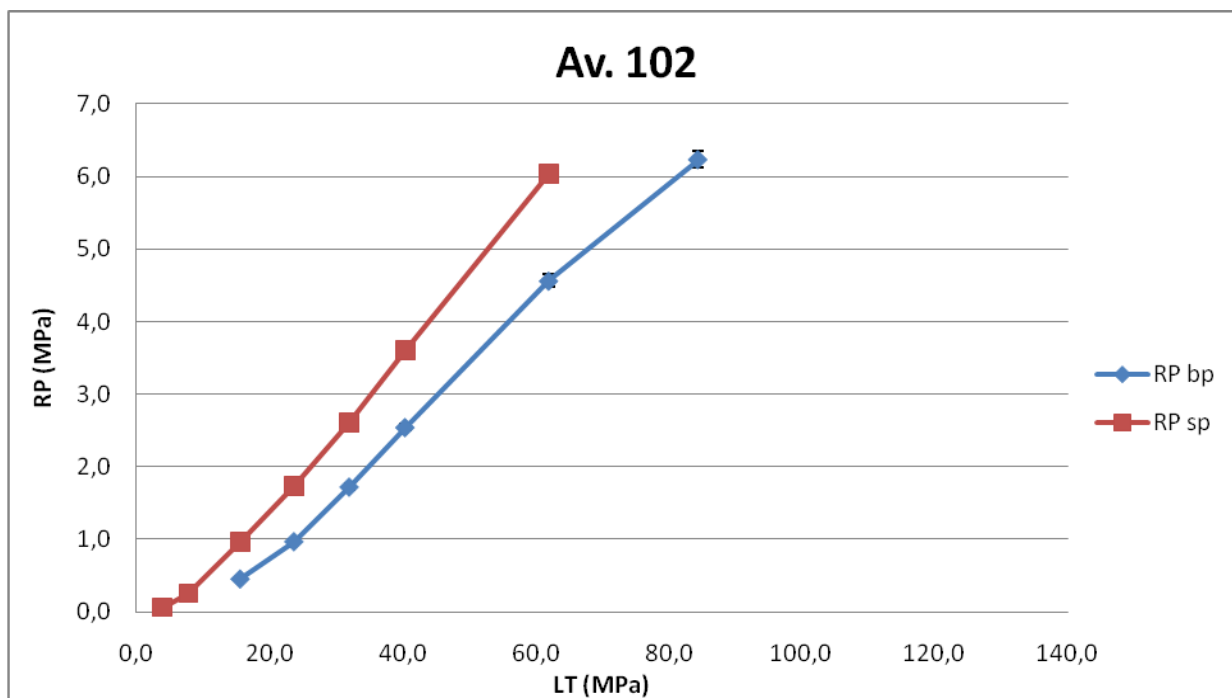
Graf 75. Porovnání diferenční energie odskoků (J) u Sorbitolu, Mannitolu, Sacharózy a Emcompressu.



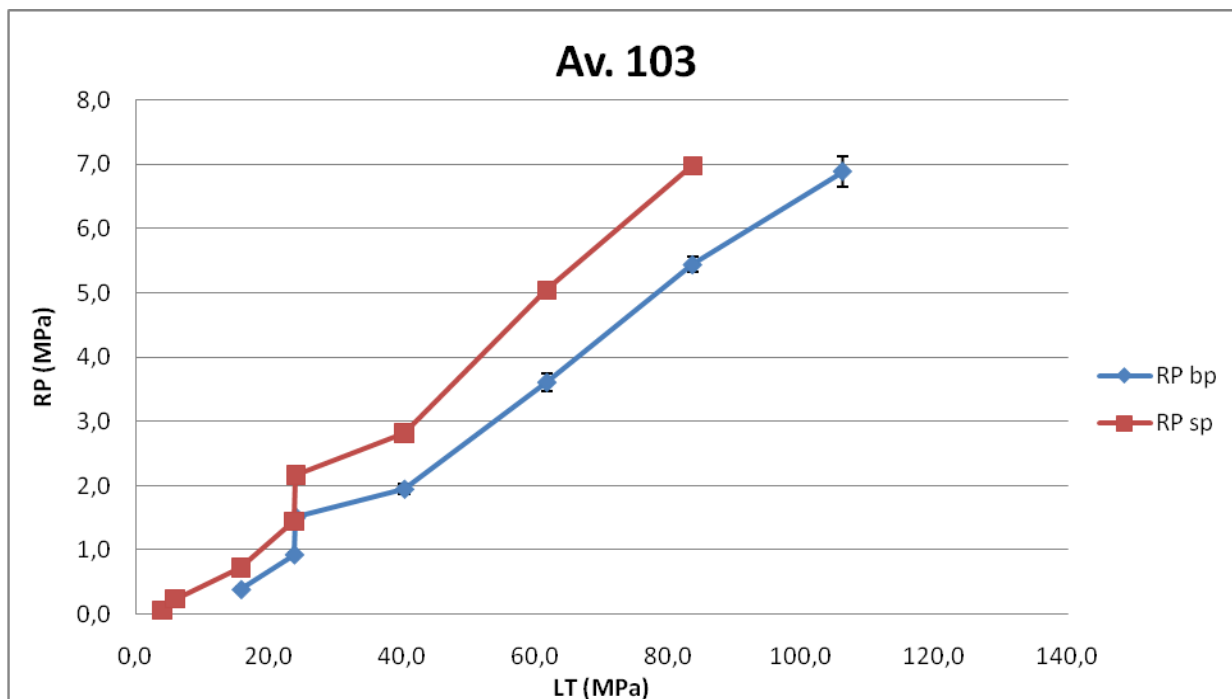
Graf 76. Radiální pevnost (MPa) u Av. 101 bez prodlevy a s prodlevou.



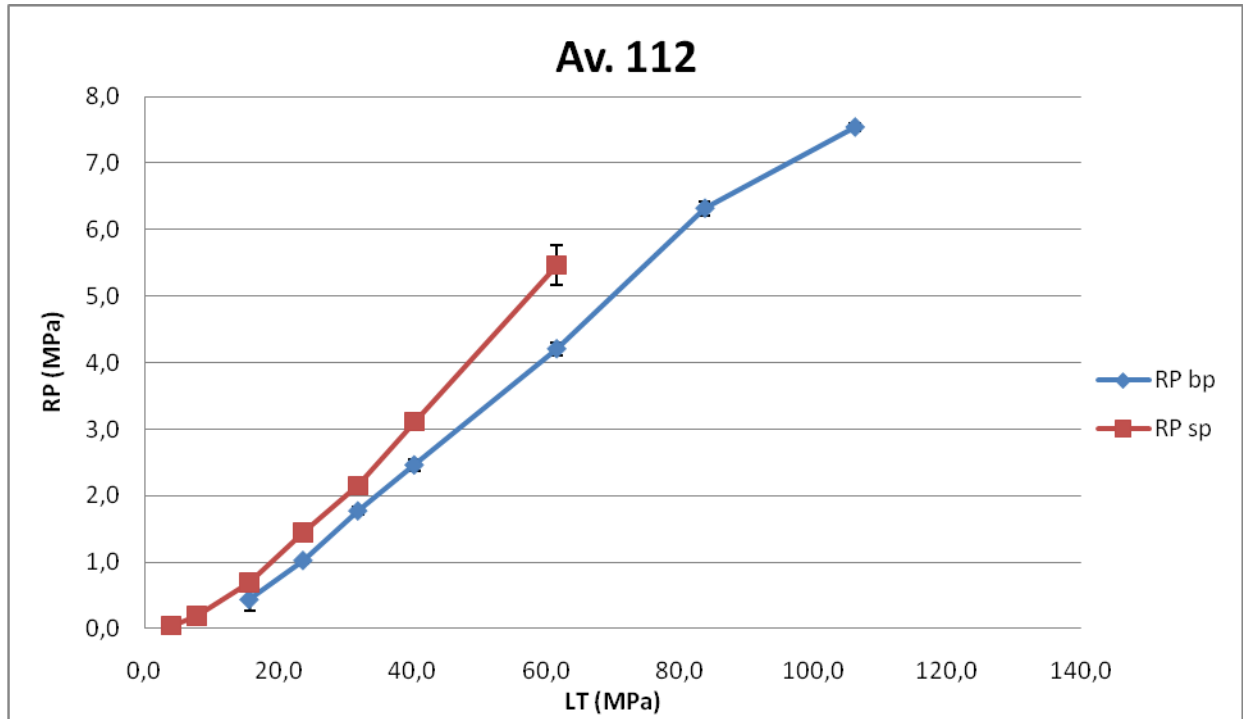
Graf 77. Radiální pevnost (MPa) u Av. 102 bez prodlevy a s prodlevou.



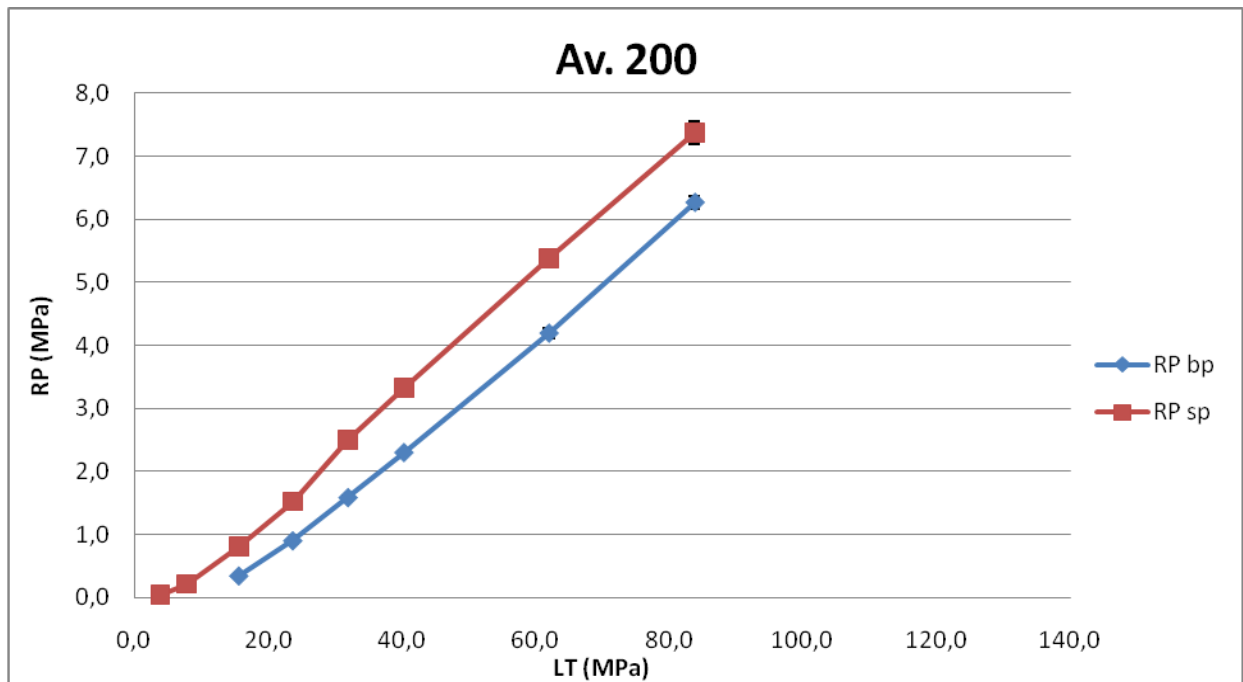
Graf 78. Radiální pevnost (MPa) u Av. 103 bez prodlevy a s prodlevou.



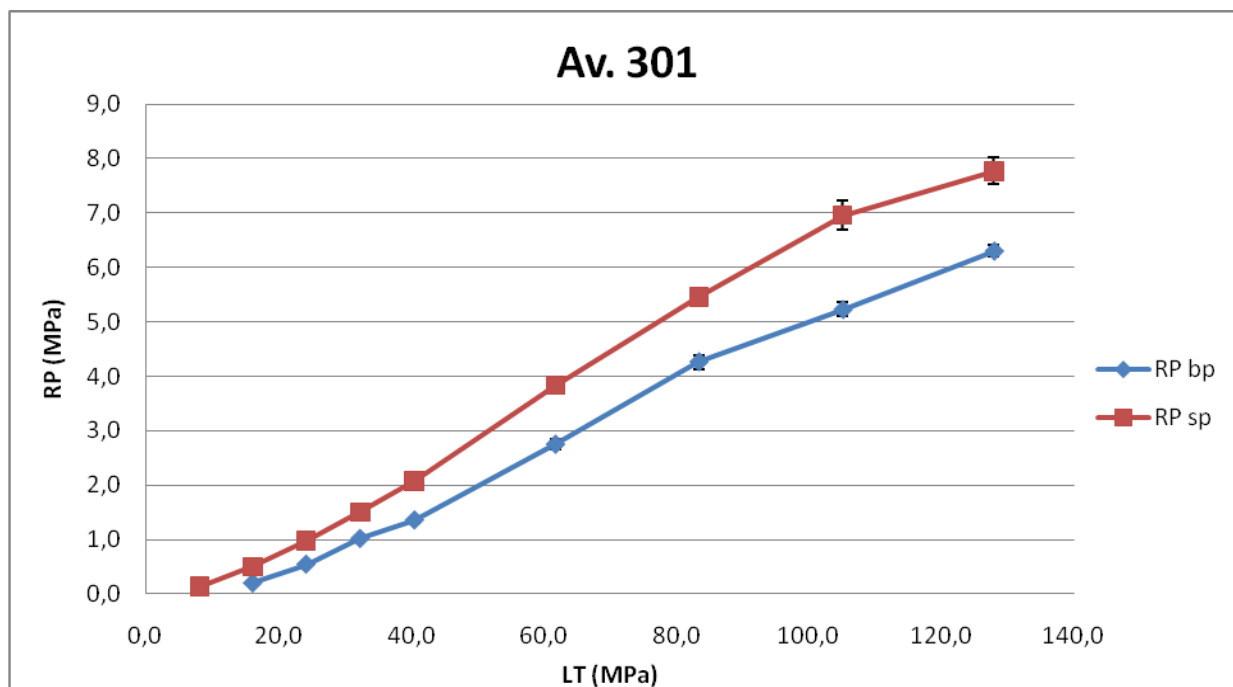
Graf 79. Radiální pevnost (MPa) u Av. 112 bez prodlevy a s prodlevou.



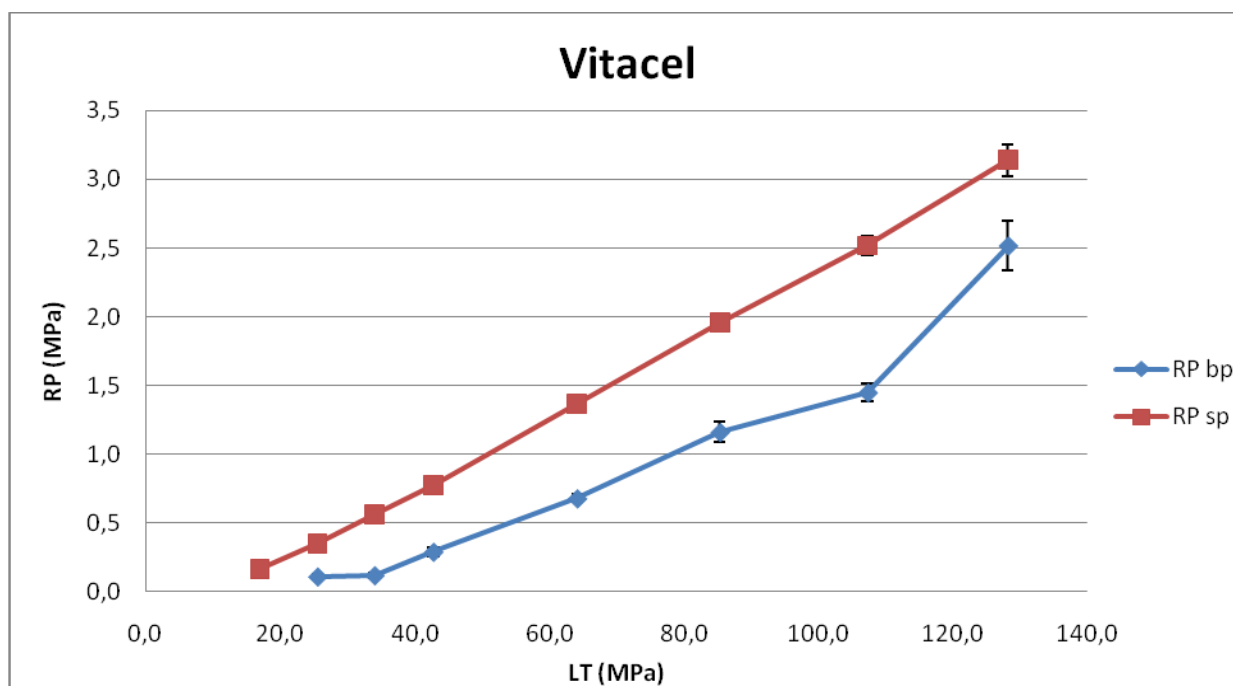
Graf 80. Radiální pevnost (MPa) u Av. 200 bez prodlevy a s prodlevou.



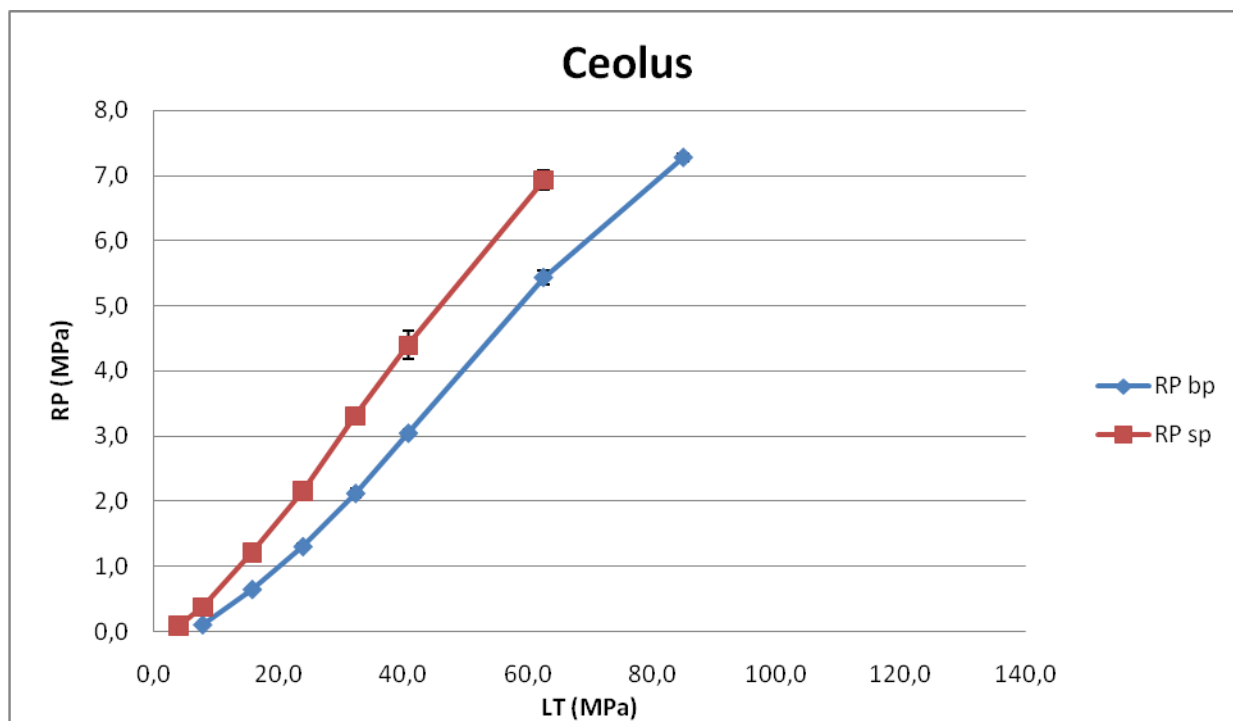
Graf 81. Radiální pevnost (MPa) u Av. 301 bez prodlevy a s prodlevou.



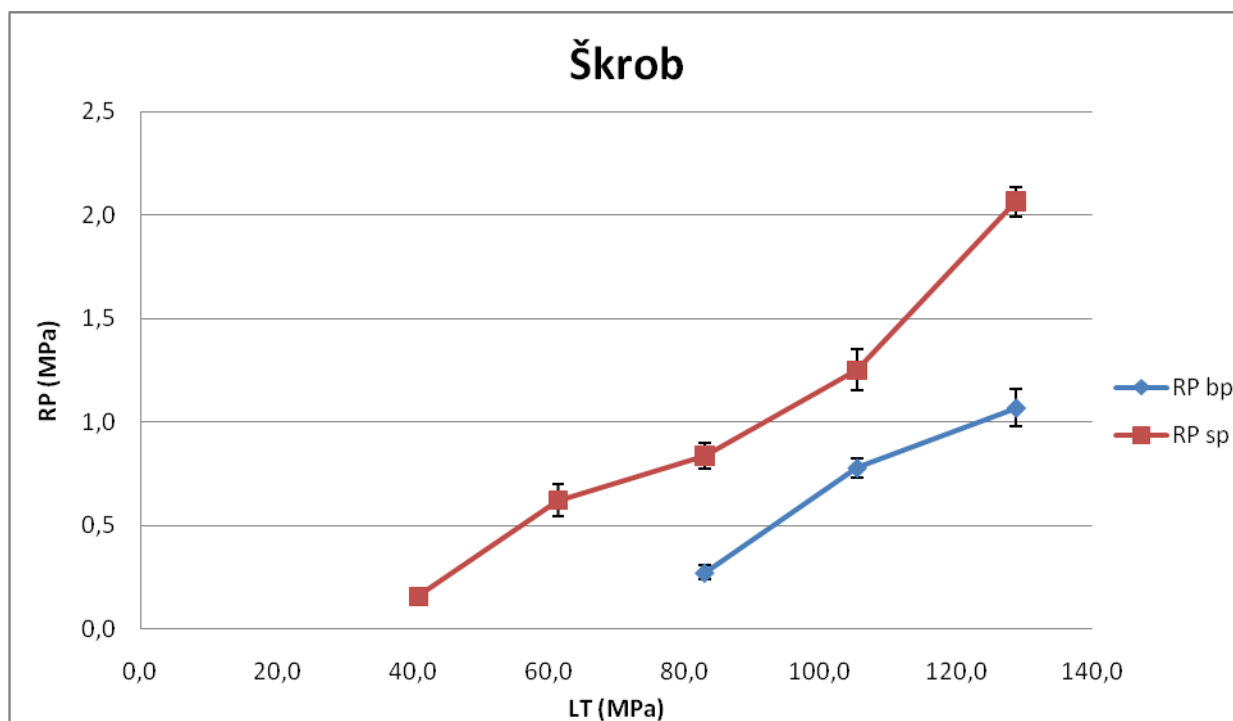
Graf 82. Radiální pevnost (MPa) u Vitacelu bez prodlevy a s prodlevou.



Graf 83. Radiální pevnost (MPa) u Ceolusu bez prodlevy a s prodlevou.

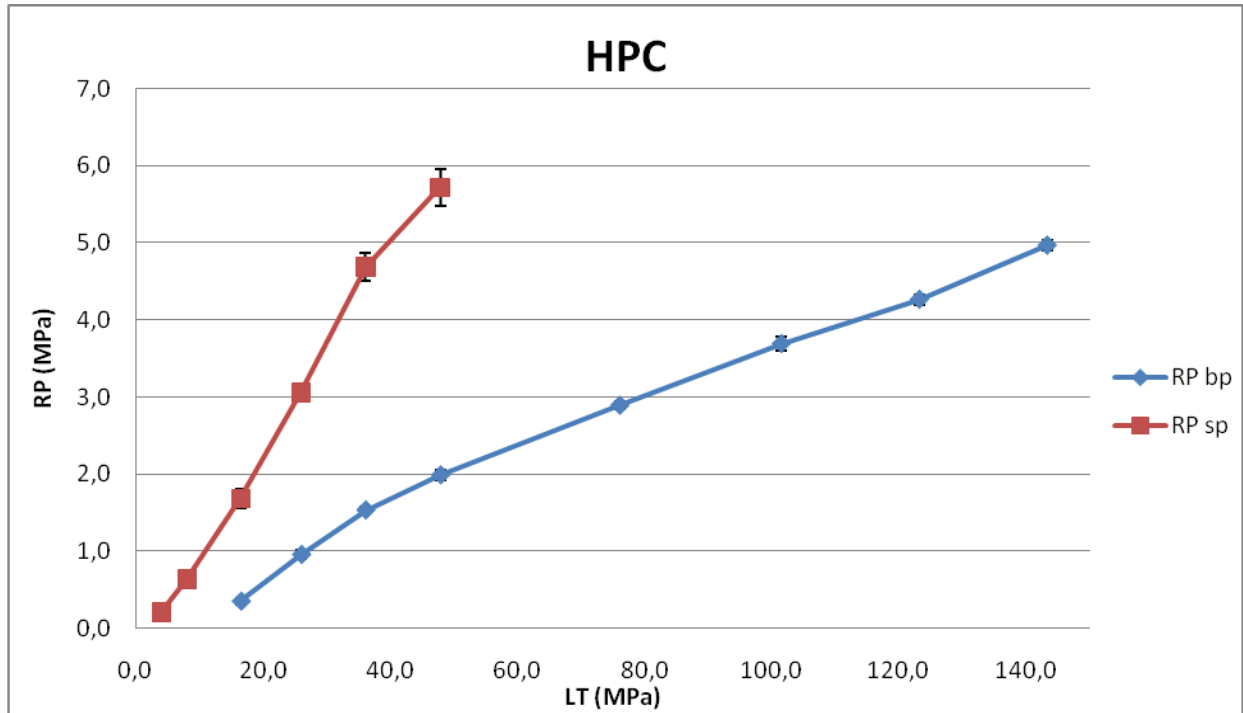


Graf 84. Radiální pevnost (MPa) u Škrobu bez prodlevy a s prodlevou.

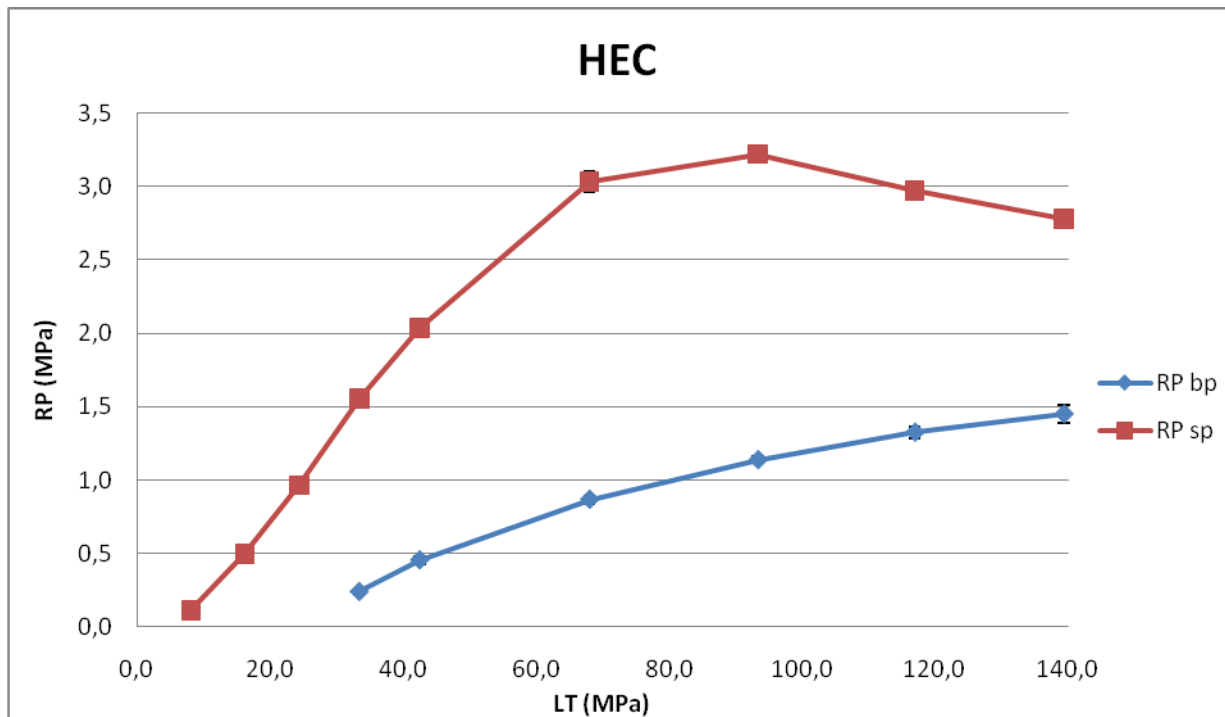




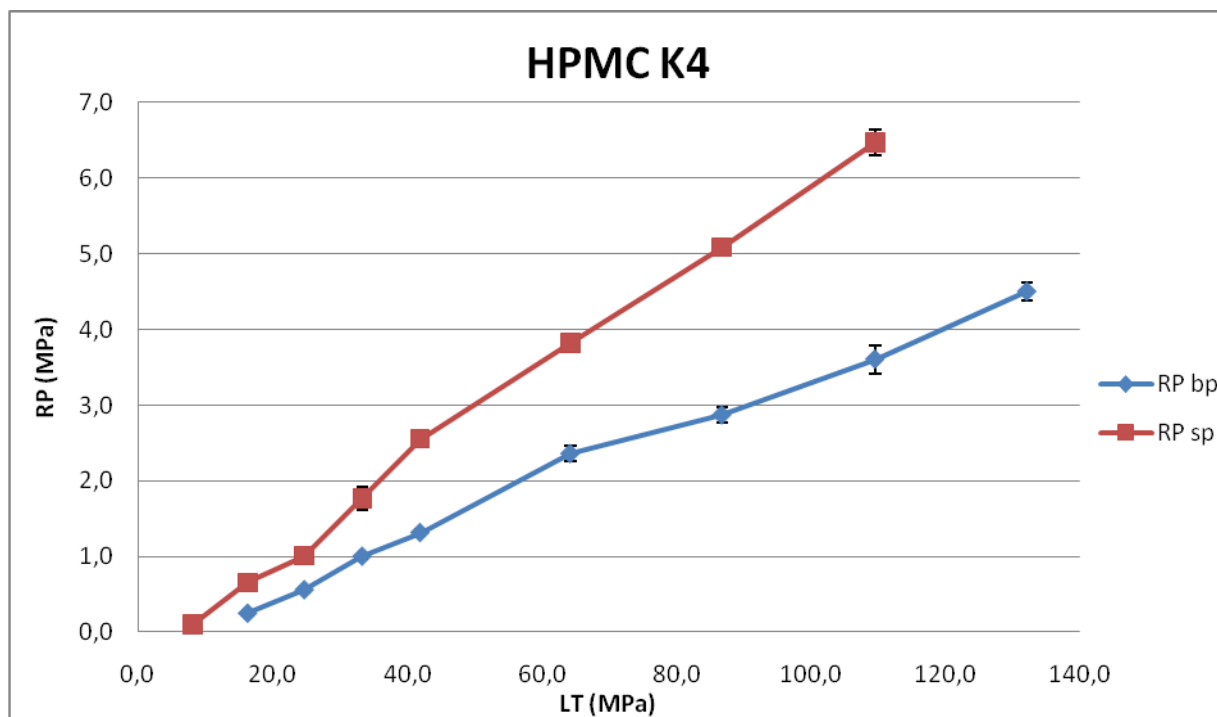
Graf 85. Radiální pevnost (MPa) u HPC bez prodlevy a s prodlevou.



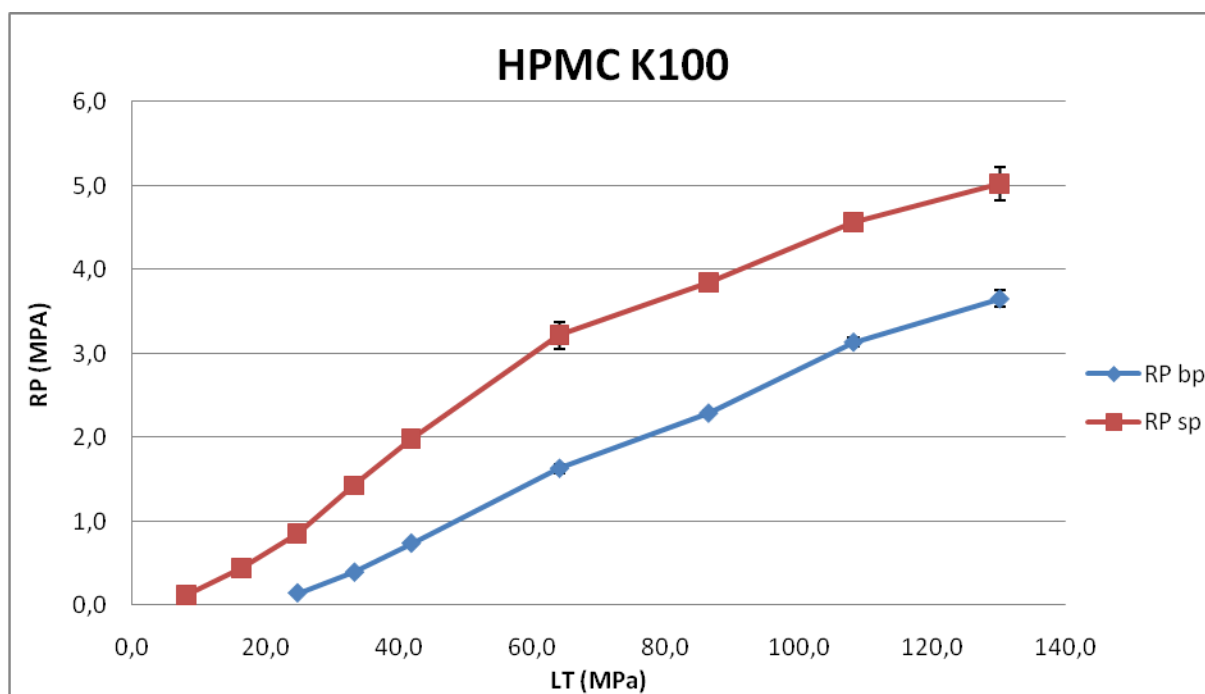
Graf 86. Radiální pevnost (MPa) u HEC bez prodlevy a s prodlevou.



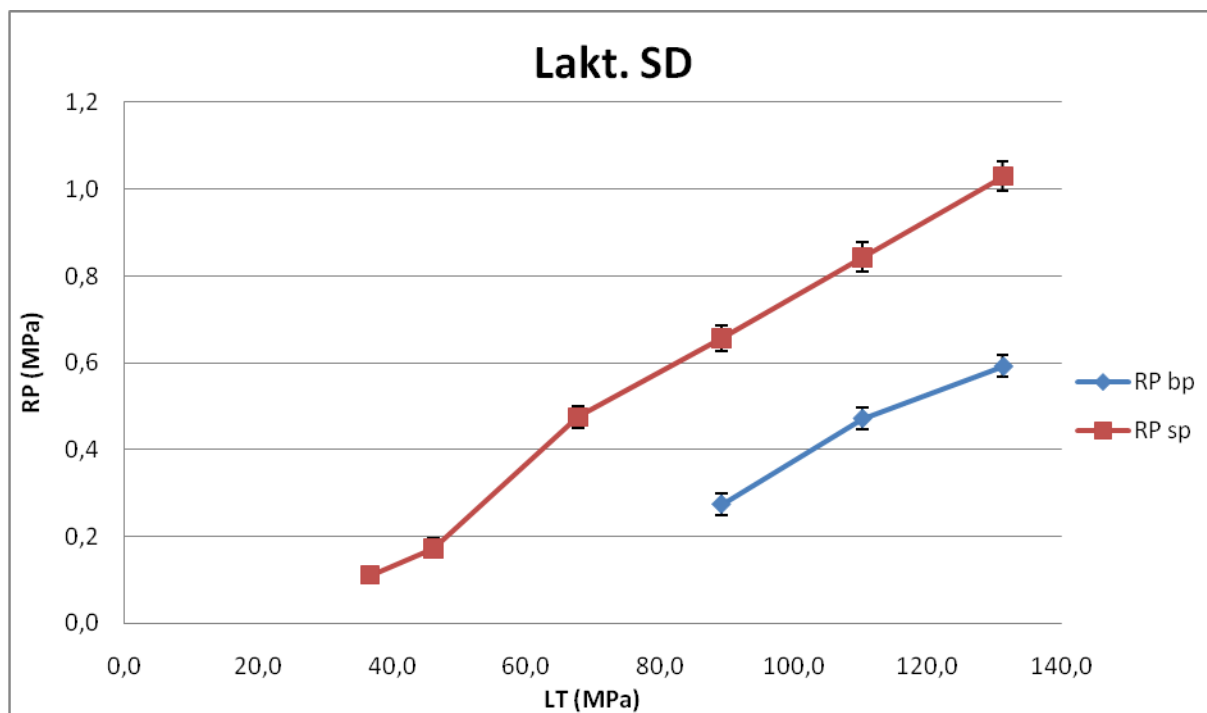
Graf 87. Radiální pevnost (MPa) u HPMC K4 bez prodlevy a s prodlevou.



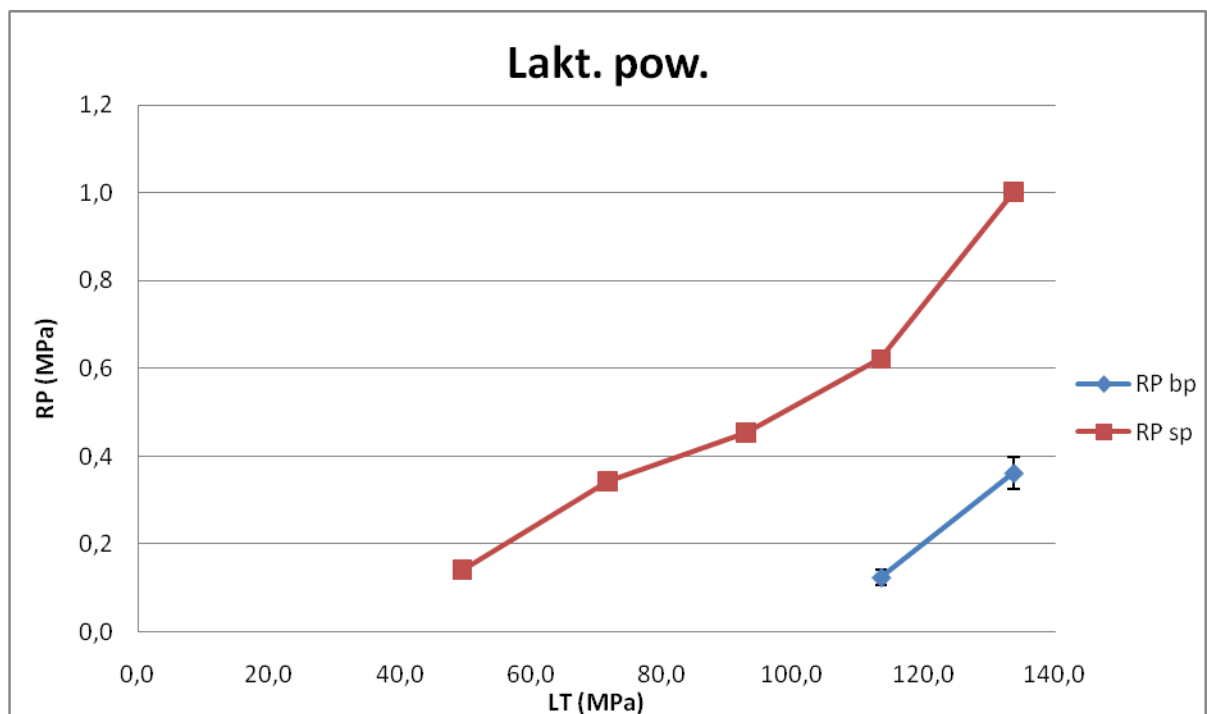
Graf 88. Radiální pevnost (MPa) u HPMC K100 bez prodlevy a s prodlevou.



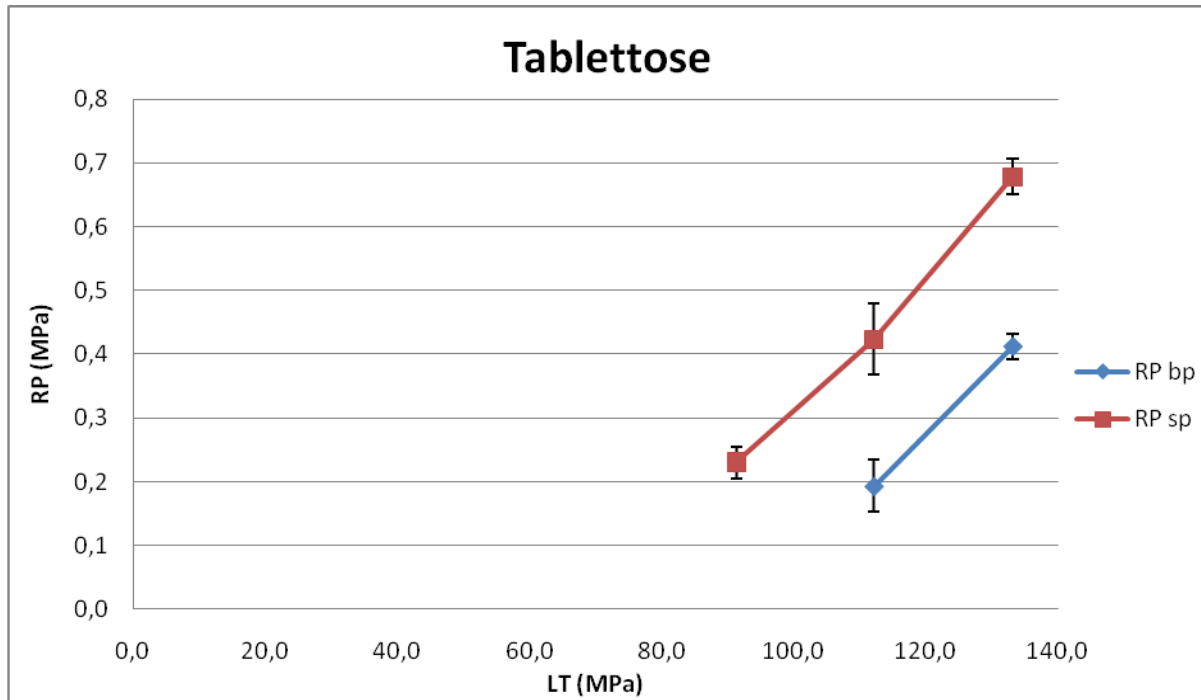
Graf 89. Radiální pevnost (MPa) u Lakt. SD bez prodlevy a s prodlevou.



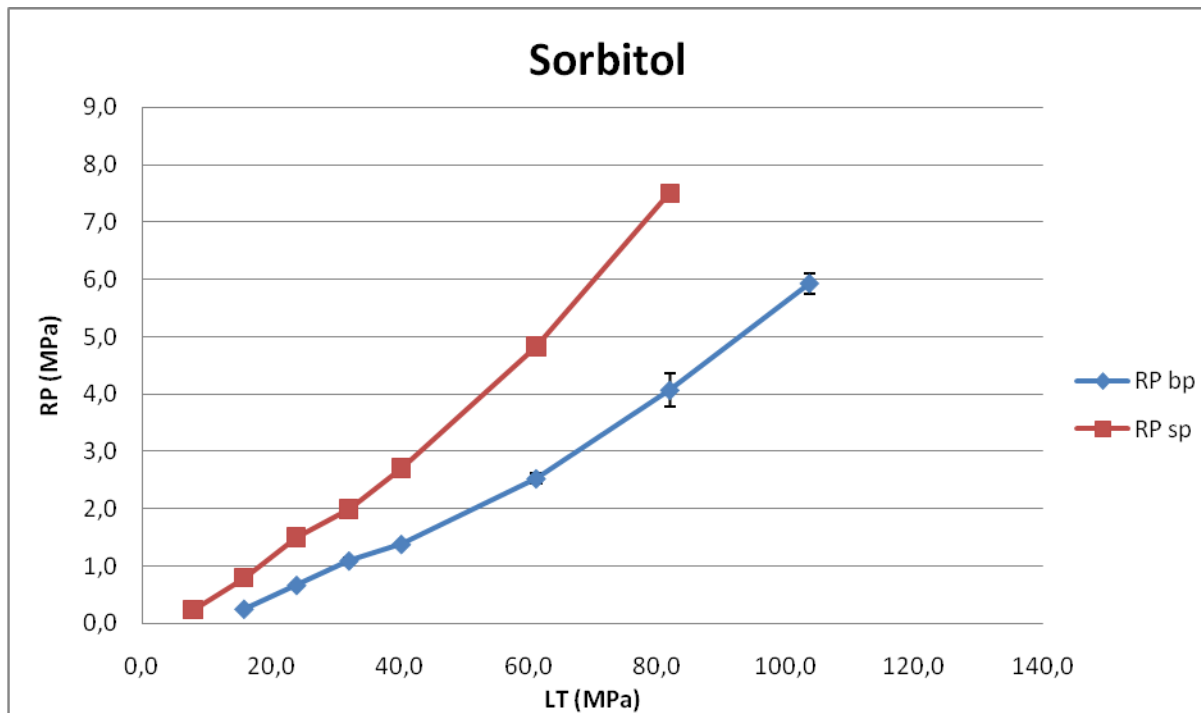
Graf 90. Radiální pevnost (MPa) u Lakt. pow. bez prodlevy a s prodlevou.



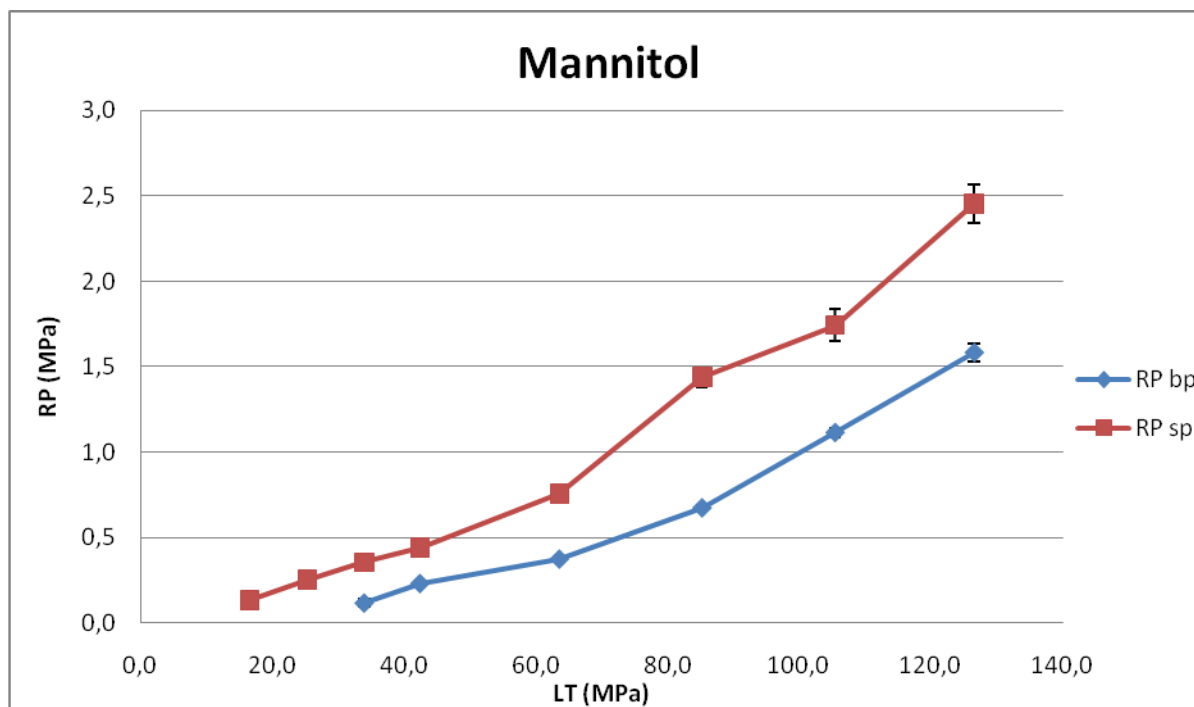
Graf 91. Radiální pevnost (MPa) u Tablettosy bez prodlevy a s prodlevou.



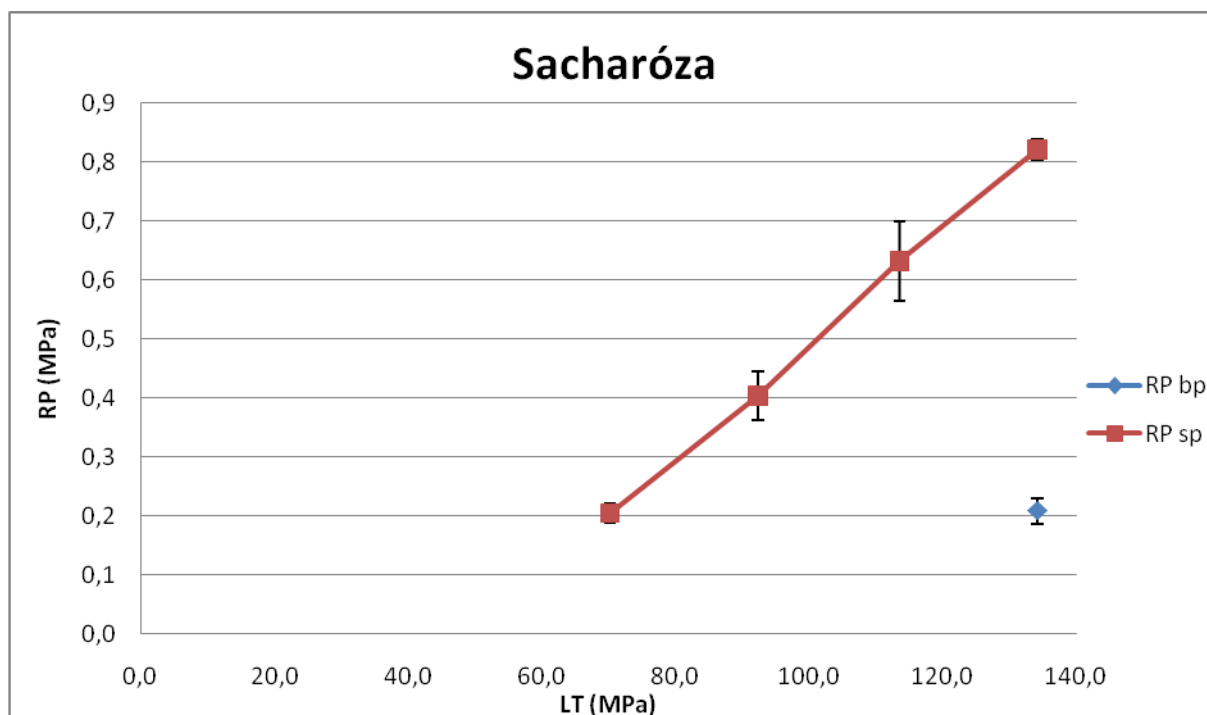
Graf 92. Radiální pevnost (MPa) u Sorbitolu bez prodlevy a s prodlevou.



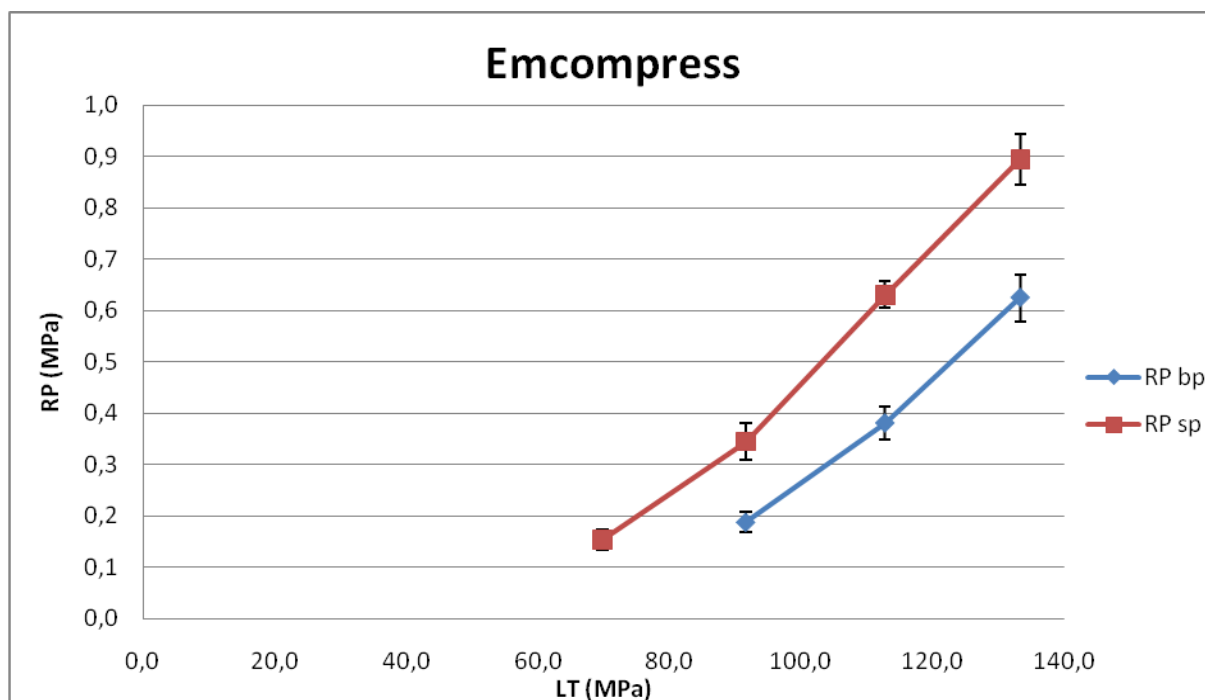
Graf 93. Radiální pevnost (MPa) u Mannitolu bez prodlevy a s prodlevou.



Graf 94. Radiální pevnost (MPa) u Sacharózy bez prodlevy a s prodlevou.



Graf 95. Radiální pevnost (MPa) u Emcompressu bez prodlevy a s prodlevou.



## **9. Diskuze**

Pro přehlednost bylo 20 měřených látek rozděleno do 5ti skupin: Celulózy a škrob, deriváty celulózy, laktózy, sacharidy a Emcompress. Dále je diskuze rozdělena na pět pododílů – elastické moduly, plastické moduly, Youngův modul pružnosti, elastická potenciální energie a radiální pevnost.

## 9.1. Moduly elasticity testu stress relaxation

Jednotlivé elastické moduly  $A_i$  vyjadřují pokles elastických sil v tabletě během prodlevy při testu stress relaxation. Přesné hodnoty elastických modulů jsou uvedeny v tab. 14–28 a v grafech 1–15.

### 9.1.1. Porovnání $A_1$ , $A_2$ a $A_3$ u celulózy a škrobu

Mezi mikrokrystalickými celulózami není v poklesu elastických sil během prodlevy významný rozdíl,  $A_1$  ( $p = 0,924$ ),  $A_2$  ( $p = 0,969$ ) a  $A_3$  ( $p = 0,945$ ). Přesto tu určité rozdíly nalezneme. Nejvyšší pokles u všech modulů má Avicel 101, který obecně je brán jako nejplastičtější. Nižší hodnoty mají Avicely s nižší vlhkostí, čímž je zvýšeno tření mezi částicemi a tím se zhoršuje uvolnění elastických sil. Nižší hodnoty  $A_i$  má také Avicel 301, jehož vyšší hustota brání částicím v dosažení původních rozměrů.

Výrazně většího poklesu sil dosáhl Vitacel, což ukazuje na vyšší plasticitu během prodlevy. Při porovnání pevností Vitacelu a ostatních Avicelů vidíme (tab. 82-101), že Vitacel tvoří méně pevné tablety oproti ostatním celulózám. Během lisování bez prodlevy se větší částice Vitacelu obtížně uspořádávají a tvoří spíše slabší vazby typu mechanical interlocking<sup>15</sup>. Následná prodleva pak teprve poskytuje čas pro lepší uspořádání částic a pro vytvoření více pevnějších vazeb (proto vyšší  $A_i$ ).

Naproti tomu u Ceolusu se zdá být vysvětlení přesně opačné. Zde jsou elastické moduly mírně nižší než u Avicelů a pevnost naopak o trochu vyšší, a to již během normálního lisování. V Ceolusu se již před prodlevou tvoří mnoho vodíkových vazeb, které tvoří velmi pevnou tabletu. V prodlevě potom probíhá už pouze dotváření vazeb.

Největšího poklesu sil dosáhl škrob. Škrob potřebuje k provedení plastického toku oproti celulózám více času<sup>15</sup>, který mu poskytuje test stress relaxation a to vede k vysokému poklesu



elastických sil. Příčinou tohoto pomalého „toku“ je pravděpodobně vysoká vlhkost, která při lisování brání dosažení optimální vazebné vzdálenosti mezi částicemi. Během prodlevy pak naopak tato vlhkost snižuje tření mezi částicemi a usnadňuje jejich návrat do původních tvarů a pozic. Prodleva zároveň poskytuje čas pro vytvoření pevnějších vazeb. Podobně jako u Vitacelu, škrob v prodlevě dohání, co nestihl při normálním lisování.

### 9.1.2. Porovnání $A_1$ , $A_2$ a $A_3$ u derivátů celulózy

Velikosti elastických modulů u derivátů celulózy jsou statisticky nevýznamné,  $A_1$  ( $p = 0,930$ ),  $A_2$  ( $p = 0,984$ ),  $A_3$  ( $p = 0,535$ ). U všech látek dochází k velkému snížení elastických sil v prodlevě. HPC a HEC mají zajímavý průběh křivek závislosti  $A_i$  na LT (graf 3). U všech látek měřených v této práci je vidět, že elastické modulu dosahují při určitém lisovacím tlaku svého maxima, a další nárůst tlaku již nevede ke vzrůstu poklesu elastických sil. Je to pravděpodobně jednak dáno tím, že během normálního lisování tableta dosáhne hustoty, která omezuje první a druhý děj v prodlevě, a jednak je již většina vazeb vytvořena před prodlevou. Takto je to i u derivátů celulózy, s tím rozdílem, že HPC a HEC mají svoje maxima elastických modulů při poměrně nízkých lisovacích tlacích a s dalším nárůstem tlaku prudce klesají. Vliv na to může mít nízký bod tání – HEC 135-140 °C, HPC 130 °C, což podobně jako u jiných látek umožňuje tvorbu solid bridges a zvyšuje tak hodnoty  $E_i$ .

### 9.1.3 Porovnání $A_1$ , $A_2$ a $A_3$ u laktózy

Ani v této skupině látek nebyl u elastických modulů významný rozdíl,  $A_1$  ( $p = 0,728$ ),  $A_2$  ( $p = 0,796$ ),  $A_3$  ( $p = 0,868$ ). Nejvyšších hodnot  $A_i$  dosahuje laktóza SD. Její granuly se v prvním a druhém ději lépe uspořádávají, ve třetím ději pak amorfni část zodpovídá za tvorbu vazeb. Prášková laktóza a Tablettosa jsou ve všech třech modulech téměř shodné.

### 9.1.4 Porovnání $A_1$ , $A_2$ a $A_3$ u sacharidů a Emcompressu

V této skupině látek nejsou u elastického modulu  $A_1$  rozdíly ( $p = 0,172$ ), ale u  $A_2$  a  $A_3$  již ano ( $p = 0,001$ , resp.  $0,002$ ).

Sorbitol se svým nízkým bodem tání umožňuje od nízkých lisovacích tlaků tvorbu solid bridges<sup>133</sup>, což vede k obrovským hodnotám  $A_i$ . První známky tavení, kdy byla překryštalizována třeba je část tabletoviny, se při lisování s prodlevou objevily již při 3,91 MPa. Podobně je na tom i mannitol, který se začal tavit při 8,02 MPa, a stejným mechanismem jako sorbitol dosáhl vysokých hodnot  $A_i$ . Statisticky není mezi sorbitolem a mannitolem rozdíl:  $A_1$  ( $p = 0,079$ ),  $A_2$  ( $p = 0,172$ ),  $A_3$  ( $p = 0,079$ ).

Sacharóza, ač se také taví, je odlišná od sorbitolu a mannitolu,  $A_1$  ( $p = 0,003$ ),  $A_2$  ( $p = 0,021$ ),  $A_3$  ( $p = 0,002$ ). U sacharózy byly první známky tavení pozorovány až při 70,20 MPa. Zajímavé je, že na rozdíl od sorbitolu a mannitolu zde nedochází k nárůstu hodnot elastických modulů. Pravděpodobně nedocházelo ke vzniku solid bridges, protože pevnost tablet i po prodlevě byla velmi nízká.

Emcompress se vyznačuje vysokou fragmentací částiček a velkým třením mezi nimi, což vede k nízkému  $A_1$  a  $A_2$ . Velikost  $A_3$  je ale naopak překvapivě vysoká, srovnatelná s hodnotami celulózy ( $p = 0,997$ ), musí zde tedy docházet k plastickému toku a tvorbě van der Waalových vazeb. Tyto vazby vznikající na obrovské ploše jsou ale slabé a mnoho jich je eliminováno po vylišování elastickými silami, které v tabletě zůstaly. V prvním a druhém ději se z tabletoviny neuvolní tolik elastických sil jako u jiných látek a tyto po vyjmutí z matrice porušují strukturu tablety.

## 9.2. Moduly plasticity testu stress relaxation

Při prvním ději u testu stress relaxation dochází k prudkému snížení tlaku v tabletě. Podle Bonacucina *et al.*<sup>151</sup> dochází pouze ke zkracování či natahování primárních vazeb, děj je tedy převážně elastický. To je v souladu s naměřenými výsledky, kdy hodnoty parametrů  $P_{T1}$  byly ve srovnání s  $P_{T2}$  a  $P_{T3}$  velmi nízké. Částice v tabletě nabývají původní tvarů, přesunují se do volných prostor, ale málokdy dojde ke vzniku vazby.

### 9.2.1. Parametr $P_{T1}$ u celulózy a škrobu

Statisticky není mezi hodnotami  $P_{T1}$  v této skupině látek rozdíl ( $p = 0,968$ ). Nicméně nejvyšší hodnotu  $P_{T1}$  mezi celulózami měl Vitacel (3,9833 MPas), což je více než dosahují ostatní

celulózy (od 3,2493 do 3,5452 MPas). Podle předpokladu se musí částice Vitacelu na rozdíl od celulózy lépe uspořádat. Důležitým faktorem pro uvolnění elastických sil v prvním ději je, aby se elasticky stlačené částice měly opět kam roztáhnout. Proto nízká hustota nebo vysoká pórovitost materiálu povede k lepšímu uspořádání částic. Hustota použitého Vitacelu je  $0,32 \text{ g/cm}^3$ , hustota Avicelů se pohybuje od  $0,36 \text{ g/cm}^3$  výše. Lze tedy předpokládat, že nižší hustota Vitacelu zodpovídá za vyšší hodnotu parametru  $P_{T1}$ .

### 9.2.2 Parametr $P_{T1}$ u derivátů celulózy

V rámci skupiny nebyl naměřen významný rozdíl v hodnotě  $P_{T1}$  ( $p = 0,915$ ). HEC měla nejvyšší hodnotu  $P_{T1}$  (6,1686 MPas) oproti nižším hodnotám HPC Klucel 5,2806, HPMC K4 5,0296 a HPMC K100 4,8564 MPas (tab. 59). Pomocí hustot můžeme porovnat pouze obě HPMC, hustota u K4 je  $0,32 \text{ g/cm}^3$  a u K100  $0,33 \text{ g/cm}^3$ . Nepatrně nižší hustota u K4 vede k mírně vyšší hodnotě  $P_{T1}$ .

Vyšší hodnota u HEC může být způsobena tím, že její hydroxyetylové řetězce tolik nebrání pohybu částic jako rozvětvené řetězce u ostatních derivátů.

### 9.2.3 Parametr $P_{T1}$ u laktózy

U laktózy je vidět, že přírůstek plasticity  $P_{T1}$  je opravdu malý, v podstatě zde vzniká minimum vazeb, jinak zde nejsou významné rozdíly mezi různými typy laktózy ( $p = 0,914$ ). Obecně vysoká hustota laktózy ( $0,60 \text{ g/cm}^3$ ) spolu s vysokým třením mezi jejími částicemi znesnadňuje krystalům návrat do původních velikostí.

### 9.2.4 Parametr $P_{T1}$ u sacharidů a Emcompressu

U mannitolu a sorbitolu vidíme obrovské hodnoty  $P_{T1}$ , sorbitol je od nízkých lisovacích sil (500-1000N) spečený, mannitol částečně také, rozdíl mezi těmito látkami není ( $p = 0,083$ ). U sacharózy, která má bod tání jen o trochu vyšší než mannitol, je  $P_{T1}$  velmi nízké, tavení bylo pozorováno až po 5000N, od sorbitolu a mannitolu se odlišuje ( $p = 0,009$ ).

U Emcompressu se nedá předpokládat nějaký veliký přírůstek plasticity a jeho  $P_{T1}$  tomu odpovídá, podobně jako u laktózy vysoká hustota a tření omezuje částice v pohybu.

### 9.2.5 Porovnání parametru $P_{T1}$ mezi jednotlivými skupinami

V porovnání mezi skupinami mají největší hodnotu  $P_{T1}$  sorbitol a mannitol, u kterých ale docházelo ke spékání, naopak částečně spečená sacharóza má hodnotu  $P_{T1}$  nízkou; hodnoty  $P_{T1}$  jsou významně vyšší oproti celulózám ( $p = 0,003$ ). Další nejvyšších hodnot dosáhly deriváty celulózy, pravděpodobně jejich rozvětvené funkční skupiny jsou schopny vytvořit vazby mezi částicemi, které ještě nejsou dostatečně přitisknuté k sobě. Interakce mezi funkčními skupinami tedy nastává dříve a při kratších vzdálenostech mezi částicemi, např. oproti částicím celulózy ( $p = 0,540$ ). O něco nižších hodnot dosahoval škrob a hned za ním celulosy. Úplně nejnižších hodnot dosahovaly laktózy, Emcompress má  $P_{T1}$  o trochu vyšší.

## 9.3. Parametr $P_{T2}$

Během druhého děje při testu stress relaxation mohou částice dále nabývat svůj původní tvar, přibližovat se k sobě, ale začínají také mezi sebou ve zvýšené míře interagovat. Vzájemná interakce částic vede k vytvoření vazeb. Část elastické energie se přemění ještě na pohyb (možné tření) a změnu velikosti částic, část na vazby.

### 9.3.1. Parametr $P_{T2}$ u celulózy a škrobu

Mezi měřeními Avicely, Ceolusem a škrobem není v hodnotách  $P_{T2}$  významný rozdíl ( $p = 0,914$ ). Zajímavý je Vitacel ( $P_{T2}$  33,342 MPas), obecně se bere Vitacel jako méně lisovatelnější než Avicely, zde možná vzniká více vazeb typu mechanical interlocking. Škrob má také poměrně vyšší hodnotu než Avicely (30,053 MPas), což je v souladu s literaturou<sup>15</sup>, škrob velice dobře plastický, ale potřebuje mnoho času na vytvoření vazeb. Prodleva během testu stress relaxation tedy nejspíš poskytla čas k vytvoření většího počtu vazeb.

### 9.3.2. Parametr $P_{T2}$ u derivátů celulózu

Mezi hodnotami parametrů  $P_{T2}$  u derivátů celulózu není významný rozdíl ( $p = 0,994$ ). Obecně jsou hodnoty  $P_{T2}$  u derivátů celulózu velmi vysoké, což poukazuje na rozsáhlou plastickou deformaci a tvorbu vazeb během testu stress relaxation, včetně vazeb typu solid bridges.

### 9.3.3. Parametr $P_{T2}$ u laktózu

Podobně jako u derivátů celulózu, jsou mezi laktózami v hodnotách  $P_{T2}$  pouze malé rozdíly, ze kterých nelze rozhodnout, která z daných laktózu je plastičtější ( $p = 0,853$ ). Nicméně hodnoty  $P_{T2}$  jsou u laktózu velmi nízké, nově vytvořených vazeb je tedy minimum.

### 9.3.4. Parametr $P_{T2}$ u sacharidů a Emcompressu

Sorbitol měl naprosto největší  $P_{T2}$  - 70,827 MPas, což je dáno spečením. Další vysoké  $P_{T2}$  má mannitol, který je popisován jako výborně plastický, ale při vyšších lisovacích tlacích se také spéká. Mezi mannitolem a sorbitolem opět není rozdíl ( $p = 0,270$ ). Sacharóza se taví později a to se také zobrazilo v její poměrně vysoké hodnotě  $P_{T2}$ . Překvapivě vysokou hodnotu  $P_{T2}$  má Emcompress, statisticky nevýznamnou od hodnot  $P_{T2}$  u Avicelů ( $p = 0,997$ ), což poukazuje na zvýšenou míru tvorby vazeb.

### 9.3.5. Porovnání parametru $P_{T2}$ mezi jednotlivými skupinami

Nejvyšších hodnot  $P_{T2}$  dosáhly skupina derivátů celulózu a sacharidů (vyjma Emcompressu), mezi kterými není významný rozdíl ( $p = 0,088$ ), znamená to tedy, že během druhého děje při testu stress relaxation tvoří ze všech měřených látek nejvíce vazeb. Dále následuje skupina celulózu a škrobu a Emcompress, jejichž hodnoty  $P_{T2}$  jsou ale daleko menší, vazeb tedy vzniká o dost méně. Deriváty celulózu jsou tedy mnohem plastičtější než celulózu ( $p = 0,047$ ). Zajímavý je Emcompress, srovnatelný s Avicely. Laktózu jsou v tvorbě vazeb na posledním místě.

## 9.4. Parametr $P_{T3}$

Při třetím ději během testu stress relaxation jsou již téměř všechny částice těsně vedle sebe, elastický tlak je nutí se stále rozpínat – dosáhnout původní velikosti, čímž na sebe částice vyvíjejí neustálý tlak<sup>74</sup>. Částice mohou na sebe tímto tlakem působit až do doby, kdy se tableta vysune z matrice a zvětší se, čímž se elastický tlak uvolní a spotřebuje, nebo mezi sebou vytvoří vazby na kontaktních místech.

### 9.4.1. Parametr $P_{T3}$ u celulózy a škrobu

U celulózy je vidět, že nativní Vitacel má daleko větší hodnotu  $P_{T3}$  než Avicely a Ceolus ( $p = 0,047$ ). Pravděpodobně je to zvýšenou tvorbou vazeb mechanical interlocking<sup>15</sup>, které ale nejspíš po vysunutí tablety z matrice praskají nebo se snadněji lámou při drcení, takže výsledná pevnost tablety Vitacelu je nižší než tableta Avicelu. Další vysvětlení může být v jeho nižší hustotě, pokles sil během prodlevy není tvorbou vazeb, ale pokračujícím pohybem částic do volných prostor. Vyšší hodnotu  $P_{T3}$  než Avicely má i škrob ( $p = 0,048$ ), který, jak již bylo řečeno výše, má tvorbu vazeb silně časově závislou. Tři minutová prodleva tedy poskytla dost času na tvorbu vazeb a zvýšení radiální pevnosti. Vysoká vlhkost, která zřejmě při běžném lisování brání vzniku ideální sítě vodíkových vazeb, umožňuje během prodlevy snížit tření mezi částicemi při nabývání jejich původních tvarů, což může vést k vhodnějšímu uspořádání částic a tvorbě vazeb. Při lisování bez prodlevy byla první kompaktní nerozpadající se tableta škrobu vylisována při tlaku 82,97 MPa s pevností 0,274 MPa; při tom samém tlaku s prodlevou byla pevnost tablet již 0,837 MPa, tedy 3krát vyšší.

Co se týče ostatních celulózy, mezi Avicely a Ceolusem není žádný významný rozdíl ( $p = 0,974$ ), vliv velikosti částic a hustot je zanedbatelný. I Avicely 103 a 112, tedy Avicely s nižší vlhkostí, u kterých je popisována i nižší lisovatelnost<sup>15</sup>, se od ostatních Avicelů statisticky neodlišovaly.

#### 9.4.2. Parametr $P_{T3}$ u derivátů celulózy

Největší hodnotu  $P_{T3}$  má HPMC K4 - 576,813 MPas, HPMC K100 – 539,767 MPas. Obě tyto látky se od sebe liší poměrem substituce metoxy/hydroxypropoxy skupin. HPMC K4 má tento poměr mírně větší (2,6 ku 2,0 u HPMC K100). Metoxy skupina je brána jako faktor, který snižuje tvorbu vodíkových vazeb<sup>136</sup>. Nokhodchi *et al.*<sup>152</sup> uvádí, že HPMC obecně prodělává extenzivní plastickou deformaci, ale že menší částice u K4 tvoří pevnější tablety než K100, což může být vysvětlení i pro vyšší  $P_{T3}$  u K4. Titéž autoři porovnávali plasticitu u těchto dvou látek pomocí poměru mezi elastickou energií lisování a celkovou energií lisování, a HPMC K4 vyšla o trochu plastičtější než HPMC K100. Nicméně podle hodnot  $P_{T3}$  jsou rozdíly mezi deriváty celulózy nevýznamné ( $p = 0,221$ ), zdá se, že poměr metoxy/hydroxypropoxy skupin nemá na tvorbu vazeb takový vliv.

Dalším překvapením jsou hodnoty  $P_{T3}$  u HEC a HPC Klucel, protože svého maxima dosahují při nižších tlacích a pak klesají. Pickerová<sup>132</sup> popisuje HPC jako látku s vysokou deformabilitou, což bylo vidět při drcení tablet – tableta z HPC se snadno poddává tlaku, vytváří oválný tvar a teprve při opravdu vysokém tlaku se láme. Naměřená síla potřebná k rozdrcení tablety je teda daleko vyšší než u obou HPMC. Další zajímavostí u HPC je, že již při lisovací síle 1000N u běžného lisování dochází k tavení tabletoviny. V grafu závislosti  $P_{R3}$  na LT je vidět, že již při nižších tlacích je plasticita veliká a s dalším nárůstem tlaku překvapivě prudce klesá. Při vysokých tlacích pravděpodobně u natavené tabletoviny vznikají pevné vazby již během lisování před prodlevou a v následné prodlevě jsou již vazebné možnosti materiálu z větší části vyčerpány.

HEC je látka, o jejímž lisování není mnoho známo. Podobný tvar křivky závislosti  $P_{R3}$  na LT jako HPC je nejspíše dán i podobným bodem tání. Při lisování vznikají mezi hydroxy skupinami, vodíkové vazby<sup>15</sup>, nicméně pevnost tablet je v porovnání s ostatními deriváty celulózy výrazně nízká.

#### 9.4.3. Parametr $P_{T3}$ u laktózy

Výsledky  $P_{T3}$  u laktózy dopadly podle očekávání. Největší  $P_{T3}$  má sprejově sušená laktóza granulát ( $p = 0,049$ ), obsahující 15-20% amorfni fáze, která je zodpovědná za plastickou

deformaci<sup>15</sup>. Dále následuje Tablettosa, granulovaná  $\alpha$ -laktóza bez amorfního podílu, nižší plasticita se tedy dala očekávat. Amorfni fáze je výborně deformovatelná, zatímco u krystalického podílu převažuje fragmentace. Nejnižší parametr  $P_{T3}$  má laktóza powder, která je složená výhradně z krystalů, převažuje zde tedy opět výhradně fragmentace.

#### 9.4.4. Parametr $P_{T3}$ u sacharidů a Emcompressu

Úplně největší  $P_{T3}$  měl sorbitol, který se taví již při běžném lisování, při prodlevě je pak v natavené tabletovině vidět obrovský pokles elastických sil v tabletě – částice se spékají do větších celků, fúzují, vznikají solid bridges. Nicméně rozdíl energií odskoků bez a s prodlevou není tak vysoký, jak by se dalo čekat u tablety s tak vysokou pevností. Okamžitě po vylisování pravděpodobně ještě částečně natavená tableta tolik „neodskakuje“ a pak začne ochlazováním tvrdnout, což způsobí její velikou pevnost.

Podobná situace je u mannitolu. Mannitol je popisován jako velice plastická látka sama o sobě<sup>133</sup> a k tomu se při vyšších tlacích také taví. Odtud tedy podobně jako u sorbitolu vysoká hodnota  $P_{T3}$ . Rozdíl mezi sorbitolem a mannitolem je opět statisticky nevýznamný ( $p = 0,362$ ).

Zajímavé výsledky poskytuje sacharóza a Emcompress, obě dvě látky dosahují překvapivě vysokých hodnot  $P_{T3}$ . Sacharóza je některými autory řazena<sup>15</sup> mezi látky fragmentující a plasticky deformovatelné. Problémem lisování sacharózy je veliké tření mezi částicemi a neschopnost přiblížení částic na vzdálenost potřebnou ke vzniku pevných vazeb. Vznikají tedy van der Waalovy vazby<sup>148</sup> a při vyšších tlacích (70,20 MPa) solid bridges<sup>129</sup>, opět tedy dochází ke spékání, a to třeba jen v určité části tablety. Jak již bylo řečeno v bodě 9.1.4., mnoho solid bridges nevzniklo.

U Emcompressu, který od malých lisovacích tlaků fragmentuje, dochází k rozložení sil na obrovský počet kontaktních bodů. Při běžném lisování je veliká část energie přeměněna drcením částic na energii povrchovou. Během prodlevy pak vznikají pouze slabé van der Waalovy síly.  $P_{T3}$  tedy zde ukazuje na vznik spousty slabých vazeb, které jsou při vysunutí z matrice přetrhány, protože v tabletě zůstává veliké množství elastických sil (vysoké hodnoty  $t_i$ ), které se u jiných materiálů spotřebují především v prvním ději.



#### 9.4.5. Porovnání parametrů $P_{T3}$ mezi jednotlivými skupinami

Skupina látek s největším  $P_{T3}$  jsou sacharidy, avšak spečení tablet sorbitolu a od vyšších tlaků mannitolu a sacharózy, omezuje jejich praktické použití kvůli následné špatné rozpadavosti. Zajímavé je srovnání Avicelů, škrobu a Emcompressu – není zde významný rozdíl ( $p = 0,999$ ). Vysvětlení vysokého  $P_{T3}$  u Emcompressu je v bodě 9.1.4.

Další zajímavou skupinou jsou deriváty celulos. Jejich vysoká plasticita a následně i mechanická odolnost je dána extenzivním plastickým tokem a vznikem vodíkových vazeb mezi funkčními skupinami<sup>152</sup>. Zdá se, že hydroxypropylmetylové, hydroxyetylové nebo metoxy skupiny nepůsobí stérické problémy při vzniku vazeb. Naopak vzhledem k tomu, že  $P_{T3}$  je obecně vyšší než u Avicelů ( $p = 0,041$ ), musí boční řetězce derivátů přispívat ke zvýšení plasticity a pevnosti – proplétají se a obmotávají se mezi sebou, což může zvyšovat soudržnost částic polymerů a zároveň přibližovat funkční skupiny na krátké vzdálenosti potřebné k tvorbě vazeb.

Nejnižší  $P_{T3}$  má skupina laktóz, jejichž nerovné krystaly nedovolují hydroxy skupinám přiblížit se na vzdálenost nutnou pro tvorbu vodíkových vazeb, tvoří se tedy převážně vazby van der Waalsovy<sup>15</sup>.

### 9.5. Youngův modul pružnosti

Velikost odskoků tablety do 5s po vylisování bez prodlevy byla použita k výpočtu Youngova modulu  $Y_M$ . Směrnice přímkové části vztahu „lisovací síla – (odskok/výška tablety v matrici)“ nám poskytuje hodnotu  $Y_M$ . Velikost hodnoty  $Y_M$  je také určitým vyjádřením plasticity, čím je větší hodnota směrnice, tím menší odskok v rozmezí použitých lisovacích tlaků po vylisování materiál má, a tím větší plasticitu.

#### 9.5.1. Youngův modul pružnosti u celulózy a škrobu

Mezi jednotlivými celulózami není významný rozdíl ( $p = 0,534$ ), což dobře koresponduje s minimálními rozdíly v elastických a plastických modulech.

Kukuřičný škrob naproti tomu má o dost menší  $Y_M$  ( $p = 0,035$ ). To je v souladu s literaturou, která uvádí škrob sice jako plastický, ale méně než celulózy, obzvláště pokud je rychlost lisování vysoká, protože plastický tok je velice časově závislý<sup>15</sup>, nejspíše kvůli vysoké vlhkosti.

### 9.5.2. Youngův modul pružnosti u derivátů celulózy

Největší  $Y_M$  má HPMC K4 a hned za ní HPMC K100. Na nich je zajímavé to, že přes rozdílnou molekulovou hmotnost a velikost částic mezi nimi není v hodnotách  $Y_M$  významný rozdíl ( $p = 0,124$ ). Nokhochi *et al.*<sup>152</sup> popisují oba dva deriváty jako látky s dutou mikrofibrilární strukturou, která při lisování obtížně kolabuje, což je i důvod pro vysoké odskoky po dolisování, které jsou vyšší u K100. Vyšší odskoky u K100 byly naměřeny i v této práci a jsou důvodem nižší (leč nevýznamné)  $Y_M$  u K100 než u K4.

HEC a HPC mají  $Y_M$  téměř stejné jako HPMC K4 a K100 ( $p = 0,548$ ). S přihlédnutím k hodnotám  $P_{T3}$  se dá říci, že rozdílné substituenty použitých derivátů celulózy nemají při testu stress relaxation vliv na tvorbu vazeb.

### 9.5.3. Youngův modul pružnosti u sacharidů a Emcompressu

Tady má největší  $Y_M$  sorbitol, mannitol a sacharóza, tyto látky mají nízké body tání, spékají se, což z hlediska plasticity vytváří solid bridges a následně mechanicky velmi odolnou tabletu s vysokým  $Y_M$ , nižší  $Y_M$  má sacharóza ( $p = 0,040$ ), kde vysoké tření brání vzniku pevných vazeb<sup>15</sup>.

Emcompress má  $Y_M$  velmi nízký, prodleva tedy příliš neovlivnila snížení odskoku tablety a právě vysoký odskok může způsobit přetrhání slabých vazeb.

### 9.5.4. Youngův modul pružnosti u laktózy

Ač v hodnotách  $P_{T3}$  byla sprejově sušená laktóza „nejplastičtější“ z laktózy, rozdíly v  $Y_M$  mezi jsou nevýznamné ( $p = 0,584$ ). Celkově jsou jejich hodnoty nízké, což poukazuje opět na nízkou plasticitu.

### 9.5.5. Porovnání $Y_M$ mezi skupinami látek

Na první pohled zajímavou skupinou jsou sacharidy vyjma Emcompressu, jejichž  $Y_M$  ukazuje spíše na schopnost se tavit. Obtížně je potom můžeme porovnávat s ostatními látkami. Emcompress naopak podle předpokladu má  $Y_M$  druhé nejnižší, z tohoto hlediska se jedná o látku velmi málo plastickou.

Obecně nejplastičtější skupinou jsou deriváty celulózy, jejichž  $Y_M$  je vyšší než  $Y_M$  Avicelů ( $p = 0,034$ ), které jsou brány jako standard velmi plastických látek. Síť vodíkových vazeb vytváří mechanicky odolné struktury s vysokým  $Y_M$ . Celulózy tedy mají nižší  $Y_M$  i nižší pevnost než jejich deriváty.

Ještě nižší  $Y_M$  podle předpokladu mají laktózy, i když hodnota  $Y_M$  u sprejově sušené laktózy se již pomalu blíží Avicelům s nižší vlhkostí.

Nejmenší  $Y_M$  má škrob, popisovaný jako plastická látka. To je vzhledem k vysoké hodnotě  $P_{T3}$  udivující. Vysoká vlhkost sníží tření mezi částicemi, zlepší jejich uspořádání, ale zároveň brání efektivní tvorbě vodíkových vazeb. S tím souvisí i nízká pevnost tablety a vysoký odskok po dolisování, odtud tedy vysoká hodnota  $Y_M$ .

Je nutno dodat, že neplatí „čím vyšší odskok, tím nižší plasticita“, je tomu spíše naopak, nejvyšší odskoky mají deriváty celulos, nejnižší laktózy.  $Y_M$  zde vyjadřuje navýšení odskoku v daném rozmezí lisovacích tlaků, nepočítá se tedy s absolutními hodnotami odskoků.

## 9.6. Porovnání elastické potenciální energií během testu stress relaxation

Z rozdílů energií odskoků bez prodlevy a s prodlevou se vypočítá úbytek elastické energie během prodlevy. Předpokládá se, že tato energie je spotřebována na dostavbu vnitřní struktury tablety, především na její zpevnění tvorbou vazeb. Proto by teoreticky mělo jít vypočítat, kolik vazeb během prodlevy při testu stress relaxation vzniklo.

### 9.6.1. Porovnání $E_{DET}$ u celulózy a škrobu

Z této skupiny spotřeboval nejvíce energie škrob, významně více oproti celulózám ( $p = 0,026$ ), který se během běžného lisování plastickému toku mnoho nepoddává. Množství spotřebované energie oproti celulózám ukazuje, že škrob by měl během prodlevy tvořit mnoho

vazeb, které se nestihly vytvořit během normálního lisování. Ale nízká pevnost a nízký  $Y_M$  ukazují, že část energie se spíše spotřebovala na přeuspořádání částic nebo na elastickou deformaci. Celulózy vytvořily mnoho vazeb již před prodlevou (teoretická vazebná kapacita je již z části vyčerpána), během prodlevy jich tedy tolik netvoří.

Podobně jako škrob, má i Vitacel poměrně vysokou hodnotu  $E_{DET}$ , vyšší než ostatní celulózy ( $p = 0,024$ ). Oproti Avicelům má vyšší molekulovou hmotnost a méně pravidelné a spíše drsné částice, které tvoří vazby typu mechanical interlocking než vodíkové. Během prodlevy pak dochází teprve k masivní tvorbě vazeb. Pro tuto teorii mluví vysoká hodnota  $E_{DET}$  a nízká pevnost tablet oproti Avicelům.

### 9.6.2. Porovnání $E_{DET}$ u derivátů celulóz

Obecně deriváty celulóz mají velmi vysoké hodnoty  $E_{DET}$  s nevýznamnými rozdíly ( $p = 0,789$ ). Lze říci, že během prodlevy probíhá ještě masivní plastický tok s tvorbou vazeb, jelikož pevnost tablet je mnohem vyšší než u tablet lisovaných bez prodlevy.

### 9.6.3. Porovnání $E_{DET}$ u sacharidů a Emcompressu

Největší energii  $E_{DET}$  má podle očekávání sorbitol, předpokládá se, že jde o energii, která se spotřebovala na vytvoření vazeb typu solid bridges, tedy spékání. Nižší hodnoty mají mannitol a sacharóza, je to buď způsobeno tím, že mají vyšší body tání a tudíž nevzniká tolik solid bridges, ale veliký pokles síly v tabletě během prodlevy a nízká energie  $E_{DET}$  naznačuje něco jiného. Pravděpodobně jsou tablety mannitolu a sacharózy při vyšších tlacích ve stavu taveniny, která je po dolisování snadno roztažitelná zbývajícími elastickými silami, odskok je proto vysoký i když tableta po chvíli ztvdne a je mechanicky odolná. Protože je energie  $E_{DET}$  vypočítávána z rozdílů energie odskoků bez prodlevy a po prodlevě, výsledný rozdíl energií je relativně nízký.

I Emcompress má velice nízkou energii  $E_{DET}$ , přestože pokles síly při prodlevě ve třetím ději je srovnatelný s Avicely. Nicméně rozdíl energií odskoků před a po prodlevě je malý. V tabletě zůstává mnoho elastické energie, která se u jiných látek spotřebuje zvětšováním a posunem

částic během prvního děje, a tím dochází k velikému odskoku i po prodlevě s přetrháním mnoha vazeb.

#### 9.6.4. Porovnání $E_{DET}$ u laktóz

Amorfní podíl u sprejově sušené laktózy, jak už bylo řečeno výše, zvyšuje plasticitu materiálu<sup>15</sup> a během prodlevy se zřejmě podílí i na vyšší tvorbě vazeb. Nicméně statisticky není v hodnotách  $E_{DET}$  mezi laktózami významný rozdíl ( $p = 0,588$ ). Tabletóza vyniká spíše svými pojivovými vlastnostmi, tvorba vazeb při prodlevě a následná pevnost tablety je vůbec nejnižší ze všech měřených látek, to samé tedy platí i o  $E_{DET}$ .

#### 9.6.5. Porovnání $E_{DET}$ mezi skupinami látek

Skupina látek, které spotřebují během prodlevy nejvíce energie na tvorbu vazeb, jsou deriváty celulózy, jejichž funkční skupiny zajišťují tvorbu vodíkových vazeb. Podobných, ale nižších hodnot dále dosahuje i škrob ( $p = 0,042$ ).

Další skupinou jsou celulózy, obecně látky s vynikající tvorbou vodíkových vazeb, které během prodlevy dotvářejí vnitřní strukturu tablety pokračujícím plastickým tokem, což je vidět i na jejich hodnotách  $E_{DET}$ , které jsou relativně vysoké, ale menší než u derivátů celulóz ( $p = 0,012$ )

Různorodá je skupina sacharidů a Emcompressu, kterou nelze jednoznačně někam zařadit, protože každá látka má hodnotu  $E_{DET}$  odlišnou, viz výše.

Nejméně energie v prodlevě spotřebovala skupina laktóz, jejichž krystaly mají vysoké tření a tvoří pouze slabé van der Waalovy vazby, proto i  $E_{DET}$  je velmi nízká.

### 9.7. Porovnání radiálních pevností tablet

Při porovnávání pevností tablet je nutné farmaceutická plniva rozdělit na polymerní a nepolymerní krystalické látky. Částice polymerních látek mají obvykle vysokou molekulovou hmotnost, nízkou hustotu a mnoho dutých prostor uvnitř. Takto pórovitá částice se potom během lisování snadněji přizpůsobuje rostoucímu tlaku, zmenšuje svůj objem, který může být zpevněn

intračasticovými vazbami. Pokud se jedná o kontakt mezi částicemi, tak nepravidelný povrch částic způsobí, že polymerní řetězce dvou částic se začnou prolínat, může dojít i k zahákování či obmotávání řetězců<sup>4</sup>. Tím je dosažen těsný kontakt mezi funkčními skupinami a mohou být vytvořeny pevné vodíkové vazby.

Křehké nepolymerní krystalické látky naproti tomu pod tlakem fragmentují na menší částičky, což spotřebovává mnoho energie. Pohyb částic je často znesnadněn třením a tak nedochází k ideální orientaci povrchů k sobě. Povrchy částic se poté dotýkají pouze na určitých bodech a další místa povrchů umožňují jen vznik slabých interakcí dlouhého dosahu. Při určitém stupni fragmentace jsou vzniklé částičky tak malé, že umožňují plastickou deformaci, které ale probíhá na obrovském povrchu, takže vznikajících vazeb je mnoho, ale jsou slabé.

Důležitý je i moment po vylisování. Elasticky deformované krystaly se vrací do původní podoby a trhají při tom mnoho vazeb. Polymerní látky také nabývají původní tvary, dokonce ve větším rozsahu než krystalické látky, ale nedochází zde k takovému snížení pevnosti jako u látek krystalických, což je nejspíše způsobeno odolností pevných vodíkových vazeb.

Látkou s největší radiální pevností je sice sorbitol, ale jak již bylo zmíněno výše, je to dáno jeho nízkou teplotou tání a následným spečením. V tabulce pevností jasně vedou polymerní látky nad nepolymerními.

## **9.8. Srovnání skupin látek všemi měřenými parametry**

S přihlédnutím ke všem měřeným parametrům jsou mikrokrytalické celulózy nejlepší volbou pro vylisování tablety s optimálními viskoelastickými vlastnostmi. Test stress relaxation ukázal, že mikrokrytalická celulóza má vysoké hodnoty modulů elasticity, což znamená nízké tření mezi částicemi a dobré uspořádávání částic, a zároveň vysoké hodnoty modulů plasticity, s rozsáhlým plastickým tokem a tvorbou pevných intra- a interčasticových vodíkových vazeb. Masivní tvorbu vazeb ukazuje i veliký rozdíl v elastické potenciální energii při lisování s prodlevou a bez prodlevy, dále i vysoký Youngův modul pružnosti. To vše vede k vysoké pevnosti.

O derivátech celulózy lze říci totéž, co o mikrokrytalické celulóze – vysoké hodnoty modulů elasticity a plasticity, ještě vyšší radiální pevnost a Youngův modul pružnosti, jedná se tedy

o látky ještě více plastické než mikrokrystalické celulózy. Jejich nevýhoda ale spočívá ve snadném přetavení.

Podobně se chovají mannitol a sorbitol, u kterých test stress relaxation ukazuje obrovské hodnoty viskoelastických modulů, Youngova modulu a veliké radiální pevnosti. Jedná se sice o velmi plastické látky s nízkým mezičásticovým třením a výborným přeuspořádáním částic, ale velmi snadno se přetaví.

Zvláštní postavení má škrob, pokud ho lisujeme bez prodlevy, jsou tablety velmi málo pevné, ale za použití testu stress relaxation dojde k rapidnímu zvýšení pevnosti a i ostatní viskoelastické parametry jsou na úrovni mikrokrystalických celulóz.

Test stress relaxation naměřil velmi nízké hodnoty modulů elasticity a plasticity u laktóz, což ukazuje na vysoké tření mezi částicemi, fragmentaci a tvorbu slabých van der Waalsových vazeb. Veliké odskoky i po prodlevě a nízká elastická potenciální energie jsou známkou pouze omezeného plastického toku. S tím jde samozřejmě ruku v ruce i nízká radiální pevnost.

Zajímavé informace nám test stress relaxation poskytl o Emcompressu. Podle hodnot modulů elasticity a plasticity se Emcompress v prvním ději chová podobně jako laktózy, ale v druhém a třetím ději jako mikrokrystalická celulóza. Bohužel neschopnost uvolnit elastickou energii, která zpřetrhává vzniklé vazby, vede k nízké pevnosti.

## **10. Závěr**



Existuje mnoho metod na určení viskoelastivity farmaceutických metod a v podstatě každá je nám schopna říct, zda je měřená látka spíše plastická či elastická. Už prosté změření radiální pevnosti nám naznačí, jak plastický materiál je. Test stress relaxation nám ale pomůže ukázat podrobnější informace o testovaném materiálu, jaký vliv má na lisovatelnost vlhkost, hustota, typ vazeb nebo velikost částic. Testem stress relaxation jsme schopni podrobněji popsat a pochopit viskoelastické vlastnosti farmaceutických plniv. U mikrokrytalické celulózy jsme již po několika sekundách testu stress relaxation schopni říci, že se jedná o látku s nízkým třením mezi částicemi a s dobrou schopností zbavit se elastických sil. Vysoké hodnoty modulů plasticity nám řeknou, že zde probíhá masivní plastický tok a látka je tedy schopna tvořit mezi částicemi pevné vazby. Zřetelně jsou vidět i rozdíly ve viskoelasticitě mezi jednotlivými typy mikrokrytalických celulóz v závislosti na vlhkosti, hustotě a velikosti částic.

Z naměřených výsledků vyplynula daleko vyšší viskoelastická derivátů celulóz než mají mikrokrytalické celulózy. Vysoké hodnoty elastických modulů testu stress relaxation to názorně vysvětlují - částice derivátů celulóz se v matrici lépe uspořádávají, zřejmě lépe využívají volné prostory v tabletovině a tím se zbaví elastických sil. Vysoké moduly plasticity jsou pak následkem tvorby vazeb.

Dobře je vidět přínos testu stress relaxation u škrobu, který je brán spíše jako méně plastický. Již první děj testu stress relaxation ukazuje, že jak se škrob rychle zbavuje elastických sil v tabletovině, v závislosti na čase je pak vidět tvorba vazeb.

Podobně lze popsat Emcompress, který je brán jako špatně lisovatelný a málo pevný, což je pravda. Test stress relaxation však ukázal, že zde probíhá tvorba vazeb, které jsou ale naakumulovanými elastickými silami eradikovány.

U laktóz test stress relaxation jen potvrdil, že se jedná o látky málo plastické, s vysokým třením částic a minimálním plastickým tokem, jediný významný rozdíl je vidět u Lakt. SD, jejíž amorfní část je zodpovědná za zvýšenou tvorbu vazeb.

Z hlediska viskoelastivity se jeví jako nejvhodnější látky pro výrobu mechanicky odolných tablet polymerní materiály se schopností tvořit pevné vazby. Nízká hustota a velký počet hydroxy skupin schopných tvořit vodíkové vazby intra- i interpartikulárně předurčuje celulózy a jejich deriváty k výborné lisovatelnosti a vysoké pevnosti. U krystalických naopak slabé van der Waalovy vazby vedou k nízké pevnosti tablet a špatné lisovatelnosti. Svoje speciální místo mají látky s nízkým bodem tání, které ale zároveň tvoří velmi pevné tablety.

## Literatura

1. Lázničková, A., Ďoubal, S., Gasparič, J., Dittrich, M.: Fyzikální chemie pro posluchače farmacie II. díl. Praha, Karolinum, 2000, s. 29.
2. Jiménez-Avalos, H. A., Ramos-Ramírez, E.G., Salazar-Montoya, J. A.: Viscoelastic characterization of gum arabic and maize starch mixture using the Maxwell model. *Carbohydrate Polymers* 62, 2005, s. 11-18.
3. Brittain, H. G.: *Physical characterization of pharmaceutical solids*. New York, Marcel Dekker Inc., 1995, s. 288.
4. Soboyejo, W.: *Mechanical Properties of Engineered Materials*. Marcel Dekker Inc. New York, 2003, s. 85-88, 513-515.
5. Mrňák, L., Drdla, A.: *Mechanika - pružnost a pevnost*. Praha, Státní nakladatelství technické literatury, 1976, s. 50-51.
6. Swarbrick, J.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Second Edition*. New York, Marcel Dekker, 2004, s. 377.
7. Sunil, J.: *Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview*. PSST, vol. 2., 1999. \*
8. Tunón, A.: *Preparation of Tablets from Reservoir Pellets with an Emphasis on the Compression Behaviour and drug release*. *Acta Universitatis Upsaliensis*, 2003, s. 9.
9. Sinka, I. C., Cunningham, J. C., Zavaliangos, A.: *Analysis of Tablet Compaction. II. Finite Element Analysis of Density Distributions in Convex Tablets*. *J Pharm. Sci.* vol. 93, No. 8, 2004, s. 2040.
10. Lamy, P., Brunet, L., Thomas, G.: *Modeling the Porosity Evolution of a Powder under Uniaxial Compression*. *Propellants, Explosives, Pyrotechnics* 30(6), 2005, s. 397-403.
11. Leuenberger, H., Rohera, B.: *Fundamentals of powder compression. II. The compression of binary powder mixtures*. *Pharm. Res.* 3, 1986, s. 12. In: Siaan, M., Pintye-Hódi, K., Szabó-Révész, P., Kása, P., Eros. I.: *Influence of Avicel PH-301 on the Compressibility of  $\alpha$ -Methyldopa and Phenobarbitone in direct Compression*. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26(9), 2000, s. 1013-1018.
12. Picker, K. M., Bikane, F.: *Tablet formation and release from matrix tablets manufactured with cellulose acetate*. *Int. J. Pharm.* 175, 1998, s. 147-164.
13. Hiestand, E. N.: *Principles, tenets and notions of tablet bonding and measurements of strength*. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 1997, s. 229-242.

14. Roberts, R. J., Rowe, R. C.: The compaction of pharmaceutical and other materials – a pragmatic approach. *Chem. Eng. Sci.* 42(4), 1987, s. 903-911.
15. Aldeborn, G., Nyström, Ch.: *Pharmaceutical powder compaction technology*. Marcel Dekker Inc., New York, 1996, s. 7-8, 428-479.
16. Hiestand, E. N., Smith, D. P.: Tablet bond. II. Experimental check of model. *Int. J. Pharm.* 67, 1991, s. 231-246.
17. Chalabala, M., et al.: *Technologie léků, druhé, přepracované a doplněné vydání*. Galén, Praha, 2001, s. 37,38.
18. Banker, G. S., Rhodes, Ch. T., *Modern Pharmaceutics*. Marcel Dekker, Inc., New York, 1996, s 361.
19. Tsardaka, K. D., Rees, J. E.: Apparent viscosity of particulate solids determined using creep analysis. *Powder Tech.* 76, 1993, s. 221-224.
20. Celik, M., Driscoll, C. E.: An overview of the effect of some physico-chemical and mechanical characteristics of particulates on the compaction and the post-compaction properties of compacts. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 19 (17 & 18), 1993, s. 2119 – 2141.
21. Hiestand, E. N.: Dispersion forces and plastic deformation in tablet bond. *J. Pharm. Sci.* 74, 1985, s. 768-770.
22. Rasenack, N., Müller, B. W.: Crystal habit and tableting behavior. *Int. J. Pharm.* 244, 2002, s. 45-57.
23. Roberts, R. J., Rowe, R. C.: The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 1985, s. 377-384.
24. Roberts, R. J., Rowe, R. C.: The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behavior of materials with varying deformation mechanism. *J. Pharm. Pharmacol.* 38, 1986, s. 567-571.
25. Roberts, R. J., Rowe, R. C.: The Young's modulus of pharmaceutical materials. *Int. J. Pharm.* 37, 1987, s. 15-18.
26. Emschermann, B., Muller, F.: Auswertung der Kraftmessung beim Tablettieren. *Pharm. Ind.* 43, 1981, s. 191-194.
27. Muller, F., Caspar, U.: Viskoelastische phänomene während der Tablettierung. *Pharm. Ind.* 46, 1984, s. 1049-1056.
28. Ho, A. Y. K., Jones, T. M.: Punch travel beyond peak force during tablet compression. *J. Pharm. Pharmacol. Suppl.* 40, 1988, s. 75P.

29. Antikainen, O., Yliruusi, J.: Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. *Int. J. Pharm.* 252, 2003, s. 253-261.
30. Rees, J. E., Rue, P. J.: Time dependent deformation of some direct compression excipients. *J. Pharm. Pharmacol.* 30, 1978, s. 601-607.
31. Fell, J. T., Newton, J. M.: Effect of particle size and speed of compaction on density changes in tablets of crystalline and spray-dried lactose. *J. Pharm. Sci.* 60, 1971, s. 1866-1869. In: Katikaneni, P. R., Upadrashta, S. M., Rowlings, C. E., Neau, S. H., Hileman, G. A.: Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed, and lubricants. *Int. J. Pharm.* 117, 1994, s. 13-21.
32. Ishino, R., Yoshino, H., Hirakawa, Y., Noda, K.: Influence of tableting speed on compactibility and compressibility of two direct compressible powders under high speed compression. *Chem. Pharm. Bull.* 38, 1990, s. 1987-1992.
33. Rhines, F. N.: Seminar on pressing of metal powders. *AIME Trans.* 171, 1947, s. 518-534. In: Katikaneni, P. R., Upadrashta, S. M., Rowlings, C. E., Neau, S. H., Hileman, G. A.: Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed, and lubricants. *Int. J. Pharm.* 117, 1994, s. 13-21.
34. Armstrong, N. A., Palfrey, L. P.: The effect of machine speed on the consolidation of four directly compressible tablet diluents. *J. Pharm. Pharmacol.* 41, 1989, s. 149-151. In: Ruegger, C. E., Celik, M.: The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharm. Dev. Tech.* 5(4), 2000, s. 485-494.
35. Malamataris, S., Rees, J. E. 1993. Viscoelastic properties of some pharmaceutical powders compared using creep compliance, extended Heckel analysis and tablet strength measurements. *Int. J. Pharm.* 92, 1993, s. 123-135.
36. Perales, M. del C.M., Ruiz, A. M., Antequera, M. V. V., Ballesteros, M. R. J.-C. 1996. Constant compression-decompression stress rate profiles to obtain rate dependence of maltodextrins for direct compression. *Int. J. Pharm.* 132, 1996, s. 183-188.
37. Dwivedi, S. K., Oates, R. J., Mitchell, A. G.: Estimation of elastic recovery, work of decompression, and young's modulus using a rotary press. *J. Pharm. Pharmacol.* 44, 1992, s. 459-466.
38. Mattsson, S.: Mechanistic Studies on the Effect of Dry Binders on Mechanical Strength, Pore Structure and Disintegration of Tablets (Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy). Uppsala 2000, University of Uppsala, Faculty of Pharmacy.
39. Cole, E. T., Rees, J. E., Hersey, J. A.: Relation between compaction data for some crystalline pharmaceutical material. *Pharm. Acta Helv.* 50 (8), 1975, s. 28-32.

40. Carr, R. L., 1965. Evaluating flow properties of solids. *Chem. Eng.* 72, s.163. In: Ebba, F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joachim J.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 52, 2001, s. 211-220.
41. Lee, Y. S. L., Poynter, R., Podczek, F., Newton, M.: Development of a Dual Approach to Assess Powder Flow from Avalanching Behavior. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 2000, 1(3) článek 21.
42. Hausner, H.H.: Friction condition in a mass of metal powder. *Int. J. Powder Metall*, 3 (4), 1967, s. 7-13. In: Rough, S. L., Wilson, D.I., Bayly, A., York, D.: Tapping characterisation for high shear mixer agglomerates made with ultra-high viscosity binders. *Powder Technol.* 132, 2003, s. 249-266.
43. Chan, L. C. Y., Page, N. W.: Particle fractal and load effects on internal friction in powders. *Powder Technol.* 90, 1997, s. 259-266. In: Rough, S. L., Wilson, D.I., Bayly, A., York, D.: Tapping characterisation fo high shear mixer agglomerates made with ultra-high viscosity binders. *Powder Technol.* 132, 2003, s. 249-266.
44. Rough, S. L., Wilson, D.I., Bayly, A., York, D.: Tapping characterisation fo high shear mixer agglomerates made with ultra-high viscosity binders. *Powder Technol.* 132, 2003, s. 249-266.
45. Larhrib, H., Wells, J. I.: Polyethylene glycol and dicalcium phosphate mixtures: effect of tableting pressure. *Int. J. Pharm.* 159, 1997, s. 75-83.
46. Akande, O. F., Rubinstein, M. H., Rowe, P. H., Ford, J. L.: Effect of compression speed on the compaction properties of a 1:1 paracetamol-microcrystalline cellulose mixture prepared by single compression and by combination of pre-compression and main-compression. *Int. J. Pharm.* 157, 1997, s. 127-136.
47. Stamm, A., Mathis, C.: Excipients for direct compression. *Acta Pharm. Techn.* 22, 1976, s. 7.
48. Podczek, F., Révész, P.: Evaluation of the properties of microcrystalline and microfine cellulose powders. *Int. J. Pharm.* 91, 1992, s. 183-193.
49. Barnes, H. A.: The yield stress – a review or – everything flows? *J. Non-Newtonian Fluid Mech.* 81, 1999, s. 133-178.
50. Picker, K. M., Hauschild, K.: Evaluation of a New Coprocessed Compound Based on Lactose and Maize Starch for Tablet Formulation. *AAPS PharmSci* 6(2), 2004, s. 1-12.
51. Horisawa, E., Danjo, K., Hisakazu, S.: Influence of Granulating Method on Physical and Mechanical Properties, Compression Behavior, and Compactibility of Lactose and Microcrystalline celullose Granules. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 26(6), 2000, s. 583-593.

52. Armstrong, N. A., Haines-Nutt, R. F.: Elastic recovery and surface-area changes in compacted powder systems. *J. Pharm. Pharmacol.* 24, 1974, s. 135-136.
53. David, S. T., Augsburger, L. L.: Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its affect on tablet strength *J. Pharm. Sci.* 66, 1977, s. 155-159.
54. Hiestand, E. N., Smith, D. P.: Indices of tableting performance. *Powd. Tech.* 38, 1984, s. 145-159. In: Malamataris, S., Rees, J. E.: Viscoelastic properties of some pharmaceutical powders compared using creep compliance, extended Heckel analysis and tablet strength measurements. *Int. J. Pharm.* 92, 1993, s. 123-135.
55. Martino, P. Di, Beccerica, M., Joiris, E., Palmieri, G. F., Gayot, A., Martelli, S.: Influence of crystal habit on the compression and densification mechanism of ibuprofen. *J. Crystal. Growth.* 243, 2002, s. 345-355
56. Kim, H., Venkatesh, G., Fassihi, R.: Compactibility characterization of granular pectin for tableting operation using a compaction simulator. *Int. J. Pharm.* 161, 1998, s. 149-159.
57. Mann, S. C.: M. Sc. Thesis, An investigation of the factors affecting the capping of pharmaceutical tablets. University of Bath, U.K., 1984.
58. Hiestand, E. N., Wells, E., Poet C. B., Ochs, J. F.: Physical process of tableting. *J. Pharm. Sci.* 66, 1997, s. 510-519. In: Ebba, F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joachim J.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 52, 2001, s. 211-220.
59. David, S. T., Augsburger, L. L.: Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its affect on tablet strength. *J. Pharm. Sci.* 66, 1977, s. 155-159.
60. Shotton, E., Ganderton, D.: The strength of compressed tablets III. The relation of particle size, bonding, and capping in tablets of sodium chloride, aspirin, and hexamine. *J. Pharm. Pharmacol.* 13(suppl.), 1961, s. 144T-152T.
61. Milosovich, G.: Direct compression of tablets. *Drug. Cosmet. Ind.* 92(5), 1963, s. 557-669. In: Ruegger, C. E., Celik, M.: The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharm. Dev. Tech.* 5(4), 2000, s. 485-494.
62. Shotton, E., Obiorah, B. A.: Effect of physical properties on compression characteristics. *J. Pharm. Sci.* 64, 1975, s. 1213-1216.
63. Yu, H. C. M., Rubinstein, M. H., Jackson, I. M., Elsabbagh, H. M.: Multiple compression and plasto-elastic behaviour of paracetamol and microcrystalline cellulose mixtures. *J. Pharm. Pharmacol.* 40, 1988, s. 669-673.

64. Leuenberger, H., Rohera, B.: Fundamentals of powder compression. II. The compression of binary powder mixtures. *Pharm. Res.* 3, 1986, s. 12.
65. Leigh, S., Carless, J. E., Burt, B. W.: Compression Characteristics of Some Pharmaceutical Materials *J. Pharm. Sci.* 56, 1967, s. 888-892.
66. Ritter, A., Sucker, H.B.: Studies of variables that affect tablet capping. *Pharm. Technol.* 4, 1980, s. 56–65.
67. Nyström, Ch., Alderborn, G., Duberg, M., Karehill, P.G.: Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactability. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 19, 1993, s. 2143–2196.
68. Doelker, E.: Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 19, 1993, s. 2399-2471.
69. Maarschalk, K. V., Zuurman, K., Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.: Porosity expansion of tablets as a result of bonding and deformation of particulate solids. *Int. J. Pharm.* 140, 1996, s. 185-193.
70. Armstrong, N. A., Haines-Nutt, R. F.: Elastic recovery and surface-area changes in compacted powder systems. *J. Pharm. Pharmacol.* 24, 1974, s. 135-136.
71. Krycer, I., Pope, D. G., Hersey, J. A.: The Prediction of Paracetamol Capping Tendencies. *J. Pharm. Pharmacol.* 34, 1982, s. 802-804.
72. Kachrimanis, K., Malamataris, S.: Apparent Young's elastic modulus and radial recovery for some tableted pharmaceutical excipients. *Eur. J. Pharm. Sci.* 21, 2004, s. 197-207.
73. Picker, M. K.: The use of carrageenan in mixture with microcrystalline cellulose and its functionality for making tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 48, 1999, s. 27-36.
74. Lum, S. K., Duncan-Hewitt, W. C.: Powder Densification. 1. Particle-Particle Basis for Incorporation of Viscoelastic Material Properties. *J. Pharm. Sci.* 88(No. 2), 1998, s. 261-276.
75. Armstrong, N. A., Blundell, N. P.: The effect of machine speed on the compaction of some directly compressible tablet diluents. *J. Pharm. Pharmacol.* 37(suppl.), 1985, s. 28. In: Ruegger, C. E., Celik, M.: The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharm. Dev. Tech.* 5(4), 2000, s. 485-494.
76. Holman, L. E., Leuenberger, H.: Effect of compression speed on the relationship between normalised solid fraction and mechanical properties of compacts. *Int. J. Pharm.* 57, 1989, s. R1-R5.
77. Ruegger, C. E., Celik, M.: The Effect of Compression and Decompression Speed on the Mechanical Strength of Compacts. *Pharm. Dev. Tech.* 5(4), 2000, s. 485-494.

78. Veen, B. van, Bolhuis, G. K., Wu, Y. S., Zuurman, K., Frijlink, H. W.: Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 59, 2004, s. 133-138.
79. Tobyn, M.J., McCarthy, G. P., Staniforth, J. N., Edge, S.: Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.* 169, 1998, s. 183-194.
80. 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. *Int. J. Pharm.* 179, 1999, s. 107-115.
81. Rees, J. E., Tsardaka, K. D.: Some effects of moisture on the viscoelastic behaviour of modified starch during powder compaction. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40, 1994, s. 193-197. In: Hiestand, E. N.: Dispersion forces and plastic deformation in tablet bond. *J. Pharm. Sci.* 74, 1985, s. 768-770.
82. Veen, B. van, Maarschalk, K. V., Bolhuis, G. K., Zuurman, K., Frijlink, H. W.: Tensile strength of tablets containing two materials with a different compaction behaviour. *Int. J. Pharm.* 203, 2000, s. 71-79.
83. Veen, B. van, Maarschalk, K. V., Bolhuis, G. K., Visser, M. R., Zuurman, K., Pore formation in tablets compressed from binary mixtures as a result of deformation and relaxation of particles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 15, 2002, s. 171-177.
84. Rahmouni, M., Lenaerts, V., Massuelle, D., Doelker, E., Leroux, J.-C.: Influence of Physical Parameters and Lubricants on the Compaction Properties of Granulated and Non-granulated Cross-linked High Amylose Starch. *Chem. Pharm. Bull.* 50(9), 2002, s. 1155-1162.
85. Berggren, J., Frenning, G., Alderborn, G.: Compression behaviour and tablet-forming ability of spray-dried amorphous composite particles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 22, 2004, s. 191-200.
86. Nokhodchi, A., Rubinstein, M. H., Larhrib, H., Guyot, J. C.: The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen. *Int. J. Pharm.* 120, 1995, s. 13-20.
87. Garekani, H. A., Ford, J. L., Rubinstein, M. H., Rajabi-Siahboomi, A. R.: Formation and compression characteristics of prismatic polyhedral and thin plate-like crystals of paracetamol. *Int. J. Pharm.* 187, 1999, s. 77-89.
88. Martino, P. Di, Scoppa, E., Joiris, E., Palmieri, G. F., Andres, C., Pourcelot, Y., Martelli, S.: The spray drying of acetazolamid as method to modify crystal properties and to improve compression behaviour. *Int. J. Pharm.* 213, 2001, s. 209-221.
89. Sheikh-Salem, M., Fell, J. T.: The tensile strength of tablets of lactose, sodium chloride, and their mixtures. *Acta Pharm. Suec.* 19, 1982, s. 391-396. In: Nokhodchi, A., Rubinstein, M. H.,



Larhrib, H., Guyot, J. C.: The effect of moisture content on the energies involved in the compaction of ibuprofen. *Int. J. Pharm.* 120, 1995, s. 13-20.

90. Katikaneni, P. R., Upadrashta, S. M., Rowlings, C. E., Neau, S. H., Hileman, G. A.: Consolidation of ethylcellulose: effect of particle size, press speed, and lubricants. *Int. J. Pharm.* 117, 1994, s. 13-21.

91. Lieberman, H. A., Rieger, M. M., Banker, G. S.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse systems*. Vol. 1., second edition. Marcel Dekker Inc. New York, 1996, s. 168.

92. Del Nobile, M. A., Chillo, S., Mentana, A., Baiano, A.: Use of the generalized Maxwell model for describing the stress relaxation behavior of solid-like foods. *J. Food Eng.*, 78(3), 2007, s. 978-983.

93. Shlanta, S., Milosovich, G.: Compression of pharmaceutical powders I: Theory and instrumentation. *J. Pharm. Sci.* 53, 1964, s. 562-564. In: Ebba, F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joachim J.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 52, 2001, s. 211-220.

94. Marschalk, K. V., Zuurman, K., Vromans, H., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.: Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials. *Int. J. Pharm.* 151, 1997, s. 27-34.

95. Muller, F., Caspar, U.: Viskoelastische phänomene während der Tablettierung. *Pharm. Ind.* 46, 1984, s. 1049-1056.

96. Ebba, F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joachim J.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 52, 2001, s. 211-220.

97. Galley, O., Lovera, V., Viana-Trecant, M., Chulia, D., Lacout, J.L., Rodriguez, F.: New models to explain the compaction and relaxation behaviour of some pharmaceutical excipients submitted to low strain. *J. Mat. Sci.* 35, 2000, s. 2037-3046.

98. Narayan, P., Hancock, B. C., The relationship between the particle properties, mechanical behavior, and surface roughness of some pharmaceutical excipient compacts. *Mat. Sci. Eng.* A355, 2003, s. 24 – 36.

99. Rees, J. E., Rue, P. J.: Time dependent deformation of some direct compression excipients. *J. Pharm. Pharmacol.* 30, 1978, s. 601-607.

100. Casahoursat, L., Lemagnen, G., Larrouture, D., 1998. The use of stress relaxation trials to characterize tablets capping. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 14, 1998, s. 2179-2199. In: Ebba, F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joachim J.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 52, 2001, s. 211-220.

101. Driss-Alami, H., Aroztegui, M., Lemagnen, G., Larrouture, D., Casahoursat, L.: The effect of the tableting machine speed on physical characteristics of pharmaceutical powders. *J. Pharm. Belg.* 48 (1), 1993, s. 43-52.
102. Bargale, P. C., Irudayaraj, J., Marquis, B.: Studies on Rheological Behaviour of Canola and Wheat. *J. agric. Engng. Res.* 61, 1995, s. 267-274.
103. Lyalin, K. J.: Adsorbed layer of protein II. Film hysteresis and stress relaxation. *J. Coll. Interf. Sci.* 28(2), 1968, s. 260-265.
104. Dobрева, A., Gutzow, I., Schmelzer, J.: Stress and time dependence of relaxation and the Kohlrausch stretched exponent formula. *J. Non-Cryst. Sol.* 209, 1997, s. 257-263.
105. Markwood, W. H., Spurlin, H. M.: Residual stresses and strains in molded plastics. Presented at the Annual Meeting of the Society of Rheology, Chicago, Illinois, October 24-27, 1951.
106. Lovedeep, K., Narpinder, S., Navdeep, S. S., Hardeep, S. G.: Some properties of potatoes and their starches I. Cooking, textural and rheological properties of potatoes. *Food Chem.* 79, 2002, s. 177-181.
107. Manas, Ch., Salil, K., R.: *Plastics Technology Handbook*. New York, CRC Press, 2007, s. 260.
108. Peleg, M.: Characterization of the Stress Relaxation Curves of Solid Foods. *J. Food Sci.* 44, 1979, s. 277. In: Galley, O., Lovera, V., Viana-Trecant, M., Chulia, D., Lacout, J.L., Rodriguez, F.: New models to explain the compaction and relaxation behaviour of some pharmaceutical excipients submitted to low strain. *J. Mat. Sci.* 35, 2000, s. 2037-3046.
109. Rees, J. E., Tsardaka, K. D.: Compaction stress relaxation interpreted using a hyperbolic relation. *Int. J. Pharm.* 92, 1993, s. 137-141.
110. Peleg, M., Moreyra, R.: Effect of Moisture on the Stress Relaxation Pattern of Compacted Powders. *Powder Tech.* 23, 1979, s. 277-279.
111. De Blaey, J. C., Polderman, J.: The quantitative interpretation of force-displacement curves. *Pharm. Weekblad* 106, 1970, s. 57-65. In: Ebba, F., Piccerelle P., Prinderre P., Opota D., Joachim J.: Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 52, 2001, s. 211-220.
112. Eriksson, M., Alderborn, G.: The effect of original particle size and tablet porosity on the increase in tensile strength during storage of sodium chloride tablets in a dry atmosphere. *Int. J. Pharm.* 113, 1995, s. 199-207.
113. Peleg, M.: A Model for Creep and Early Failure. *Mat. Sci. Eng.* 40, 1979, s. 197-205.

114. Tsardaka, K. D., Rees, J. E.: Plastic deformation and retarded elastic deformation of particulate solids using creep experiments. *Pharm. Res.* 5(10), 1988, s. S236.
115. Tsardaka, K. D., Rees, J. E.: Apparent viscosity of particulate solids determined using creep analysis. *Powder Tech.* 76, 1993, s. 221-224.
116. Bonacucina, G., Cespi, M., Misici-Falzi, M., Palmieri, G. F.: Mechanical characterization of pharmaceutical solids: A comparison between rheological tests performed under static and dynamic porosity conditions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, s. 1-7.
117. Malamataris, S., Bin-Baie, S., Pilpel, N.: Plasto-elasticity and tableting of paracetamol. *J. Pharm. Pharmacol.* 36, 1984, s. 616-617.
118. Sheikh-Salem, M., Fell, J. T., Alkaysi, H. N., Muhsin, N. A.: Stress Relaxation of Mixtures of Pharmaceutical Powders. *Acta Pharm. Techn.* 30(4), 1984, s. 312-316.
119. Bangudu, A. B., Pilpel, N.: Effects of composition, moisture and stearic acid on the plasto-elasticity and tableting of paracetamol-microcrystalline cellulose mixtures. *J. Pharm. Pharmacol.* 37, 1985, s. 289-293.
120. Lieberman, H. A., Lachman, L.: *Pharmaceutical Dosage Forms*. New York, Vol. 1. Marcel Dekker Inc., 1980, s. 164-172.
121. Uhumwangho, M. U., Okor, R. S.: Anomalous effect of compression pressure on the brittle fracture tendency of  $\alpha$  - cellulose tablets. *Int. J. Pharm.* 284, 2004, s. 69-74.
122. Kratsmár-Šmogrovič, J., et al.: *Všeobecná a anorganická chémia*. Banská Bystrica, Osveta, 1994, s. 119-120.
123. Lázníčková, A., Kubiček, V.: *Základy fyzikální chemie*. Praha, Karolinum, 2001, s.141-143.
124. Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B.: *Organic chemistry* 9th edition. New York, John Wiley and Sons, Inc., s. 70-72.
125. Klimešová, V., Palát, K.: *Základy obecné chemie pro farmaceuty*. Praha, Karolinum, 2001, s. 70.
126. Guo, H. X.: *Compression Behaviour and Enteric Film Coating Properties of Cellulose Esters* (Academic Dissertation). University of Helsinki, 2002, s. 6.
127. Teng, Ch. P.: Analysis of particle Properties and Inter-particle Bonds in a Pharmaceutical Process. <http://cheque.uq.edu.au/ugrad/theses/2002/pdf/PARTONE.pdf>, 3.4.2008.
128. Olsson, H., Nyström, Ch.: Assessing Tablet Bond Types from Structural Features that Affect Tablet Tensile Strength. *Pharm. Res.* Vol. 18 (2), 2001, s. 203-210.

129. Adolfsson, A., Nyström, Ch.: Tablet strength, porosity, elasticity and solid state structure of tablets compressed at high loads. *Int. J. Pharm.* 132, 1996, s. 95-106.
130. Reier, G. E., Shangraw, R. F.: Microcrystalline cellulose in tableting. *J. Pharm. Sci.* 55, 1966, s. 510–514. In: Aldeborn, G., Nyström, Ch.: *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York, Marcel Dekker Inc., 1996, s. 7-8, 428-479.
131. Hollenbeck, R. G., Peck, G. E., Kildsig, D. O.: Application of immersional calorimetry to investigation of solid-liquid interactions: microcrystalline cellulose-water system. *J. Pharm. Sci.* 67, 1978, s. 1599. In: Aldeborn, G., Nyström, Ch.: *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York, Marcel Dekker Inc., 1996, s. 7-8, 428-479.
132. Khan, K. A., Musikabhumma, P., Warr, J. P.: The effect of moisture content of microcrystalline cellulose on the compressional properties of some formulations. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 7, 1981, s. 525. In: Aldeborn, G., Nyström, Ch.: *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York, Marcel Dekker Inc., 1996, s. 7-8, 428-479.
133. Westermarck, S.: Use of mercury porosimetry and nitrogen adsorption in characterisation of the pore structure of mannitol and microcrystalline celulose powders, granules an tablets (academic dissertation). Helsinki 2000, University of Helsinki, Faculty of Science, s. 12,13.
134. Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Fifth Edition. Londýn, Pharmaceutical Press, 2006, s. 330-343.
135. Malamataris, S., Karidas, T., Goidas, P.: Effect of particle size and sorbed moisture on the compression behaviour of some hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) polymers. *Int. J. Pharm.* 103, 1994, s. 205-215.
136. Gustafsson, Ch., Bonferoni, M. C., Caramella, C., Lennholm, H., Nyström, Ch.: Characterisation of particle properties and compaction behaviour of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. *Eur. J. Pharm. Sci.* 9, 1999, s. 171-184.
137. Picker-Freyer, K. M., Dürig, T.: Physical Mechanical and Tablet Formation Properties of Hydroxypropylcellulose: In Pure Form and in Mixtures. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 8(4), 2007, článku 92.
138. Guo, J. H., Skinner, G. W., Harcum, W. W., Barnum, P. E.: Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers. *PSTT* Vol. 1, No. 6, 1998, s. 254-261.
139. Maarschalk, K. V., Vromans, H., Groenendijk, W., Bolhuis, G. K., Lerk, C. F.: Effect of water on deformation and bonding of pregelatinized starch compacts. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 1997, s. 253-260.

140. Zhang, Y., Law, Y., Chakrabati, S.: Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 4(4), 2003, Article 62.
141. Yoshinari, T., Forbes, R. T., York, P., Kawashima, Y.: The improved compaction properties of mannitol after a moisture-induced polymorphic transition. *Int. J. Pharm.* 258, 2003, s. 121-131.
142. Busignies, V., Tchoreloff, P., Leclerc, B., Besnard, M., Couarraze, G.: Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. I. Compressibility. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 2004, s. 569-576.
143. Busignies, V., Tchoreloff, P., Leclerc, B., Hersen, Ch., Keller, G.: Compaction of crystallographic forms of pharmaceutical granular lactoses. II. Compacts mechanical properties. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 2004, s. 577-586.
144. Sebhatu, T., Ahlneck, C., Alderborn, A.: The effect of moisture content on the compression and bond-formation properties of amorphous lactose particles. *Int. J. Pharm.* 146, 1997, s. 101-114.
145. Sebhatu, T., Alderborn, G.: Relationships between the effective interparticulate contact area and the tensile strength of tablets of amorphous and crystalline lactose of varying particle size. *Eur. J. Pharm. Sci.* 8, 1999, s. 235-242.
146. Elamin, A. A., Alderborn, G., Ahlneck, C.: The effect of pre-compaction processing and storage conditions on powder and compaction properties of some crystalline materials. *Int. J. Pharm.* 108, 1994, s. 213-224.
147. Mullarney, M. P., Hancock, B. C., Carlson, G. T., Ladipo, D. D., Langdon, B. A.: The powder flow and compact mechanical properties of sucrose and three high-intensity sweeteners used in chewable tablets. *Int. J. Pharm.* 257, 2003, s. 227-236.
148. Adolfsson, A., Olsson, H., Nyström, Ch.: Effect of particle size and compaction load on interparticulate bonding structure for some pharmaceutical materials studied by compaction and strength characterisation in butanol. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 44, 1997, s. 243-251.
149. Jivraj, M., Martini, L. G., Thomson, C. M.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *PSST Vol. 3, No. 2*, 2000, s. 58-63.
150. Doldán, C., Souto, C., Concheiro, A., Martín-Pacheco, R., Gómez-Amoza, J. L.: Dicalcium phosphate dihydrate and anhydrous dicalcium phosphate for direct compression: a comparative study. *Int. J. Pharm.* 124, 1995, s. 69-74.
151. Bonacucina, G., Di Martino, P., Piombetti, M., Colombo, A., Roversi, F., Palmieri F. G.: Effect of plasticizers on properties of pregelatinised starch acetate (Amprac 01) free films. *Int. J.*

Pharm.313, 2006, s. 72-77.

152. Nokhodchi, A., Ford, J. L., Rowe, P. H., Rubinstein, M. H.: The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208. Int J Pharm 129, 1996, s. 21-31.

**Publikace autora:**

- 1) Adámek R., Řehula M., Rysl T.: Chemická struktura a viskoelasticita plniv pro přímé lisování tablet léčiv. Chem. listy (přijato k tisku 21. 9. 2010)
- 2) Rysl T., Řehula M., Adámek R., Klemra P.: Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. Chem. listy (přijato k tisku 21. 9. 2010)
- 3) Řehula M., Adámek R.: Characterization of celluloses by means of viscoelastic parameters. Čes. a Slov. Farm. 57, 2008, 215-220.