

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie



Vliv rýžového extraktu jako nové kluzné látky na lisovatelnost
mikrokrytalické celulosy

The influence of rice extract as a new lubricant on the
compressibility of microcrystalline cellulose

Diplomová práce

Lenka Bučková

Hradec Králové 2019

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Lenka Bučková

Tímto bych ráda poděkovala svému školiteli PharmDr. Pavlu Ondrejčkovi, PhD., za odborné vedení, cenné rady a připomínky při vypracování diplomové práce a také za rady při vyhodnocování experimentální části. Poděkování patří i mé rodině a partnerovi za podporu během celého studia.

OBSAH

1	ABSTRAKT	6
	ABSTRACT	7
2	ZADÁNÍ	8
3	ÚVOD	9
4	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	10
5	TEORETICKÁ ČÁST	11
5.1	TABLETY JAKO LÉKOVÁ FORMA	11
5.2	CHARAKTERISTIKA POUŽITÝCH POMOCNÝCH LÁTEK	12
5.2.1	<i>Plnivo – Mikrokrystalická celulóza</i>	12
5.2.2	<i>Použité kluzné látky</i>	14
5.3	LISOVACÍ PROCES	18
5.3.1	<i>Metody hodnocení lisovacího procesu</i>	18
5.4	METODY HODNOCENÍ VLASTNOSTÍ TABLET	21
5.4.1	<i>Pevnost tablet</i>	21
5.4.2	<i>Oděr tablet</i>	21
5.4.3	<i>Zkouška rozpadavosti tablet</i>	22
6	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	24
6.1	POUŽITÉ SUROVINY	24
6.2	POUŽITÉ PŘÍSTROJE.....	25
6.3	POUŽITÉ METODY	30
6.3.1	<i>Příprava směsi</i>	30
6.3.2	<i>Mísení</i>	30
6.3.3	<i>Hodnocení sypnosti</i>	30
6.3.4	<i>Příprava tablet</i>	30
6.3.5	<i>Hodnocení pevnosti tablet</i>	31
6.3.6	<i>Hodnocení oděru tablet</i>	31
6.3.7	<i>Hodnocení rozpadu tablet</i>	32
7	VÝSLEDKY	33
7.1	TABULKY	33

7.2	GRAFY	41
8	DISKUSE	55
9	ZÁVĚRY	61
10	POUŽITÁ LITERATURA	63
11	PŘÍLOHY	68

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie
Školitel: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.
Posluchač: Lenka Bučková
Název diplomové práce: Vliv rýžového extraktu jako nové kluzné látky na lisovatelnost mikrokrytalické celulosy

V této diplomové práci byl studován rýžový extrakt jako nová kluzná látka. Především byl sledován jeho vliv na lisovatelnost mikrokrytalické celulosy. Jeho účinky byly srovnávány se stearylfumarátem sodným a koloidním oxidem křemičitým. Použité kluzné látky byly míseny s plnivem v koncentracích 0,1 až 1 %. U samotného plniva a směsí byla hodnocena rychlost sypání. Následně byly připraveny tablety při lisovacích silách 2,5 až 7,5 kN. Lisovací proces byl sledován záznamem síla-dráha. Dále byla testována pevnost tablet, jejich oděr a doba rozpadu.

Z výsledků vyplynulo, že rýžový extrakt je možné využít jako kluznou látku pro použité modelové plnivo. Na rozdíl od ostatních použitých látek je nutné ho používat v koncentraci do 0,25 %. Použití vyšších koncentrací nezlepšuje tokové vlastnosti tabletovin. Dále také narůstá elasticita materiálu a oděr tablet a pevnost tablet klesá. Na druhou stranu měl rýžový extrakt mnohem menší vliv na některé sledované parametry. Ani použití 1 % rýžového extraktu neovlivňovalo hodnoty některých parametrů záznamu síla-dráha.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Department of Pharmaceutical Technology
Consultant: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D.
Student: Lenka Bučková
Title of Thesis: The influence of rice extract as a new lubricant on the compressibility of microcrystalline cellulose

In this thesis the rice extract was studied as a new lubricant. Primarily its influence on microcrystalline cellulose compressibility was studied. Its effects were compared to sodium stearyl fumarate and colloidal silicon dioxide. The used lubricants were mixed with the filler in the concentrations ranging from 0.1 to 1%. The mass flow rate was evaluated in the filler itself and its mixtures. Subsequently, the tablets were made using the compression forces ranging from 2.5 to 7.5 kN. The compaction process was evaluated using the force-displacement method. Furthermore, the tablet hardness, friability and disintegration time was tested.

The results showed that the rice extract can be used as lubricant for the used model filler. Unlike other evaluated glidants, it must be used at concentrations up to 0,25%. The use of higher concentrations does not improve the flow properties of tableting mixtures. In addition, material elasticity and tablet friability increases and tablet hardness decreases. On the other hand, the rice extract had much lower influence on some evaluated parameters. Even the use of 1% of rice extract did not affect some of force-displacement parameters.

2 Zadání

Diplomová práce bude zaměřena na použití rýžového extraktu jako nové kluzné látky. Především bude studován jeho vliv na lisovatelnost mikrokrystalické celulózy metodou přímého lisování. Cílem teoretické části je zpracovat informace o vlastnostech kluzných látek a jejich využití ve farmaceutické technologii, lisovacím procesu a faktorech, které jej ovlivňují.

V experimentální části se budou nejdříve hodnotit tokové vlastnosti samotné mikrokrystalické celulózy a směsí se známými kluznými látkami a rýžovým extraktem. Jako klasické kluzné látky bude využít stearyl fumarát sodný a koloidní oxid křemičitý v několika koncentracích. Poté budou lisovány tablety, které budou následně hodnoceny několika lékopisnými i nelékopisnými zkouškami.

3 Úvod

Tablety jsou nejčastěji používaná léková forma. Jedná se o pevnou lékovou formu s jednou dávkou léčiva a dalšími pomocnými látky. Vyrábí se přímým lisováním tabletoviny nebo metodou suché či vlhké granulace. Tablety jsou velmi oblíbené zejména díky svým výhodám, mezi které patří levná výroba, přesné dávkování, stálost, možnost prodloužení účinku nebo maskování nepříjemné chuti.

Pro výrobu tablet jsou důležité také pomocné látky, mezi které patří plniva, pojiva, vlhčiva, filmotvorné látky, kluzné látky, rozvolňovadla a další. Plniva především navyšují objem léčivé látky pro následné zpracování. Pojiva zvyšují soudržnost částic léčivé látky a ostatních pomocných látek, vlhčiva se uplatňují při vlhké granulaci. Rozvolňovadla různými mechanismy urychlují rozpad tablet na menší částice, což umožňuje snazší rozpouštění.

Dalším zástupcem pomocných látek jsou kluzné látky, které dokáží ovlivnit vlastnosti lisovaných tablet již ve velmi malých koncentracích. Používají se ke zvýšení sypanosti tabletoviny, snížení tření mezi lisovanými částicemi, lisovacím zařízením a mezi jednotlivými částmi lisovacího zařízení, ke snížení přilnavosti lisovaných tablet na části lisovacího zařízení, zamezují víčkování tablet. Obvyklé koncentrace jsou do 2 %, při vyšších koncentracích kluzné látky vyplní meziprostory mezi částicemi a tokové vlastnosti tabletoviny se zhorší. Mezi obecné nevýhody kluzných látek patří snižování pevnosti tablet, snížení rozpadu, zvýšení oděru a snížení disoluce léčivé látky. Jedná se převážně o syntetické látky, organické i anorganické, lipofilní i hydrofilní povahy.

Klasickou kluznou látkou je stearan hořečnatý, jehož nevýhodou je hydrofobicita, inkompatibilita s léčivými látkami a snížení mechanické odolnosti tablet. Proto je snaha vyvíjet nové kluzné látky, které budou mít menší negativní vliv na mechanické vlastnosti tablet a budou kompatibilní s širokým spektrem účinných látek. Dalším důvodem pro vývoj nových kluzných látek je nalezení cenově dostupnější látky, nejlépe z přírodních zdrojů. Jednou z takových látek je například rýžový extrakt, který je získáván z rýžových otrub.

4 Seznam použitých symbolů a zkratek

CF	lisovací síla – compaction force (N)
Č.	číslo
d	průměr tablety (mm)
DS	drtící síla (N)
E ₁	energie předlisování (J)
E ₂	plastická energie (J)
E ₃	deformační energie (J)
E _{lis}	lisovací energie (J)
E _{max}	celková energie (J)
FE	faktor elasticity
FP	faktor plasticity
h	výška tablety (mm)
KL	kluzná látka
Konc.	koncentrace (%)
LS	lisovací síla (kN)
m	hmotnost (g)
MCC	mikrokystalická celulóza
Obr.	obrázek
PI	plasticita (%)
Reisex	rýžový extrakt
RP	radiální pevnost (MPa)
sd	směrodatná odchylka
StFuNa	stearylfumarát sodný
t	výška tablety (mm)
Tab.	tabulka
TS	radiální pevnost (MPa)

5 Teoretická část

5.1 Tablety jako léková forma

Tablety se řadí mezi pevnou jedno dávkovou lékovou formu obsahující jednu či více léčivých látek. Jedná se o nejčastěji užívanou formu léčivých přípravků.^{1,2}

Tablety jsou tvořeny léčivou látkou/léčivými látkami s pomocnými látkami nebo bez nich. Mezi pomocné látky řadíme pojiva, plniva, kluzné látky, vlhčiva, rozvolňovadla, látky modifikující uvolňování léčiva, barviva, chuťové a aromatické přísady jejichž funkcí je zlepšit fyzikální vlastnosti tablet.¹

Tvar je nejčastěji válcovitý, čočkovitý nebo plochý, hrany mohou být zkosené. Tablety mohou mít rozdělovací rýhu, označení nápisem nebo značkami.¹

Podle způsobu aplikace se tablety rozdělují na orální, vaginální a rektální. Nejpočetnější skupinu tvoří perorálně podávané tablety. Ty mohou být neobalené, obalené, šumivé, s řízeným uvolňováním, enterosolventní, dispergovatelné v ústech, nebo mohou sloužit k přípravě roztoku.¹

Obalené tablety mají hladký povrch, často barvený, někdy i leštěný. Důvodem vytvoření další vrstvy na povrchu tablety může být maskování nepříjemné chuti, zvýšení odolnosti proti oděru či zlepšení vzhledu tablety.¹

Šumivé tablety jsou neobalené tablety určené k rozpouštění ve vodě před podáním. Obsahující kyselé látky a uhličitany nebo hydrogenuhličitany, které v kontaktu s vodou prudce reagují za vzniku oxidu uhličitého.¹

Tablety s řízeným uvolňováním jsou modifikovány pomocí vybraných pomocných látek za účelem prodlouženého, pulzního nebo zpožděného uvolňování. Mohou být obalené i neobalené.^{1,2}

Enterosolventní tablety se využívají u léčivých látek citlivých vůči žaludeční kyselině. Jsou to tablety se zpožděným uvolňováním, připravované z granulí nebo částic potažených enterosolventním obalem.¹

Tablety dispergovatelné v ústech jsou charakteristické rychlým rozpadem do 3 minut po vložení do úst. Díky této vlastnosti jsou vhodné i pro pacienty s obtížemi při polykání jako jsou senioři, nebo malé děti.^{1,3}

Tablety pro přípravu roztoku jsou filmem potažené nebo neobalené tablety určené k rozpouštění ve vodě před podáním.¹

Výroba tablet spočívá ve slisování částic nebo shluků částic připravených granulací. Dalšími metodami výroby jsou lyofilizace a extruze. Všechny tablety musí splňovat lékopisné požadavky na mechanickou odolnost (oděr neobalených tablet, pevnost tablet), stejnoměrnost dávkových jednotek, obsahovou stejnoměrnost, hmotnostní stejnoměrnost, disoluci nebo rozpadavost.^{1,4}

Během výroby, balení, skladování a distribuce tablet se používají vhodné způsoby k zajištění jejich mikrobiální čistoty.¹

5.2 Charakteristika použitých pomocných látek

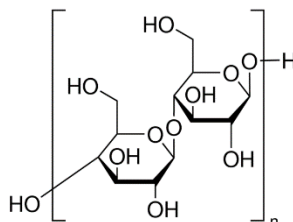
5.2.1 Plnivo – Mikrokrystalická celulóza

Mikrokrystalická celulóza (MCC) je čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza ve formě krystalického prášku tvořeného porézními částicemi bílé barvy, bez chuti a zápachu.⁵

MCC je tvořena vlákny, které se plasticky deformují. Ve farmacii se využívá při výrobě tablet v koncentracích 20 až 90 % jako plnivo, pojivo při přímém lisování, dále suché i vlhké granulaci a také jako adsorbent. Nižší koncentrace 5 až 20 % mikrokrystalické celulózy v tabletovině snižuje její přilnavost na části lisovacího zařízení. Přidáním 5 až 15 % MCC dojde k urychlení rozpadu tablet, protože umožní kapilární průnik vody do tablety a uvolní vodíkové vazby mezi jednotlivými krystaly celulózy. Kromě farmacie je využívána také v kosmetickém a potravinářském průmyslu.

5, 6, 7

Strukturní vzorec je uveden na obrázku č. 1. Sumární vzorec MCC je $(C_6H_{10}O_5)_n$, kde $n \approx 220$, přibližná molekulová hmotnost je 36000. Hustota je v rozmezí 1,512 – 1.668 g/cm³, teplota tání při 260-270 °C. ⁵



Obr. č. 1 Strukturní vzorec mikrokrystalické celulózy ⁸

MCC je těžce rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a většině organických rozpouštědel. Je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly. Vzhledem k její hygroskopičnosti by měla být uchovávána v dobře uzavřených nádobách na suchém a chladném místě. ⁵

Lisovatelnost a následně i pevnost výlisků, závisí na obsahu vlhkosti. Optimální hodnota je okolo 5 %. Vyšší nebo nižší vlhkost způsobuje nižší pevnost tablet. ⁹

Mikrokrystalická celulóza se vyrábí v několika formách, které se liší velikostí částic, a to v rozmezí 20-200 μm. Pro využití ve farmacii je dostupná např. pod firemním názvem Avicel PH. Rozdíl mezi jednotlivými typy Avicelu je ve velikosti částic a obsahu vlhkosti, která může být 1–5 %. V následující tabulce je uveden přehled jednotlivých typů a jejich vlastností. ^{5,10}

Název látky	Velikost částic (um)	Vlhkost (%)	Sypná hustota (g/cm ³)
Avicel PH-101	50	3,0 - 5,0	0,26-0,31
Avicel PH-102	100	3,0-5,0	0,28-0,33
Avicel PH-105	20	do 5,0	0,2-0,3
Avicel PH-200	180	2,0-5,0	0,29-0,36
Avicel PH-301	50	3,0-5,0	0,34-0,45
Avicel PH-302	100	3,0-5,0	0,35-0,46
Avicel PH-103	50	< 3	0,26-0,31
Avicel PH-113	50	< 2	0,27-0,34
Avicel PH-112	100	< 1,5	0,28-0,34

Tab. 5.2 Vlastnosti jednotlivých typů MCC značky Avicel ¹⁰

V této práci jsem použila mikrokrytalickou celulózu pod firemním označením Avicel PH 200.

5.2.2 Použité kluzné látky

Kluzné látky se obvykle používají při výrobě tablet pro zlepšení sypanosti tabletoviny a snížení tření během lisování a vytlačování tablet. Jejich přidávkem ovšem dochází ke změnám vlastností tabletoviny, zejména k ovlivnění pevnosti tablet, prodloužení doby rozpadu a zpomalení disoluce.^{11, 12}

Rozlišujeme dva způsoby použití kluzných látek – vnější a vnitřní lubrikaci. Častější je lubrikace vnitřní, kdy se kluzné látky smíchají s tabletovinou. Ačkoli zlepšuje tokové vlastnosti lisovaného materiálu, často dochází ke zvýšení oděru, či snížení rozpadu tablet. Při vnější lubrikaci nejsou kluzné látky součástí lisovaného materiálu, ale jsou nanášeny na povrch lisovacích trnů a matrice. Tato metoda zvyšuje pevnost tablet, bez prodloužení doby rozpadu a snižuje množství kluzné látky potřebné k zabránění lepení tabletoviny na lisovací trny a matrice. Metodu lubrikace lze využít také při briketování, kdy se kluzná látka nanese přímo na povrch válce.^{13, 14}

Na výslednou homogenitu směsi tabletoviny má vliv doba a způsob míchání. Delší doba míchání vede k lepší distribuci částic kluzné látky, klesá třecí index a snižuje se síla potřebná k vysunutí tablety z matrice.¹⁵

Kluzné látky se obvykle přidávají v malých koncentracích, obvykle 0,25 % - 5 %, protože při vysoké koncentraci vyplňují prostore mezi částicemi, lubrikační efekt se ztrácí a dochází ke zhoršení tokových vlastností tablet.¹⁶

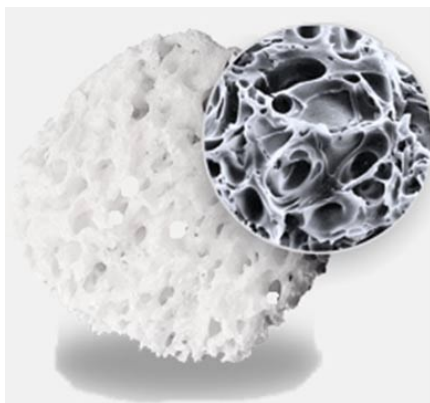
5.2.2.1 Koloidní oxid křemičitý

Koloidní oxid křemičitý s velikostí částic okolo 15 nm je lehký, sypký bílý amorfni prášek bez chuti a zápachu a širokým využitím ve farmacii, kosmetice a potravinách.¹⁷

Sumární vzorec je SiO_2 , chemický název koloidní oxid křemičitý a molekulová hmotnost je 60,08. Hodnoty pH v 5% vodní suspenzi jsou v rozmezí 5-8, sypná hustota 0,029-0,042 g/cm³ a taje při teplotě 1600 °C.^{5,17}

Je téměř nerozpustné v organických rozpouštědlech, vodě a kyselinách, kromě kyseliny fluorovodíkové, rozpouští se v horkých alkalických roztocích. Ačkoliv je hygroskopický adsorbuje velké množství vody, avšak bez zkapalnění. Pokud je použit ve vodních systémech o pH 0 – 7,5 zvyšuje viskozitu systému. Při pH vyšším než 10,5 tuto vlastnost ztrácí, protože se oxid křemičitý rozpouští za vzniku silikátů. Uchovává se v dobře uzavřených nádobách.⁵

V experimentu byl použit Syloid 244 FP EU, syntetický mikronizovaný oxid křemičitý s průměrnou velikostí částic 2,5-3,7 μm. Částice jsou charakteristické pro velké množství povrchových i vnitřních pórů. Syloid má silnou afinitu k vlhkosti a kapalinám na organické bázi. Může adsorbovat až 1,6 ml kapaliny na gram.^{17,18}



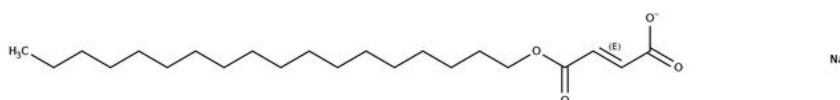
Obr. č. 2 Struktura Syloidu 244 FP EU¹⁸

V přípravě tablet jej lze využít jako nosič účinné látky, zahušťovadlo, gelační a suspenzační činidlo. Zvyšuje pevnost tablet, snižuje jejich oděr, zvyšuje odolnost vůči víčkování. V koncentracích 0,25 – 1 % jej lze využít jako kluznou látku. Má také schopnost pojmout nadměrnou vlhkost z ostatních pomocných látek, beze změny plastických vlastností. Oproti klasickému koloidnímu oxidu křemičitému je méně prašný. Pokud je dále modifikován, může být použit jako plnivo pro silně hydrofobní polymery.^{19,20}

5.2.2.2 Stearylfumarát sodný

Stearylfumarát sodný je kluzná látka, která byla vytvořena pro formulace, ve kterých ostatní maziva vedou k výrobním problémům. Je to jemný bílý prášek obsahující aglomeráty plochých částic ve tvaru šestiúhelníku o průměru 5-10 um.

Chemický název je natrium-oktadecyl-(E)-butendioát, sumární vzorec $C_{22}H_{39}NaO_4$, molekulová hmotnost je 390,5. Strukturní vzorec je uveden na obrázku č. 3. Teplota tání je v rozmezí 224-245 °C, hustota 1,107 g/cm³, obsah vlhkosti do 5 %.^{5, 21}



Obr. č. 3 Strukturní vzorec Stearylfumarátu sodného

Stearylfumarát sodný je prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu, ethanolu, těžce rozpustný v methanolu. Rozpustnost ve vodě je závislá na její teplotě. Při teplotě 25 °C je rozpustnost 0,5 mg/100 ml, při 80 °C 10 g/100ml a při teplotě 90 °C 20 g/100ml. Dle studií je inkompatibilní s chlorhexidin acetátem, v kombinaci s primárními aminy může docházet k Michaelově adici. Uchovává se v dobře uzavřených nádobách na suchém a chladném místě.⁵

Oproti jiným kluzným látkám, jako je například magnesium stearát, stearylfumarát sodný je více hydrofilní, nemá nepříznivý vliv na disoluci, zlepšuje stabilitu léčiva, zkracuje dobu rozpadu, urychluje rozpouštění, snižuje pravděpodobnost přeplnění a vylisované tablety jsou pevnější (v porovnání s magnesium stearátem). Také zvyšuje stabilitu účinné látky a při delším mísení se zlepšují jeho lubrikační vlastnosti, avšak bez vlivu na rozpadavost tablet.^{21, 22}

Stearylfumarát lze uplatnit při výrobě tablet přímým lisováním, metodou suché nebo vlhké granulace, hot melt extrusion i při výrobě tobolek.²¹

5.2.2.3 Rýžový extrakt

Rýžový extrakt je hypoalergenní patentovaný produkt získaný z rýžových otrub. Vyrábí se sprejovým sušením, výsledný extrakt je ve vodě rozpustný prášek bez chuti a zápachu. Vzhledem k přírodnímu původu se mohou objevit sezónní a odrůdové variace v barvě, chuti i aroma, avšak finální produkty to neovlivní. Tato pomocná látka poskytuje rychlejší hydrataci, váže vodu i olej, čímž umožňuje vytvořit emulsní roztoky pro jednodušší a rychlejší zpracování.²³

Samotný extrakt je tvořen z 12-18 % proteiny, lipidy jsou zastoupeny 15-26 %, sacharidy tvoří 40-55 %. Vlhkost se je pod 7,5 %, hodnoty pH v rozmezí 6,9-7,2 a rozpustnost je 20 %.^{24, 25}

Rýžový extrakt lze využít v potravinářském průmyslu při výrobě těstovin či omáček, emulgátor nebo náhražka lecitinu. Používá se v koncentraci 0,25-1 %, v průměru je nejčastější koncentrace okolo 0,5 % rýžového extraktu. Při koncentracích 0,25-2 % nedochází ke změně chuti ani neovlivní barvu koncových produktů.²⁵

Studie na základě amesova testu neprokázaly mutagenitu, genotoxicitu ani chronickou toxicitu, z čehož vyplývá, že rýžový extrakt je vhodný i k dlouhodobému užívání.²⁶

Ve farmacii je rýžový extrakt využíván jako kluzná látka v koncentraci 0,5-1 % a nahrazuje stearan hořečnatý, oxid křemičitý, mastek a fosforečnan vápenatý. Mezi důvody pro jeho použití zahrnují snížení lepení tabletoviny na lis, snížení síly potřebné k vysunutí tablety u lisu, zvyšuje životnost tabletovacího lisu, a zlepšuje tokové vlastnosti tabletoviny. Dále se rýžový extrakt uplatňuje jako protispékavá látka, či emulgátor, který snižuje povrchové napětí a urychluje hydrataci.^{27, 28}

Pro tuto diplomovou práci byl použit rýžový extrakt pod obchodním názvem Reisextract od firmy Bioground GmbH.

5.3 Lisovací proces

Nejčastější metodou přípravy tablet je lisování částic nebo shluků částic v tabletovacím lisu, kdy na částice působí lisovací síla. Při lisovacím procesu jsou volně nasypané práškové částice zhušťovány působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.^{29, 30} Lisovatelnost tabletoviny je ovlivňována mnoha faktory, mezi které patří například velikost částic, jejich tvar, specifický povrch, povrchové nerovnosti částic, pórovitost, křehké nebo plastické vlastnosti, typ intermolekulárních vazebných interakcí, obsah vlhkosti, přítomnost kluzných látek, teplota tání, rychlost lisování a lisovací tlak.³¹

Proces lisování je složen ze dvou fází, fáze komprese a fáze relaxace. Fáze komprese, kdy dochází k nárůstu lisovacího tlaku a ke stlačování materiálu, zahrnuje předlisování, elastickou a plastickou deformaci. Během předlisování dochází k vytlačování vzduchu z interpartikulárních pórů lisovaného materiálu a povrchy částic se dostávají do přímého kontaktu. Při elastické deformaci je vzduch vytlačován z intrapartikulárních pórů a povrch částic do sebe reverzibilně vtlačován, což při snížení lisovací síly vede k návratu částice do původního objemu i tvaru. Následuje plastická deformace, kdy dochází k fragmentaci částic a vzniku vazeb mezi molekulami nebo částicemi. Tento děj je nevratný a definuje výsledné fyzikální vlastnosti tablet. Druhá fáze, jenž začíná po vyjmutí nebo vysunutí tablety z lisovacího zařízení, je fáze relaxace. Dochází při ní ke zvětšení objemu tablet a zániku nestabilně vzniklých vazeb, které snižují pevnost tablet.^{29, 31, 32}

5.3.1 Metody hodnocení lisovacího procesu

Průběh lisovacího procesu je možno charakterizovat těmito metodami: záznam síla-dráha, test elastického zotavení, creep test, stresová relaxace a rovnice lisování.^{31,}

33

Creep test se využívá se pro hodnocení změny viskozity porézního materiálu během stlačování. Ve farmaceutické technologii se využívá pro hodnocení

farmaceutických látek. Požadovaný tlak na testovaný materiál je aplikován velmi rychle (v teoretické rovině okamžitě) a následně udržován po určitou dobu. Sleduje se změna výšky lisovaného materiálu za stanovený čas.^{34, 35, 36}

Při stresové relaxaci je zaznamenáván pokles lisovací síly v tabletě, přičemž výška tablety se během této doby nemění. Ze získané závislosti lisovacího tlaku na čase je následně počítána a hodnocena elasticita a plasticita lisovaného materiálu.³⁷

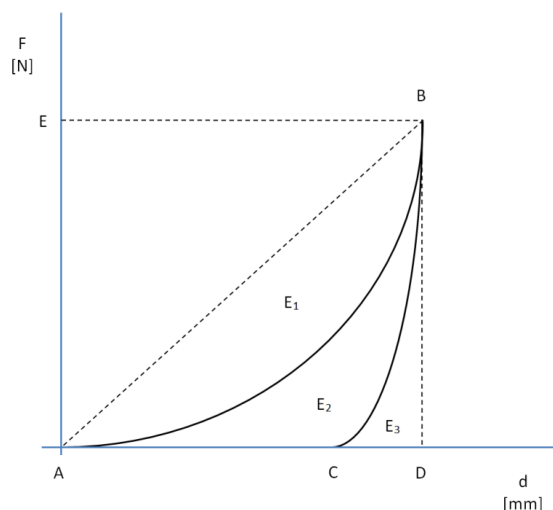
Rovnice lisování popisují závislost zkoumané veličiny na lisovacím tlaku, tedy fázi komprese. Mezi takové veličiny patří například změna hustoty, výšky, pórovitosti nebo objemu hustoty lisovaného materiálu. Lisovací rovnice se také liší matematickým popisem závislosti. Linearizace závislosti je typická pro starší rovnice. Díky moderní výpočetní technice novější rovnice lisování pracují s nelineárními exponenciálními vztahy, což vede k přesnějším a lepším výsledkům. Existuje mnoho rovnic lisování, mezi nejužívanější patří Heckelova a Kawakitova rovnice. Avšak podle nových poznatků by obě zmíněné rovnice mohla nahradit Kuentz-Leuenbergerova rovnice, která má lepší výsledky pro hodnocení stlačitelnosti prášků.^{38, 39, 40, 41}

Ve své práci jsem využila hodnocení pomocí záznamu síla-dráha.

Záznam síla-dráha

Záznam síla-dráha hodnotí elastické a plastické vlastnosti tabletovin a tablet, získané ze dvou fází lisovacího procesu, komprese a relaxace tablety. Po dosažení předem nastaveného lisovacího tlaku se lisovací trn vrátí do původní pozice, čímž kontinuálně klesá lisovací síla v závislosti na poloze lisovacího trnu.^{30, 42}

Z naměřených hodnot je možné vytvořit graf závislosti lisovací síly na dráze, kterou urazí horní lisovací trn. Na obr. č. 4 je uveden příklad záznamu síla-dráha.



Obr. č. 4 Příklad záznamu síla-dráha.⁴³

Křivka, jenž exponenciálně stoupá z bodu A do bodu B vyjadřuje stlačení tabletoviny při kontinuálním pohybu lisovacího trnu. Následující prudký sestup z bodu B do bodu C představuje relaxaci a uvolnění tablety. Dále se bod B propojí s body A a D pomocí přímk. Tím se získají tři plochy E_1 , E_2 a E_3 , které vyjadřují energie v J.

Při zahájení lisovacího procesu se částice postupně přibližují, vzájemně třou a dochází také k tření mezi částicemi a stěnami matrice. Energie spotřebovaná v této fázi se označuje jako energie předlisování a je označena jako E_1 . Energie akumulovaná v tabletě během úplného stlačení materiálu a vzniku tablety je označována jako plastická energie E_2 . Nakonec poklesem lisovací síly (dekompresí) se tableta relaxuje za uvolnění elastické energie E_3 . Sečtením parametrů E_2 a E_3 získáme energii lisování označovanou jako E_{lis} , která slouží ke zjištění množství spotřebované energie ve fázi komprese. Pro stanovení celkové energie spotřebované při lisovacím procesu byla zavedena energie E_{max} , kterou lze vypočítat součtem energií E_1 , E_2 a E_3 . Ze základních energií E_1 , E_2 , E_3 je možné odvodit další důležité parametry jako faktor plasticity FP a faktor elasticity FE. Z faktoru plasticity nebo elasticity lze usuzovat schopnost deformace materiálů při určité lisovací síle.^{30, 43, 44}

Za pomocí energií, faktoru plasticity a celkového vzhledu grafu záznamu síla-dráha lze studovat obecné vlastnosti tabletoviny. Metoda záznamu síla-dráha

umožňuje hodnotit kromě samotných lisovaných materiálů také vliv přidaných pomocných látek a jejich dopad na vlastnosti tabletoviny.

5.4 Metody hodnocení vlastností tablet

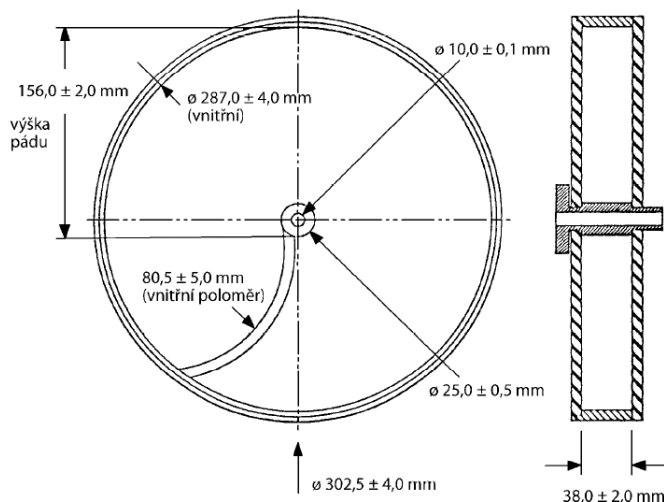
5.4.1 Pevnost tablet

Při zkoušce pevnosti tablet byl využit Schleuniger Tablet tester 8M. Stanovuje se odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek a měří se síla potřebná k rozdrčení tablet. Přístroj se skládá ze dvou čelistí postavených proti sobě, kdy jedna je pohyblivá. Hladké a rovné povrchy čelistí jsou kolmé ke směru pohybu. Tableta se umístí k nepohyblivé čelisti, vždy identicky vzhledem ke směru působení síly. Pohyblivá čelist se pohybuje rychlostí 1 mm/s. Nejdříve přístroj změří výšku h a průměr d tablety s přesností na setiny milimetru. Poté měří a zaznamenává kinetiku drcení tablety. Měřením se získá drtící síla DS [N], ze které lze spočítat radiální pevnost RP s definicí podle Fella a Newtona. Optimální hodnoty pro radiální pevnost se pohybují v rozmezí od 0,56 do 1,12 MPa.^{1, 43}

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi dh}$$

5.4.2 Oděr tablet

Zkouška na oděr je fyzikální zátěžové hodnocení, které se provádí u většiny tablet vyrobených lisováním. Ve své práci jsem používala přístroj FT2 od firmy Sotax. Je tvořen otočným bubínkem definovaných rozměrů z průhledného plastu, s hladkým povrchem, který vyvolává minimum statické elektřiny a odnímatelnou jednou stranou. Uvnitř bubínku je přepážka, přes kterou se tablety při každé otáčce převalují. Bubínek, jenž je nasazen na horizontální ose přístroje se otáčí rychlostí 25 ± 1 otáček za minutu. Během otáčení se tablety převalují po přepážce, naráží na sebe nebo padají na stěnu bubínku.^{1, 43, 45}



Obr. č. 5 Příklad pro stanovení oděru tablet

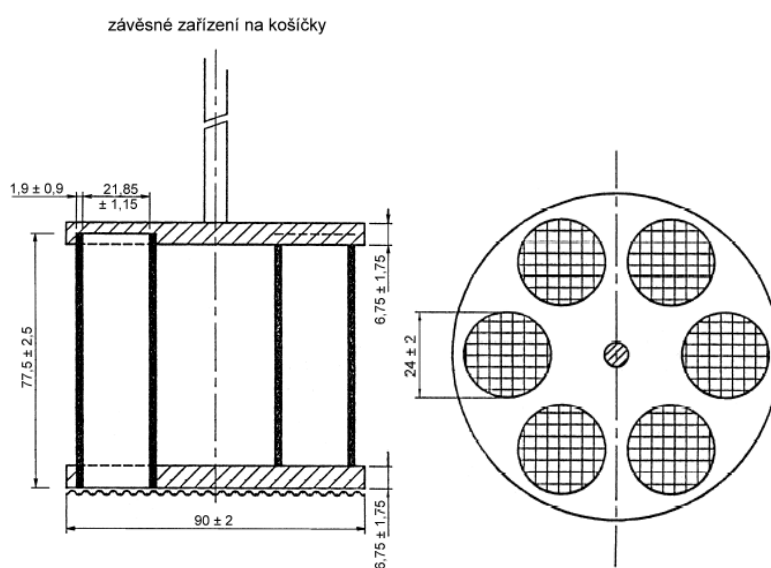
Před začátkem měření se testované tablety zvážejí buď na externí analytické váze, nebo lze váhy propojit s přístrojem FT2 a ten automaticky zapíše naměřené hodnoty do programu. Zvážené tablety se vloží do bubínku, po sto otáčkách se změří rozdíl hmotnosti tablet a oděr se vyjádří jako procentuální ztráta hmotnosti.^{1, 45}

Pro tablety s hmotností více než 650 mg je zapotřebí deset kusů, u tablet o hmotnosti 650 mg a méně se volí takový počet celých tablet, aby váha vzorku byla co nejbližší 6,5 g.¹

5.4.3 Zkouška rozpadavosti tablet

Pro stanovení doby rozpadu byla použita košíčková metoda podle ČL 2017. Test proběhl na přístroji Erweka ZT 301, který se skládá ze závěsného zařízení na košíčky, jenž je tvořeno šesti svislými, průhlednými, skleněnými a na konci otevřenými trubicemi, do kterých se vkládají tablety. Na dně košíčku je nerezová drátěná mřížka s otvory o velikosti 2,0 mm. Košíček se pohybuje po svislé ose v kádince s médiem o objemu 750 ml (v tomto případě destilované vody), temperovaném na teplotu $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ a to stálou frekvencí 29-32 cyklů za minutu. Podstatou měření je stanovení času, za který se každá tableta v košíčku rozpadne, tedy že na síťce nezůstane žádný

zbytek tabletoviny, případně zůstane jen měkký zbytek bez tvrdého nezvlhčeného jádra. ^{1,43}



Obr. č. 6 Přístroj pro stanovení rozpadavosti. ¹

6 Experimentální část

6.1 Použité suroviny

- Avicel PH-200 – mikrokrytalická celulóza
Výrobce: FMC Biopolymer, Belgie
Číslo šarže: 010115

- Reisextract – rýžový extrakt
Výrobce: Bioground, GmbH, Německo
Číslo šarže: 187-16

- Stearylfumarát sodný
Výrobce: JRS Pharma GmbH, Německo
Číslo šarže: 660809

- Syloid 244 FP EU – modifikovaný koloidní oxid křemičitý
Výrobce: Grace GmbH & Co. KG, Německo
Číslo šarže: 1000212656

6.2 Použité přístroje

Laboratorní váhy KERN-440-33N

Výrobce: KERN & SOHN GmbH, Německo

Váživost: 200 g

Přesnost: 0,01 g

Využití: Navažování surovin pro přípravu směsí



Obr. č. 7 Laboratorní váhy Kern-440-33N ⁴⁶

Mísící zařízení TURBULA T2F

Výrobce: Artisan Technology Group, USA

Využití: Homogenizace směsí



Obr. č. 8 Mísící zařízení Turbula T2F

Tester sypanosti Erweka GTB

Výrobce: Erweka, GmbH, Německo

Využití: hodnocení sypanosti testovaných směsí



Obr. č. 9 Tester sypnosti Erweka GTB

Analytická váha KERN ABJ 120-4M

Výrobce: KERN & SOHN GmbH, Německo

Váživost: min. 10 mg, max. 120 g

Přesnost: 0,1 mg

Využití: Navažování jednotlivých vzorků směsi.

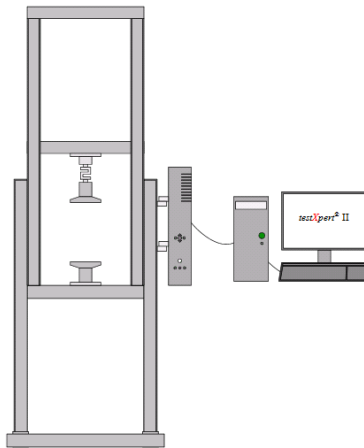


Obr. č. 10 Analytická váha KERN ABJ 120-4M ⁴⁷

Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50

Výrobce: Zwick GmbH & Co. KG, Německo

Využití: lisování tablet



Obr. č. 11 Trhací lis Zwick/roell T1-FRO 50⁴⁰

Lisovací přípravek Adamus HT

Výrobce: Machine factory Group, Štětín, Polsko

Použití: matrice pro lisování tablet



Obr. č. 12 Lisovací přípravek Adamus HT

Přístroj pro měření pevnosti tablet 8M Tablet hardness tester

Výrobce: Dr. Schleuniger Pharmatron AG, Thun, Švýcarsko

Využití: měření pevnosti tablet



Obr. č. 13 Tablet hardness tester 8M

Přístroj pro stanovení oděru tablet Sotax FT2

Výrobce: Sotax AG, Švýcarsko

Použití: stanovení oděru tablet



Obr. č. 14 Přístroj pro stanovení oděru tablet Sotax FT2

Přístroj na hodnocení rozpadu tablet Erweka ZT 301

Výrobce: Erweka GmbH, Německo

Využití: Stanovení doby rozpadu tablet



Obr. č. 15 Příklad na hodnocení rozpadu tablet Erweka ZT 301

6.3 Použité metody

6.3.1 Příprava směsi

Jednotlivé směsi byly připraveny z mikrokrystalické celulózy a kluzné látky v různém poměru. Koncentrace jednotlivých kluzných látek byla 0,1 %, 0,25 %, 0,5 % a 1 %. Výsledná hmotnost směsi byla 50 g, k navažování surovin byly použity laboratorní váhy KERN-440-33N s přesností na dvě desetinná místa. Hotové směsi byly uchovávány v uzavíratelných plastových lahvičkách.

6.3.2 Mísení

Mísení tabletoviny probíhalo v přístroji Turbula T2F. Uzavřená plastová lahvička se umístí doprostřed koše a upevní pomocí gumiček, včetně vrchní části. Po dobu pěti minut se směs homogenizovala při 72 otáčkách za minutu. Po skončení mísení se pomocí speciálního klíče odstranily gumičky a lahvička opatrně vytáhla z přístroje.

6.3.3 Hodnocení sypnosti

K hodnocení sypnosti byl použit přístroj Erweka GTB, který je určen k měření toku prášků a granulátů. Při měření byla použita 100 ml násypka, bez míchadla. Sledovanou hodnotou bylo množství tabletoviny, které se odsypalo během pěti vteřin otvorem na dně násypky o průměru 10 mm. Každá směs byla měřena celkem třináctkrát, přičemž první tři měření sloužily k promytí přístroje. Získané údaje jsou uvedeny v Tab. 2

6.3.4 Příprava tablet

Na analytických vahách Kern ABJ 120-4M jsem z každé směsi navážila celkem šedesát šest vzorků o hmotnosti 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg.

Navážku se kvantitativně přenesla do matrice o průměru 13 mm lisovacího přípravku Adamus HT. Ten se skládá z pouzdra na matrici s matricí, do kterého se vloží

dolní lisovací trn a zajistí pojistkou. Po nasypání tabletoviny se matrice uzavře horním lisovacím trnem, který samovolně klesne k naváženému vzorku.

Takto připravený lisovací přípravek se vloží mezi čelisti zařízení, přesněji do středu dolní čelisti lisu Zwick/Roell T1-FRO 50 připojeného k softwaru TestXpert. Na počítači se nastaví požadované hodnoty a zahájí lisování. Po dosažení určené lisovací síly se proces ukončí a horní čelist lisu se vrátí do původní polohy. Program následně vytvoří graf a do tabulky zaznamená parametry pro další hodnocení.

Vyjmutím pojistky z matrice a zatlačením na horní lisovací trn se z matrice uvolní tableta. Lisovací přípravek se poté rozebere a vyčistí, aby byl připraven na další navážku.

Stejným postupem jsem připravila i zbývající tablety. Od každé směsi a koncentrace jsem pro každou lisovací sílu (2,5 kN, 5 kN, 7,5 kN) vylisovala dvacet dva tablet, které byly využity k dalšímu hodnocení.

6.3.5 Hodnocení pevnosti tablet

Ke zkoušce pevnosti tablet jsem využila vždy šest tablet od každé směsi a lisovací síly. Po očištění tablety štětečkem jsem ji vložila mezi čelisti přístroje Hardness tester 8M. Nejprve na šířku tablety pro kalibraci přístroje, následně se tableta otočí o devadesát stupňů a spustí samotné měření. Přístroj změří výšku tablety, po vrácení do výchozí polohy tablety je změřen průměr a vyvinut tlak potřebný k jejímu rozdrcení. Poškozenou tabletu jsem štětečkem odstranila z měřicí plochy, očistila čepele a postup opakovala se zbývajících vzorky.

Ze získaných dat jsem vypočetla radiální pevnost.

6.3.6 Hodnocení oděru tablet

K následujícímu měření bylo zapotřebí vždy deset tablet, které jsem před začátkem zvažila na analytických vahách. Všechny tablety jsem vložila do bubínku,

v programu nastavila zjištěnou počáteční hmotnost a spustila otáčení po dobu 4 minut rychlostí 25 otáček za minutu. Po ukončení zkoušky jsem tablety opět zvážila, a hodnotu zadala do programu, který vypočítal oděr neobalených tablet tedy procentuální úbytek hmotnosti. V případě, kdy se rozpadly všechny tablety, jsem již nic nevážila a hodnota oděru byla 100 %.

6.3.7 Hodnocení rozpadu tablet

Pro zhodnocení rozpadu tablet bylo využito z každé směsi a lisovací síly šest tablet. Do kádinky jsem nalila 750 ml destilované vody a vytemperovala na lékopisem stanovených $37,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Do košíčku jsem vložila 6 tablet, zavěsila nad kádinku a zahájila zkoušku. Košíček se v kádince svisle pohyboval za současného rozpadu jednotlivých tablet. Po rozpadu celé tablety, jsem si zapsala čas a po rozpadnutí poslední tablety jsem testování ukončila. Košíček se následně vrátil do výchozí polohy. Před dalším měřením bylo nutné vyměnit vodu v kádince a opět ji vytemperovat. Jelikož se vždy rozpadly všechny tablety, nebylo zapotřebí zkoušku opakovat.

7 Výsledky

7.1 Tabulky

Seznam tabulek

Tab. 1 Compressibility study

Tab. 2 Sypnost

Tab. 3 Hodnoty parametrů záznamu síla-dráha (E_1 , E_2 , E_3)

Tab. 4 Hodnoty parametrů záznamu síla-dráha (E_{lis} , E_{max} , PI)

Tab. 5 Hodnocení radiální pevnosti

Tab. 6 Hodnocení oděru tablet

Tab. 7 Hodnocení rozpadavosti tablet

Tab 1. Compressibility study

LS (kN)	CF (N)	d (mm)	t (mm)	TS (MPa)	ø TS (MPa)	sd TS (MPa)
1	15	12,93	6,54	0,11	0,11	0,01
1	14	12,95	6,58	0,10		
1	15	12,94	6,54	0,11		
1	16	12,95	6,49	0,12		
1	15	12,95	6,43	0,11		
2,5	62	12,94	5,04	0,61	0,62	0,02
2,5	65	12,92	5,04	0,64		
2,5	64	12,93	5,01	0,63		
2,5	59	12,95	5,07	0,57		
2,5	65	12,93	5,05	0,63		
5	159	12,92	4,16	1,88	1,89	0,05
5	157	12,92	4,13	1,87		
5	160	12,91	4,13	1,91		
5	166	12,91	4,15	1,97		
5	153	12,92	4,17	1,81		
7,5	236	12,90	3,74	3,11	3,21	0,12
7,5	231	12,91	3,70	3,08		
7,5	255	12,89	3,73	3,38		
7,5	238	12,90	3,73	3,15		
7,5	253	12,89	3,73	3,35		
10	310	12,90	3,52	4,35	4,51	0,20
10	303	12,90	3,52	4,25		
10	314	12,91	3,45	4,49		
10	341	12,91	3,51	4,79		
10	331	12,89	3,50	4,67		

Tab. 2 Sypnost

Tabletovina		Sypnost (g/s)	
KL	Konc. (%)	ø	sd
MCC		4,42	0,09
Syloid	0,1	5,38	0,12
Syloid	0,25	5,20	0,08
Syloid	0,5	4,96	0,04
Syloid	1	4,70	0,07
StFuNa	0,1	4,74	0,06
StfuNa	0,25	4,58	0,10
StFuNa	0,5	4,24	0,06
StFuNa	1	4,02	0,13
Reisex	0,1	4,52	0,05
Reisex	0,25	4,62	0,05
Reisex	0,5	4,43	0,03
Reisex	1	4,25	0,09

Tab. 3 Hodnoty parametrů záznamu síla-dráha (E_1 , E_2 , E_3)

Tabletovina		LS (kN)	E_1 (J)		E_2 (J)		E_3 (J)	
KL	konc. (%)		\emptyset	sd	\emptyset	sd	\emptyset	sd
StFuNa	0,1	2,5	3,05	1,74	3,79	0,20	0,24	0,01
		5	9,35	0,36	6,91	0,27	0,64	0,01
		7,5	17,00	0,52	9,22	0,17	1,19	0,01
	0,25	2,5	3,21	0,15	3,72	0,03	0,27	0,00
		5	9,66	0,30	6,79	0,07	0,66	0,00
		7,5	17,16	0,43	9,11	0,08	1,22	0,00
	0,5	2,5	3,19	0,12	3,68	0,04	0,27	0,00
		5	9,50	0,28	6,73	0,06	0,66	0,00
		7,5	17,20	0,40	8,99	0,07	1,21	0,00
	1	2,5	3,32	0,11	3,69	0,03	0,27	0,00
		5	9,80	0,21	6,67	0,05	0,65	0,00
		7,5	17,36	0,30	8,88	0,12	1,21	0,01
Syloid	0,1	2,5	2,92	0,16	3,74	0,05	0,22	0,00
		5	8,69	0,51	7,25	0,40	0,57	0,00
		7,5	15,87	1,01	9,82	0,11	1,10	0,00
	0,25	2,5	2,70	0,19	3,77	0,07	0,22	0,00
		5	8,12	0,49	7,17	0,60	0,58	0,00
		7,5	14,86	0,66	9,82	0,09	1,10	0,00
	0,5	2,5	2,50	0,19	3,76	0,05	0,21	0,00
		5	8,57	0,32	7,12	0,09	0,58	0,00
		7,5	15,46	0,65	9,72	0,08	1,10	0,01
	1	2,5	2,66	0,19	3,73	0,05	0,22	0,00
		5	8,08	0,35	7,03	0,06	0,57	0,00
		7,5	14,40	0,58	9,48	0,10	1,10	0,01
Reisex	0,1	2,5	3,13	0,20	3,65	0,21	0,26	0,01
		5	9,46	0,22	6,80	0,05	0,60	0,03
		7,5	16,88	0,35	9,26	0,05	1,10	0,01
	0,25	2,5	3,18	0,08	3,73	0,03	0,23	0,00
		5	9,32	0,20	6,90	0,06	0,58	0,01
		7,5	16,68	0,26	9,25	0,04	1,11	0,01
	0,5	2,5	3,09	0,10	3,71	0,03	0,23	0,00
		5	9,38	0,66	6,74	0,39	0,60	0,01
		7,5	16,71	0,58	9,32	0,06	1,12	0,01
	1	2,5	3,08	0,09	3,71	0,02	0,24	0,00
		5	9,07	0,24	6,83	0,04	0,60	0,01
		7,5	16,22	0,46	9,22	0,05	1,16	0,01
MCC	2,5	3,40	0,09	3,74	0,02	0,23	0,00	
	5	9,83	0,28	6,79	0,06	0,59	0,01	
	7,5	17,57	0,42	9,12	0,06	1,19	0,02	

Tab 4. Hodnoty parametrů záznamu síla-dráha (E_{lis} , E_{max} , PI)

Tabletovina		LS (kN)	E_{lis} (J)		E_{max} (J)		PI (%)	
KL	konc. (%)		\emptyset	sd	\emptyset	sd	\emptyset	sd
StFuNa	0,1	2,5	4,03	0,21	7,08	0,35	94,04	0,18
		5	7,54	0,27	16,89	0,60	91,58	0,22
		7,5	10,41	0,17	27,42	0,65	88,55	0,16
	0,25	2,5	3,99	0,03	7,19	0,17	93,34	0,06
		5	7,44	0,07	17,10	0,35	91,18	0,07
		7,5	10,33	0,08	27,49	0,48	88,17	0,10
	0,5	2,5	3,94	0,04	7,13	0,15	93,23	0,06
		5	7,38	0,06	16,88	0,32	91,09	0,07
		7,5	10,20	0,07	27,40	0,45	88,11	0,07
	1	2,5	3,95	0,03	7,27	0,13	93,29	0,05
		5	7,32	0,05	17,12	0,23	91,11	0,05
		7,5	10,09	0,12	27,44	0,41	88,01	0,11
Syloid	0,1	2,5	3,96	0,05	6,88	0,19	94,53	0,09
		5	7,82	0,39	16,51	0,82	92,64	0,29
		7,5	10,93	0,11	26,80	1,08	89,91	0,10
	0,25	2,5	3,99	0,07	6,69	0,24	94,53	0,12
		5	7,75	0,06	15,87	0,54	92,56	0,07
		7,5	10,92	0,09	25,78	0,70	89,91	0,09
	0,5	2,5	3,97	0,05	6,47	0,24	94,60	0,08
		5	7,70	0,08	16,17	0,37	92,54	0,11
		7,5	10,82	0,07	26,28	0,67	89,81	0,10
	1	2,5	3,94	0,04	6,60	0,21	94,49	0,09
		5	7,60	0,06	15,68	0,39	92,45	0,08
		7,5	10,57	0,09	24,97	0,63	89,62	0,13
Reisex	0,1	2,5	3,90	0,22	7,03	0,41	93,40	0,24
		5	7,41	0,04	16,87	0,25	91,87	0,35
		7,5	10,36	0,05	27,24	0,36	89,38	0,08
	0,25	2,5	3,96	0,03	7,14	0,10	94,33	0,05
		5	7,47	0,06	16,79	0,20	92,28	0,13
		7,5	10,36	0,04	27,04	0,28	89,28	0,06
	0,5	2,5	3,94	0,03	7,03	0,12	94,17	0,09
		5	7,34	0,39	16,72	1,02	91,86	0,39
		7,5	10,45	0,06	27,16	0,62	89,20	0,09
	1	2,5	3,95	0,02	7,03	0,10	93,93	0,08
		5	7,43	0,04	16,50	0,25	91,89	0,08
		7,5	10,37	0,05	26,59	0,49	88,85	0,08
MCC	2,5	3,99	0,04	7,39	0,10	93,91	0,08	
	5	7,37	0,07	17,20	0,36	91,67	0,10	
	7,5	10,35	0,07	1,23	0,43	88,30	0,14	

Tab 5. Hodnocení radiální pevnosti

Tabletovina		LS (kN)	Radiální pevnost (MPa)	
KL	Koncentrace (%)		ø	sd
StFuNa	0,1	2,5	0,53	0,01
		5	1,81	0,02
		7,5	3,13	0,04
	0,25	2,5	0,56	0,01
		5	1,76	0,01
		7,5	3,08	0,04
	0,5	2,5	0,58	0,01
		5	1,77	0,04
		7,5	3,21	0,08
	1	2,5	0,55	0,01
		5	1,72	0,02
		7,5	2,99	0,08
Syloid	0,1	2,5	0,49	0,03
		5	1,66	0,03
		7,5	2,87	0,11
	0,25	2,5	0,46	0,02
		5	1,57	0,05
		7,5	2,99	0,09
	0,5	2,5	0,45	0,03
		5	1,60	0,05
		7,5	2,82	0,04
	1	2,5	0,42	0,02
		5	1,37	0,11
		7,5	2,72	0,08
Reisex	0,1	2,5	0,67	0,01
		5	1,79	0,06
		7,5	3,17	0,09
	0,25	2,5	0,52	0,01
		5	1,59	0,25
		7,5	2,95	0,11
	0,5	2,5	0,48	0,01
		5	1,63	0,04
		7,5	2,72	0,11
	1	2,5	0,40	0,01
		5	1,32	0,02
		7,5	2,43	0,06
MCC		2,5	0,66	0,03
		5	1,85	0,01
		7,5	3,46	0,06

Tab. 6 Hodnocení oděru tablet

Tabletovina		LS (kN)	<i>m</i> před (g)	<i>m</i> po (g)	Oděr (%)	Rozpadlé (ks)
KL	koncentrace (%)					
StFuNa	0,1	2,5	5,11	5,08	0,65	0
		5	5,07	5,05	0,41	0
		7,5	4,98	4,96	0,39	0
	0,25	2,5	4,98	4,94	0,70	0
		5	5,00	4,97	0,45	0
		7,5	4,96	4,94	0,42	0
	0,5	2,5	4,92	4,94	0,71	0
		5	4,97	4,94	0,60	0
		7,5	4,99	4,97	0,39	0
	1	2,5	4,98	4,94	0,78	0
		5	4,98	4,95	0,51	0
		7,5	4,98	4,96	0,43	0
Syloid	0,1	2,5	4,96	4,92	0,75	0
		5	4,98	4,96	0,42	0
		7,5	4,98	4,97	0,29	0
	0,25	2,5	4,97	4,94	0,70	0
		5	4,97	4,95	0,35	0
		7,5	4,98	4,96	0,26	0
	0,5	2,5	4,96	4,92	0,89	0
		5	4,98	4,96	0,36	0
		7,5	4,99	4,97	0,27	0
	1	2,5	4,97	4,92	0,97	0
		5	4,99	4,97	0,36	0
		7,5	4,98	4,97	0,25	0
Reisex	0,1	2,5	4,94	4,91	0,61	0
		5	5,01	4,99	0,35	0
		7,5	5,00	4,98	0,26	0
	0,25	2,5	4,99	4,96	0,57	0
		5	4,99	4,97	0,29	0
		7,5	4,99	4,98	0,04	0
	0,5	2,5	4,99	4,95	0,76	0
		5	5,00	4,98	0,38	0
		7,5	5,00	4,98	0,32	0
	1	2,5	4,98	4,93	0,95	0
		5	4,99	4,97	0,38	0
		7,5	4,99	4,97	0,36	0
MCC		2,5	4,99	4,96	0,56	0
		5	4,99	4,97	0,36	0
		7,5	4,98	4,96	0,26	0

Tabulka 7. Hodnocení rozpadavosti tablet

Tabletovina		LS (kN)	<i>Doba rozpadu</i>	
KL	konc. (%)		ø	sd
StFuNa	0,1	2,5	52	6
		5	136	15
		7,5	397	50
	0,25	2,5	61	5
		5	186	80
		7,5	489	59
	0,5	2,5	57	8
		5	156	21
		7,5	376	58
	1	2,5	66	13
		5	188	16
		7,5	581	88
Syloid	0,1	2,5	59	9
		5	118	12
		7,5	237	29
	0,25	2,5	46	7
		5	84	18
		7,5	213	16
	0,5	2,5	35	6
		5	87	17
		7,5	210	43
	1	2,5	36	5
		5	90	14
		7,5	260	51
Reisex	0,1	2,5	57	9
		5	125	9
		7,5	290	101
	0,25	2,5	45	5
		5	120	11
		7,5	332	136
	0,5	2,5	51	10
		5	120	18
		7,5	269	60
	1	2,5	42	5
		5	160	22
		7,5	281	48
MCC	2,5	36	5	
	5	83	15	
	7,5	174	21	

7.2 Grafy

Seznam grafů

Graf 1. Závislost radiální pevnosti tablet na lisovací síle pro MCC.

Graf 2. Závislost sypnosti na koncentraci Syloidu

Graf 3. Závislost sypnosti na koncentraci StFuNa

Graf 4. Závislost sypnosti na koncentraci Reisex

Graf 5. Hodnoty E_1 při lisovací síle 2,5 kN

Graf 6. Hodnoty E_2 při lisovací síle 2,5 kN

Graf 7. Hodnoty E_3 při lisovací síle 2,5 kN

Graf 8. Hodnoty E_{\max} při LS 2,5 kN

Graf 9. Hodnoty E_{lis} při LS 2,5 kN

Graf 10. Hodnoty PI při LS 2,5 kN

Graf 11. Hodnoty E_1 při LS 5kN

Graf 12. Hodnoty E_2 při lisovací síle 5 kN

Graf 13. Hodnoty E_3 při lisovací síle 5 kN

Graf 14. Hodnoty E_{\max} při LS 5 kN

Graf 15. Hodnoty E_{lis} při LS 5 kN

Graf 16. Hodnoty PI při LS 5 kN

Graf 17. Hodnoty E_1 při lisovací síle 7,5 kN

Graf 18. Hodnoty E_2 při lisovací síle 7,5 kN

Graf 19. Hodnoty E_3 při lisovací síle 7,5 kN

Graf 20. Hodnoty E_{\max} při LS 7,5 kN

Graf 21. Hodnoty E_{lis} při LS 7,5 kN

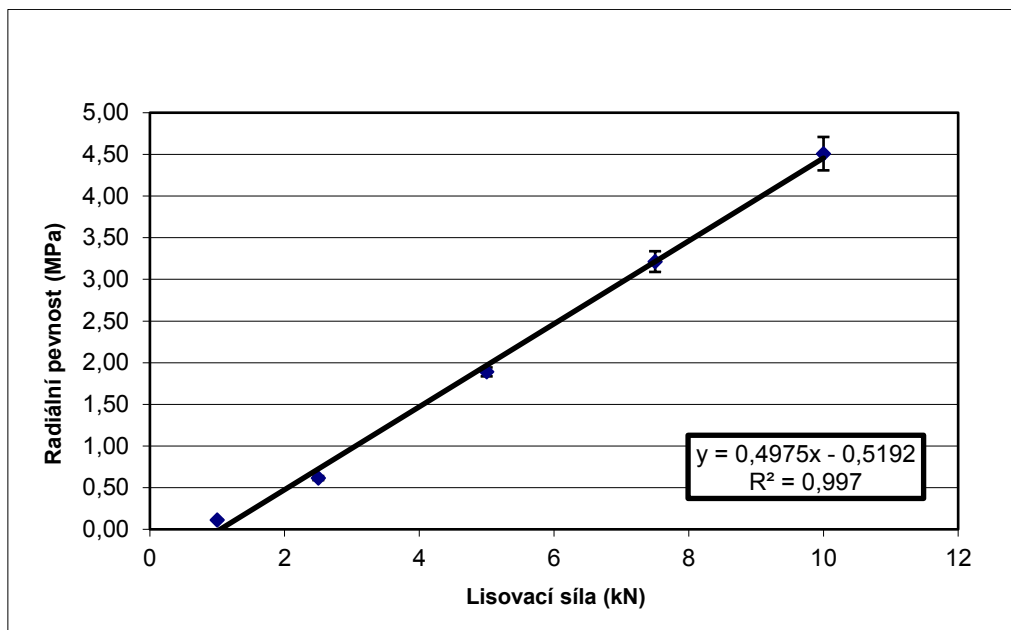
Graf 22. Hodnoty PI při LS 7,5 kN

Graf 23. Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 2,5 kN

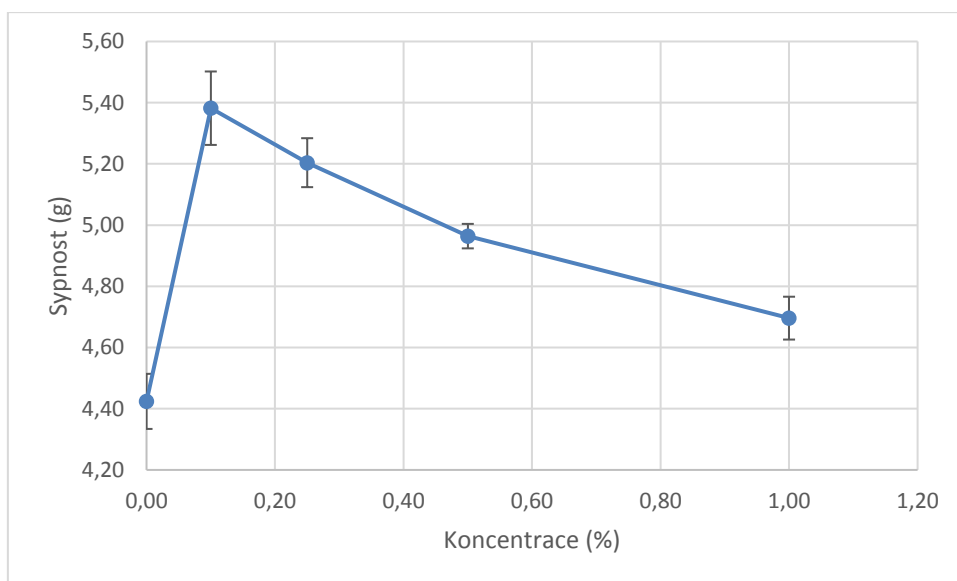
Graf 24. Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 5 kN

Graf 25. Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 7,5 kN

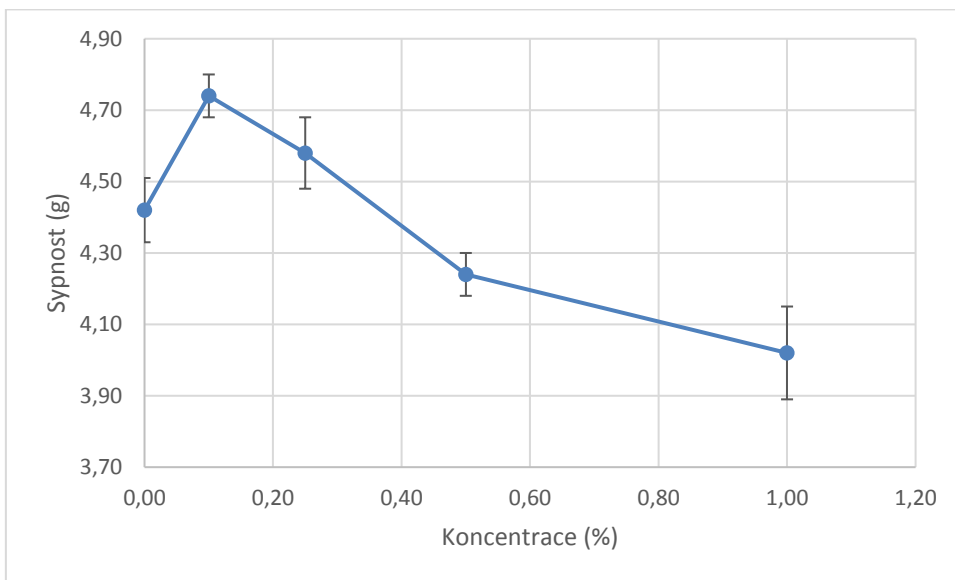
Graf 1. Závislost radiální pevnosti tablet na lisovací síle pro MCC



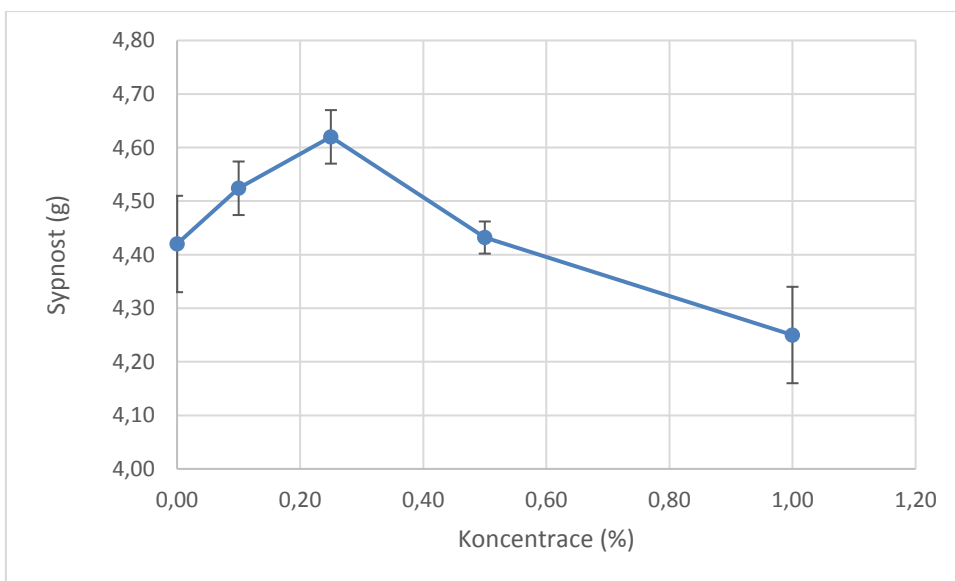
Graf 2. Závislost sypnosti na koncentraci Syloidu



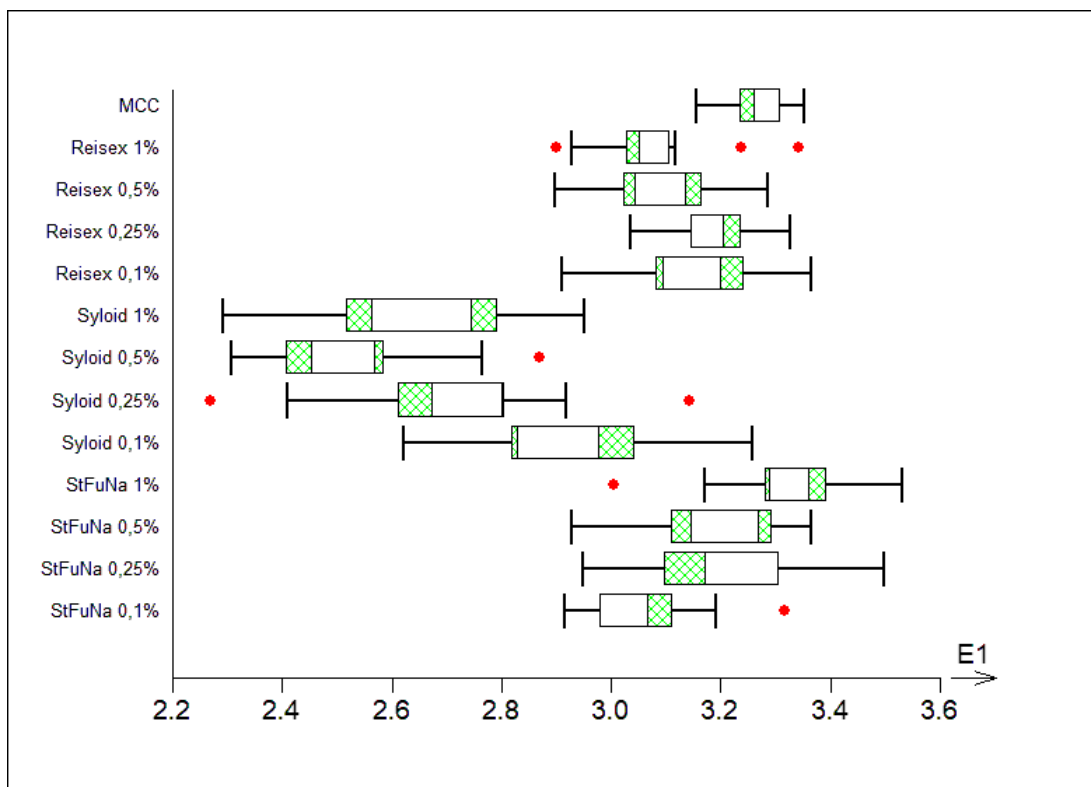
Graf 3. Závislost sypnosti na koncentraci StFuNa



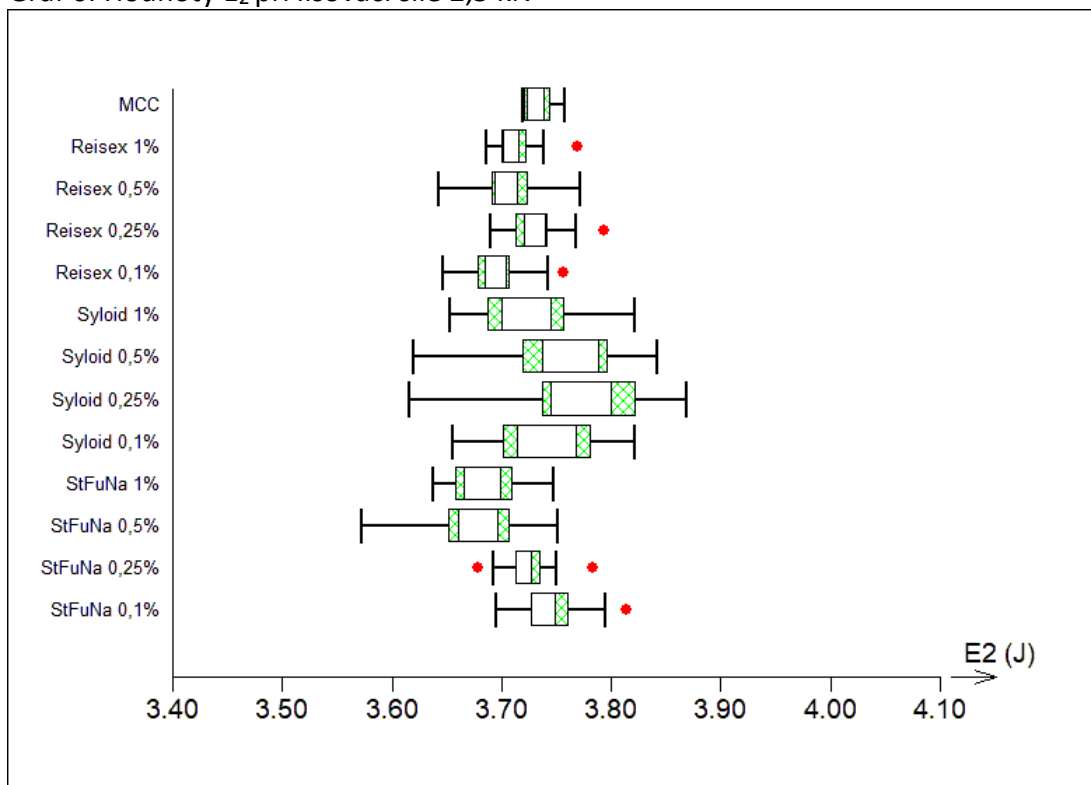
Graf 4. Závislost sypnosti na koncentraci Reisex



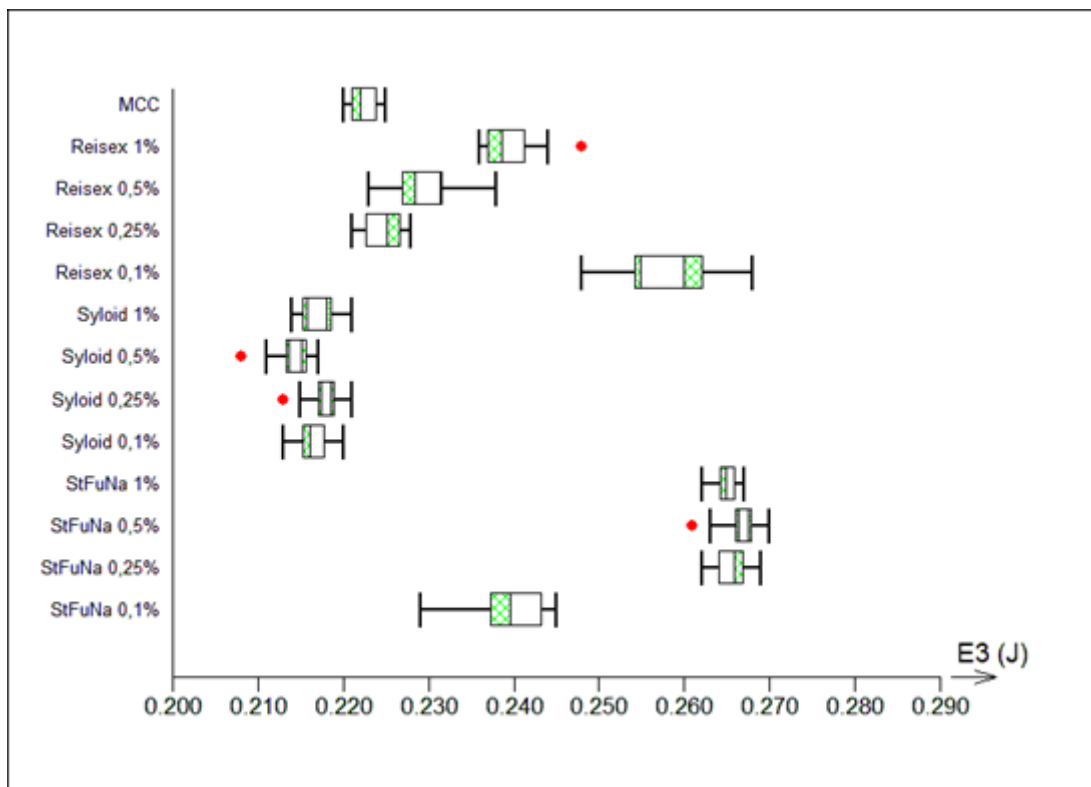
Graf 5. Hodnoty E_1 při lisovací síle 2,5 kN



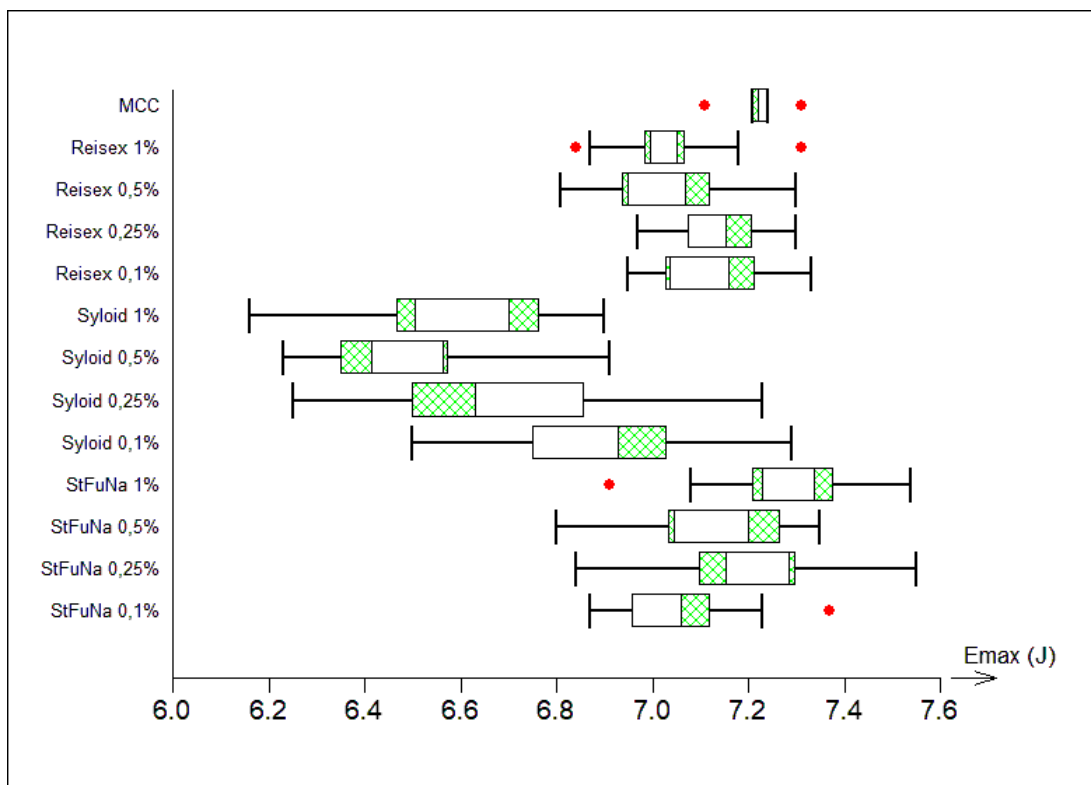
Graf 6. Hodnoty E_2 při lisovací síle 2,5 kN



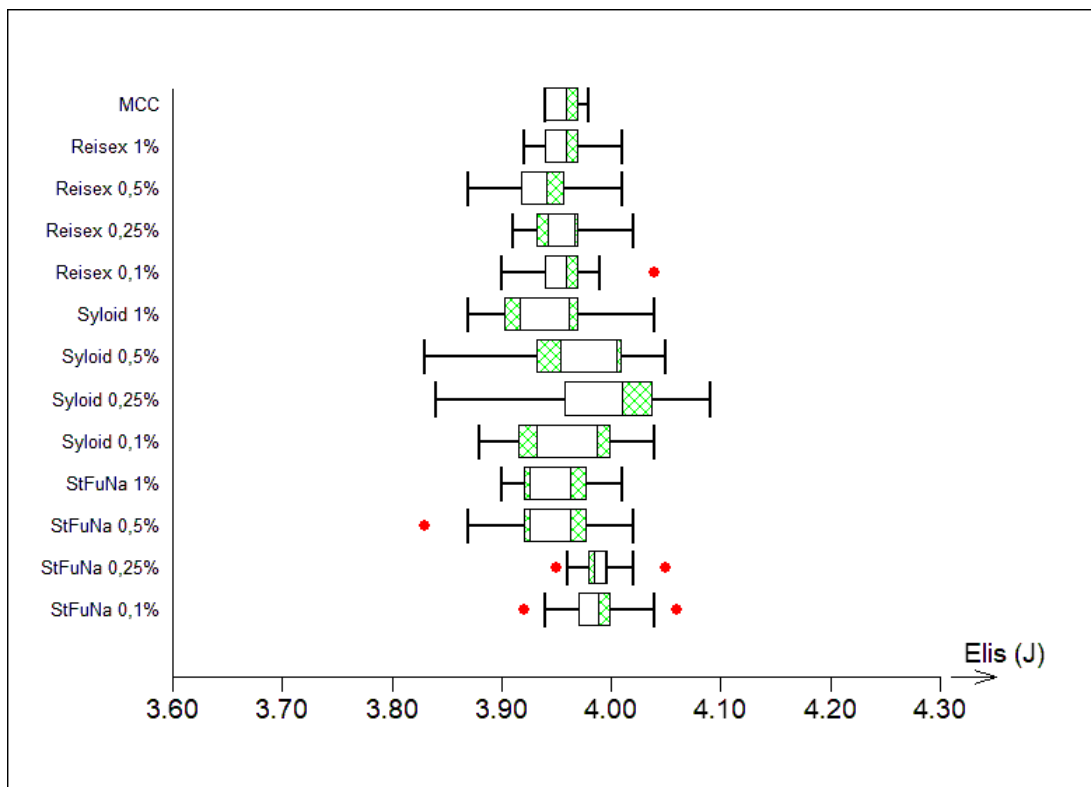
Graf 7. Hodnoty E_3 při lisovací síle 2,5 kN



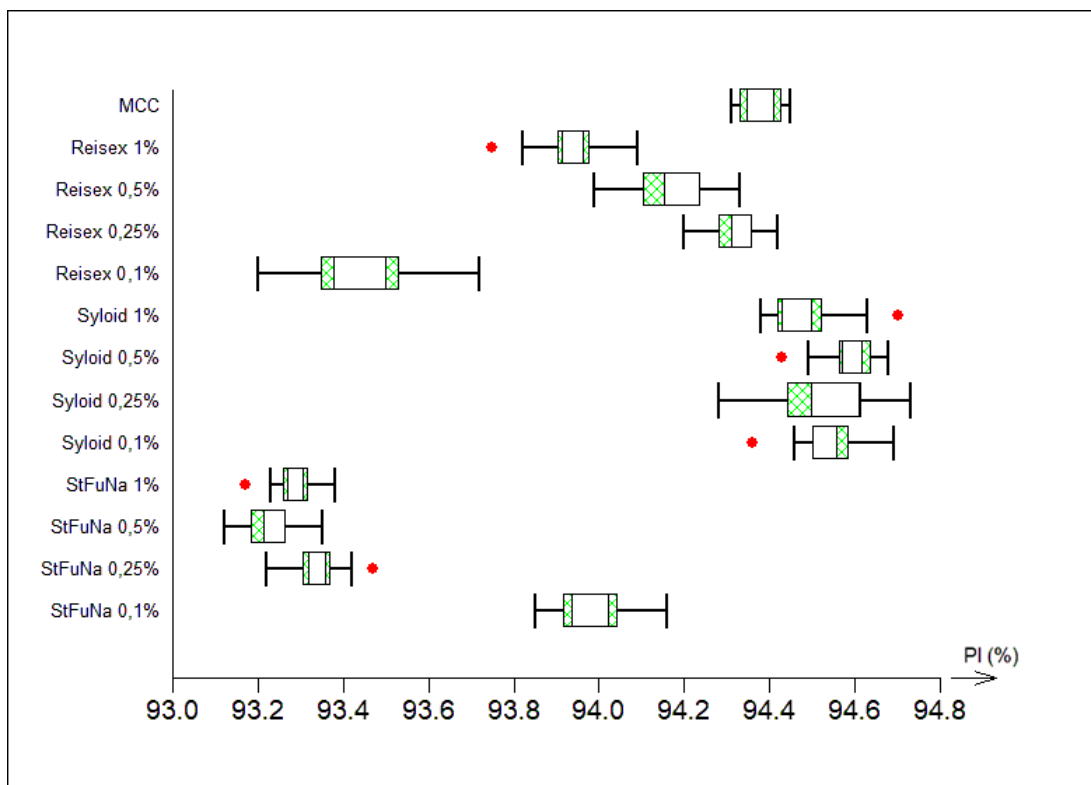
Graf 8. Hodnoty E_{max} při LS 2,5 kN



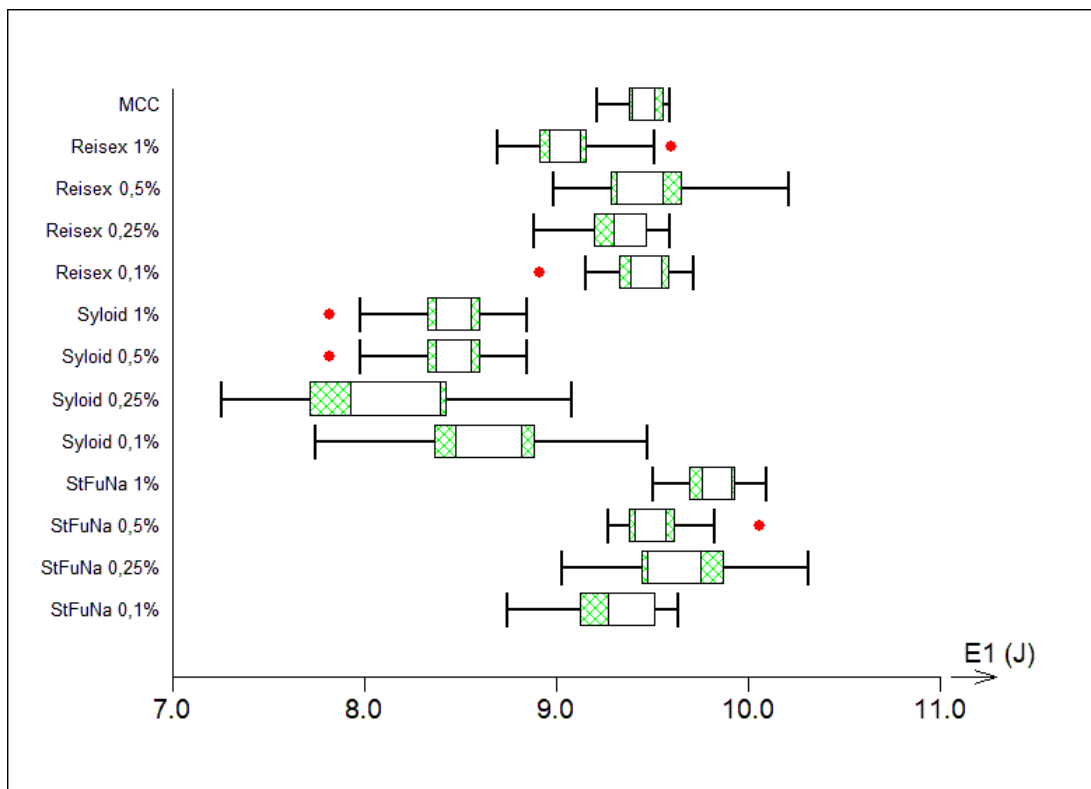
Graf 9. Hodnoty E_{lis} při LS 2,5kN



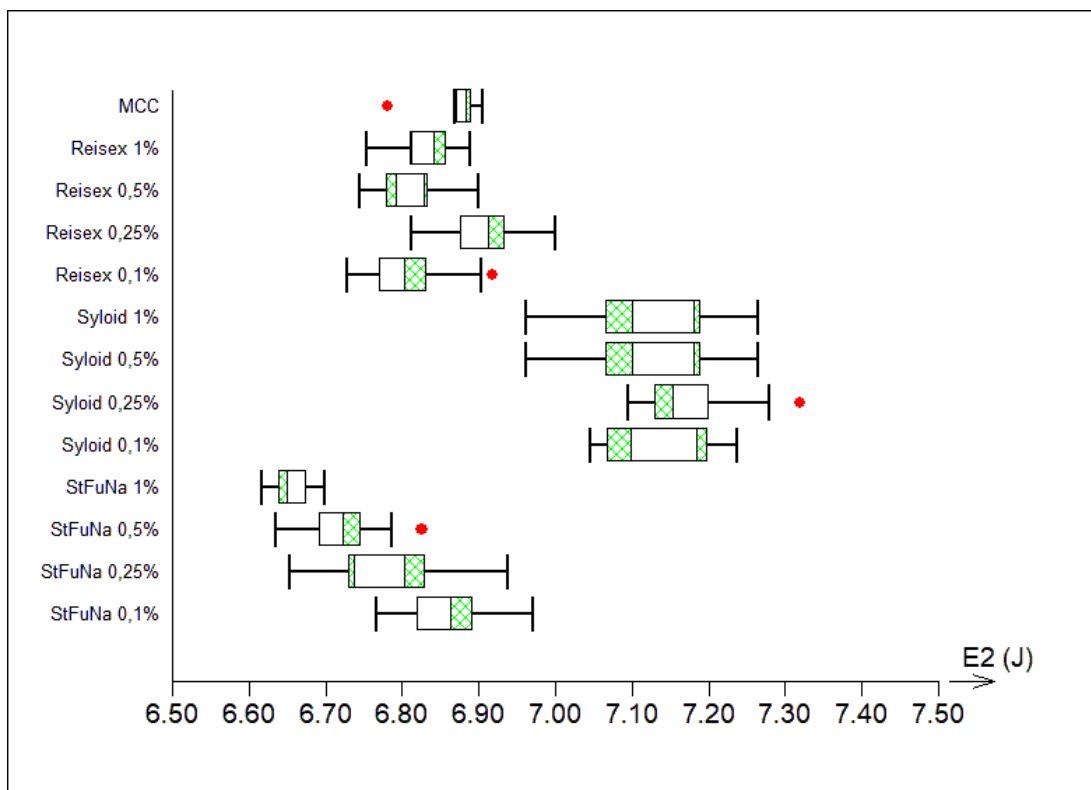
Graf 10. Hodnoty Plasticity tablet při LS 2,5 kN



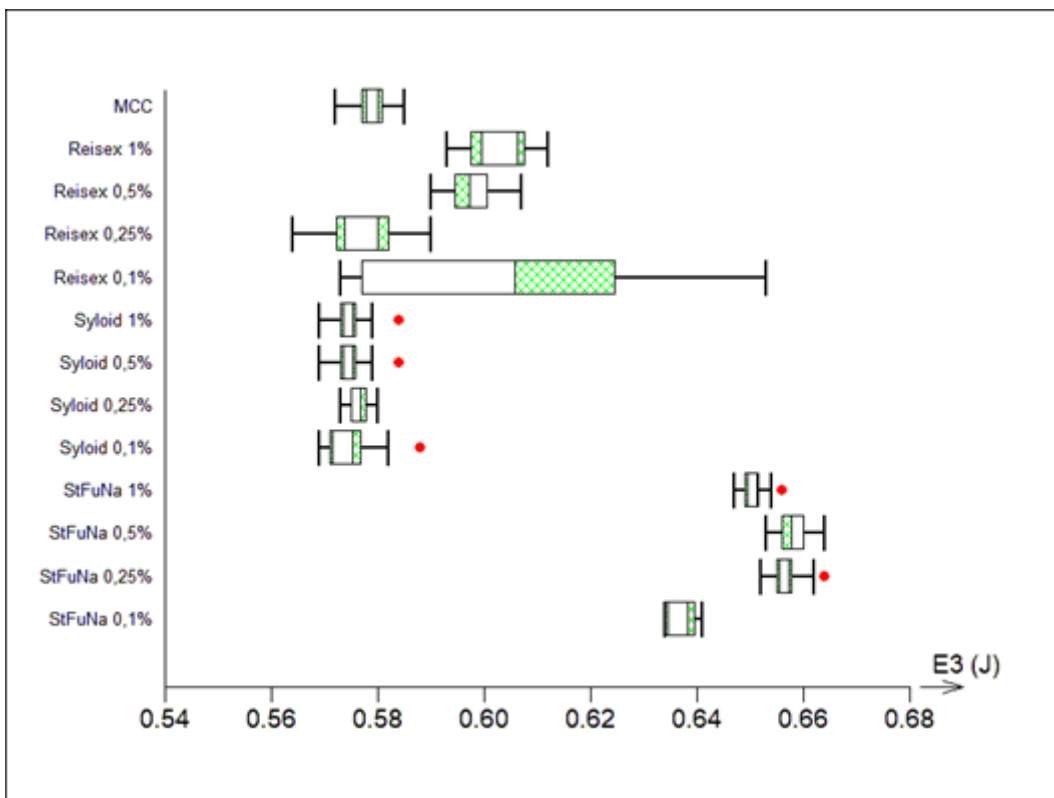
Graf 11. Hodnoty E_1 při LS 5 kN



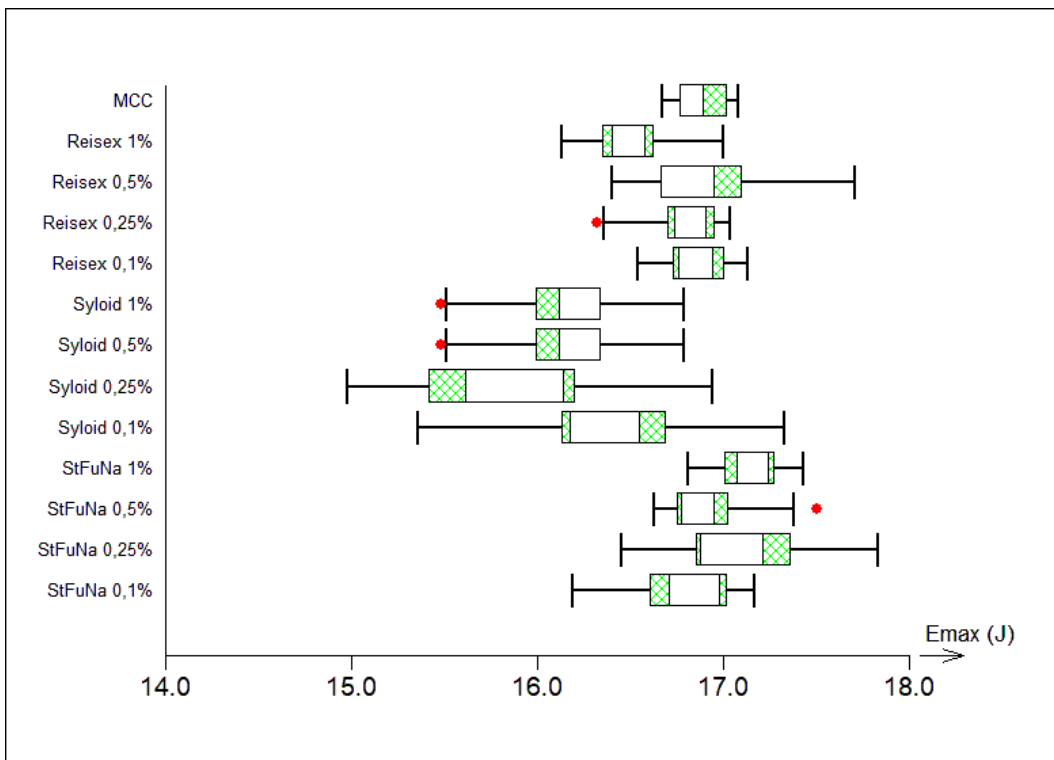
Graf 12. Hodnoty E_2 při LS 5 kN



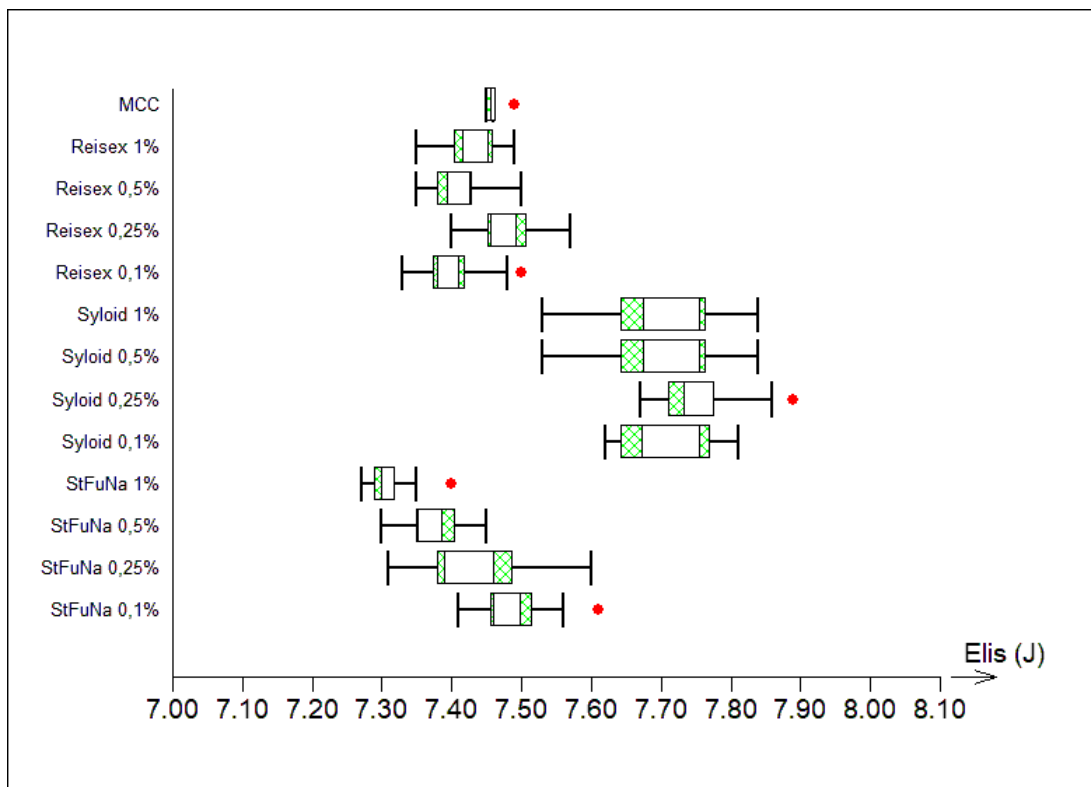
Graf 13. Hodnoty E_3 při LS 5 kN.



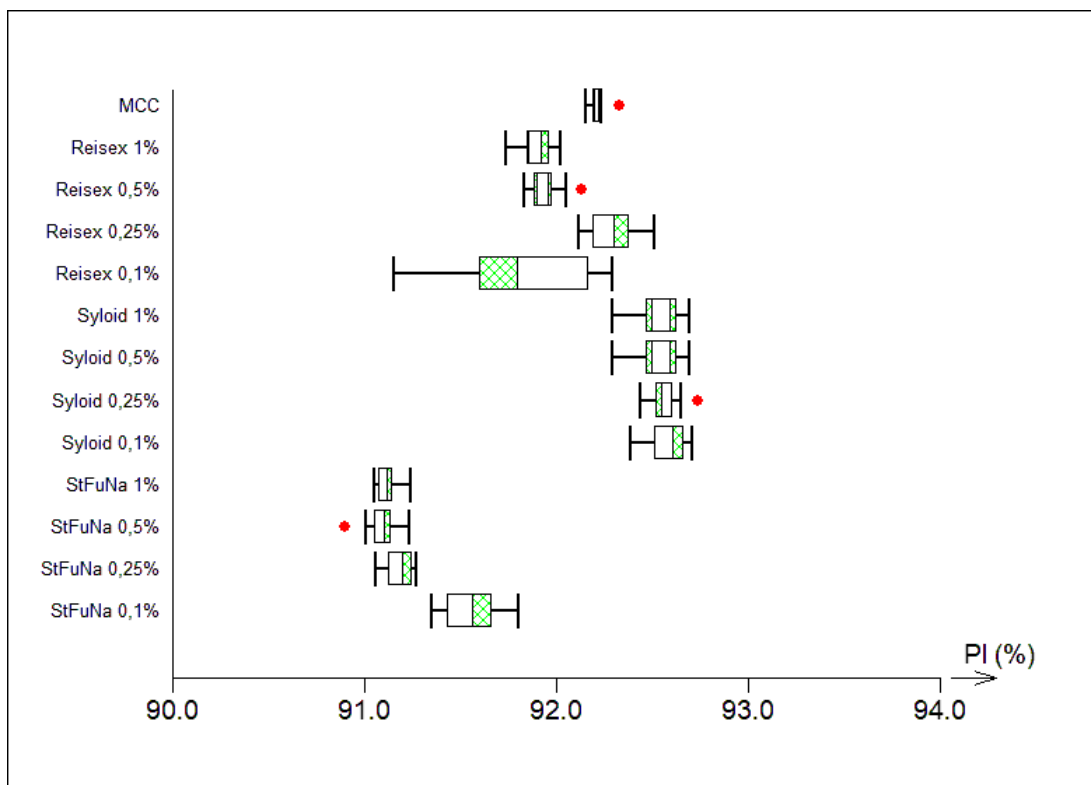
Graf 14. Hodnoty E_{max} při LS 5 kN



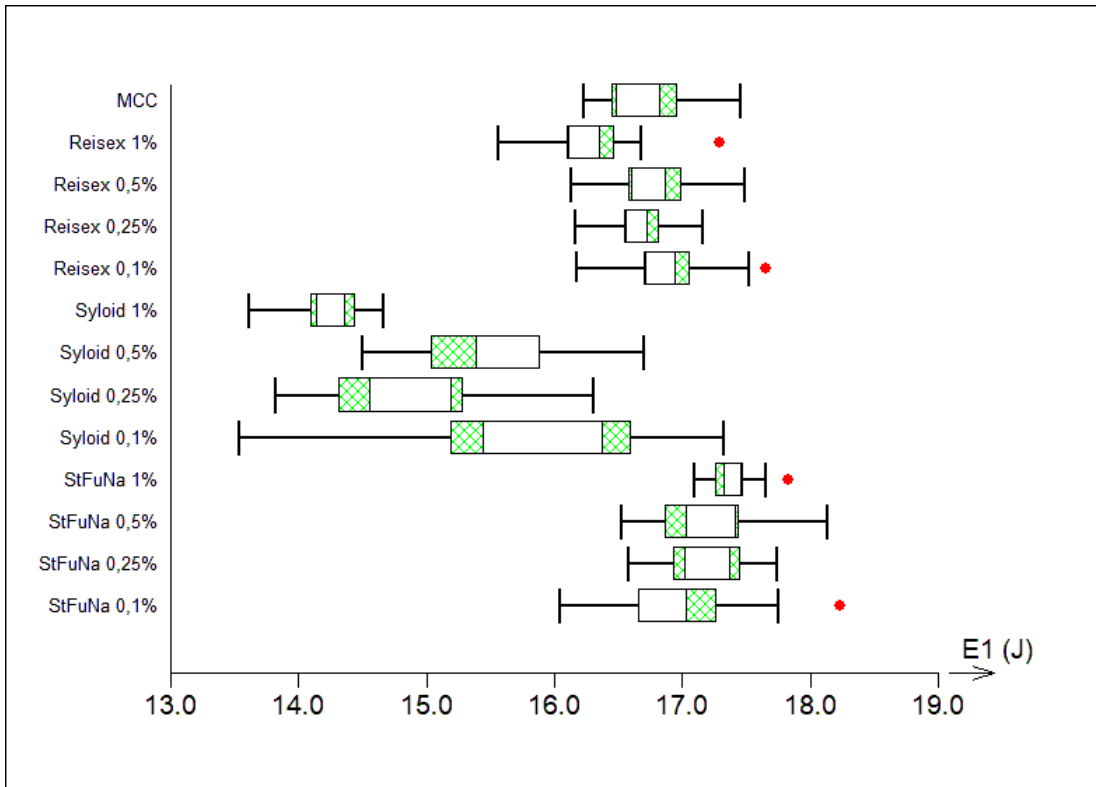
Graf 15. Hodnoty E_{lis} při LS 5 kN



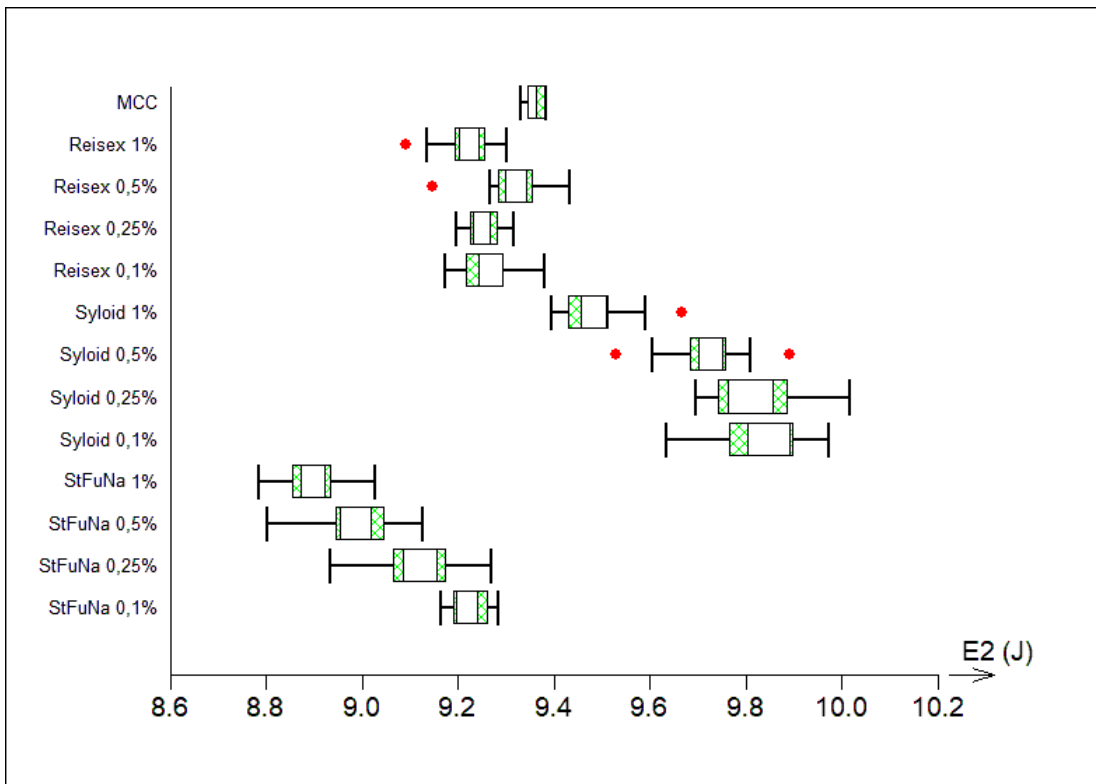
Graf 16. Hodnoty PI při LS 5 kN



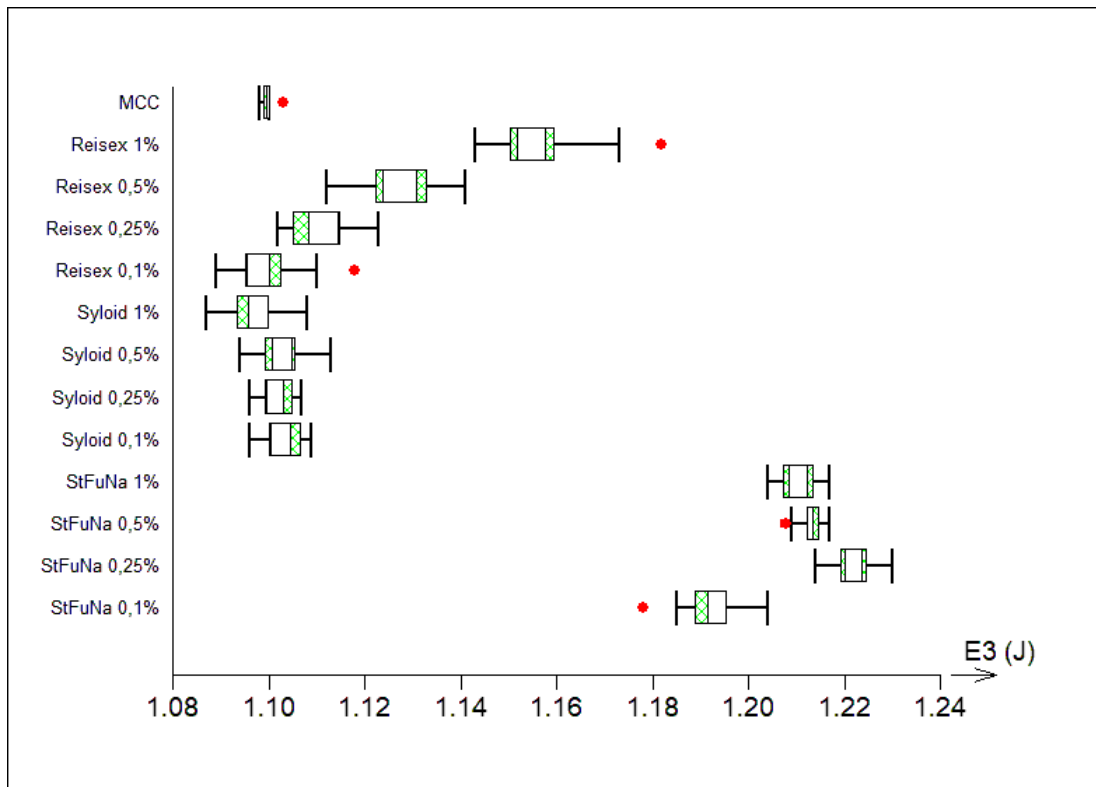
Graf 17. Hodnoty E_1 při LS 7,5 kN



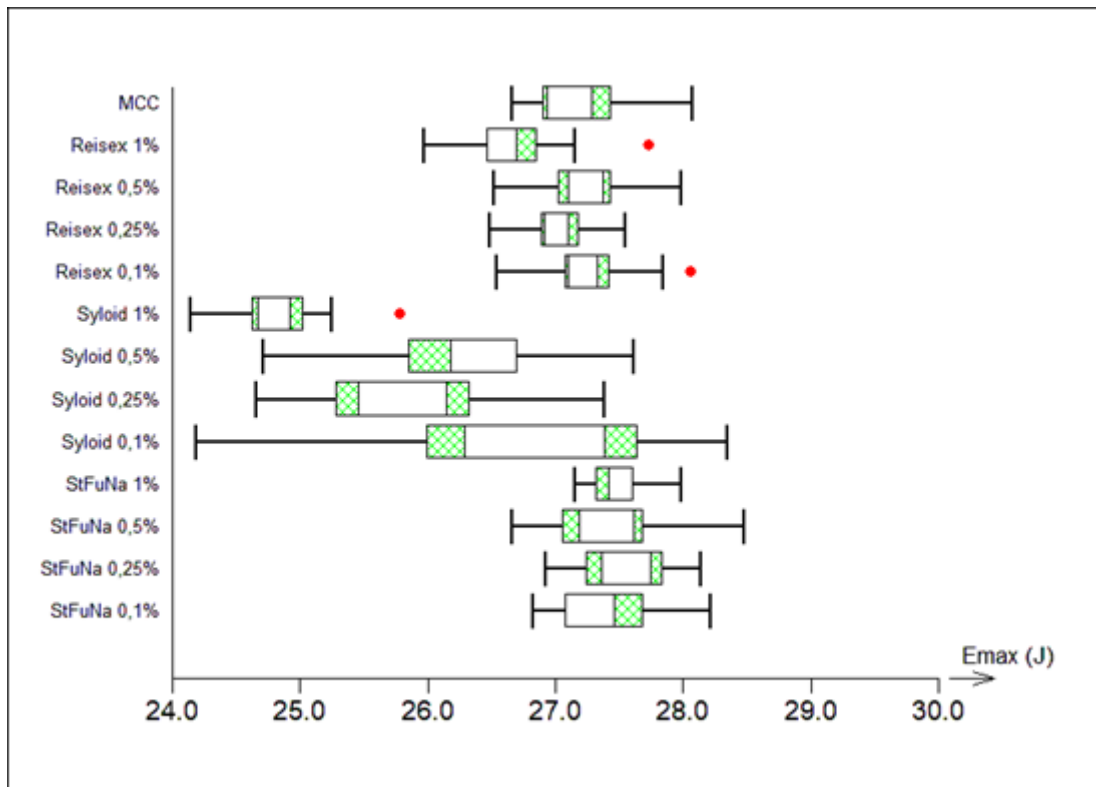
Graf 18. Hodnoty E_2 při LS 7,5 kN



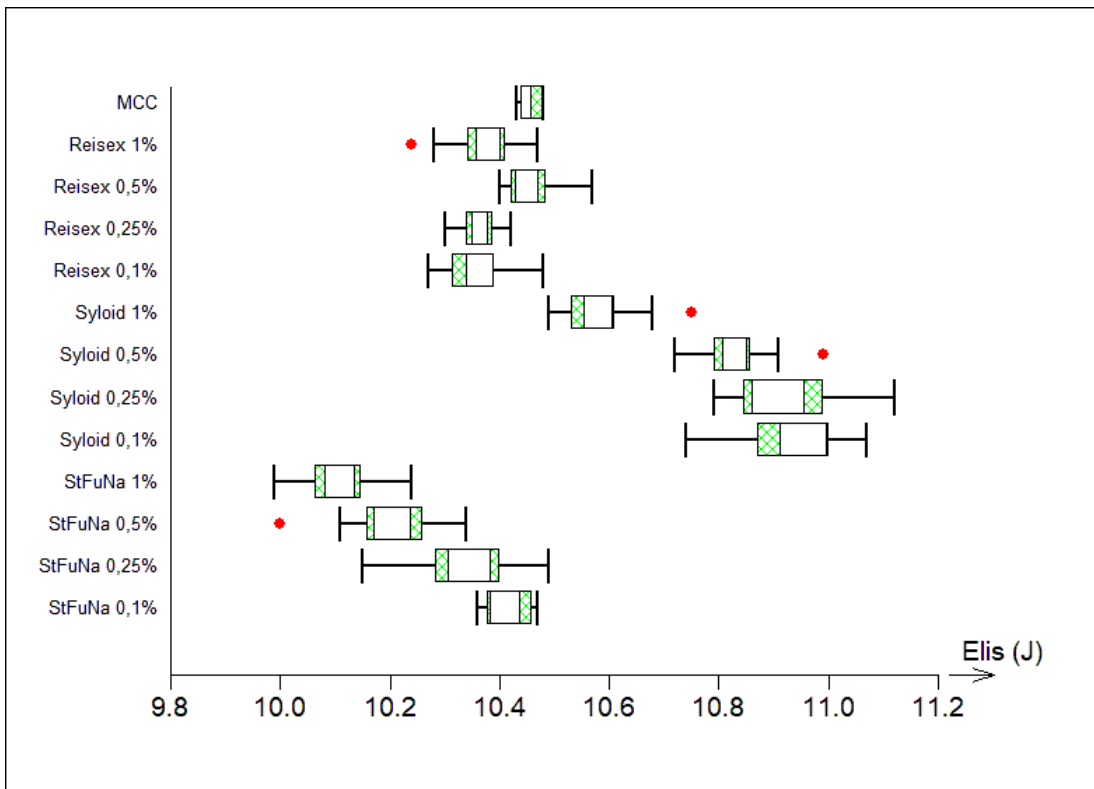
Graf 19. Hodnoty E_3 při LS 7,5 kN



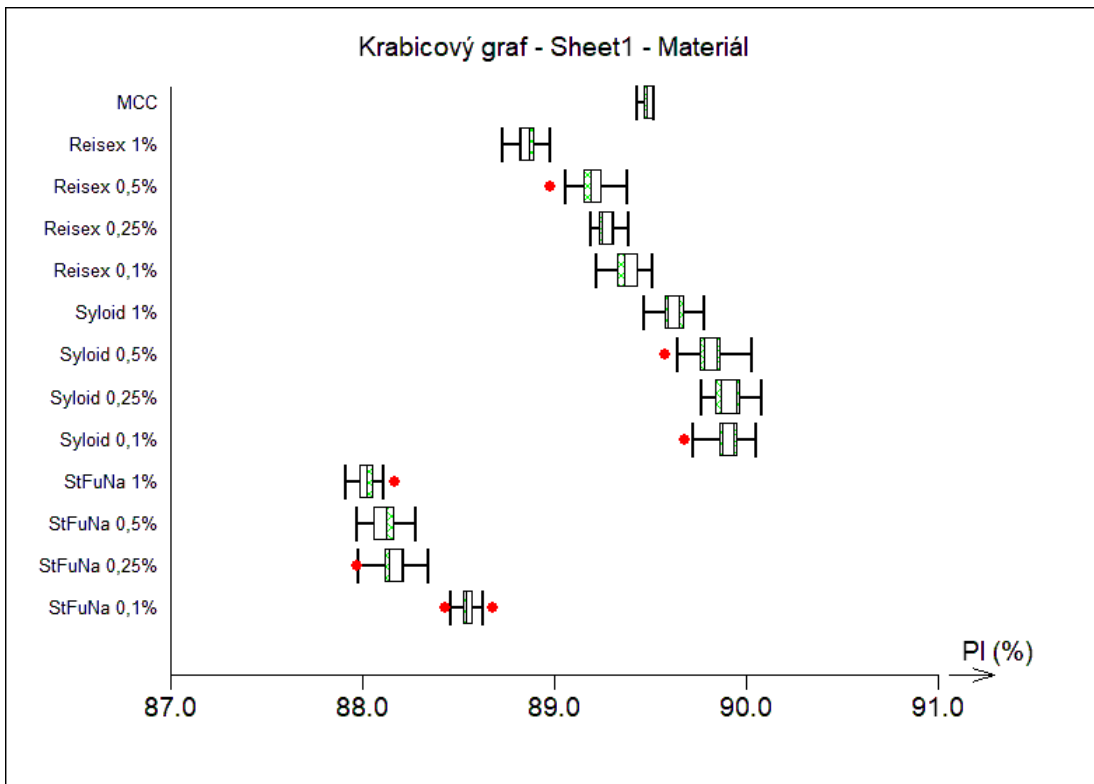
Graf 20. Hodnoty E_{max} při LS 7,5 kN



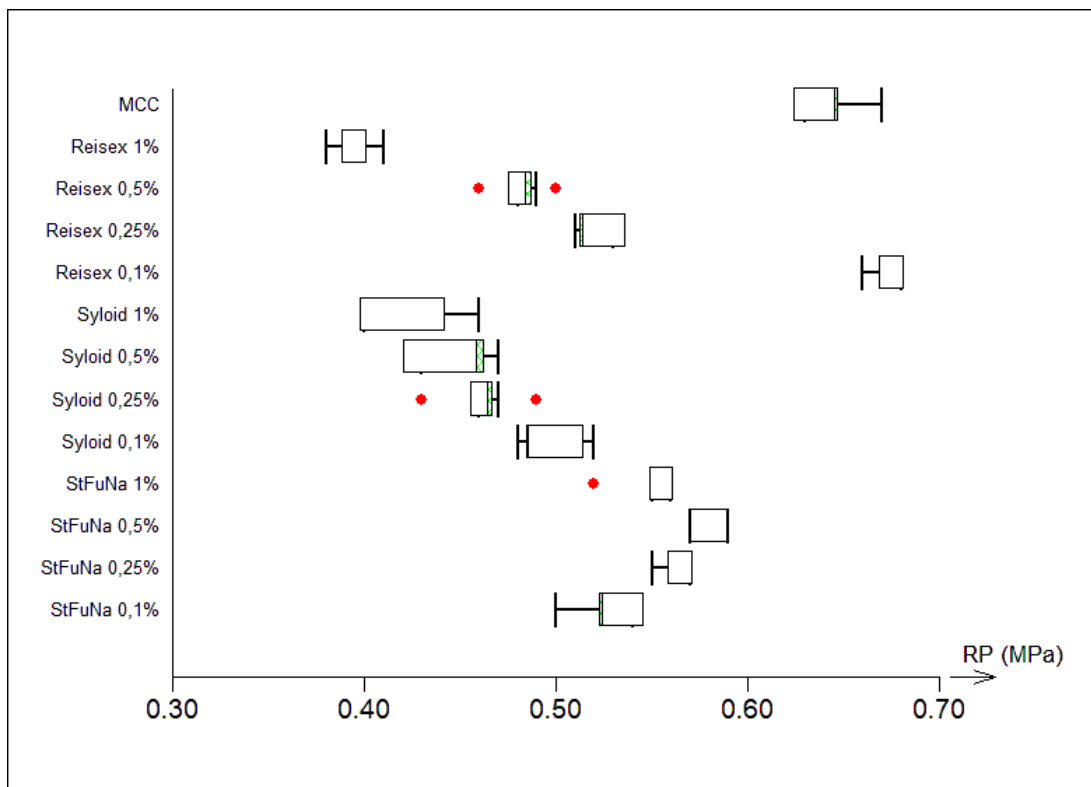
Graf 21. Hodnoty E_{lis} při LS 7,5 kN



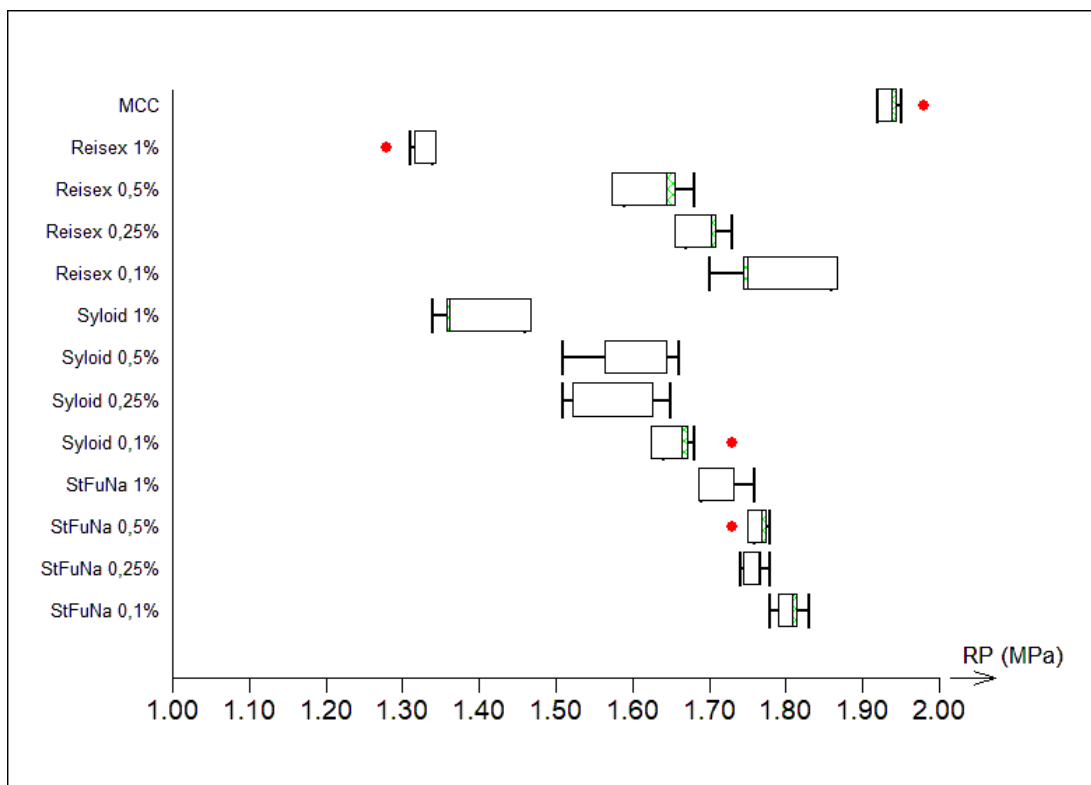
Graf 22. Hodnoty PI při LS 7,5 kN



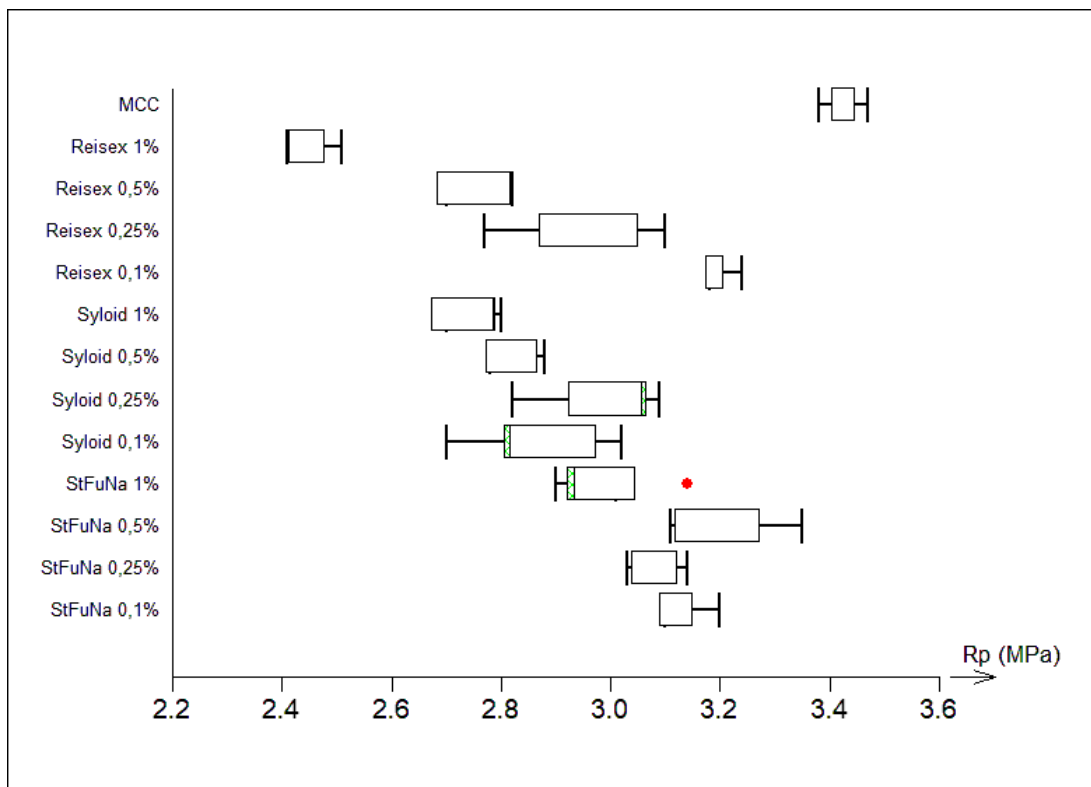
Graf 23. Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 2,5kN



Graf 24. Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 5kN



Graf 25. Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 7,5kN



8 Diskuse

Práce byla zaměřena na srovnání dvou klasických kluzných látek s rýžovým extraktem. Nejdříve byly hodnoceny tokové vlastnosti směsí, poté byly určeny lisovací síly, které budou použity při lisování tablet. Následovalo hodnocení lisovacího procesu záznamem síla-dráha a nakonec se hodnotily vlastnosti připravených tablet.

Z hodnocení sypnosti směsí vyplynulo, že největší vliv na tokové vlastnosti má přídavek Syloidu, a že rýžový extrakt má naopak nejnižší vliv. V případě Syloidu (graf č. 2) byla při použití jakékoliv koncentrace sypnost vyšší než u samotné MCC. Jako optimální byla koncentrace 0,1 %. V praxi je Syloid obvykle používán v koncentraci 0,25 až 1 %, avšak při použití 2 % koncentrace je účinnost Syloidu srovnatelná s účinností stearanu hořečnatého.¹⁷ V případě StFuNa (graf č. 3) byla optimální také koncentrace 0,1 %. Další přidávání této kluzné látky do směsi sypnost zhoršovalo. Nad 0,25 % už byla sypnost směsi horší než pro samotnou MCC. V případě rýžového extraktu (graf č. 4) bylo zjištěno zlepšení tokových vlastností pouze u koncentrace 0,1 a 0,25 %. Druhá zmíněná koncentrace byla také optimální. Směsi s vyšší koncentrací rýžového extraktu měly horší sypnost než samotná MCC. Naměřené hodnoty jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Lisovací síly vhodné pro tuto práci byly určeny pomocí studie stlačitelnosti MCC (tab. 1). Byly použity lisovací síly 1 kN, 2,5 kN, 5 kN, 7,5 kN a 10 kN. Ze závislosti radiální pevnosti tablet na lisovací síle pro samotnou MCC (graf č.1) vyplývá, že nejvhodnější jsou lisovací síly 2,5 kN, 5 kN a 7,5 kN.

Hodnoty parametrů záznamu síla-dráha jsou uvedeny v tabulce č. 3 a 4. Hodnoty energie předlisování E_1 , tedy energie spotřebované na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice při lisovací síle 2,5 kN (graf č. 5) byly v intervalu 2,2 až 3,6 J. Rýžový extrakt a StFuNa vykazovaly podobné hodnoty, na rozdíl od

Syloidu, jehož spotřeba energie byla nižší. Hodnoty naměřené u čisté MCC nejvíce odpovídaly směsi s 1% StFuNa. Použitím lisovacího síly 5 kN (graf č. 11), byla spotřebovaná energie nejmenší u směsi se Syloidem, a nejvíce u StFuNa. Hodnoty parametru E_1 u samotné MCC a směsi s rýžovým extraktem o koncentraci 0,1 až 0,5 % byla velmi obdobná, nebyl zde statisticky významný rozdíl. Směs s 1 % extraktu měla spotřebu energie mírně nižší. V případě Syloidu byly hodnoty E_1 vždy významně nižší než u samotné MCC. U StFuNa docházelo s rostoucí koncentrací k mírnému a nevýznamnému nárůstu hodnot parametru E_1 . Lisovací síla 7,5 kN ukázala stejný trend jako v předchozích případech (graf č. 17), kdy opět nejnižší spotřeba byla u směsi se Syloidem. Hodnoty parametru E_1 zjištěné pro směsi s rýžovým extraktem byly na stejné úrovni jako pro samotnou MCC. V případě StFuNa byly hodnoty E_1 ve srovnání s MCC jen mírně výšeny. Se zvyšující se lisovací silou, bylo spotřebováno i větší množství energie.

Plastická energie E_2 , tedy energie akumulovaná v tabletě, při lisovací síle 2,5 kN byla poměrně vyrovnaná napříč všemi kluznými látkami i koncentracemi (graf č. 6). Mírně vyšších hodnot bylo dosaženo u směsi s obsahem Syloidu. Rýžový extrakt měl mezi jednotlivými koncentracemi nejmenší rozdíly. U StFuNa bylo sledováno snižování E_2 s rostoucí koncentrací KL. Snižování však vždy bylo statisticky nevýznamné. Při použití vyšších lisovacích sil už ale byly rozdíly mezi jednotlivými kluznými látkami více zřetelné. Nejméně tento parametr ovlivňoval přídavek rýžového extraktu. Hodnoty všech směsí při použití lisovací síly 5 kN zůstával přibližně na stejné úrovni jako pro samotnou MCC (graf č. 12). Při lisovací síle 7,5 kN došlo k mírnému poklesu hodnot E_2 (graf č. 18). Naproti tomu přídavek Syloidu hodnoty parametru E_2 významně zvyšoval a přídavek StFuNa naopak významně snižovat. S rostoucí koncentrací Syloidu i StFuNa byla pozorována klesající tendence hodnot parametru E_2 . V případě Syloidu však byly hodnoty E_2 vždy vyšší než pro samotnou MCC. Docházelo tedy ke snížené tvorbě vazeb. To se projevilo i při hodnocení pevnosti tablet. Zdá se, že Syloid se zabudovává do struktury výsledné tablety a podílí se na

tvorbě vazebných interakcí více než ostatní kluzné látky. Rýžový extrakt má nejnižší vliv na parametr E_2 a tedy i na tvorbu vazeb. Nicméně jak bude diskutováno dále, má velký vliv na elasticitu výlisku. StFuNa naopak výrazně snižoval hodnoty E_2 . Docházelo tedy k nižší utilizaci energie na tvorbu vazebných interakcí.

Parametr E_3 by měl charakterizovat okamžitou elastickou odezvu materiálu při jeho odlehčování během lisovacího procesu. Při použití lisovací síly 2,5 kN (graf č. 7) byly zjištěny nejnižší hodnoty parametru E_3 u směsí se Syloidem. Vyšší byly u samotné MCC, u směsí s rýžovým extraktem, a nakonec nejvyšší u směsí se StFuNa. Zajímavé je pozorování u směsí obsahujících 0,1 % rýžového extraktu a StFuNa. V případě rýžového extraktu byla hodnota mnohem vyšší než u ostatních směsí. Naopak u StFuNa byla mezi hodnotou pro samotnou MCC a ostatními koncentracemi. Podobný jev byl sledován i u vyšších lisovacích sil. Toto chování nedokážu nijak vysvětlit. Při použití vyšších lisovacích sil zůstávaly hodnoty parametru E_3 směsí se Syloidem na podobné úrovni jako u samotné MCC (grafy č. 13 a 19). U StFuNa docházelo ke statisticky významnému zvýšení hodnot v porovnání se samotnou MCC. Při použití rýžového extraktu se při lisování tablet silou 7,5 kN objevila zajímavá závislost, která korelovala i s radiální pevností tablet. Nejvyšší elasticita (hodnoty parametru E_3) a nejnižší pevnost tablet byla sledována u směsi s 1 % extraktu. Naopak elasticita i pevnost tablet byla při použití 0,1 % rýžového extraktu na stejné úrovni jako u samotné MCC.

Parametr E_{max} popisuje celkové množství energie spotřebované při lisování (grafy č. 8, 14 a 20). Hodnoty toho parametru stoupaly s rostoucí lisovací silou. Celkové množství spotřebované energie bylo při použití všech lisovacích sil u směsí s rýžovým extraktem i StFuNa na podobné úrovni jako pro samotnou MCC. Naopak hodnoty E_{max} byly při použití Syloidu nižší než u samotné MCC. U dvou vyšších koncentrací byl tento pokles významný.

Při hodnocení parametrů E_{lis} (graf č. 9, 15, 21) a PI (graf č. 10, 16, 22) byly zjištěny podobné závěry. Rýžový extrakt nemá na hodnoty těchto parametrů při všech lisovacích silách statisticky významný vliv. Naproti tomu při lisování všemi lisovacími silami byly hodnoty těchto parametrů u Syloidu vyšší než u samotné MCC. S rostoucí koncentrací se hodnoty snižovaly a blížily k hodnotám pro samotnou MCC. U StFuNa byly u všech lisovacích sil i koncentrací hodnoty parametrů E_{lis} a PL nižší než pro samotnou MCC. Navíc tyto hodnoty s rostoucí koncentrací StFuNa dále statisticky významně klesaly.

Prvním hodnocením vlastností tablet byla jejich radiální pevnost (tab. 5). Obecně platí, že s rostoucí lisovací silou roste i radiální pevnost tablet. Srovnáním jednotlivých lisovacích tlaků vyplývá zvyšující se pevnost tablet přímo úměrná větší lisovací síle. Obecně se dá říct, že u všech kluzných látek s rostoucí koncentrací dochází k poklesu radiální pevnosti tablet bez ohledu na použitou lisovací sílu. Z hodnocení radiální pevnosti tablet vzniklých při lisovacím tlaku 2,5 kN (graf č. 23) vyplývá, že samotná MCC je nejpevnější, s přidáním kluzných látek se pevnost snižuje. Největší rozdíly jsou při rozdílných koncentracích rýžového extraktu, kdy směs obsahující 0,1 % látky Reisextrakt dosahuje mírně (statisticky nevýznamně) vyšších hodnot radiální pevnosti než samotná MCC. Se zvyšující se koncentrací se pevnost snižuje, 1% směs rýžového extraktu má nejmenší pevnost ze všech použitých kluzných látek. U Syloidu rovněž docházelo ke snižování radiální pevnosti. V případě StFuNa byla pozorována mírná tendence v růstu radiální pevnosti při použití koncentrace 0,1 až 0,5 %. Celkově však byly rozdíly mezi všemi koncentracemi této kluzné látky na hraně statistické významnosti ($p = 0,0531$). Při použití lisovací síly 5 kN (graf č. 24), směs s rýžovým extraktem o koncentraci 1% velmi výrazně snižuje pevnost tablet. Při koncentracích v rozmezí 0,1 až 0,5 % jsou rozdíly podstatně menší. Hodnoty naměřené u Reisex 0,5% odpovídají pevnosti tablet se Syloidem o koncentraci 0,25 a 0,5. U syloidu i StFuNa byl opět pozorován pokles radiální pevnosti. Ten byl ale nižší než v případě rýžového extraktu. Lisování tablet s rýžovým extraktem silou 7,5 kN ukázalo stejné tendence

jako u nižších lisovacích tlaků (graf č. 25). Tzn. nejvyšší koncentrace rýžového extraktu vedla k nejméně pevným tabletám s velkým rozdílem oproti zbývajícím výliskům. Rozdíly mezi jednotlivými koncentracemi Syloidu a StFuNa byly méně výrazné, nicméně celkový pokles byl vzhledem k samotné MCC statisticky významný ($p < 0,05$). Stejně jako u předchozích dvou lisovacích tlaků se ukázalo, že nejmenší vliv na pevnost tablet i ve vyšších koncentracích má StFuNa.

Dále byl hodnocen oděr tablet. S rostoucí lisovací silou byl u samotné MCC i jednotlivých směsí vždy pozorován pokles oděru tablet. Stejně tak byl s rostoucí koncentrací všech kluzných látek obvykle pozorován i nárůst oděru (viz tab. 6). Podle očekávání bylo největší zvýšení oděru pozorováno u tablet obsahujících StFuNa. Ten je v porovnání s ostatními kluznými látkami více hydrofobní a brání tvorbě mezi částicových vazebných interakcí. Rýžový extrakt a Syloid měly na oděr tablet méně negativní vliv. U některých kombinací koncentrace rýžového extraktu a lisovací síly byl oděr dokonce podobný nebo dokonce i mírně nižší než u tablet lisovaných ze samotné MCC. Jako příklad můžeme uvést 0,1 % rýžového extraktu při 5 a 7,5 kN nebo 0,25 % této kluzné látky při 5 kN. Přidávání Syloidu do tabletovací směsi mělo na oděr tablet nejnižší vliv. Např. tablety lisované ze směsí obsahujících 0,25 až 1 % lisované při lisovacích silách 5 a 7,5 kN měly hodnoty oděru podobné nebo nižší než pro samotnou MCC.

Poslední hodnocenou vlastností tablet byla doba rozpadu. S rostoucí lisovací silou se podle očekávání téměř ve všech případech zvyšovala i doba rozpadu (tab. 7) Odpovídá to teorii, že čím vyšší je lisovací tlak, tím pevnější a méně pórovité jsou výlisky. Opět se zde projevila vyšší hydrofobicita StFuNa v porovnání s ostatními kluznými látkami. Tablety s touto kluznou látkou měly v porovnání s tabletami ze samotného plniva i více než třikrát delší dobu rozpadu (směs s 1 % StFuNa při 7,5 kN; 581 resp. 174 s). Při použití rýžového extraktu a Syloidu také docházelo k nárůstu doby rozpadu. Ten ale nebyl tak výrazný jako v případě StFuNa. Doba rozpadu se

prodlužovala obvykle 1,5 až 2x v porovnání se samotnou MCC. Výrazně nižší pak bylo pro Syloid než pro rýžový extrakt.

9 Závěry

Z výsledků práce vyplynuly tyto závěry:

- Ze všech zkoušených kluzných látek zlepšoval tokové vlastnosti směsí rýžový extrakt nejméně. Bylo ho navíc potřeba použít vyšší množství. Sypnost se nejvíce zlepšila při použití Syloidu.
- Při použití rýžového extraktu v koncentraci 0,25 % a více docházelo k rapidnímu poklesu radiální pevnosti tablet. Při použití 1 % rýžového extraktu byla pevnost tablet nejnižší bez ohledu na použitou lisovací sílu.
- Při lisování při 5 a 7,5 kN byla energie předlisování (E_1) u rýžového extraktu podobná samotné MCC. Při použití LS 2,5 kN byly hodnoty parametru E_1 nižší než u MCC. Hodnoty pro směsi se Syloidem ale vždy byly ještě nižší.
- Rýžový extrakt má z použitých látek nejnižší vliv na plastickou energii (E_2), tedy i na tvorbu vazeb.
- Rostoucí koncentrace rýžového extraktu významně zvyšuje elastickou energii tablet (E_3). Nárůst je mnohem výraznější než u ostatních kluzných látek.
- Hodnoty celkového množství energie spotřebované při lisování (E_{max}) při použití rýžového extraktu stoupaly s lisovací silou a nezávisle na koncentraci KL byly na podobné úrovni jako samotná MCC. Naproti tomu přídavek Syloidu hodnoty tohoto parametru snižoval.
- Použití rýžového extraktu má nejmenší vliv na hodnoty energie lisování (E_{lis}) a plasticity (PL). Syloid je významně zvyšoval a StFuNa naopak snižoval.
- S rostoucí koncentrací rýžového extraktu významně klesala pevnost tablet. Pokles byl mnohem prudší než u ostatních KL.
- Oděr tablet nejvíce ovlivňoval StFuNa. Při použití nízké koncentrace rýžového extraktu (do 0,25 %) a vyššího lisovacího tlaku (5 a 7,5 kN) byl oděr tablet na stejné úrovni jako pro samotnou MCC. Při lisování rýžového extraktu v koncentraci 0,1 % při LS 5 a 7,5 kN, případně o koncentraci 0,25 % při 5 kN vykazuje oděr tablet podobný, nebo dokonce mírně nižší v porovnání

s tabletami lisovanými ze samotné MCC. Při použití Syloidu byl vliv na oděr tablet nejmenší.

- Doba rozpadu tablet s rýžovým extraktem byla delší než u samotné MCC. Přesto byla rychlejší než u tablet obsahujících StFuNa. Tablety obsahující Syloid se rozpadaly ještě rychleji než tablety s rýžovým extraktem.

Celkově se dá říct, že rýžový extrakt je možné využít jako kluznou látku pro použité modelové plnivo. Nicméně je nutné ho používat v nízké koncentraci (do 0,25 %). Při použití vyšších koncentrací už nedochází ke zlepšení tokových vlastností, prudce narůstá elasticita materiálu a následně nežádoucím způsobem narůstá i oděr tablet a klesá jejich pevnost. Na druhou stranu měl rýžový extrakt minimální, nebo v porovnání s ostatními látkami zanedbatelný vliv na některé sledované parametry. Ani v nejvyšší použité koncentraci například vůbec neovlivňoval hodnoty některých parametrů záznamu síla-dráha. Velkou výhodou této látky pro případné budoucí využití může být jeho rostlinný původ. Na druhou stranu je ale rýžový extrakt dražší než klasické kluzné látky.

10 Použitá literatura

1. Český lékopis 2017, první ed.; Grada Publishing, a.s.: Praha, CZ, 2017
2. Rabišková M.; Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia* **2007**; 17: 188-192.
3. Rabišková M.; Vetchý D.; Orálně dispergovatelné tablety. *Praktické lékárenství* **2007**; 4: 180-183
4. Mužíková J.; Tablety; Přednášky a studijní materiály z farmaceutické technologie pro studenty 4. ročníku; Univerzita Karlova, Farmaceutické fakulta Hradec Králové, **2017**
5. Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Cook, W. G.; Fenton, M. E., *Handbook of Pharmaceutical Excipients. 7th ed.*; Pharmaceutical Press: London, UK, 2012.
6. Komárek, P., Rabišková, M.: *Technologie léků: Galenika*. Praha: Galén, 2007. ISBN: 80-726-2423-7. s. 135-137
7. Nguyen, T. H.; Morton, D.; Hapgood, K. P.; Application of the unified compaction curve to link wet granulation and tablet compaction behaviour, *Powder Technology* **2013**; 240: 103-115
8. 8 Microcrystalline cellulose chemical structure image.
<https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/435236?lang=en®ion=CZ> (21. 3. 2019)
9. ÇELİK, M. *Pharmaceutical powder compaction technology. 2nd ed.* Vol. 197, Bolhuis, G.K., Waard de H., London, Informa Healthcare, 2011. 8, Compaction properties of directly compressible materials, p. 143-204. ISBN 978-1-4200-8917-2
10. FMC Biopolymer – Brochure – Avicel PH binders.
https://www.stobec.com/DATA/PRODUIT/1556~v~data_8522.pdf
(21.3.2019)
11. Nyström C., Alderborn G.; *Pharmaceutical powder compaction technology*; Eds Marcel Dekker: New York, NY, USA, 1995.

12. Paul, S.; Sun, C. C., Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2018**, *117*, 118-127
13. Yamamura, Takahiro & Ohta, Tomoaki & Taira, Toshinari & Ogawa, Yutaka & Sakai, Yasuyuki & Moribe, Kunikazu & Yamamoto, Keiji; Effects of automated external lubrication on tablet properties and the stability of eprazinone hydrochloride; *International journal of pharmaceutics* **2008**; *370*: 1-7.
14. Dawes, J.; Allenspach, C.; Gamble, J. F.; Greenwood, R.; Robbins, P.; Tobyn, M., Application of external lubrication during the roller compaction of adhesive pharmaceutical formulations. *Pharmaceutical Development and Technology* **2013**, *18* (1), 246-256
15. Patel, S.; Kaushal, A. M.; Bansal, A. K., Lubrication potential of magnesium stearate studied on instrumented rotary tablet press. *Aaps PharmSciTech* **2007**, *8* (4).
16. Li, J.; Wu, Y. M.; Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms; *Lubricants*; **2014**; *2*: 21-43.
17. W. R. Grace & Co.-Conn – Brochure – Syloid 244 FP for food and pharmaceutical applications.
<https://www.stobec.com/DATA/PRODUIT/2345~v~technical-data-sheet.pdf>
(21.3.2019)
18. Ondrejček, P.; Řehula, M.; Svačinová, P.; Stoniš, J.; Rabišková, M., Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chemické listy* **2014**; *108*: 687-693.
19. W. R. Grace & Co.-Conn – Brochure – Syloid 244 FP Silica
https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M298_Syloid244FPSilica_TechInfo.pdf (24. 3. 2019)
20. W. R. Grace & Co.-Conn – Brochure – Materials Technologies – Syloid FP Silica Pharmaceutical Excipient
https://www.pharmaexcipients.com/wp-content/uploads/attachments/M43-22-Step+Glidant+Mixing+App+Note_Final.pdf?t=1431027268 (24.3.2019)

21. JRS Pharma GmbH & Co KG – Brochure – Pruv (Sodium stearyl Fumarate)
<https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/pruv-gb-1809.pdf> (24. 3. 2019)
22. W. Hölzer A.; Sjögren J; Evaluation of sodium stearyl fumarate as a tablet lubricant. *International Journal of Pharmaceutics* **1979**; 2 (3–4): 145-153
23. RIBUS, Inc. – Material Safety Data Sheet.
https://ribus.com/wp-content/uploads/2019/01/SDS_Rice-Bran-Extract_NuR-NuB-Rev.-1.1.19.pdf (4. 4. 2019)
24. RIBUS, Inc. – Nu-Rice – Product specifications.
https://www.ribus.com/wp-content/uploads/2019/05/Spec-Sheet-Nat-Nu-RICE_010319sd.pdf (4. 4. 2019)
25. Ribus, Inc. – Nu-Rice
<https://www.ribus.com/nu-rice/> (4. 4. 2019)
26. Ola A. Heikal, et al.; Stabilized rice bran extract: Acute and 28-day repeated dose oral toxicity with in vitro mutagenicity and genotoxicity study; *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*; **2015**; 9.44: 1037-1050.
27. Shultz H.; New lubrication excipient removes last hurdle in way of 100% organic supplements, developers say.
<https://www.nutraingredients-usa.com/Article/2016/04/13/New-lubrication-excipient-removes-last-hurdle-in-way-of-100-organic-supplements-developers-say> (4. 4. 2019)
28. Bioground GmbH. – Brochure – Compact Cel Lub – product information.
https://bioground.com/wp-content/uploads/2018/07/BGRND_ProdInfo-CompactCelLUB-10-2017-Screen.pdf (4. 4. 2019)
29. Rysl, T.; Rehula, M.; Adamek, R.; Klemra, P.; Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv; *Chemické listy*; **2011**, 105 (8), 634-639.
30. Svacinova, P.; Rehula, M.; Ondrejcek, P.; Rabiskova, M; Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet; *Chemické Listy*; **2014**, 108 (6), 624-629.

31. Ondrejček, M. P., *Studium vlivu typu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na parametry rovnice lisování; Disertační práce*, Universita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Hradec Králové, 2015
32. Chalabala, M. *Technologie léků*. (Galén, 2001), pp: 113-114, 145-146
33. Ahmat, N.; Ugail, H.; Castro, G. G.; Method of modelling the compaction behaviour of cylindrical pharmaceutical tablets; *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, 405 (1), 113-121.
34. Lee, S.-H.; Messing, G. L.; Green, D. J., Bending Creep Test to Measure the Viscosity of Porous Materials during Sintering. *JACE Journal of the American Ceramic Society* **2003**, 86 (6), 877-882
35. Malamataris, S.; Rees, J. E., Viscoelastic properties of some pharmaceutical powders compared using creep compliance, extended Heckel analysis and tablet strength measurements. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, 92 (1-3), 123-135.
36. 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, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2007**, 67(1): 277-283
37. Řehula, M.; Adámek, R.; Špaček, V., Stress relaxation study of fillers for directly compressed tablets. *Powder Technology* **2012**, 217, 510-515
38. Panelli, R.; Ambrozio Filho, F., A study of a new phenomenological compacting equation. *Powder Technology* **2001**, 114 (1), 255-261.
39. Gibson, R., E, The progress of consolidation in a clay layer increasing in thickness with time. *Géotechnique* **1958**, 8 (4), 171-182
40. Hafizpour, H. R.; Simchi, A.; Parvizi, S., Analysis of the compaction behavior of Al-SiC nanocomposites using linear and non-linear compaction equations. *Advanced Powder Technology* **2010**, 21 (3), 273-278.

41. Shubhajit, P.; Changquan, C. S.; The suitability of common compressibility equations for characterizing plasticity of diverse powders, *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, 532 (1): 124-130,
42. Alderborn, G., Nyström, C., eds.; *Pharmaceutical powder compaction technology*; New York, Basel and Honkong, Marcel Decker, Inc., 1st ed., 1996, 4, 77-97, ISBN 0-8247-9376-5.
43. Řehula, M., Ondrejček, P. & Svačinová, P. *Pracovní postupy pro hodnocení tuhých lékových forem*; Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie, 2014
44. Bansal A.; Patel S.; Mohan Kaushal, A.; Effect of starch paste and sodium starch glycolate on compaction behavior of wet granulated paracetamol formulations studied using a fully instrumented rotary tablet press.; *J. Excipients and Food Chem.* **2011**; 2 (3): 64-72
45. 45 Sotax Pharmaceutical Testing s.r.o. – FT2
https://www.sotax.com/physical_testing/products/friability/ft2/ (21.4.2019)
46. Obrázek – Laboratorní váha Kern 440-33N
<https://www.vahyrobin.cz/laboratorni-vaha-KERN-440-33N-200g-0-01g-d1083.htm> (26.3.2019)
47. Obrázek – Analytická váha Kern ABJ 120-4M
https://www.kern-sohn.com/en/ABS-N_ABJ-NM (26.3.2019)

11 Přílohy

Ukázka protokolu



Protokol

11.01.2002

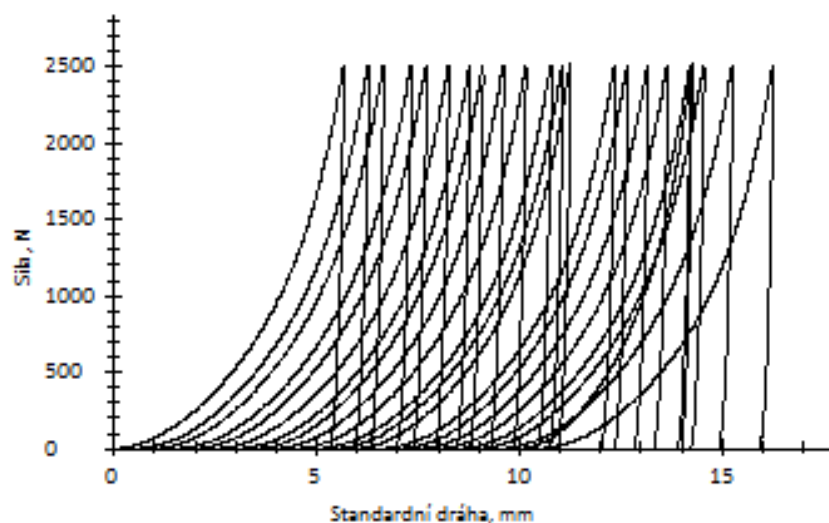
Zk. parametry:

Zákoník : Zákoník sika-dřeva Materiál : ~~Stav~~ 0,1 2,5
Zkouše(n) : Ručková Zkoušební systém :

Výsledky:

číslo	Emax	E1	E2	E3	Emax	E1s	EP	EL	h ₀₁ Emax	h ₀₁ odleboení
	N	N%	N%	N%	N%	N%	%	%	mm	mm
1	2506,99	3,144	3,679	0,268	7,09	3,95	44,33	93,20	4,28	4,61
2	2509,48	3,258	3,700	0,266	7,22	3,97	45,09	93,29	4,30	4,62
3	2508,82	3,108	3,705	0,264	7,08	3,97	43,91	93,34	4,30	4,63
4	2509,84	3,262	3,756	0,288	7,31	4,04	44,64	92,88	4,42	4,79
5	2508,81	3,147	3,729	0,263	7,14	3,99	44,08	93,41	4,31	4,63
6	2509,52	3,226	3,714	0,264	7,20	3,98	44,78	93,37	4,29	4,62
7	2505,62	3,251	3,708	0,260	7,22	3,97	45,03	93,44	4,29	4,62
8	2507,12	3,060	3,690	0,259	7,01	3,95	43,66	93,44	4,29	4,61
9	2507,29	3,072	3,678	0,260	7,01	3,94	43,82	93,41	4,28	4,60
10	2509,66	3,125	3,708	0,259	7,09	3,97	44,06	93,47	4,29	4,62
11	2510,01	3,293	3,686	0,258	7,24	3,94	45,50	93,45	4,26	4,59
12	2507,74	3,063	3,647	0,257	6,97	3,90	43,96	93,41	4,23	4,54
13	2514,94	2,911	3,437	0,249	6,60	3,69	44,13	93,25	3,92	4,23
14	2510,94	3,365	3,713	0,256	7,33	3,97	45,88	93,55	4,30	4,62
15	2510,47	3,170	3,674	0,257	7,10	3,93	44,64	93,45	4,30	4,62
16	2509,84	3,148	3,695	0,255	7,10	3,95	44,35	93,54	4,31	4,63
17	2510,10	3,135	3,689	0,256	7,08	3,94	44,28	93,51	4,31	4,63
18	2511,41	3,223	3,695	0,254	7,17	3,95	44,94	93,57	4,30	4,61
19	2509,58	3,026	3,676	0,252	6,95	3,93	43,51	93,59	4,30	4,62
20	2511,72	3,226	3,742	0,251	7,22	3,99	44,69	93,72	4,33	4,65
21	2515,74	2,380	2,750	0,217	5,35	2,97	44,52	92,70	3,12	3,38
22	2508,75	3,248	3,707	0,248	7,20	3,96	45,09	93,72	4,30	4,61

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série	E000	E1	E2	E3	E000	E1s	EP	EL	h při E000	h při odlebov.
n = 22	N	N	N	N	N	N	%	%	mm	mm
x	2509,74	3,129	3,645	0,257	7,03	3,90	44,50	93,40	4,23	4,55
s	2,35	0,196	0,209	0,012	0,41	0,22	0,60	0,24	0,26	0,28
v	0,09	6,26	5,73	4,78	5,78	5,60	1,35	0,25	6,22	6,10

□