

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Studium lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin
a tablet s karagenanem.**

A study of compressibility of directly compressible tableting
materials and tablets with carrageenan.

Hradec Králové 2021

Markéta Nápravníková

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. 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 dne 25.4.2021

Markéta Nápravníková

„Mé poděkování patří doc. PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D. za odborné vedení při psaní této diplomové práce. Děkuji za veškeré cenné rady, ochotu vždy pomoci, trpělivost a čas, který mi věnovala a za příjemnou spolupráci. Dále pak děkuji paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při práci v laboratoři a za rady při zpracování experimentální části práce. V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a přátelům za veškerou podporu v průběhu celého studia.“

OBSAH

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | ABSTRAKT, ABSTRACT | 6 |
| 2 | ZADÁNÍ | 8 |
| 3 | ÚVOD | 9 |
| 4 | TEORETICKÁ ČÁST | 9 |
| 4.1 | Karagenan | 10 |
| 4.1.1 | Chemické a fyzikální vlastnosti..... | 10 |
| 4.1.2 | Bioaktivní vlastnosti..... | 13 |
| 4.1.3 | Karagenan v lékových formách..... | 14 |
| 4.1.3.1 | Karagenan v tabletách | 15 |
| 4.2 | Chitosan..... | 18 |
| 4.3 | Polyelektrolytový komplex pro řízené uvolňování léčiva | 21 |
| 4.4 | Alginát vápenatý | 23 |
| 4.5 | Hypromelosa | 27 |
| 4.5.1 | Methocel TM | 29 |
| 5 | EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 31 |
| 5.1 | Použité suroviny..... | 31 |
| 5.2 | Použité přístroje a zařízení | 32 |
| 5.3 | Postup práce | 33 |
| 5.3.1 | Příprava tabletovin..... | 33 |
| 5.3.2 | Příprava tablet..... | 36 |
| 5.3.3 | Energetické hodnocení lisovacího procesu..... | 37 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5.3.4 | Měření destrukční síly a výpočet hodnot pevnosti v tahu | 39 |
| 5.3.6 | Statistické hodnocení výsledků..... | 39 |
| 6 | TABULKY A GRAFY | 40 |
| 6.1 | Vysvětlivky k tabulkám a grafům | 40 |
| 6.2 | Tabulky | 41 |
| 6.2.1 | Energetické hodnocení lisovacího procesu..... | 41 |
| 6.2.2 | Pevnost tablet v tahu | 45 |
| 6.3 | Grafy | 61 |
| 7 | DISKUZE | 65 |
| 7.1 | Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu | 65 |
| 7.2 | Hodnocení pevnosti tablet v tahu..... | 67 |
| 8 | ZÁVĚR | 68 |
| 9 | POUŽITÁ LITERATURA | 70 |

1 ABSTRAKT, ABSTRACT

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Student: Markéta Nápravníková

Školitel: doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium lisovatelnosti přímo lisovatelných
tabletovin a tablet s karagenanem.

Tato práce se zabývá studiem přímo lisovatelných tabletovin s ι -karagenanem. ι -karagenan je ve formulacích kombinován s chitosanem, alginátem vápenatým a hypromelósou Methocel K15M, a to v poměrech 1:1, 2:1 a 3:1. Testovány jsou i formulace s kyselinou salicylovou jako modelovým léčivem v koncentraci 20 % a mazadlem stearylfumarátem sodným v koncentraci 1 %. Tabletoviny bez léčiva jsou lisovány lisovacími silami 3, 4 a 5 kN, formulace s léčivem lisovacími silami 5 kN a 8 kN. Lisovatelnost je hodnocena energetickým profilem lisovacího procesu, dalším hodnoceným parametrem je pevnost tablet v tahu.

Celková energie lisování roste s lisovací silou a zvyšuje se s přídatkem chitosanu a hypromelósy ve všech poměrech. S vyšším zastoupením karagenanu ve směsích její hodnoty klesají. Energie plastické deformace a plasticita roste s přídatkem chitosanu, alginátu vápenatého i hypromelósy, které tak zlepšují lisovatelnost. Pevnost tablet s karagenanem zvyšuje pouze hypromelósa v poměru ku karagenanau 1:1 a 1:2, alginát vápenatý ji výrazně snižuje. Modelové léčivo kyselina salicylová snižuje všechny hodnoty energií i pevnost tablet v tahu.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology

Student: Markéta Nápravníková

Consultant: Assoc. Prof. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Diploma Thesis: A study of compressibility of directly compressible tableting materials and tablets with carrageenan.

This thesis deals with the study of compressibility of directly compressible tableting materials with ι -carrageenan.^{1,2} In formulations ι -carrageenan is mixed with chitosan, calcium alginate and hypromellose Methocel K15M in the ratios of 1:1, 2:1 and 3:1. The formulations with salicylic acid as a model drug at a concentration of 20 % and sodium stearyl fumarate as a lubricant at a concentration of 1 % are also tested. Tablets without the drug are compressed by compression forces of 3, 4 and 5 kN. Tablets with the drug are compressed by compression force of 5 kN and 8 kN. The compressibility is evaluated by energy profile of compression process, another tested parameter is tensile strength of the tablets.

The total energy of compression increases with the compression force. The parameter is increased with the addition of chitosan and hypromellose in all ratios as well. With higher proportion of carrageenan in mixtures, its values decrease. The addition of chitosan, calcium alginate, and hypromellose increases values of the energy of plastic deformation and plasticity. The higher values of these parameters indicate improvement of compressibility. Only hypromellose increases the strength of carrageenan tablets in ratios of 1:1 and 1:2 to carrageenan, calcium alginate significantly reduces it. The model drug salicylic acid reduces all energy values and tensile strength of tablets.

2 ZADÁNÍ

Cílem práce je hodnocení lisovatelnosti tabletovin na bázi ι-karagenanu. Ve směsích je ι-karagenan kombinován s chitosanem, alginátem vápenatým a hypromelosou 15M. Testované kvantitativní zastoupení ι-karagenanu vůči těmto složkám je 1:1, 2:1 a 3:1. Lisovatelnost je hodnocena energetickým profilem lisovacího procesu a dalším hodnoceným parametrem je pevnost tablet v tahu. Stejně hodnocení je provedeno u tabletovin s modelovým léčivem kyselinou salicylovou.

3 ÚVOD

Rozsáhlá biologická rozmanitost spolu s velkou chemickou variabilitou tvoří mořský svět slibným zdrojem nových biomedicínsky aktivních molekul. Polysacharidové polymery mořského původu jsou studovány a využívány již mnoho let.¹ Přesto se stále jedná o nedostatečně prozkoumané molekuly, které poutají pozornost svými rozmanitými strukturálními i chemickými vlastnostmi. Jejich využití lze předpokládat nejen z jejich četných bioaktivních vlastností, důležitou roli hrají i ve vývoji řízeného uvolňování léčiv. Polysacharidy samotné nebo jejich kombinace mohou významně ovlivnit disoluční profily léčiv. Patří mezi ně mimo jiné i karagenan, chitosan, algináty a deriváty celulosy.²

Karagenany, jakožto sulfatované polysacharidy používané již dlouhou dobu v potravinářském průmyslu jako viskozifianty, se začínají těšit čím dál většimu zájmu v oblasti lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva.³ Důvodem je zejména jejich schopnost tvořit teplotně reverzibilní gely, kterou lze využít při výrobě hydrofilních matic, stejně tak jako iontové interakce s léčivem, které umožňují řízené uvolňování léčiva.⁴ Těmto interakcím, které jsou minimálně závislé na vlastnostech disolučního média, se připisuje i kontrola nad počátečním uvolněním léčiva.⁵

Řízené uvolňování léčiva je stále větším trendem v moderní farmakoterapii. Hydrofilní gelové matrice získaly své místo pro svou finanční nenáročnost a jednoduchost přípravy. Rychlost uvolňování léčiva je řízena gelovou vrstvou, která vzniká na povrchu matrice a lze ji ovlivnit několika faktory, mezi které patří i vlastnosti polymerů jako je rychlost hydratace, viskozita a jejich koncentrace.⁶ Na základě těchto skutečností vznikla tato práce, která hodnotí lisovatelnost tabletovin s karagenanem v kombinaci s dalšími polymery, které mohou modulovat uvolňování léčiva. Při kombinaci karagenanu s chitosanem dochází ke vzniku polyelektrolytového komplexu, který umožňuje odolnost ve větším rozmezí pH, a má tak velký potenciál v oblasti řízeného uvolňování léčiva. Uvolňování léčiva je řízeno také schopností karagenanu podporovat vstup vody do matric.^{7,8} Další zajímavou kombinací je také kombinace karagenanu s algináty. Přítomnost sulfátových skupin v hydrogelové struktuře má za následek zvýšené bobtnání v solných roztocích. Zároveň karagenanové části zvyšují termostabilitu vzniklého gelu.¹ Přidáním hypromelosity ke karagenanu dochází ke zvýšení viskozity vznikající gelové vrstvy, a tím pádem i ke snížení počátečního uvolnění léčiva.⁹

Studium přímo lisovatelných tabletovin s karagenanem se stalo náplní této práce.

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 Karagenan

Karagenany jsou širokou skupinou lineárních sulfatovaných polysacharidů, které jsou extrahovány z různých druhů červených řas třídy *Florideophyceae*, konkrétně se jedná o druhy *Agardhiella*, *Chondrus crispus*, *Eucheuma*, *Furcellaria*, *Gigartina*, *Hypnea*, *Iridaea*, *Sarconema* a *Solieria*.⁴ Karagenany jsou hlavní složkou buněčných stěn červených řas a představují 30 až 75 % hmotnosti sušiny řasy.¹⁰

Mořské řasy jsou rychle sušeny, čímž se zabrání degradaci. Následně jsou řasy opakovaně promyty, aby bylo zajištěno odstranění hrubých nečistot, jako jsou písek a sůl. Poté podstupují horkou alkalickou extrakci, při které dochází k uvolnění karagenanu z buněk. Karagenan je v horkém roztoku čištěn a poté přeměněn na prášek.¹¹ Parametry extrakce (teplota, pH, délka) a trvání alkalické předvýroby mají důležitý vliv na chemickou strukturu a gelující vlastnosti.¹²

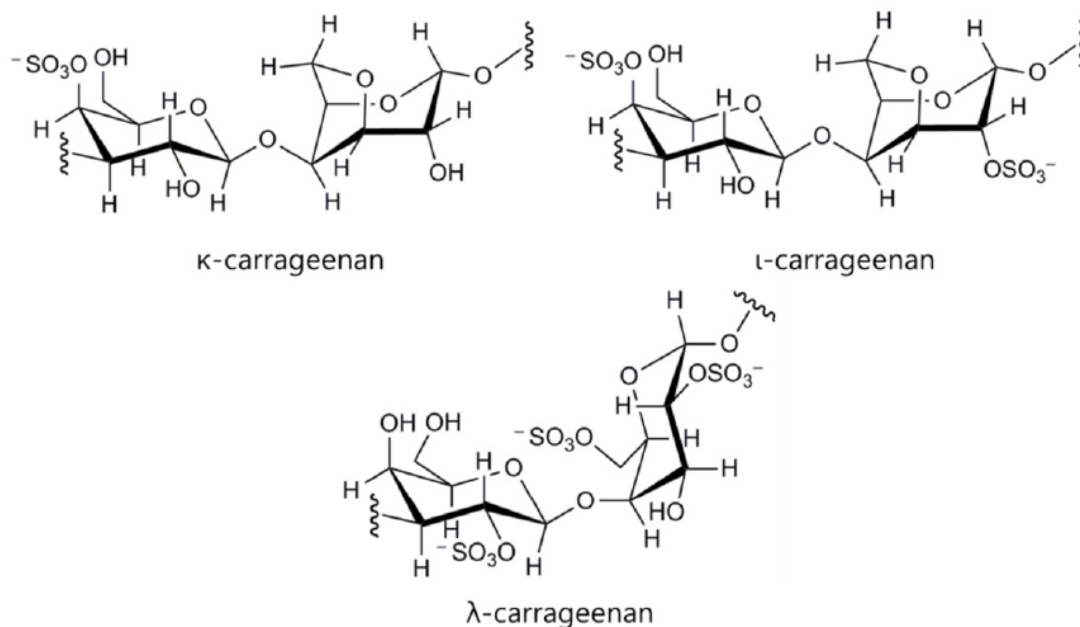
Využití karagenanů bylo poprvé popsáno v Irsku na počátku 19. století. Název karagenan je odvozen od hovorového irského názvu „carageen“, který v překladu znamená „malá skála“.¹³ První typy karagenanu byly využívány jako zvířecí krmiva a pro léčebné účely. Existují archeologické důkazy o tom, že za stejným účelem byly již některé řasy, jako například *Gigartina*, používány v Číně 600 let př.n.l.⁴

Zpočátku byl karagenan používán jako zahušťovadlo v potravinářském průmyslu. Díky svým gelujícím, emulgujícím a stabilizačním vlastnostem je užíván stále častěji ve velkém množství oborů. Od roku 1973 jsou dle FDA karagenany považovány za zdravotně nezávadné.⁴ Přestože je karagenan považován za netoxický při aplikaci per os, zpracování karagenanu do biomateriálů, které přichází do styku s krví, musí být věnována dostatečná pozornost. Byly zaznamenány nežádoucí účinky na krevní srážlivost, které korelují s obsahem sulfátových skupin.¹⁴

4.1.1 Chemické a fyzikální vlastnosti

Z chemického hlediska jsou karagenany vysokomolekulární hydrofilní sulfatované polysacharidy skládající se z jednotek D-galaktosy a 3,6-anhydrogalaktosy spojených střídavě α -1,3 a β -1,4 glykosidickými vazbami.⁴ Průměrná molekulová hmotnost karagenanu se pohybuje okolo 100 kDa s 15–40% obsahem esterově vázaných

sulfátových skupin.¹⁵ Karagenany jsou tradičně rozděleny na 6 skupin – Kappa (κ)-, Iota (ι)-, Lambda (λ)-, Mí (μ)-, Ný (ν)- a Theta (θ)-karagenan. Pro farmaceutický průmysl jsou komerčně nejdůležitější typy κ , ι a λ .¹¹



Obr. 1 – Chemické struktury karagenanů typu κ , ι a λ ¹⁶

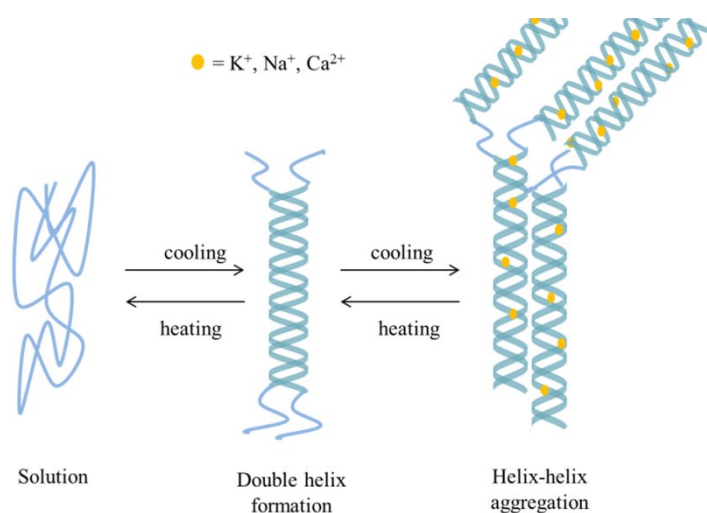
κ -, ι - a λ -karagenan se liší přítomností jedné, dvou a tří esterově vázaných sulfátových skupin na každou opakující se disacharidovou jednotku. To vede k obsahu sulfátových skupin přibližně 20 %, 33 % a 41 %. 3,6-anhydro můstky jsou přítomny v typech κ - a ι -karagenanu, v typu λ však nikoli. Počet a pozice sulfátových skupin spolu s obsahem 3,6-anhydrogalaktosy mají vliv na vlastnosti jednotlivých typů karagenanu. Například vyšší obsah ester-sulfátu vede ke snížení teploty rozpustnosti a nižší pevnosti gelu.^{4,11} Struktura κ -karagenanu se tedy skládá ze střídajících se jednotek 3- β -D-galaktosa-4-sulfátu a 4-vázané jednotky anhydrogalaktosy. ι -karagenan je obohacen o jednu sulfátovou jednotku na uhlíku č. 2 anhydrogalaktosového zbytku. λ -karagenan obsahující 3 sulfátové skupiny na jednu disacharidovou jednotku má navíc sulfátovou skupinu na uhlíku č. 6 4-vázaného sacharidového rezidua.¹⁷ Hodnota pK_a sulfátové skupiny na molekule karagenanu se pohybuje okolo čísla 2, což určuje stupeň ionizace v různých médiích.^{11,18}

Rozpustnost karagenanu je ovlivněna i dalšími faktory – teplotou, pH, přítomností dalších látek a asociovaných kationtů. Karagenany jsou rozpustné v horké vodě.⁴ Volná kyselina je nestabilní, a proto jsou komerčně užívané karagenany dostupné jako sodné, draselné a

vápenaté soli, nebo nejčastěji jako jejich směsi.¹⁹ Sodné soli κ - a ι -karagenanu jsou rozpustné ve vodě studené, soli draselné nikoli. Karagenany nejsou rozpustné v organických rozpouštědlech.⁴ Obecně lze říci, že hydrofilita jednotlivých typů karagenanu je dána obsahem sulfátových a hydroxylových skupin v jejich struktuře, zatímco 3,6-anhydrogalaktosové jednotky jsou více hydrofobní. Roztoky karagenanů jsou neneutonské kapaliny, které vykazují pseudoplastické chování.¹⁹

Gelující vlastnosti patří z pohledu farmaceutického průmyslu k nejdůležitějším vlastnostem karagenanů. Klíčovým faktorem pro tvorbu gelu, je přítomnost anhydromůstků v molekulách κ - a ι -karagenanu.¹⁴ κ - a ι -karagenany vykazují gelaci v přítomnosti monovalentních a divalentních kationtů. Draselné ionty patří mezi nejlepší gelující činidla pro κ -karagenan, vápenaté ionty jsou méně efektivní. Kombinace obou iontů vytváří silné gely. κ -karagenanové gely jsou nejsilnější, nejtužší a podléhají synerezi (vytlačení kapaliny z gelu). Naopak ι -karagenanové gely synerezi nepodléhají a vykazují dobrou stabilitu při zmrazení a rozmrazení. Ke gelaci dochází i ochlazením roztoků κ - a ι -karagenanu.^{4,11}

Teorie předpokládá, že molekuly karagenanu tvoří gel ve dvou krocích. V prvním dochází k přeměně náhodně uspořádaných řetězců do formace helixu. Tento krok je ovlivněn teplotou či kationty. V druhém kroku helixy agregují. Sulfátové skupiny se nacházejí na vnější straně helixu. Za stabilizaci helixu jsou zodpovědné vodíkové vazby.¹⁴



Obr. 2 – Schéma gelace karagenanu¹⁹

Gely karagenanu jsou teplotně reverzibilní. Ke gelaci dochází při teplotách okolo 50 °C a k přechodu na roztok při zahřátí na 80-90 °C.^{14,20} Teplota gelace je závislá

na koncentraci karagenanu a typu přítomných kationtů.¹⁹ λ -karagenan v přítomnosti monovalentních a divalentních iontů vykazuje viskózní chování a gelaci nepodléhá. Nedávné studie však prokázaly, že tvoří gel v přítomnosti trivalentních iontů.^{4,11}

Za účelem zlepšení fyzikálně-chemických vlastností bylo navrženo několik chemických modifikací karagenanu. Byla navržena syntéza κ -karagenanu obsahujícího hydroxylové skupiny. Gely připravené z takto upraveného karagenanu vykazovaly nižší míru synereze.¹³

Pravděpodobně nejlépe popsanou chemickou reakcí karagenů je alkalická modifikace. λ - a κ -karagenan podléhají v přítomnosti 1M NaOH při 80 °C cyklizaci. Dochází k formaci 3,6-anhydro- α -D-galaktosových jednotek z α -D-galaktosa-6-sulfátu.^{13,21} Cyklizace homogenního ι / ν -karagenanu (71% ι a 21% ν) probíhá 210krát rychleji, než cyklizace λ -karagenanu. Díky tomu lze alkalické úpravy u ι / ν -karagenanu provádět za mírných podmínek, čímž se zabrání degradaci a zvýší se pevnost gelu.^{13,22}

4.1.2 Bioaktivní vlastnosti

Karagenan vykazuje i některé bioaktivní vlastnosti, které jsou potenciálně použitelné ve farmaceutickém průmyslu. Patří mezi ně antikoagulační, antihyperlipidemické, protinádorové a imunomodulační vlastnosti. Ve výzkumu se využívá i schopnosti indukovat zánět a bolest s ním spojenou. Některé *in vitro* studie prokázaly i antivirové účinky karagenanu, a to na Herpes virus a virus hepatitidy A.¹³

Bylo prokázáno, že karagenan je velmi potenciální inhibitor lidského genitálního papillomaviru (HPV), což lze využít u lubrikačních gelů na základě karagenanu, které tak pomáhají snižovat přenos viru. Lubrikační gely s karagenanem byly studovány za stejným účelem v souvislosti s virem HIV, přestože byl mikrobicidní gel bezpečný, zabránění transmise viru HIV nebylo prokázáno.^{13,23}

ι -karagenan byl zkoumán jako potenciální inhibitor infekce viru chřipky A. Bylo potvrzeno, že ι -karagenan snižuje šíření viru a jeho užití v profylaxi a léčbě této infekce je účinné a bezpečné.^{4,24} Studována byla i kombinace karagenanu se zanamivirem – účinnou látkou proti viru chřipky v nasální lékové formě. Obě látky působily synergisticky, antivirový účinek byl zvýšen.^{4,25} Nedávná studie hodnotila nosní sprej s kombinací xylometazolinu s karagenanem, kde bylo využito vasokonstrikčních i antivirových účinků. Kombinace neprokázala žádné nežádoucí účinky.^{4,26}

Dalším předmětem výzkumu bylo i využití antibakteriální aktivity ι-karagenanu u oční infekce patogenem *Chlamydia trachomatis*. Studie *in vitro* prokázala, že infekčnost bakterie byla snížena, což bylo potvrzeno *in vivo*. ι-karagenan je tedy slibným potenciálním činidlem pro snížení přenosu okulární infekce.^{4,27}

Antihyperlipidemický účinek karagenanu vyplývá z jeho schopnosti zvýšit viskozitu střevního obsahu. Tím dochází k snížení rychlosti trávení a absorpce. Karagenan tedy snižuje absorpci cholesterolu a zároveň zvyšuje syntézu endogenního cholesterolu.⁴

Několik studií prováděných na lidských buňkách cervikálního karcinomu a endoteliálních buňkách umbilikální žíly prokázalo imunomodulační a protinádorové vlastnosti karagenanu. Studie prokázaly, že karagenan narušuje buněčný cyklus ve specifických stádiích, čímž prodlužuje dobu potřebnou pro vývoj buněk. Sloučeniny s nízkou molekulovou hmotností vykazují vyšší protinádorové a imunomodulační účinky. Degradovaný ι-karagenan potlačoval růst nádoru, indukoval apoptózu a zastavil G1 fázi.^{4,28}

Antioxidační aktivita karagenanu je spojována s přítomností sulfátových skupin stejně jako aktivita antikoagulační, která zároveň závisí na molekulární hmotnosti polysacharidu.⁴

4.1.3 Karagenan v lékových formách

Karagenany jsou využívány v různých lékových formách jako jsou tablety, filmy, rychle rozpustné inzerty, pelety, mikročástice, nanočástice, inhalační systémy, injekce a hydrogely. Nedávné studie ukázaly, že karagenan má slibné využití v tkáňovém inženýrství díky své podobnosti s přirozenými glukosaminoglykany.⁴

Biologické a chemické vlastnosti karagenanu jsou hlavním důvodem jeho využití v cílené distribuci léčiv. Co se týče chemické struktury, můžeme pozorovat tři důležité prvky výhodné pro jeho využití. První jsou glykosidické vazby, které jsou štěpeny hydrolytickými enzymy, karagenan je tedy biodegradabilní. Díky sulfátovým skupinám má karagenan vlastnosti polyelektrolytu. Hydroxylové skupiny umožňují karagenanu interagovat, a tvořit tak chemické modifikace.⁴

Karagenan v lékových formách plní různé funkce, mezi které patří funkce matrice, stabilizátoru, pojiva, viskozifiantu, funkce dezintegrační či solubilizační.⁴

Karagenan je na základě svého negativního náboje běžně užíván v kombinaci s pozitivně nabitými polymery jako obal mikrotobolek.⁴ V kombinaci s chitosanem byl karagenan použit při přípravě mikrotobolek s glukosa oxidasou. Pro inkorporaci proteinu do komplexu polymerů bylo využito elektrostatických interakcí. Díky mechanismu bobtnání komplexu karagenan-chitosan bylo dosaženo řízeného uvolňování glukosa oxidasy.²⁹ Účinnost zapouzdření u jednotlivých typů karagenanu klesala v řadě κ , ι a λ .^{4,11}

Za mírných podmínek lze získat ve vodném prostředí nanočástice založené na komplexu karagenanu s chitosanem. Nanovrstva je tvořena především díky elektrostatickým interakcím mezi dvěma opačně nabitými polymery, méně pak i interakcemi dipól-dipól a vodíkovými vazbami.³⁰ Tyto nanočástice nacházejí využití nejen v řízeném uvolňování léčiv, ale také v tkáňovém inženýrství a regenerativní medicíně.¹¹

4.1.3.1 Karagenan v tabletách

Hydrofilní matricové systémy jsou nejčastěji používanými systémy pro řízené uvolňování léčiv. Díky vysoké molekulové hmotnosti, vysoké viskozitě a schopnosti tvořit gel mohou být karagenany využity jako matrice při přípravě tablet s prodlouženým uvolňováním.¹¹

Hydrofilní gelové matrice jsou dynamické systémy, jejichž základem je bobtnající polymer. Při kontaktu lékové formy s vodným prostředím dochází ke zvlhčení polymeru, v prvním kroku se uvolní počáteční dávka léčiva z povrchu matrice, čímž se navodí jeho terapeutická koncentrace v plazmě. Hydratace polymeru má následně za důsledek vznik gelové vrstvy na povrchu lékové formy. Ochranná gelová bariéra umožňuje vodě postupně vnikat dovnitř tablety, aniž by došlo k jejímu náhlému rozpadu. To je příčinou postupného uvolňování léčiva z matrice.⁶

Ve vodném prostředí karagenan tvoří dvojvrstvou matrici pro uvolňování léčiva. V důsledku hydratace zvenčí matrice nabobtná a dochází k vytvoření vnější gelové (κ - a ι -karagenan) nebo viskózní (λ -karagenan) vrstvy, která obklopuje jádro. Tato vrstva kontroluje disoluci a difuzi léčiva a brání rozpadu i v extrémně kyselých podmínkách žaludku.¹⁴

Matrice může být tvořena pouze karagenanem, často se však využívá v kombinaci s jiným polymerem, aby bylo dosaženo požadovaného profilu léčiva, např. kinetiky nultého řádu či uvolňování léčiva nezávislého na pH. Prodlouženého uvolnění léčiva se dosahuje i v případech, kdy je karagenan použit jako nosič léčiva. Díky sulfátovým skupinám reaguje

s pozitivně nabitými látkami. Další využití karagenan nachází při přípravě pelet extruzí, kde funguje jako technická pomocná látka.^{11,31}

Potenciál ι - a λ -karagenanu při přípravě tablet s řízeným uvolňováním léčiva byl zkoumán za použití theofylinu, salicylátu sodného a chlorfeniramin maleátu jako modelových léčiv. Bylo prokázáno, že matrice s karagenanem dosahují řízeného uvolňování léčiva mezi osmou a dvanáctou hodinou, profil uvolňování odpovídal kinetice nultého řádu.³ Mezi faktory ovlivňující profil uvolňování léčiva patří průměr tablety a poměr léčiva a karagenanu. Se zvyšujícím se průměrem tablety a zvyšujícím se poměrem léčiva ku karagenanu rychlost uvolňování léčiva stoupá. Dalším faktorem je i iontová síla média.^{3,4}

Stanovením pomocí laserové difrakce byly hodnoty velikosti částic a distribuce velikosti částic u karagenanů typu κ , ι a λ srovnatelné s hodnotami mikrokystalické celulosy. (Karagenany byly porovnávány s MCC typu Avicel PH 101 a Avicel PH 102.)³² Synost karagenanů klesá v řadě $\lambda > \iota > \kappa$.³² Tokové vlastnosti karagenanů jsou podobné tokovým vlastnostem MCC.³³

Zdánlivé částicové hustoty karagenanu byly stanoveny vyšší než ty u celulos, laktos a škrobů, což je s největší pravděpodobností způsobeno přítomností draselných a vápenatých iontů.³³ Zároveň bylo pozorováno, že hodnoty zdánlivé částicové hustoty karagenanu typu κ a λ jsou velice podobné, zatímco u typu ι byly hodnoty prokazatelně vyšší, patrně díky přítomnosti 3,6-anhydrogalaktosových jednotek.³²

Vlastnosti karagenanů jakožto hydrofilních polymerů jsou ovlivněny relativní vlhkostí.³³ Všechny karagenany vykazují vyšší tendenci k sorpci vody v porovnání s mikrokystalickou celulosou (Avicel PH 101 a Avicel PH 102).³² Z toho vyplývá, že by relativní vlhkost měla být kontrolována v průběhu produkce a skladování karagenanů, jakožto i jejich produktů.³³ Ve studii s theofylinem jako modelovým léčivem nebyl zaznamenán vliv obsahu vlhkosti v karagenanu před tabletováním na profil uvolňování léčiva v organismu.³

Porovnávány byly i hodnoty teplot skelného přechodu, které pro žádný z karagenanů nepřevyšovaly hodnotu 2,5 °C (při relativní vlhkosti 40 %). Za pokojové teploty se vyskytují tedy v tzv. kaučukovitém stádiu, na rozdíl od MCC, která se nachází se svými hodnotami skelného přechodu mezi 60 a 80 °C v tzv. sklovitém stádiu.³²

Mechanismem lisování karagenanu je plastická deformace. Zejména u karagenanů typu ι a κ dochází zároveň také k elastické relaxaci tablet. Při porovnání elastické relaxace různých typů karagenanu s MCC (Avicel PH 101 a Avicel PH 102) byla tato hodnota vyšší u všech tablet s karagenanem.³⁴ K relaxaci tablet dochází do různé míry u různých typů karagenanu. Celkově však lze říct, že elastická relaxace je vyšší v porovnání s většinou látek obvykle užívaných pro výrobu tablet. I přesto jsou takové tablety mechanicky stabilní.³³ To lze s nejvyšší pravděpodobností připisovat faktu, že po ukončení procesu tabletování dochází k mechanickým změnám materiálu, které vedou ke zvýšení hustoty. Zdánlivá hustota tablet s karagenanem po tabletování stanovená heliovou pyknometrií roste během skladování. Zvýšení hustoty je pravděpodobně způsobeno změnou struktury vláken iniciovanou pomocí síly použité k tabletování. Bylo pozorováno zmenšení vláken a zvětšení mezer mezi nimi.^{33,34} Taková mechanická aktivace se může podílet na vyšší vazebnosti a nést zodpovědnost za dostačující destrukční sílu tablet (a jejich pevnost), i přes skutečnost, že během procesu formování tablet dochází ve velké míře k elastické relaxaci.³³

Pro charakterizaci tabletovacího procesu využíváme několik parametrů. Časová plasticita (d) popisuje plastickou deformaci v závislosti na čase. Stoupající hodnoty časové plasticity vypovídají o rychlejší tvorbě tablety.³³ Časová plasticita karagenanu byla v porovnání s MCC (Avicel PH 101 a Avicel PH 102) nižší.³⁴

Vztah mezi hustotou a tlakem je popisován pomocí tlakové plasticity (e). Vysoké hodnoty této veličiny jsou pozorovány u materiálů, kterým pro deformaci stačí pouze nízká hodnota tlaku.³³ V porovnání různých typů karagenanu s MCC (Avicel PH 101 a Avicel PH 102) byla tlaková plasticita nižší.³⁴

Karagenany jsou tedy méně plastické a během tabletování vykazují mnohem více elasticity. Elasticita klesá v pořadí ι -, κ - a λ -karagenan. Jelikož je část energie uvolněna ve formě elastické relaxace, méně energie je přeměněno do plastické deformace, což tvoří karagenany velmi užitečné pro tzv. „soft“ tabletování.³³ Jedná se o typ tabletování, který je vhodnější pro materiály, které mohou být nadměrným tlakem zničeny. Mezi ně patří například bioaktivní látky, jako jsou enzymy, které mohou během tabletování ztratit svou biologickou aktivitu. Dalším příkladem jsou obaly pelet, které mohou během tabletování ztratit svou funkci.³⁵ Karagenany mají tedy díky svým vlastnostem velký potenciál,

jelikož se dá předpokládat, že množství materiálů citlivých na tlak bude v blízké budoucnosti stoupat.³³

Bylo potvrzeno, že mechanické vlastnosti pomocných látek pro tabletování přímo ovlivňují míru poškození citlivých účinných látek. Ve studii porovnávací tabletoviny s karagenanem, chitosanem a polyethylenoxidem byly použity alfa-amylasa, amorfni indomethacin, theofylin monohydrát a enterosolventní pelety s diklofenakem. Byla pozorována deaktivace alfa-amylasy, rekrystalizace indomethacinu a dehydratace theofylinu v závislosti na použité tabletovině. Ve všech případech byl nejvhodnějším excipientem karagenan se svými nízkými hodnotami plasticity a vysokými hodnotami elastické relaxace. Pelety tabletované s karagenanem nebyly poškozeny, na rozdíl od pelet tabletovaných s MCC (Avicel PH 102 a Avicel PH 200). Z testovaných karagenanů byla nejnižší míra poškození pelet zaznamenána pro karagenan typu 1.³⁵

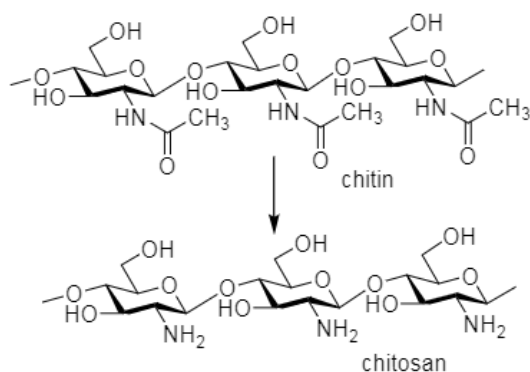
4.2 Chitosan

Chitosan neboli poly-D-glukosamin patří mezi přírodní polymery typu polysacharidů. Je odvozen od chitinu, který je po celulóse druhým nejrozšířenějším polysacharidem. Chitin je obvykle izolován z lastur mořských korýšů, ve kterých je jeho obsah přibližně 20–30 % a jsou velmi hojné jako odpadní produkt při zpracování mořských plodů.³⁶

Chitosan je z chitinu získáván enzymatickou (působením N-deacetylasy) nebo chemickou deacetylací. Ta je prováděna v přítomnosti hydroxidu sodného či draselného v koncentraci 30–50 % w/v za vysokých teplot (až 100 °C). V přírodě lze chitosan nalézt u několika hub rodu *Aspergillus* a *Mucor*, a to pouze v malém množství.^{36–38} Stupeň deacetylace a molekulová hmotnost jsou důležitými parametry ovlivňující fyzikální i chemické vlastnosti chitinu a chitosanu. Zatímco u chitinu je stupeň acetylace > 90 %, pro chitosan je typická hodnota < 35 %.³⁶

Chitosan se z velké části (> 80 %) skládá z β -(1-4)glukosaminových jednotek a N-acetylglukosaminu náhodně rozmístěného okolo hlavního řetězce. Průměrná molekulová hmotnost chitosanu se pohybuje mezi 50 a 150 kDa s hodnotou pKa 6,3. Chitosan je rozpustný ve zředěných kyselých roztocích s pH pod 6. Díky svým reaktivním aminoskupinám se chitosan v kyselém prostředí chová jako polykationická molekula. Jakmile pH vzroste nad hodnotu 6, chitosan ztrácí svůj náboj a stává se nerozpustným.^{36,37}

Chitosan je nerozpustný ve vodě a v organických rozpouštědlech. Má chelatační schopnosti a schopnost tvořit intermolekulární vodíkové vazby, což vede k vysoké viskozitě.³⁹ Aminogrupy a hydroxylové skupiny chitinu a chitosanu umožňují modifikace chemické struktury a tím pádem i úpravu fyzikálních, chemických i biologických vlastností, včetně rozpustnosti.³⁶



Obr. 3 – Chemická struktura chitinu a chitosanu³⁸

Mezi bioaktivní vlastnosti, které chitosan vykazuje, patří antibakteriální, protinádorová a antioxidační aktivita. Chitosan byl testován i za terapeutickým účelem – snížení hladiny cholesterolu, stimulaci imunitního systému, snížení tělesné hmotnosti a alternativní terapii popálenin.^{37,38}

Biodegradabilita a biokompatibilita umožňují využití chitosanu pro výrobu nanočástic. Bylo popsáno několik způsobů výroby těchto částic. V roce 2014 byla popsána enkapsulace oreganového oleje v chitosanové matici skládající se ze dvou kroků – hydrofilní emulsifikace a následně gelifikace ve směsi chitosan-trifosfátu sodného.^{37,40} Bylo pozorováno uvolňování molekul léčiv insulínu, hormonů či dalších sloučenin jako jsou vitamíny, doplňky stravy a vakcíny z nanočásticových matic modifikovaných chitosanem. Použitím chitosanu došlo ke zvýšení stability a interakcemi prostředí ke zvýšení terapeutických účinků.³⁷ Chitosanové nanočástice také prokázaly antimikrobní efekt. Jeho mechanismus není zcela jasný, je však spojován s degradací buněčných struktur, interferencí s metabolismem, degradací biomolekul či modifikací buněčné permeability. Chitosanové nanočástice jsou využívány i v terapii rakoviny, a to nejen pro cílenou distribuci léčiv, ale i pro svůj terapeutický účinek. Bylo prokázáno, že jsou schopny interferovat s rozvojem nádoru na několika různých úrovních, a to interakcí

se specifickými membránovými receptory pro diagnostické i terapeutické účely, uvolněním léčiva do cílové buňky nebo inhibicí růstu nádoru zařazením do RNA.³⁷

Přestože byla v posledních letech studiu nanočástic chitosanu věnována značná pozornost, i polymer samotný má širokou škálu uplatnění. Vysoký specifický povrch a vysoká porozita umožňují široké využití chitosanu v biomedicinském odvětví. Využívá se u chirurgických stehů, zubních implantátů, obnovitelné umělé kůže, přestavbě kostí, kontaktních čoček, řízeného uvolňování léčiv a jako enkapsulační materiál.³⁶

Přestože je chitosan považován za relativně netoxickou látku⁴¹, stejně jako karagenan není vhodný pro materiály přicházející do kontaktu s krví. Jeho polykationická povaha může vést k adsorpci krevních proteinů na povrch a vést k aktivaci krevních destiček a následné trombóze.³⁹

Biologická rozložitelnost polymerů je klíčová při jejich užití pro řízené uvolňování léčiv. Stupeň biologické rozložitelnosti chitosanu je závislý na jeho molekulové hmotnosti a stupni deacetylace. Zvyšující se stupeň deacetylace zpomaluje rychlost degradace. Roli hrají i chemické modifikace chitosanu.³⁹

Díky svým unikátním vlastnostem, jako jsou biologická rozložitelnost, nízká toxicita a dobrá biokompabilita, je chitosan využíván ve farmaceutickém průmyslu jako plnivo, suché pojivo pro přímé lisování tablet, pojivo pro vlhkou granulaci, rozvolňovadlo a retardující složka u přípravků s prodlouženým uvolňováním.^{36,41} Chitosan je vhodným excipientem pro prodloužené uvolňování léčiv dobře rozpustných ve vodě a zvyšuje biodostupnost sloučenin špatně rozpustných ve vodě.⁷

V porovnání s ostatními suchými pojivy a plnivy je sypná a setřesná hustota chitosanu nižší. Takto nízká hustota je přisuzována vysoké nepravidelnosti částic, což přináší vysoce porézní strukturu a vysoký specifický povrch. Bylo prokázáno, že tokové vlastnosti prachů se sférickými částicemi jsou vyšší než těmi s nepravidelnými. Tokové vlastnosti chitosanu jsou ovlivněny také vysokým obsahem vlhkosti.³⁶

Vzhledem k nízké stlačitelnosti a špatným tokovým vlastnostem je užití chitosanu jako suchého pojiva pro přímé lisování tablet značně omezeno. Tyto vlastnosti spolu s nízkou zdánlivou hustotou vedou ke vzniku tablet s velmi nízkou mechanickou odolností. Požadované mechanické odolnosti nebylo dosaženo ani granulací či přidáním suchého pojiva.³⁶ Přestože byly chitosany hodnoceny jako pomocné látky pro přímé lisování

tablet, prakticky všechny vyvinuté formulace vyžadovaly přidání dalších pomocných látek pro ulehčení procesu lisování.⁴²

Pevnost tablet v tahu je ovlivněna obsahem vlhkosti a stupněm deacetylce. Vlhkost ovlivňuje tokové vlastnosti chitosanu, vysoký obsah vlhkosti negativně ovlivňuje sypnost chitosanu. Pevnost tablet u vysušeného chitosanového prášku byla nižší v porovnání s chitosanem skladovaným za atmosférických podmínek s obsahem vlhkosti mezi 9,39 % a 11,86 %. Tento vztah mezi obsahem vlhkosti a pevností tablet je přisuzován vysoké schopnosti chitosanu zadržovat ve své struktuře relativně velké množství vody a konkrétně i vody adsorbované externě. To umožní tvorbu vodíkových vazeb mezi částicemi a sníží případné elastické zotavení. Na druhou stranu nadměrný obsah vlhkosti může vazby mezi částicemi narušit, a vést tak ke snížení pevnosti tablet.³⁶ Byl studován vliv stupně deacetylce na pevnost tablet, chitosan s nižším stupněm deacetylce měl lepší mechanické vlastnosti oproti chitosanu s vyšším stupněm deacetylce. To je přisuzováno faktu, že rigidní struktura chitinu, který je acetylovaný z více jak 90 %, obsahuje jak vodíkové vazby mezi jednotlivým řetězci (zejména mezi skupinami CO a NH), tak i vodíkové vazby intermolekulární především v amidových skupinách. Tyto vazby jsou během alkalické reakce s NaOH narušeny a vzniklý deacetylovaný chitosan tvoří tablety o nižší pevnosti s rychlejším časem disintegrace.⁴³ Dalším klíčovým znakem je molekulová hmotnost. Čím nižší je molekulová hmotnost, tím vyšší je pevnost tablet v tahu. To znamená, že chitosan s nízkou molekulovou hmotností je vhodnější pro modifikaci uvolňování léčiva než ten s hmotností vyšší.³⁶

4.3 Polyelektrolytový komplex pro řízené uvolňování léčiva

Přestože byl objeven velký počet farmakologicky aktivních látek *in vitro*, pro dosažení požadované farmakologické odpovědi je potřeba, aby se látka dostala do místa účinku v dostatečné koncentraci. Je prokázáno, že pomocné látky mohou v lékových formách ovlivnit rychlost či míru absorpce léčivých látek. Užití polymerů jako pomocných látek pro formulaci lékových forem s řízeným uvolňováním se stalo důležitou oblastí výzkumu.⁴⁴ Řízené uvolňování léčiva má mnoho výhod – daří se zajistit optimální koncentraci léčivé látky v požadovaném čase, což zvyšuje efektivitu terapie a snižuje vedlejší a nežádoucí účinky. Zjednodušení dávkovacího intervalu může významně zvýšit pacientovu compliance.⁴⁵

Jak již bylo řečeno, κ - a ι -karagenan tvoří gely s různými vlastnostmi, které mohou ovlivnit uvolňování léčiva ze směsi. Viskozita gelové vrstvy během bobtnání ovlivňuje pohyb molekul léčiva v tabletě a tím i jeho uvolňování v organismu.³³ Druhým způsobem ovlivnění uvolňování léčiva v organismu je mimo gelotvorného chování excipientů i tvorba polyelektrolytových komplexů. Polyelektrolytové komplexy s polymery byly zkoumány v souvislosti s uvolňováním léčiv. Největšího zájmu se těšily komplexy vznikající s chitosanem. Přestože komplexy v roztocích a hydrogelech jsou již nějaký čas studovány, hodnocení a uchování komplexů v pevných lékových formách, je otázkou nedávné doby.³³

Polyelektrolytový komplex vzniká interakcí aniontového polymeru s polymerem kationtovým, případně interakcí polymeru s opačně nabitým léčivem.⁴⁵ Komplex může vznikat smísením roztoků polymerů, případně roztoku léčiva, následnou precipitací, promytím a vysušením vznikne směs vhodná k tabletování. Druhým způsobem je smísení prachů polymerů, případně polymeru s léčivem.⁴⁶ Karagenany jakožto anionické polymery jsou schopny tvořit komplexy s léčivy ve formě kationtů nebo s kationickými polymery.¹⁴

Byly studovány interakce mezi λ -karagenanem a diltiazem-hydrochloridem jako modelovým léčivem. Matrice s fixním obsahem léčiva a rozdílnými poměry karagenanu byly zkoumány a byl nalezen vztah mezi jejich profily uvolňování léčiva a vazebnou kapacitou karagenanu. Nebyla prokázána významná závislost pH (v rozmezí 1,8–6,8) na interakcích karagenan-diltiazem, zvyšováním iontové síly byly interakce sníženy.⁴⁶

Mezi další polymery s potenciálním využitím v tvorbě polyelektrolytových komplexů patří algináty. Algináty formují silné komplexy s polykationty, jako je např. chitosan. Chitosanem ošetřené alginátové tobolky byly vyvinuty za účelem potlačení eroze gelové matrice alginátových tobolek. Ty byly potaženy chitosanem pomocí iontových interakcí během přípravy. Během mísení dochází k interakcím mezi karboxylovými skupinami alginátu a aminoskupinami chitosanu. Bylo pozorováno zpožděné uvolňování vysoce rozpustných léčiv, jako je nitrofurantion a timolol maleát. Komplexace alginátu s chitosanem snižuje pórovitost alginátových tobolek, což zpomaluje uvolňování léčiva.^{44,47}

Vlastnosti alginát-chitosanových kapslí ovlivňuje hned několik faktorů, mezi které patří složení použitého alginátu a molekulární hmotnost a stupeň deacetylce chitosanu.⁴⁷

Výsledné alginát-chitosanové tobolky vykazovaly uvolňování léčiva závislé na pH. Chitosan jakožto polymer je špatně rozpustný ve vodě. V kyselém pH dochází k protonaci jeho aminoskupin, což vede k zvýšení jeho rozpustnosti.^{8,44} Snadné rozpustnosti chitosanu za nízkých hodnot pH je zabráněno alginátovou sítí, která je při tomto pH stabilní. Naopak chitosan, který je stabilní při vysokém pH, preventuje rozpustnost alginátu za těchto podmínek.⁴⁷ Polyelektrolytový komplex mezi alginátem a chitosanem existuje při nízkém pH v gelové formě. Při neutrálním pH viskózní komplex bobtná a formovaný gel se pomalu rozkládá za současného uvolňování léčiva.⁴⁴

Dalším možným přístupem se stává možnost tvorby polyelektrolytového komplexu přímo v průběhu uvolnění léčiva. Nedávné studie se zabývaly formací komplexu s karagenanem a chitosanem.³³

Vliv na řízené uvolňování léčiva matric s karagenanem byl prokázán. Jelikož karagenan díky svým sulfátovým skupinám tvoří polyelektrolytové komplexy s chitosanem, byly i ty zkoumány pro řízené uvolňování léčiv. V porovnání s komplexy chitosan-alginát se ukázaly komplexy s alginátem pro řízené uvolňování léčiva lepší, jelikož stačil menší obsah polymerů a zároveň se pomocí způsobu včlenění polymeru do matrice dalo uvolnění léčiva ovlivnit. U matric s komplexy chitosan-karagenan byla hlavním mechanismem uvolnění léčiva disintegrace namísto bobtnání matrice, pravděpodobně v důsledku vysoké schopnosti karagenanu přijímat vodu.⁸

4.4 Alginát vápenatý

Algináty jsou skupinou anionických polysacharidů vyskytujících se v přírodě. Jsou získávány z buněčných stěn hnědých řas nejčastěji rodu *Macrocystis pyrifera*, *Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum*. Algináty tvoří přibližně 40 % hmotnosti sušiny těchto řas. Termínem algináty nazýváme kyselinu alginovou a její soli.^{47,48} Vyskytují se ve formě smíšených solí s kationty, které se běžně vyskytují v mořské vodě – Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} a Na^{+} .⁴⁷

Komerčně užívané algináty jsou zpravidla získávány z přírodních zdrojů, existují však alternativní způsoby, např. mikrobiální fermentace, které se využívá pro získání alginátů s konkrétními fyzikálně-chemickými vlastnostmi.⁴⁸ Hnědé řasy podstupují extrakci zředěnými alkalickými roztoky, které solubilizují přítomnou kyselinu alginovou. Ta

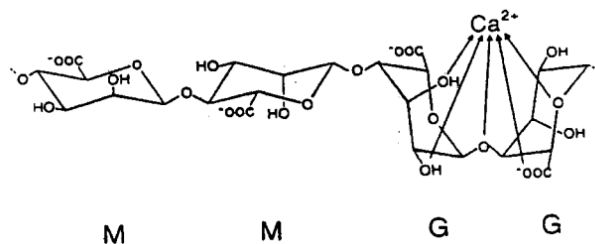
může být potom přeměněna na soli, z nichž nejčastější je alginát sodný či alginát vápenatý.⁴⁴

Po chemické stránce je alginát vápenatý polyuronid složený ze sekvencí dvou zbytků kyselin, a to kyseliny 1,4-β-D-mannuronové a 1,4-α-L-guluronové. Tyto dva zbytky tvoří bloky o velikosti až 20 jednotek podél hlavního řetězce. Jejich poměr závisí na druhu řasy, ze které byl alginát získán a zároveň na její části. Počet a délka jednotlivých bloků jsou důležité. Spolu s molekulární hmotností mají vliv na fyzikální vlastnosti získaného alginátu.^{47,49}

Molekulární hmotnost alginátu vápenatého se pohybuje mezi 10 000 a 600 000.⁴⁹ Alginát vápenatý je téměř nerozpustný ve vodě a organických rozpouštědlech. Rozpouští se v citrátu sodném.⁵⁰

Monovalentní ionty tvoří s algináty rozpustné soli, zatímco divalentní (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}) a multivalentní (Fe^{3+} , Al^{3+}) kationty formují gely či precipitáty. Gelace v přítomnosti Mg^{2+} nebyla pozorována.^{44,50} Základem pro tvorbu ionotropických hydrogelů je selektivní iontová vazba. Zbytky kyseliny guluronové vykazují vyšší afinitu pro dvojmocné ionty v porovnání se zbytky kyseliny mannuronové. Z toho vyplývá, že algináty s vysokým obsahem bloků guluronové kyseliny poskytují výrazně pevnější gely v porovnání s algináty bohatými na mannuronát.⁴⁴ Důvodem je díra ve tvaru kosočtverce, která vzniká, pokud se vedle sebe vyskytují dva zbytky kyseliny guluronové, a která je ideální pro vazbu s vápenatými ionty.⁴⁷ Dalším způsobem ovlivnění gelace může být snížení pH pod hodnotu pKa alginátu.⁴⁸

Dvojmocné ionty způsobí zesíťování řetězce polymeru do tzv. „egg-box“ modelu.⁴⁸ Název vyplývá z přirovnání dvojmocného kationtu vápníku k vejci, které pasuje do krabičky stejně, jako „zapadá“ ion do elektronegativní dutiny tvořené alginátovými řetězci. Vápenaté ionty jsou navázány na karboxylové zbytky alginátu, vzniká tak uskupení, kde jsou na vápenatý ion napojeny dva alginátové řetězce tvořící gel.⁵⁰ Chlorid vápenatý jakožto zdroj vápenatých iontů způsobuje rychlou a nekontrolovatelnou gelaci alginátu.⁴⁸



Obr. 4 – Chemická struktura alginátu vápenatého⁴⁴

Algináty jsou díky své schopnosti přechodu sol/gel využívány v různých polotuhých a pevných lékových formách. Jsou využívány jako viskozifianty pro stabilizaci emulzí a suspenzí.⁴⁸ Přítomnost hydrofilních funkčních skupin zajišťuje vznik porézních trojrozměrných hydrogelových struktur, které zajišťují prodloužené uvolňování léčivé látky.⁴⁸ Alginát vápenatý je využíván jako látka modifikující uvolňování léčiva.⁴⁹

Propustnost, bobtnání a viskoelastická alginátových gelů jsou značně ovlivněny poměrem zbytků obou kyselin. Nejvíce studovány jsou gely alginátu vápenatého. Jedinou vlastností alginátů je jejich schopnost tvořit dva druhy gelů v závislosti na pH, a to kyselého gelu a gelu ionotropního.⁴⁴

Molekuly alginátu podstupují téměř okamžitou hydrataci a tvoří hydrokoloidní vrstvu vysoké viskozity. Ta představuje difúzní bariéru snižující migraci malých molekul léčiva. Dosud byly algináty využívány zejména v systémech založených na difúzi.⁴⁴

Difúzní systémy založené na alginátu můžeme rozdělit na dva typy – tobolky a polymerní matrice. V prvním případě tvoří polymer enkapsulační membránu, která má specifickou permeabilitu. Léčivá látka je zapouzdřena v zásobníku léčiva. Alginát byl využit v přípravě gelových kapslí s theofylinem.^{44,51}

Přestože je příprava tobolek za použití alginátu vápenatého možná za mírných podmínek, její největší nevýhodou je, že při ní dochází ke ztrátám léčiva. Důvodem je průnik léčiva póry tobolky. Dalším limitem je nestabilita alginátového gelu při vyšších hodnotách pH. Byly studovány modifikace alginátu za účelem zlepšení systému řízeného uvolňování léčiva.⁴⁷

Druhým typem jsou polymerní matrice, kde je léčivá látka homogenně rozptýlena a které řídí rychlost jejího uvolňování.⁶ Může se jednat o konvenční tablety či bobtnající mikrosféry.⁴⁴ Pokud jsou takové systémy vystaveny disolučnímu médiu, uvolňování

léčiva je modulováno difúzí skrz bobtnání matrice a zároveň disolucí/erozí na periférii matrice.^{6,44}

Tento proces je velice komplexní. Klíčovým faktorem procesu bobtnání je gradient osmotického tlaku, který vzniká mezi alginátovým gelem a prostředím GIT. V kyselých podmínkách (např. žaludku) k bobtnání tobolek téměř nedochází a léčivo se téměř neuvolňuje. V zásaditém a neutrálním pH (např. ve střevech) začínají tobolky bobtnat, což lze využít pro uvolnění léčiv žádoucí v této části GIT.⁵⁰

Bobtnání alginátu vápenatého je využito pro vývoj vícejednotkových lékových forem s řízeným uvolňováním. Pro zpomalení uvolňování léčiv se zdají být nejúčinnější alginátové gelové tobolky s vysokými koncentracemi alginátu bohatého na kyselinu guluronovou. Ta umožňuje vysoký stupeň koordinace vápníku, který tvoří rigidní gely. Ty jsou pak méně náchylné k bobtnání a erozi. Zvýšením podílu kyseliny mannuronové dochází ke vzniku gelů elastičtějších a méně porézních, které se rozpouští snadněji.^{44,50}

Dle typu léčivé látky může a nemusí být její uvolnění závislé na molekulární hmotnosti alginátu. Poměr léčivé látky a alginátu spolu s koncentrací vápenatých iontů mají vliv na uvolnění léčivé látky. Byl pozorován i vliv typu sířovadla – tobolky s alginátem vápenatým vykazovaly profil prodlouženého uvolňování léčiva na rozdíl od formulací, u kterých byly jako sířovadla použity ionty Ba^{2+} a Sr^{2+} .⁴⁴

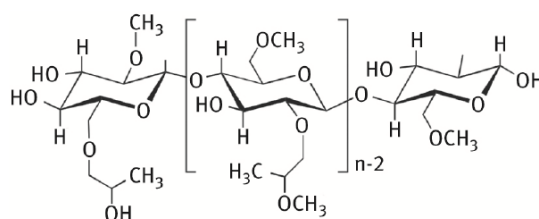
Polymerní matrice založené na alginátu mohou být také připraveny jako tablety.⁴⁴ Uvolňování léčiv z hydrofilních matricových tablet je kontrolováno vznikem hydratované viskózní vrstvy okolo tablety, která se chová jako bariéra tím, že brání penetraci vody dovnitř tablety a zároveň znemožňuje pohyb rozpuštěných látek z matrice ven.^{6,44} Léčivé látky rozpustné ve vodě jsou uvolňovány primárně difúzí skrz gelovou vrstvu. Uvolňování špatně rozpustných léčiv probíhá zejména mechanismem eroze. U přímo lisovatelných tablet bylo pozorováno, že léčiva dobře rozpustná ve vodě byla značně rychleji uvolňována v kyselém prostředí žaludku než v prostřední střev, zatímco u špatně rozpustných léčiv byl pozorován pravý opak.⁴⁴

Dle FDA je alginát vápenatý pro perorální aplikaci netoxický.⁴⁹ Algináty (zejména alginát sodný) se využívají jako antacida za účelem snížení počtu epizod refluxu, jelikož tvoří fyzikální bariéru v GIT. Za tímto účelem je lze podávat i dětem a těhotným.⁴⁸

Byly popsány i některé bioaktivní vlastnosti alginátů jako například účinky antibakteriální. Předpokládá se, že negativně nabitě algináty interagují s buněčnou stěnou bakterií. Další možností jsou chelatační vlastnosti alginátů, které vedou k modifikaci produkce toxinů či růstu mikrobů.⁴⁸ Dále byla popsána hemostatická aktivita alginátu vápenatého. Dochází k výměně vápenatých iontů za ionty sodné v krvi, což stimuluje jak aktivaci destiček, tak krevní koagulaci celkově.^{48,49}

4.5 Hypromelosa

Hypromelosa neboli hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) je jedním z nejčastěji využívaných hydrofilních polymerů při přípravě lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva.⁵² Jedná se o bílý, až krémově bílý prášek bez chuti a zápachu. Chemicky můžeme HPMC popsat jako částečně O-methylovaný a O-(2-hydroxypropylovaný) derivát celulosy.⁵³



Obr. 5 – Chemická struktura hypromelosy⁵²

HPMC je vyráběna z celulosy působením roztoku hydroxidu sodného. Následně dochází k substituci OH skupin na anhydroglukosových jednotkách pomocí methylchloru a propylenglykolu. Právě díky substituci se HPMC stává rozpustnou ve vodě. Fyzikálně-chemické vlastnosti závisí na stupni substituce a na poměru mezi oběma substituenty. Neiontový celulosový ether je ve vodě dobře rozpustný a stabilní v rozmezí pH 3-11. Ve studené vodě tvoří viskózní koloidní roztok, zatímco ve vodě horké je téměř nerozpustný. Viskozita roztoku s rostoucí teplotou klesá. Dobře se rozpouští v organických rozpouštědlech. Průměrná molekulová hmotnost HPMC se pohybuje v rozmezí 10 000 – 1 500 000 Da.⁵²⁻⁵⁴

HPMC je široce využívána v orálních, očních, nosních i topických lékových formách. V tekutých perorálních formách je využívána v nízkých koncentracích (0,25–5 %) jako viskozifiant, stejně jako ve formách topických. V mastech a gelech je také využívána pro svůj emulgující a stabilizační účinek. V koncentracích mezi 0,45–1 % se může HPMC

vyskytovat v očních kapkách či v umělých slzách jako viskozifiant. Dále je využívána v nosních formách do koncentrace 0,1 %.⁵³

V pevných lékových formách pro orální užití je primárně využita jako pojivo pro vlhkou granulaci i při přímém lisování a pro potahování tablet jako filmtvorná látka. Jako matrice pro prodloužené uvolňování léčiva je využívána zejména HPMC 2208, příp. 2910 v obsahu 10–80 % w/w.⁵³ Při vývoji lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva je klíčová schopnost hydratovaného polymeru bobtnat. Gelová vrstva tvořící se na povrchu matrice řídí rychlost liberace léčiva z lékové formy. Rychlost uvolňování léčiva je ovlivněna viskozitou vzniklého gelu.^{52,54}

Podobně jako v případě maticí alginátu vápenatého závisí způsob uvolnění léčiva na jeho rozpustnosti ve vodném prostředí. U dobře rozpustných léčiv dochází k difúzi skrz gelovou vrstvu, u špatně rozpustných léčiv převažuje eroze této vrstvy. Právě na rozpustnosti léčiva tedy závisí výběr typu HPMC, zejména viskozitního stupně. Pro špatně rozpustná léčiva je vhodnější HPMC s nízkým viskozitním stupněm, u dobře rozpustných se využívá stupeň vyšší. Důležitá je rychlá hydratace polymeru a následný vznik gelové vrstvy, proto jsou preferovány HPMC s menší velikostí částic.⁵²

Bylo prokázáno, že vliv HPMC na prodloužené uvolňování léčiva je větší ve srovnání s ostatními deriváty celulosy, jako jsou methylcelulosa, hydroxyethylcelulosa či karboxymethylcelulosa. Z tohoto důvodu je HPMC nejčastěji používaným derivátem celulosy pro tablety s prodlouženým uvolňováním léčiva.⁵⁵

Dalším způsobem, jak lze ovlivnit disoluční profil léčiva, je kombinace HPMC s jinými polymery. Kombinace s nerozpustnými polymery se využívá u hodně rozpustných léčiv, aby se předešlo rychlému uvolnění léčiva a s ním spojeným nežádoucím účinkům. Přidáním nerozpustného polymeru se sníží penetrace vody do matrice a tím následná difúze skrz gelovou vrstvu.⁵²

Po přidání neiontového polymeru k HPMC dojde ke vzniku mohutnější gelové vrstvy, což zpříčiní i pomalejší difúzi a erozi, a tím pádem i zpožděné uvolnění léčiva. Další možností je kombinace HPMC s iontovými polymery. Přidáním aniontových polymerů, jejichž rozpustnost a rychlost hydratace jsou závislé na pH, dochází k ovlivnění vzniku, konzistence i následné eroze gelové vrstvy, což má za důsledek ovlivněné uvolňování léčiva.⁴⁵

Častá je kombinace HPMC s alginátem sodným, která se využívá pro řízené uvolňování léčiv vysoce rozpustných ve vodě.⁵² Byly zkoumány i matrice s kombinací karagenanu s HPMC, ve kterých přidání HPMC zvyšovalo necitlivost matrice ke změně pH.⁵

Byly studovány tokové a mechanické vlastnosti několika různých HPMC 2208 rozdílného viskozitního typu, mezi nimi i HPMC K15M. Obecně lze říci, že sytnost všech vzorků byla velmi nízká, přidání 1 % stearanu hořečnatého nemělo na hodnoty sytnosti významný vliv. Nejlepší lisovatelnost byla pozorována u HPMC typu K15M. Nebyl pozorován vztah mezi viskozitou (případně molekulovou hmotností) a lisovatelností HPMC typu 2208.⁵⁶

4.5.1 Methocel™

Hypromelosa je komerčně dostupná pod několika obchodními názvy, jednotlivé typy se od sebe odlišují chemickou strukturou – stupněm a poměrem substituce hydroxylových skupin. Z toho plyne i rozdílná molekulová hmotnost, viskozita a velikost částic.⁵³

Americký lékopis (USP32) uvádí rozlišení typů HPMC dle čtyřmístného číselného kódu uvedeného za nekomerčním názvem. První dvě čísla uvádí průměrný procentuální obsah methoxyskupin, druhé dvě průměrný procentuální obsah hydroxypropyl skupin, přepočteno na molekulovou hmotnost sušiny.^{52,53}

Methocel™ je obchodní název pro komerčně dostupnou HPMC americké firmy Dow Chemical Company. Mezi další typy patří Metolose® a Pharmacoat® japonské Shin-Etsu Chemical Company nebo Benecel™ nizozemské společnosti Ashland.⁵²

Komerčně dostupné hypromelosy jsou označeny kódem. Stupeň substituce Methocelu™ je označen písmeny K, E a F, které odpovídají číselným kódům USP 2208, 2910 a 2906. Dále je v kódu přípona, která označuje viskozitu 2% vodného roztoku při teplotě 20 °C s multiplikátorem 100 (označený písmenem C) nebo 1000 (písmeno M). Viskozita je udána jako indikátor polymerní molekulové hmotnosti.^{52,55,57}

Jednotlivé typy se liší svými body gelace, ty odpovídají pro typy F, E, K přibližně hodnotám 54, 56 a 70 °C (pro 2% vodné roztoky). Celulosa, která byla ošetřena pouze methylchlorem, tedy methylcelulosa, nese název Methocel™ typu A.⁵⁵ Ten se využívá jako viskozifiant v kapalných systémech.⁵⁸

Pro formulaci lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva jsou nejčastěji používány Methocel™ typu E a K.⁵⁵ Jejich viskozita se pohybuje v rozmezí 50 a 100 000 mPa.s.⁵²

Důležitým parametrem pro výběr vhodného typu hypromelosy je rozpustnost léčiva. Pokud je léčivo prakticky nerozpustné, je výhodnější využít polymer s nízkým viskozitním stupněm. Naopak u léčiv dobře rozpustných je vhodnější užití polymeru s vyšší viskozitou.^{52,59}

V naší práci byl použit Methocel™ K15M odpovídající HPMC 2208 dle USP, tedy s obsahem substituce methoxyly 19–24 % a hydroxypropoxyly 7–12 %. Viskozita 2% vodného roztoku je 15 000 mPa.s.⁵⁵

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Použité suroviny

Iota-karagenan

- číslo šarže: SLCC4631
- dodavatel: Sigma Aldrich

Chitosan

- číslo šarže: JB-CH180703
- výrobce: JBiChem, Čína

Alginát vápenatý

- číslo šarže: BCBX1233
- dodavatel: Sigma Aldrich

Hypromelosa - Methocel™ K 15M

- číslo šarže: DT 366117
- výrobce: Colorcon GmbH, Německo

Stearyl fumarát sodný - Pruv®

- číslo šarže: 865
- výrobce: J. Rettenmaier & Söhne GmbH+Co, Rosenberg, Německo

Kyselina salicylová

- číslo šarže: Y130319
- dodavatel: Dr. Kulich Pharma, s.r.o.

5.2 Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

- výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko
- elektronické analytické váhy
- maximální váživost: 120 g
- citlovost: 0,1 mg

Digitální váhy KERN 440-33N

- výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, Německo
- elektronické váhy
- maximální váživost: 200 g
- citlivost: 0,01 g

Mísič Turbula T 2 F

- výrobce: Maschinenfabrik, Švýcarsko
- zařízení vhodné pro 3D mísení prachovitých složek
- mísení v libovolné uzavřené nádobě, která je upevněna soustavou gumových kroužků v míchacím koši
- maximální velikost nádoby: 2 l
- nastavitelná rychlost 3D pohybu (kmity/min)

Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

- výrobce: Zwick GmbH & Co., Německo
- maximální vyvíjená síla v tlaku i tahu: až 50 kN
- skládá se ze dvou lisovacích čelistí, spodní (stacionární) a horní (pohyblivé)
- tablety lisovány ve speciální matici (Adamus HT, Machine factory group, Polsko), jedná se o ocelovou matici obsahující dolní a horní lisovací trn, který je zajištěn proti vypadnutí pomocí čepu
- parametry lisování je možno nastavit díky propojení zařízení s počítačovým programem testXpert V 9,01, hodnotí se pomocí něj i výstupní hodnoty lisovacího procesu

Schleunigerův přístroj pro měření rozměrů a pevnosti tablet Tablet Tester M8

- výrobce: K. Schleuniger® Pharmaton, Švýcarsko
- přístroj tvořen ze dvou kovových čelistí – stacionární a pohyblivé
- čelisti jsou umístěny proti sobě, po vložení tablety mezi ně se pohyblivá čelist přibližuje ke stacionární, což umožní změření rozměrů tablety (výška, průměr)
- zároveň je měřena síla potřebná k rozdrčení tablety, tzv. destrukční síla

5.3 Postup práce

Experimentální část této práce byla rozdělena do několika kroků. V prvním kroku byly pomocí mísícího zařízení Turbula T 2 F připraveny jednotlivé tabletoviny, ze kterých byly následně pomocí zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell vylisovány tablety. Jednotlivé parametry energetického procesu lisování byly vyhodnocovány současně v průběhu lisování tablet díky propojení lisovacího zařízení s počítačovým programem testXpert V 9,01. V odstupech jednoho dne byly u tablet zjišťovány jednotlivé parametry jako výška, průměr a destrukční síla. Pevnost tablet v tahu byla spočítána právě z těchto parametrů. Všechny získané hodnoty byly statisticky zpracovávány v programu Microsoft Office Excel.

5.3.1 Příprava tabletovin

Všechny tabletoviny byly připraveny pomocí mísícího zařízení Turbula T 2 F s obsahem látek v množství, jaké uvádí tab. 1. U všech mísení byla využita rychlost 34 kmitů za minutu. Každá z tabletovin byla připravena v celkovém množství 10 g.

V případě tabletovin bez léčiva byl mísen karagenan s příslušnou složkou tabletoviny, a to v poměrech 1:1; 2:1 a 3:1. V tomto poměru byly ke karagenanu přidávány chitosan, alginát vápenatý a hypromelosa. Směs byla vložena do mísiče Turbula T 2 F a mísení probíhalo stupňovitě vždy 2,5 minuty. Spolu s tabletovinou skládající se ze samotného karagenanu bylo připraveno celkem 10 tabletovin.

Do dalších 10 tabletovin byla přidána modelová léčivá látka – kyselina salicylová v koncentraci 20 % a mazadlo – stearyl fumarát sodný v koncentraci 1 %. V tomto případě došlo nejdříve k mísení karagenanu s polymerní složkou tabletoviny v požadovaném

poměru po dobu dvou minut. Následně byly přidány 2 g kyseliny salicylové a mísení probíhalo další dvě minuty. Po přidání 0,1 g stearylfumarátu sodného proběhlo další dvouminutové mísení.

Tab. 1 – Složení tabletovin

| Tabletovina | K [%] | CHIT [%] | ACa [%] | HPMC [%] | SA [%] | NaStF [%] |
|--------------------|--------------|-----------------|----------------|-----------------|---------------|------------------|
| FK | 100 | | | | | |
| F1 | 50 | 50 | | | | |
| F2 | 66,6 | 33,3 | | | | |
| F5 | 75 | 25 | | | | |
| F3 | 50 | | 50 | | | |
| F4 | 66,6 | | 33,3 | | | |
| F6 | 75 | | 25 | | | |
| F7 | 50 | | | 50 | | |
| F8 | 66,6 | | | 33,3 | | |
| F9 | 75 | | | 25 | | |
| FKsal | 79 | | | | 20 | 1 |
| F1sal | 39,5 | 39,5 | | | 20 | 1 |
| F2sal | 52,7 | 26,3 | | | 20 | 1 |
| F5sal | 59,2 | 19,8 | | | 20 | 1 |
| F3sal | 39,5 | | 39,5 | | 20 | 1 |
| F4sal | 52,7 | | 26,3 | | 20 | 1 |
| F6sal | 59,2 | | 19,8 | | 20 | 1 |
| F7sal | 39,5 | | | 39,5 | 20 | 1 |
| F8sal | 52,7 | | | 26,3 | 20 | 1 |
| F9sal | 59,2 | | | 19,8 | 20 | 1 |

Vysvětlivky k tab. 1

Fsal – formulace s kyselinou salicylovou

K – karagenan

CHIT – chitosan

ACa – alginát vápenatý

HPMC – hypromelosa (Methocel 15K)

SA – kyselina salicylová

NaStF – stearyl fumarát sodný

5.3.2 Příprava tablet

Tablety byly lisovány pomocí zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell ve speciální matrici. Navážka na jednu tabletu byla 100 mg s přesností 10 mg. Prakticky se tedy navážky jednotlivých tablet pohybovaly v rozmezí 90 – 110 mg. Z lékárenské karty byla navážka kvantitativně převedena pomocí štětečku do kovové matrice o průměru 7 mm. Před každým naplněním matrice byl do spodní části matrice nasazen dolní kovový trn. Po přidání navážky byl vložen horní kovový trn a matrice byla jedním lehkým úderem sklepnuta o pracovní desku stolu. Poté byla matrice umístěna na dolní čelist lisovacího zařízení.

Před zahájením samotného lisování byly vždy v počítači pomocí programu testXpert V 9,01 nastaveny vstupní parametry. Rychlost lisovacího procesu byla pro všechna lisování stejná, a to 40 mm.min⁻¹. Předzatižení se rovnalo hodnotě 2 N, rychlost předzatižení byla 2 mm.s⁻¹.

Dalším důležitým parametrem byla lisovací síla. Pro tabletoviny bez účinné látky byly používány lisovací síly 3, 4 a 5 kN. Pro každou lisovací sílu bylo vylisováno 10 tablet od každé z tabletovin. Všechny tabletoviny obsahující účinnou látku byly lisovány lisovací silou 5 kN. Tabletoviny s chitosanem a alginátem vápenatým a formulace čistého karagenanu byly následně ještě lisovány silou 8 kN. Opět bylo připraveno 10 tablet od každé tabletoviny pro obě síly.

Po ukončení lisování byla matrice vyjmuta ze zařízení. Po odebrání dolního trnu matrice z ní byla tableta vždy opatrně vysunuta zatlačením na horní trn. Před každým dalším

naplněním matrice došlo k jejímu očištění štětečkem a buničitou vatou tak, aby na jejích stěnách neulpíval použitý materiál.

5.3.3 Energetické hodnocení lisovacího procesu











Pomocí počítačového programu testXpert V 9,01 napojeného přímo na lisovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell byl zaznamenáván průběh lisování a energetický profil celého lisovacího procesu. Po vylisování 10 tablet byl vytisknut výstupní protokol. Ten obsahoval jednotlivé hodnoty parametrů pro konkrétní lisované tablety a také průměrné hodnoty všech zaznamenaných parametrů. Dále byl vykreslen graf závislosti síly horního trnu na jeho dráze, tzv. záznam „síla-dráha“. Příklad protokolu je uveden na obr. 6a a 6b.

Zkušební protokol

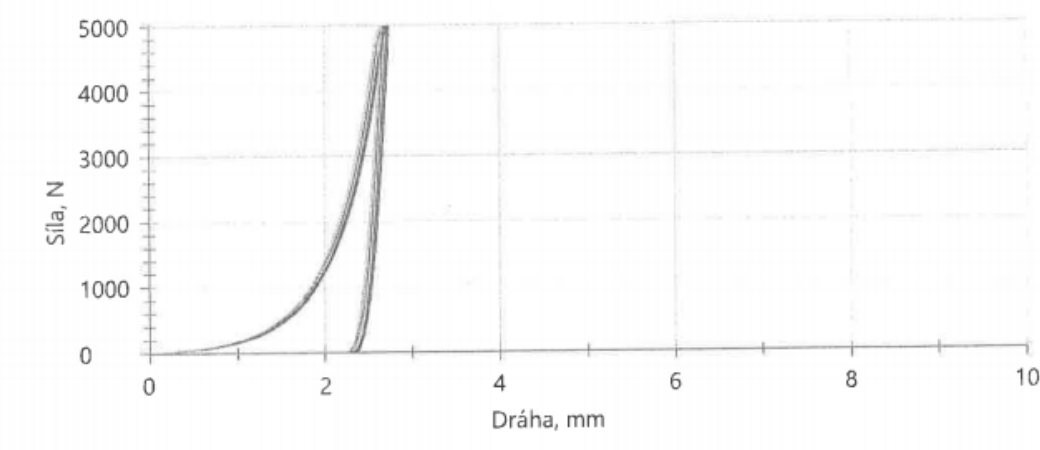
Typ vzorku : Fk7 5kN

Předzatížení : 2 N

Výsledky zkoušek:

| Legenda | Č. | F _{max} N | E ₁ Nm | E ₂ Nm | E ₃ Nm | E _{lis} Nm | E _{max} Nm | PL % | h ₀ mm | h _{max} mm |
|---|----|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|------------------------|---------|----------------------|------------------------|
|  | 1 | 4990 | 4,25 | 1,95 | 0,63 | 2,58 | 6,83 | 75,66 | 106,2 | 2,7 |
|  | 2 | 4990 | 4,17 | 2,00 | 0,63 | 2,63 | 6,80 | 76,03 | 106,2 | 2,7 |
|  | 3 | 4990 | 4,16 | 1,99 | 0,62 | 2,61 | 6,77 | 76,16 | 106,2 | 2,7 |
|  | 4 | 4990 | 4,01 | 1,97 | 0,63 | 2,59 | 6,61 | 75,81 | 106,1 | 2,6 |
|  | 5 | 4990 | 4,11 | 1,97 | 0,63 | 2,60 | 6,71 | 75,91 | 106,1 | 2,7 |
|  | 6 | 4990 | 4,18 | 2,02 | 0,62 | 2,65 | 6,82 | 76,41 | 106,2 | 2,7 |
|  | 7 | 4990 | 4,18 | 2,00 | 0,62 | 2,63 | 6,81 | 76,32 | 106,2 | 2,7 |
|  | 8 | 4990 | 4,06 | 1,99 | 0,63 | 2,62 | 6,68 | 75,93 | 106,1 | 2,7 |
|  | 9 | 4990 | 4,20 | 2,02 | 0,62 | 2,64 | 6,84 | 76,55 | 106,2 | 2,7 |
|  | 10 | 4990 | 4,01 | 2,00 | 0,63 | 2,63 | 6,64 | 76,15 | 106,1 | 2,7 |

Grafické záznamy série:



Obr. 6a – Záznam protokolu energetického profilu lisování (str. 1/2)

Statistika:

| Série | F _{max} | E ₁ | E ₂ | E ₃ | E _{lis} | E _{max} | PL | h ₀ | h _{max} |
|-----------|------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|------------------|-------|----------------|------------------|
| n = 10 | N | Nm | Nm | Nm | Nm | Nm | % | mm | mm |
| \bar{x} | 4990 | 4,13 | 1,99 | 0,63 | 2,62 | 6,75 | 76,09 | 106,1 | 2,7 |
| s | 1,94 | 0,08 | 0,02 | 0,00 | 0,02 | 0,09 | 0,28 | 0,1 | 0,0 |
| v [%] | 0,04 | 2,00 | 1,18 | 0,64 | 0,85 | 1,27 | 0,37 | 0,05 | 1,31 |

Obr. 6b – Záznam protokolu energetického profilu lisování (str. 2/2)

Hodnocené parametry byly: ⁵⁹

- **Energie předlisování – E₁**
 - její hodnota kvantifikuje množství energie, které je spotřebováno třením částic mezi sebou a třením o stěny matrice
- **Energie plastické deformace – E₂**
 - její hodnota vyjadřuje energii, která zůstává akumulována ve vylisované tabletě
- **Energie elastické deformace – E₃**
 - jedná se o energii uvolněnou v průběhu dekomprese
- **Energie lisování – E_{lis}**
 - jedná se o součet E₂ a E₃, tedy energii, která je využita k lisování
- **Celková energie lisovacího procesu – E_{max}**
 - tato energie je součtem všech tří energií E₁, E₂ a E₃
- **Plasticita – PL**
 - jedná se o veličinu udávanou v procentech, která se počítá dle vzorce (1)⁶⁰:

$$PL = 100 * E_2 / (E_2 + E_3) \quad (1)$$

5.3.4 Měření destrukční síly a výpočet hodnot pevnosti v tahu

Síla potřebná k rozdrčení tablet byla měřena vždy po uplynutí minimálně 24 hodin od vylišování tablet. Využitá metoda odpovídala lékopisné metodě stanovující pevnost tablet.⁶¹ Tablety byly měřeny pomocí Schleunigerova přístroje pro měření rozměrů a pevnosti tablet – Tablet Tester M8. Jednotlivé tablety byly postupně vkládány mezi dvě kovové čelisti přístroje. Jedna z čelistí byla pohyblivá a při samotném měření se přibližovala k té druhé – stacionární. Zprvu byla mezi ně tableta vložena nastojato tak, aby mohla být změřena její výška. Poté byla ta samá tableta vložena mezi čelisti radiálně, což umožnilo změření průměru a následné změření destrukční síly v newtonech.

Prostor mezi oběma čelistmi byl mezi měřením jednotlivých tablet pečlivě vyčištěn štětečkem. Rozdrčená tableta byla spolu s prachem smetena do odpadní nádoby.

Pevnost tablet v tahu byla následně vypočítána z naměřených hodnot, a to průměru tablety a její výšky a destrukční síly. Použito bylo následujícího vzorce (2)⁶²

$$P = 2 \cdot F / \pi \cdot d \cdot h \quad (2)$$

P – pevnost tablet v tahu [MPa]

F – destrukční síla [N]

d – průměr tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

5.3.6 Statistické hodnocení výsledků

Energetický profil lisovacího procesu byl zaznamenáván a hodnocen již v průběhu lisování pomocí počítačového programu testXpert V 9,01. Hodnoty pevnosti tablet v tahu byly statisticky zpracovávány pomocí programu Microsoft Office Excel. V případě, že byly rozdíly mezi naměřenými hodnotami nejasné, byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6 TABULKY A GRAFY

6.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

| | | |
|------------------|-------|-------------------------------------|
| ACa | | alginát vápenatý |
| K | | κ-karagenan |
| d | [mm] | průměr tablety |
| E ₁ | [J] | energie předlisování |
| E ₂ | [J] | energie plastické deformace |
| E ₃ | [J] | energie elastické deformace |
| E _{max} | [J] | celková energie lisovacího procesu |
| E _{lis} | [J] | energie lisování |
| F | [N] | destrukční síla |
| FK | | tabletoviny bez účinné látky |
| FKsal | | tabletoviny s kyselinou salicylovou |
| h | [mm] | výška tablet |
| HPMC | | hypromelosa (Methocel™ K15M) |
| CHIT | | chitosan |
| LS | [kN] | lisovací síla |
| NaStF | | stearylfumarát sodný |
| P | [MPa] | pevnost tablet v tahu |
| PL | [%] | plasticita |
| s | | směrodatná odchylka průměru hodnot |
| Ø | | průměr hodnot |

6.2 Tabulky

6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. 2 – Hodnoty energií E₁, E₂ a E₃ pro tabletoviny bez léčiva

| TABLETOVINA | LS [kN] | E ₁ [J] | | E ₂ [J] | | E ₃ [J] | |
|-------------|---------|--------------------|------|--------------------|------|--------------------|------|
| | | Ø | SE1 | Ø | SE2 | Ø | SE3 |
| FK | 3 | 0,66 | 0,08 | 1,14 | 0,05 | 0,29 | 0,01 |
| | 4 | 1,06 | 0,06 | 1,55 | 0,04 | 0,44 | 0,02 |
| | 5 | 1,57 | 0,10 | 1,90 | 0,04 | 0,62 | 0,01 |
| F1 | 3 | 1,90 | 0,05 | 1,35 | 0,02 | 0,28 | 0,01 |
| | 4 | 2,70 | 0,08 | 1,73 | 0,02 | 0,44 | 0,01 |
| | 5 | 3,58 | 0,09 | 2,03 | 0,01 | 0,63 | 0,00 |
| F2 | 3 | 1,40 | 0,03 | 1,28 | 0,01 | 0,27 | 0,01 |
| | 4 | 2,02 | 0,08 | 1,66 | 0,02 | 0,42 | 0,01 |
| | 5 | 2,79 | 0,06 | 1,98 | 0,01 | 0,60 | 0,01 |
| F5 | 3 | 1,27 | 0,03 | 1,21 | 0,02 | 1,49 | 0,03 |
| | 4 | 1,89 | 0,07 | 1,61 | 0,01 | 0,42 | 0,00 |
| | 5 | 2,50 | 0,05 | 1,95 | 0,01 | 0,60 | 0,00 |
| F3 | 3 | 0,95 | 0,14 | 1,19 | 0,02 | 0,26 | 0,00 |
| | 4 | 1,36 | 0,07 | 1,62 | 0,02 | 0,40 | 0,01 |
| | 5 | 1,81 | 0,05 | 2,00 | 0,01 | 0,59 | 0,00 |
| F4 | 3 | 0,75 | 0,03 | 1,19 | 0,01 | 0,25 | 0,01 |
| | 4 | 1,13 | 0,03 | 1,57 | 0,01 | 0,40 | 0,01 |
| | 5 | 1,60 | 0,06 | 1,94 | 0,01 | 0,57 | 0,01 |
| F6 | 3 | 0,74 | 0,06 | 1,10 | 0,02 | 0,26 | 0,00 |
| | 4 | 1,13 | 0,07 | 1,52 | 0,02 | 0,41 | 0,00 |
| | 5 | 1,56 | 0,04 | 1,92 | 0,02 | 0,59 | 0,00 |
| F7 | 3 | 2,05 | 0,05 | 1,38 | 0,01 | 0,27 | 0,00 |
| | 4 | 3,07 | 0,10 | 1,72 | 0,01 | 0,43 | 0,00 |
| | 5 | 4,13 | 0,08 | 1,99 | 0,02 | 0,63 | 0,00 |
| F8 | 3 | 1,53 | 0,04 | 1,31 | 0,01 | 0,27 | 0,00 |
| | 4 | 2,34 | 0,03 | 1,68 | 0,01 | 0,42 | 0,00 |
| | 5 | 3,17 | 0,07 | 2,00 | 0,01 | 0,61 | 0,00 |
| F9 | 3 | 1,21 | 0,04 | 1,23 | 0,01 | 0,26 | 0,00 |
| | 4 | 1,86 | 0,07 | 1,62 | 0,01 | 0,42 | 0,00 |
| | 5 | 2,58 | 0,08 | 1,97 | 0,01 | 0,61 | 0,00 |

Tab. 3 – Hodnoty energií E₁, E₂ a E₃ pro tabletoviny s léčivem

| TABLETOVINA | LS [kN] | E ₁ [J] | | E ₂ [J] | | E ₃ [J] | |
|--------------|---------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| | | Ø | SE ₁ | Ø | SE ₂ | Ø | SE ₃ |
| FKsal | 5 | 1,24 | 0,05 | 1,51 | 0,02 | 0,62 | 0,01 |
| F1sal | 5 | 1,51 | 0,07 | 1,55 | 0,03 | 0,64 | 0,01 |
| F2sal | 5 | 2,22 | 0,05 | 1,61 | 0,02 | 0,64 | 0,01 |
| F5sal | 5 | 2,01 | 0,06 | 1,59 | 0,02 | 0,64 | 0,01 |
| F3sal | 5 | 1,65 | 0,08 | 1,60 | 0,02 | 0,65 | 0,01 |
| F4sal | 5 | 1,49 | 0,04 | 1,58 | 0,02 | 0,64 | 0,01 |
| F6sal | 5 | 1,36 | 0,05 | 1,55 | 0,03 | 0,64 | 0,01 |
| F7sal | 5 | 3,39 | 0,09 | 1,67 | 0,02 | 0,66 | 0,01 |
| F8sal | 5 | 2,67 | 0,07 | 1,66 | 0,02 | 0,65 | 0,01 |
| F9sal | 5 | 2,26 | 0,06 | 1,62 | 0,04 | 0,64 | 0,01 |

Tab. 4 – Hodnoty energií E_{lis} , E_{max} a plasticity pro tabletoviny bez léčiva

| TABLETOVINA | LS [kN] | E_{max} [J] | | E_{lis} [J] | | PL [%] | |
|-------------|---------|-------------------|------------|-------------------|------------|-------------------|------|
| | | $\bar{\emptyset}$ | SE_{max} | $\bar{\emptyset}$ | SE_{lis} | $\bar{\emptyset}$ | SPL |
| FK | 3 | 2,08 | 0,13 | 1,43 | 0,06 | 79,76 | 0,58 |
| | 4 | 3,05 | 0,09 | 1,99 | 0,05 | 77,71 | 0,40 |
| | 5 | 4,09 | 0,11 | 2,51 | 0,05 | 75,45 | 0,23 |
| F1 | 3 | 3,53 | 0,05 | 1,63 | 0,03 | 82,75 | 0,29 |
| | 4 | 4,87 | 0,10 | 2,17 | 0,03 | 79,65 | 0,29 |
| | 5 | 6,25 | 0,10 | 2,67 | 0,01 | 76,28 | 0,17 |
| F2 | 3 | 2,96 | 0,04 | 1,56 | 0,01 | 82,5 | 0,26 |
| | 4 | 4,10 | 0,09 | 2,08 | 0,02 | 79,91 | 0,22 |
| | 5 | 5,38 | 0,07 | 2,59 | 0,02 | 76,69 | 0,29 |
| F5 | 3 | 2,75 | 0,06 | 1,49 | 0,03 | 81,51 | 0,42 |
| | 4 | 3,92 | 0,07 | 2,03 | 0,01 | 79,25 | 0,21 |
| | 5 | 5,05 | 0,06 | 2,55 | 0,01 | 76,46 | 0,14 |
| F3 | 3 | 2,40 | 0,16 | 1,45 | 0,02 | 82,10 | 0,31 |
| | 4 | 3,38 | 0,08 | 2,02 | 0,02 | 80,27 | 0,21 |
| | 5 | 4,40 | 0,05 | 2,59 | 0,01 | 77,36 | 0,13 |
| F4 | 3 | 2,19 | 0,04 | 1,44 | 0,02 | 82,82 | 0,36 |
| | 4 | 3,10 | 0,04 | 1,97 | 0,01 | 79,78 | 0,26 |
| | 5 | 4,12 | 0,06 | 2,52 | 0,02 | 77,19 | 0,23 |
| F6 | 3 | 2,10 | 0,07 | 1,36 | 0,02 | 80,67 | 0,41 |
| | 4 | 3,07 | 0,08 | 1,94 | 0,02 | 78,75 | 0,19 |
| | 5 | 4,07 | 0,05 | 2,50 | 0,02 | 76,52 | 0,18 |
| F7 | 3 | 3,70 | 0,05 | 1,65 | 0,01 | 83,71 | 0,14 |
| | 4 | 5,22 | 0,11 | 2,15 | 0,01 | 80,07 | 0,15 |
| | 5 | 6,75 | 0,09 | 2,62 | 0,02 | 76,09 | 0,28 |
| F8 | 3 | 3,10 | 0,04 | 1,57 | 0,01 | 83,13 | 0,12 |
| | 4 | 4,44 | 0,04 | 2,10 | 0,01 | 80,04 | 0,12 |
| | 5 | 5,78 | 0,07 | 2,61 | 0,01 | 76,60 | 0,13 |
| F9 | 3 | 2,71 | 0,05 | 1,50 | 0,01 | 82,31 | 0,19 |
| | 4 | 3,89 | 0,07 | 2,04 | 0,01 | 79,51 | 0,12 |
| | 5 | 5,16 | 0,08 | 2,58 | 0,01 | 76,45 | 0,18 |

Tab. 5 – Hodnoty energií E_{lis} , E_{max} a plasticity pro tabletoviny s léčivem

| TABLETOVINA | LS [kN] | E_{max} [J] | | E_{lis} [J] | | PL [%] | |
|--------------|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------|------|
| | | Ø | $S_{E_{max}}$ | Ø | $S_{E_{lis}}$ | Ø | SPL |
| Fsal | 5 | 3,37 | 0,05 | 2,13 | 0,02 | 70,80 | 0,22 |
| F1sal | 5 | 3,69 | 0,09 | 2,19 | 0,04 | 70,79 | 0,49 |
| F2sal | 5 | 4,48 | 0,06 | 2,25 | 0,02 | 71,43 | 0,22 |
| F5sal | 5 | 4,24 | 0,08 | 2,23 | 0,02 | 71,42 | 0,34 |
| F3sal | 5 | 3,90 | 0,09 | 2,25 | 0,02 | 71,21 | 0,59 |
| F4sal | 5 | 3,71 | 0,06 | 2,22 | 0,02 | 71,20 | 0,42 |
| F6sal | 5 | 3,55 | 0,08 | 2,19 | 0,03 | 70,88 | 0,32 |
| F7sal | 5 | 5,72 | 0,11 | 2,33 | 0,03 | 71,82 | 0,36 |
| F8sal | 5 | 4,98 | 0,09 | 2,31 | 0,03 | 71,99 | 0,31 |
| F9sal | 5 | 4,52 | 0,07 | 2,26 | 0,04 | 71,69 | 0,41 |

6.2.2 Pevnost tablet v tahu

Tab. 6 – Pevnost tablet v tahu: FK - karagenan; LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,17 | 21 | 0,8726 | $\bar{\sigma} = 1,0300$ $S_p = 0,1321$ |
| 2,06 | 25 | 1,1006 | |
| 2,09 | 29 | 1,2601 | |
| 2,09 | 20 | 0,8653 | |
| 2,11 | 23 | 0,9857 | |
| 2,14 | 22 | 0,9296 | |
| 2,12 | 27 | 1,1550 | |
| 2,08 | 21 | 0,9130 | |
| 2,07 | 27 | 1,1829 | |
| 2,10 | 24 | 1,0349 | |

Tab. 7 – Pevnost tablet v tahu: FK - karagenan; LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,06 | 36 | 1,5826 | $\bar{\sigma} = 1,6200$ $S_p = 0,0903$ |
| 2,03 | 37 | 1,6506 | |
| 2,03 | 35 | 1,5591 | |
| 2,00 | 34 | 1,5395 | |
| 2,03 | 36 | 1,6059 | |
| 2,04 | 38 | 1,6917 | |
| 2,05 | 36 | 1,5903 | |
| 2,06 | 34 | 1,4946 | |
| 1,98 | 40 | 1,8347 | |
| 2,03 | 37 | 1,6506 | |

Tab. 8 – Pevnost tablet v tahu: FK - karagenan; LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 1,96 | 46 | 2,1284 | $\bar{\sigma} = 2,1941$ $S_p = 0,1074$ |
| 1,95 | 46 | 2,1393 | |
| 1,95 | 47 | 2,1889 | |
| 1,94 | 49 | 2,2938 | |
| 1,95 | 44 | 2,0463 | |
| 1,98 | 47 | 2,1557 | |
| 1,94 | 52 | 2,4342 | |
| 1,96 | 49 | 2,2672 | |
| 2,00 | 46 | 2,0858 | |
| 1,98 | 48 | 2,2016 | |

Tab. 9 – Pevnost tablet v tahu: F1 - K + CHIT (1:1); LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,27 | 24 | 0,9574 | $\bar{\sigma} = 0,9661$ $S_p = 0,0266$ |
| 2,26 | 23 | 0,9229 | |
| 2,24 | 24 | 0,9716 | |
| 2,26 | 23 | 0,9229 | |
| 2,27 | 25 | 0,9988 | |
| 2,25 | 24 | 0,9673 | |
| 2,25 | 24 | 0,9673 | |
| 2,24 | 24 | 0,9716 | |
| 2,24 | 25 | 1,0121 | |
| 2,25 | 24 | 0,9687 | |

Tab. 10 – Pevnost tablet v tahu: F1 - K + CHIT (1:1); LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,15 | 35 | 1,4784 | $\bar{\sigma} = 1,4876$ $S_p = 0,0390$ |
| 2,16 | 35 | 1,4716 | |
| 2,15 | 36 | 1,5206 | |
| 2,14 | 34 | 1,4429 | |
| 2,16 | 35 | 1,4716 | |
| 2,15 | 36 | 1,5206 | |
| 2,14 | 34 | 1,4429 | |
| 2,13 | 37 | 1,5776 | |
| 2,15 | 35 | 1,4784 | |
| 2,16 | 35 | 1,4716 | |

Tab. 11 – Pevnost tablet v tahu: F1 - K + CHIT (1:1); LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,10 | 46 | 1,9893 | $\bar{\sigma} = 1,9368$ $S_p = 0,0616$ |
| 2,08 | 45 | 1,9648 | |
| 2,08 | 42 | 1,8364 | |
| 2,10 | 45 | 1,9461 | |
| 2,09 | 47 | 2,0423 | |
| 2,07 | 43 | 1,8865 | |
| 2,09 | 43 | 1,8711 | |
| 2,07 | 43 | 1,8865 | |
| 2,05 | 45 | 1,9964 | |
| 2,10 | 45 | 1,9488 | |

Tab. 12 – Pevnost tablet v tahu: F2 - K + CHIT (2:1); LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,22 | 22 | 0,8974 | $\bar{\sigma} = 0,8627$ $S_p = 0,0497$ |
| 2,21 | 21 | 0,8605 | |
| 2,21 | 21 | 0,8605 | |
| 2,19 | 21 | 0,8684 | |
| 2,21 | 20 | 0,8184 | |
| 2,21 | 23 | 0,9425 | |
| 2,21 | 20 | 0,8195 | |
| 2,19 | 20 | 0,8270 | |
| 2,21 | 23 | 0,9438 | |
| 2,18 | 19 | 0,7893 | |

Tab. 13 – Pevnost tablet v tahu: F2 - K + CHIT (2:1); LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,10 | 33 | 1,4251 | $\bar{\sigma} = 1,4360$ $S_p = 0,0377$ |
| 2,08 | 33 | 1,4388 | |
| 2,10 | 33 | 1,4251 | |
| 2,10 | 33 | 1,4251 | |
| 2,11 | 34 | 1,4613 | |
| 2,10 | 33 | 1,4251 | |
| 2,08 | 32 | 1,3952 | |
| 2,07 | 35 | 1,5333 | |
| 2,08 | 33 | 1,4388 | |
| 2,15 | 33 | 1,3919 | |

Tab. 14 – Pevnost tablet v tahu: F2 - K+CHIT (2:1); LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,05 | 43 | 1,9022 | $\bar{\sigma} = 1,9129$ $S_p = 0,0707$ |
| 2,04 | 46 | 2,0478 | |
| 2,02 | 41 | 1,8407 | |
| 2,02 | 42 | 1,8856 | |
| 2,03 | 44 | 1,9656 | |
| 2,04 | 43 | 1,9115 | |
| 2,04 | 42 | 1,8671 | |
| 2,02 | 44 | 1,9754 | |
| 2,05 | 44 | 1,9464 | |
| 2,03 | 40 | 1,7869 | |

Tab. 15 – Pevnost tablet v tahu: F5 - K + CHIT (3:1); LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,22 | 19 | 0,7739 | $\bar{\sigma} = 0,7373$ $S_p = 0,0337$ |
| 2,23 | 18 | 0,7299 | |
| 2,22 | 19 | 0,7750 | |
| 2,23 | 19 | 0,7716 | |
| 2,22 | 19 | 0,7761 | |
| 2,23 | 17 | 0,6894 | |
| 2,23 | 17 | 0,6903 | |
| 2,24 | 18 | 0,7267 | |
| 2,19 | 17 | 0,7020 | |
| 2,21 | 18 | 0,7376 | |

Tab. 16 – Pevnost tablet v tahu: F5 - K + CHIT (3:1); LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,14 | 28 | 1,1849 | $\bar{\sigma} = 1,1029$ $S_p = 0,0721$ |
| 2,08 | 25 | 1,0884 | |
| 2,13 | 26 | 1,1054 | |
| 2,12 | 27 | 1,1517 | |
| 2,12 | 28 | 1,1960 | |
| 2,11 | 24 | 1,0300 | |
| 2,13 | 28 | 1,1904 | |
| 2,11 | 25 | 1,0730 | |
| 2,12 | 23 | 0,9839 | |
| 2,12 | 24 | 1,0252 | |

Tab. 17 – Pevnost tablet v tahu: F5 - K + CHIT (3:1); LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,02 | 37 | 1,6635 | $\bar{\sigma} = 1,5845$ $S_p = 0,0599$ |
| 2,03 | 36 | 1,6082 | |
| 2,05 | 36 | 1,5925 | |
| 2,04 | 35 | 1,5581 | |
| 2,04 | 34 | 1,5114 | |
| 2,02 | 37 | 1,6611 | |
| 2,02 | 36 | 1,6162 | |
| 2,04 | 36 | 1,6026 | |
| 2,02 | 35 | 1,5713 | |
| 2,05 | 33 | 1,4598 | |

Tab. 18 – Pevnost tablet v tahu: F3 - K + ACa (1:1); LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,29 | 9 | 0,3534 | $\bar{\sigma} = 0,3194$ $S_p = 0,0485$ |
| 2,27 | 9 | 0,3570 | |
| 2,28 | 7 | 0,2768 | |
| 2,29 | 9 | 0,3539 | |
| 2,27 | 10 | 0,3972 | |
| 2,29 | 7 | 0,2756 | |
| 2,30 | 9 | 0,3528 | |
| 2,28 | 8 | 0,3159 | |
| 2,30 | 7 | 0,2744 | |
| 2,28 | 6 | 0,2370 | |

Tab. 19 – Pevnost tablet v tahu: F3 - K + ACa (1:1); LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,17 | 17 | 0,7064 | $\bar{\sigma} = 0,7298$ $S_p = 0,0312$ |
| 2,15 | 17 | 0,7140 | |
| 2,19 | 17 | 0,7000 | |
| 2,18 | 18 | 0,7445 | |
| 2,13 | 18 | 0,7631 | |
| 2,13 | 18 | 0,7642 | |
| 2,14 | 18 | 0,7606 | |
| 2,14 | 16 | 0,6751 | |
| 2,17 | 17 | 0,7074 | |
| 2,13 | 18 | 0,7631 | |

Tab. 20 – Pevnost tablet v tahu: F3 - K + ACa (1:1); LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,09 | 22 | 0,9505 | $\bar{\sigma} = 1,0548$ $S_p = 0,0806$ |
| 2,06 | 26 | 1,1397 | |
| 2,06 | 27 | 1,1852 | |
| 2,06 | 24 | 1,0506 | |
| 2,08 | 27 | 1,1722 | |
| 2,09 | 24 | 1,0369 | |
| 2,08 | 22 | 0,9538 | |
| 2,06 | 23 | 1,0082 | |
| 2,08 | 23 | 0,9971 | |
| 2,06 | 24 | 1,0535 | |

Tab. 21 – Pevnost tablet v tahu: F4 - K + ACa (2:1); LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,20 | 13 | 0,5344 | $\bar{\sigma} = 0,5420$ $S_p = 0,0281$ |
| 2,17 | 12 | 0,5001 | |
| 2,17 | 13 | 0,5417 | |
| 2,19 | 14 | 0,5789 | |
| 2,19 | 12 | 0,4955 | |
| 2,21 | 14 | 0,5745 | |
| 2,19 | 14 | 0,5797 | |
| 2,17 | 13 | 0,5417 | |
| 2,19 | 13 | 0,5368 | |
| 2,19 | 13 | 0,5368 | |

Tab. 22 – Pevnost tablet v tahu: F4 - K + ACa (2:1); LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,14 | 18 | 0,7606 | $\bar{\sigma} = 0,6797$ $S_p = 0,0806$ |
| 2,11 | 18 | 0,7725 | |
| 2,14 | 18 | 0,7606 | |
| 2,14 | 17 | 0,7184 | |
| 2,14 | 17 | 0,7173 | |
| 2,14 | 14 | 0,5899 | |
| 2,13 | 17 | 0,7207 | |
| 2,17 | 13 | 0,5387 | |
| 2,15 | 15 | 0,6282 | |
| 2,14 | 14 | 0,5899 | |

Tab. 23 – Pevnost tablet v tahu: F4 - K + ACa (2:1); LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,08 | 22 | 0,9551 | $\bar{\sigma} = 1,0848$ $S_p = 0,1730$ |
| 2,00 | 30 | 1,3603 | |
| 2,04 | 29 | 1,2892 | |
| 2,06 | 27 | 1,1886 | |
| 2,05 | 27 | 1,1910 | |
| 2,05 | 25 | 1,1028 | |
| 2,08 | 18 | 0,7792 | |
| 2,06 | 24 | 1,0520 | |
| 2,04 | 24 | 1,0624 | |
| 2,08 | 20 | 0,8670 | |

Tab. 24 – Pevnost tablet v tahu: F6 - K + ACa (3:1); LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,22 | 8 | 0,3254 | $\bar{\sigma} = 0,3123$ $S_p = 0,0174$ |
| 2,20 | 7 | 0,2873 | |
| 2,25 | 8 | 0,3215 | |
| 2,27 | 8 | 0,3182 | |
| 2,22 | 8 | 0,3254 | |
| 2,24 | 8 | 0,3230 | |
| 2,22 | 8 | 0,3259 | |
| 2,22 | 8 | 0,3254 | |
| 2,21 | 7 | 0,2860 | |
| 2,22 | 7 | 0,2847 | |

Tab. 25 – Pevnost tablet v tahu: F6 - K + ACa (3:1); LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,09 | 14 | 0,6066 | $\bar{\sigma} = 0,5760$ $S_p = 0,0352$ |
| 2,08 | 14 | 0,6087 | |
| 2,12 | 14 | 0,5980 | |
| 2,13 | 14 | 0,5952 | |
| 2,09 | 14 | 0,6066 | |
| 2,06 | 12 | 0,5275 | |
| 2,12 | 14 | 0,5963 | |
| 2,11 | 13 | 0,5571 | |
| 2,10 | 13 | 0,5598 | |
| 2,15 | 12 | 0,5040 | |

Tab. 26 – Pevnost tablet v tahu: F6 - K + ACa (3:1); LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,00 | 20 | 0,9043 | $\bar{\sigma} = 0,8952$ $S_p = 0,0392$ |
| 2,02 | 21 | 0,9401 | |
| 2,03 | 20 | 0,8909 | |
| 2,02 | 19 | 0,8506 | |
| 2,02 | 20 | 0,8953 | |
| 2,01 | 18 | 0,8098 | |
| 2,02 | 21 | 0,9388 | |
| 2,03 | 20 | 0,8909 | |
| 2,03 | 20 | 0,8909 | |
| 2,02 | 21 | 0,9401 | |

Tab. 27 – Pevnost tablet v tahu: F7 - K + HPMC (1:1); LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,26 | 45 | 1,8109 | $\bar{\sigma} = 1,7331$ $S_p = 0,0627$ |
| 2,25 | 41 | 1,6572 | |
| 2,25 | 44 | 1,7785 | |
| 2,24 | 40 | 1,6240 | |
| 2,26 | 43 | 1,7304 | |
| 2,25 | 45 | 1,8189 | |
| 2,24 | 41 | 1,6646 | |
| 2,25 | 43 | 1,7381 | |
| 2,26 | 44 | 1,7706 | |
| 2,25 | 43 | 1,7381 | |

Tab. 28 – Pevnost tablet v tahu: F7 - K + HPMC (1:1); LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,16 | 60 | 2,5335 | $\bar{\sigma} = 2,4552$ $S_p = 0,0916$ |
| 2,13 | 60 | 2,5692 | |
| 2,13 | 58 | 2,4836 | |
| 2,16 | 55 | 2,3224 | |
| 2,16 | 60 | 2,5335 | |
| 2,14 | 54 | 2,2982 | |
| 2,17 | 56 | 2,3537 | |
| 2,15 | 58 | 2,4604 | |
| 2,17 | 60 | 2,5255 | |
| 2,18 | 59 | 2,4720 | |

Tab. 29 – Pevnost tablet v tahu: F7 - K + HPMC (1:1); LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,09 | 74 | 3,2293 | $\bar{\sigma} = 3,1319$ $S_p = 0,1280$ |
| 2,08 | 69 | 3,0256 | |
| 2,13 | 66 | 2,8261 | |
| 2,08 | 75 | 3,2934 | |
| 2,08 | 71 | 3,1133 | |
| 2,12 | 71 | 3,0545 | |
| 2,07 | 73 | 3,2211 | |
| 2,08 | 73 | 3,2056 | |
| 2,10 | 73 | 3,1751 | |
| 2,10 | 73 | 3,1751 | |

Tab. 30 – Pevnost tablet v tahu: F8 - K + HPMC (2:1); LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,21 | 34 | 1,3992 | $\bar{\sigma} = 1,3119$ $S_p = 0,0507$ |
| 2,19 | 29 | 1,2043 | |
| 2,19 | 32 | 1,3251 | |
| 2,16 | 32 | 1,3473 | |
| 2,19 | 32 | 1,3289 | |
| 2,19 | 31 | 1,2874 | |
| 2,18 | 32 | 1,3350 | |
| 2,17 | 31 | 1,2992 | |
| 2,18 | 32 | 1,3350 | |
| 2,17 | 30 | 1,2573 | |

Tab. 31 – Pevnost tablet v tahu: F8 - K + HPMC (2:1); LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,12 | 46 | 1,9733 | $\bar{\sigma} = 1,9307$ $S_p = 0,0632$ |
| 2,10 | 46 | 1,9921 | |
| 2,10 | 44 | 1,9055 | |
| 2,14 | 43 | 1,8274 | |
| 2,09 | 44 | 1,9146 | |
| 2,10 | 42 | 1,8189 | |
| 2,10 | 45 | 1,9516 | |
| 2,11 | 45 | 1,9396 | |
| 2,09 | 45 | 1,9582 | |
| 2,11 | 47 | 2,0258 | |

Tab. 32 – Pevnost tablet v tahu: F8 - K + HPMC (2:1); LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,03 | 54 | 2,4227 | $\bar{\sigma} = 2,4965$ $S_p = 0,1192$ |
| 2,05 | 59 | 2,6212 | |
| 2,06 | 55 | 2,4316 | |
| 2,06 | 55 | 2,4282 | |
| 2,04 | 54 | 2,4074 | |
| 2,03 | 60 | 2,6958 | |
| 2,05 | 55 | 2,4435 | |
| 2,05 | 53 | 2,3513 | |
| 2,03 | 55 | 2,4676 | |
| 2,03 | 60 | 2,6958 | |

Tab. 33 – Pevnost tablet v tahu: F9 - K + HPMC (3:1); LS 3 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,20 | 23 | 0,9481 | $\bar{\sigma} = 0,8670$ $S_p = 0,0535$ |
| 2,22 | 23 | 0,9395 | |
| 2,21 | 22 | 0,9028 | |
| 2,20 | 21 | 0,8656 | |
| 2,21 | 22 | 0,9028 | |
| 2,22 | 20 | 0,8158 | |
| 2,22 | 20 | 0,8158 | |
| 2,22 | 21 | 0,8578 | |
| 2,22 | 19 | 0,7750 | |
| 2,24 | 21 | 0,8466 | |

Tab. 34 – Pevnost tablet v tahu: F9 - K + HPMC (3:1); LS 4 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,11 | 33 | 1,4203 | $\bar{\sigma} = 1,4357$ $S_p = 0,0638$ |
| 2,11 | 35 | 1,5064 | |
| 2,12 | 35 | 1,4993 | |
| 2,13 | 35 | 1,4923 | |
| 2,08 | 31 | 1,3516 | |
| 2,11 | 35 | 1,5064 | |
| 2,11 | 31 | 1,3324 | |
| 2,11 | 34 | 1,4613 | |
| 2,11 | 33 | 1,4183 | |
| 2,12 | 32 | 1,3689 | |

Tab. 35 – Pevnost tablet v tahu: F9 - K + HPMC (3:1); LS 5 kN

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,05 | 46 | 2,0378 | $\bar{\sigma} = 2,0237$ $S_p = 0,0516$ |
| 2,06 | 48 | 2,1161 | |
| 2,07 | 45 | 1,9743 | |
| 2,06 | 47 | 2,0720 | |
| 2,06 | 47 | 2,0720 | |
| 2,05 | 45 | 1,9935 | |
| 2,04 | 46 | 2,0449 | |
| 2,08 | 46 | 2,0056 | |
| 2,06 | 45 | 1,9838 | |
| 2,06 | 44 | 1,9370 | |

**Tab. 36 – Pevnost tablet v tahu: Fsal - karagenan + 20 % SA + 1 % NaStF;
LS 5 kN**

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,00 | 11 | 0,4974 | $\bar{\sigma} = 0,4246$ $S_p = 0,0351$ |
| 2,00 | 9 | 0,4064 | |
| 1,96 | 9 | 0,4158 | |
| 1,98 | 10 | 0,4561 | |
| 1,98 | 9 | 0,4110 | |
| 1,96 | 8 | 0,3686 | |
| 2,00 | 9 | 0,4058 | |
| 1,97 | 9 | 0,4125 | |
| 1,99 | 9 | 0,4084 | |
| 1,95 | 10 | 0,4637 | |

**Tab. 37 – Pevnost tablet v tahu: Fsal - karagenan + 20 % SA + 1 % NaStF;
LS 8 kN**

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,03 | 17 | 0,7488 | $\bar{\sigma} = 0,6451$ $S_p = 0,1387$ |
| 2,03 | 11 | 0,4818 | |
| 1,88 | 12 | 0,5756 | |
| 1,99 | 17 | 0,7638 | |
| 1,85 | 12 | 0,5849 | |
| 2,02 | 17 | 0,7525 | |
| 2,05 | 9 | 0,3887 | |
| 2,04 | 13 | 0,5666 | |
| 2,02 | 19 | 0,8410 | |
| 2,03 | 17 | 0,7477 | |

**Tab. 38 – Pevnost tablet v tahu: F1sal - K + CHIT (1:1) + 20 % SA + 1 % NaStF;
LS 8 kN**

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,03 | 11 | 0,4818 | $\bar{\sigma} = 0,7306$ $S_p = 0,1518$ |
| 2,03 | 15 | 0,6588 | |
| 2,03 | 15 | 0,6588 | |
| 2,02 | 16 | 0,7062 | |
| 2,00 | 21 | 0,9402 | |
| 1,97 | 23 | 1,0454 | |
| 2,03 | 17 | 0,7477 | |
| 2,02 | 17 | 0,7504 | |
| 2,02 | 14 | 0,6171 | |
| 2,04 | 16 | 0,6993 | |

**Tab. 39 – Pevnost tablet v tahu: F2sal - K + CHIT (2:1) + 20 % SA + 1 % NaStF;
LS 8 kN**

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,05 | 21 | 0,9172 | $\bar{\sigma} = 1,0323$ $S_p = 0,1240$ |
| 2,07 | 19 | 0,8219 | |
| 2,03 | 26 | 1,1500 | |
| 2,08 | 25 | 1,0777 | |
| 2,02 | 28 | 1,2464 | |
| 2,07 | 22 | 0,9516 | |
| 2,03 | 22 | 0,9717 | |
| 2,06 | 25 | 1,0897 | |
| 2,08 | 22 | 0,9470 | |
| 2,03 | 26 | 1,1500 | |

**Tab. 40 – Pevnost tablet v tahu: F5sal - K + CHIT (3:1) + 20 % SA + 1% NaStF;
LS 8 kN**

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,05 | 34 | 1,4913 | $\bar{\sigma} = 1,4222$ $S_p = 0,0690$ |
| 2,03 | 34 | 1,5060 | |
| 2,02 | 31 | 1,3780 | |
| 2,02 | 34 | 1,5113 | |
| 2,03 | 31 | 1,3712 | |
| 2,03 | 34 | 1,5039 | |
| 2,01 | 30 | 1,3402 | |
| 2,00 | 30 | 1,3469 | |
| 2,03 | 32 | 1,4154 | |
| 2,05 | 31 | 1,3578 | |

**Tab. 41 – Pevnost tablet v tahu: F3sal - K + Aca (1:1) + 20 % SA + 1 % NaStF;
LS 8 kN**

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,00 | 13 | 0,5820 | $\bar{\sigma} = 0,7210$ $S_p = 0,1770$ |
| 1,97 | 17 | 0,7738 | |
| 1,99 | 23 | 1,0407 | |
| 1,97 | 19 | 0,8660 | |
| 2,01 | 16 | 0,7137 | |
| 2,00 | 21 | 0,9428 | |
| 1,99 | 14 | 0,6308 | |
| 1,99 | 15 | 0,6759 | |
| 1,99 | 10 | 0,4481 | |
| 2,00 | 12 | 0,5365 | |

**Tab. 42 – Pevnost tablet v tahu: F4sal - K + ACa (2:1) + 20 % SA + 1 % NaStF;
LS 8 kN**

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 1,93 | 17 | 0,7920 | $\bar{\sigma} = 0,6608$ $S_p = 0,1967$ |
| 1,95 | 17 | 0,7861 | |
| 1,94 | 9 | 0,4142 | |
| 1,95 | 23 | 1,0636 | |
| 1,93 | 14 | 0,6523 | |
| 1,94 | 18 | 0,8355 | |
| 1,94 | 12 | 0,5546 | |
| 1,94 | 13 | 0,6017 | |
| 1,97 | 10 | 0,4539 | |
| 1,97 | 10 | 0,4539 | |

**Tab. 43 – Pevnost tablet v tahu: F6sal - K + ACa (3:1) + 20 % SA + 1% NaStF;
LS 8 kN**

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 7,13 | 15 | 0,6697 | $\bar{\sigma} = 0,5755$ $S_p = 0,1472$ |
| 7,12 | 16 | 0,7153 | |
| 7,14 | 14 | 0,6149 | |
| 7,13 | 14 | 0,6250 | |
| 7,11 | 19 | 0,8506 | |
| 7,14 | 12 | 0,5219 | |
| 7,20 | 8 | 0,3417 | |
| 7,17 | 9 | 0,3936 | |
| 7,17 | 10 | 0,4417 | |
| 7,13 | 13 | 0,5804 | |

**Tab. 44 – Pevnost tablet v tahu: F7sal - K + HPMC (1:1) + 20 % SA + 1 % NaStF;
LS 5 kN**

| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,11 | 39 | 1,6810 | $\bar{\sigma} = 1,9396$ $S_p = 0,1037$ |
| 2,13 | 44 | 1,8787 | |
| 2,14 | 46 | 1,9549 | |
| 2,11 | 44 | 1,8965 | |
| 2,12 | 46 | 1,9762 | |
| 2,09 | 48 | 2,0917 | |
| 2,12 | 47 | 2,0162 | |
| 2,14 | 47 | 1,9974 | |
| 2,12 | 45 | 1,9305 | |
| 2,12 | 46 | 1,9733 | |

**Tab. 45 – Pevnost tablet v tahu: F8sal - K + HPMC (2:1) + 20 % SA + 1 % NaStF;
LS 5 kN**

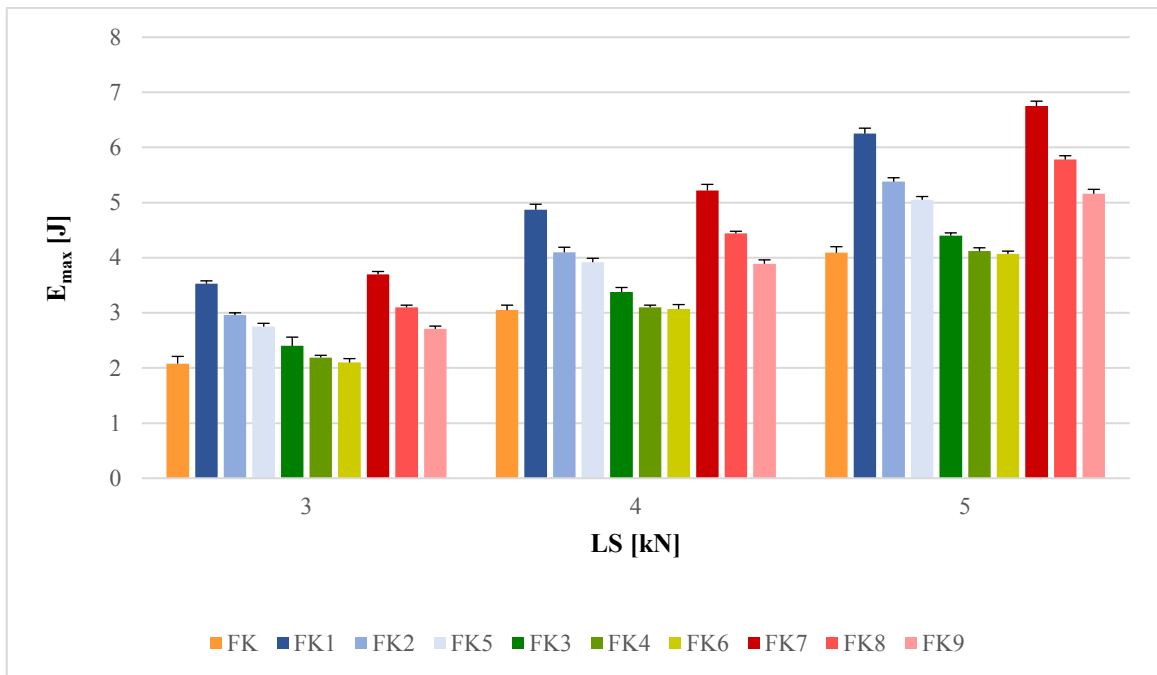
| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,06 | 28 | 1,2326 | $\bar{\sigma} = 1,3106$ $S_p = 0,0799$ |
| 2,07 | 29 | 1,2705 | |
| 2,10 | 29 | 1,2506 | |
| 2,10 | 30 | 1,2955 | |
| 2,09 | 27 | 1,1715 | |
| 2,07 | 33 | 1,4499 | |
| 2,07 | 31 | 1,3600 | |
| 2,06 | 32 | 1,4107 | |
| 2,06 | 30 | 1,3226 | |
| 2,03 | 30 | 1,3421 | |

**Tab. 46 – Pevnost tablet v tahu: F9sal - K + HPMC (3:1) + 20 % SA + 1 % NaStF;
LS 5 kN**

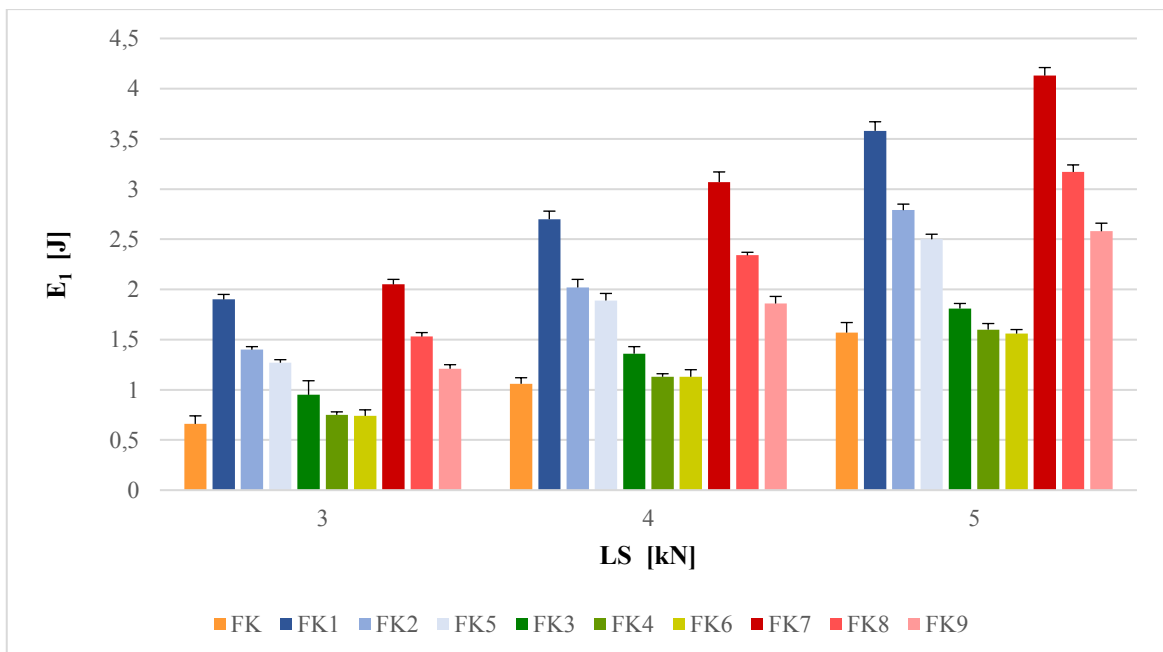
| H [mm] | F [N] | P [MPa] | statistické údaje |
|--------|-------|---------|---|
| 2,00 | 20 | 0,9056 | $\bar{\sigma} = 0,9954$ $S_p = 0,0634$ |
| 2,05 | 21 | 0,9263 | |
| 2,05 | 23 | 1,0160 | |
| 2,05 | 23 | 1,0160 | |
| 2,02 | 22 | 0,9877 | |
| 2,03 | 25 | 1,1184 | |
| 2,05 | 22 | 0,9732 | |
| 2,06 | 21 | 0,9232 | |
| 2,04 | 24 | 1,0654 | |
| 2,04 | 23 | 1,0224 | |

6.3 Grafy

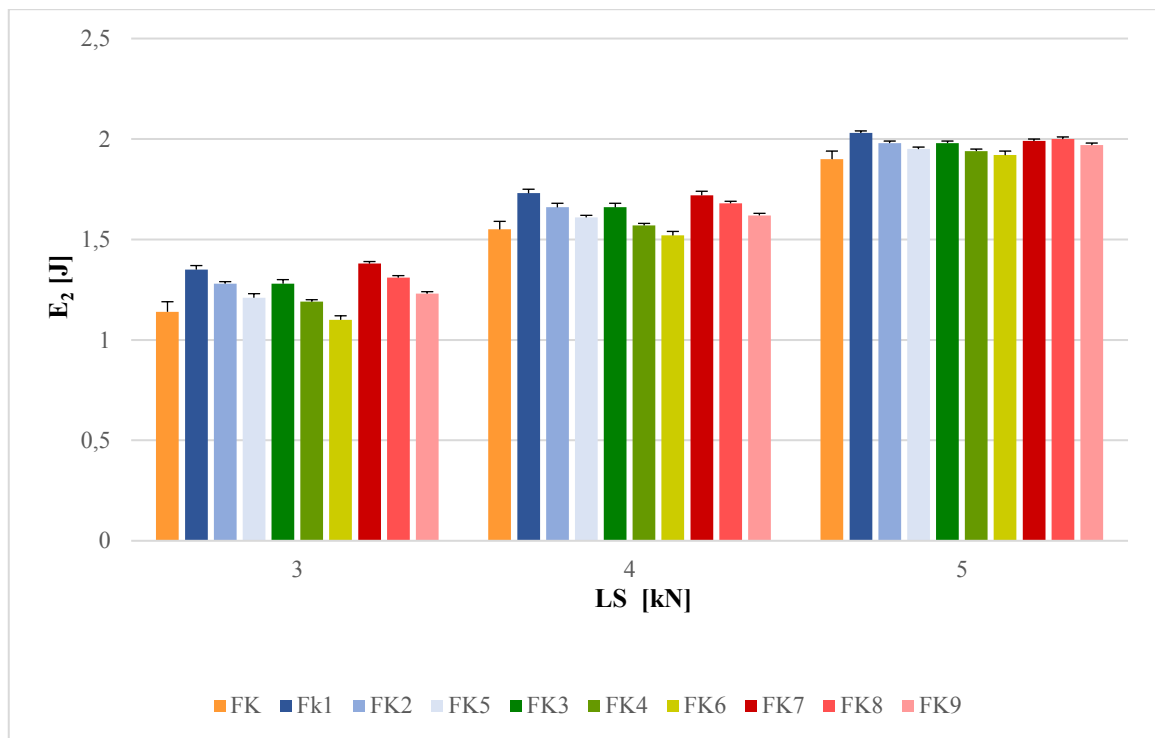
Graf 1 – Závislost E_{\max} na lisovací síle



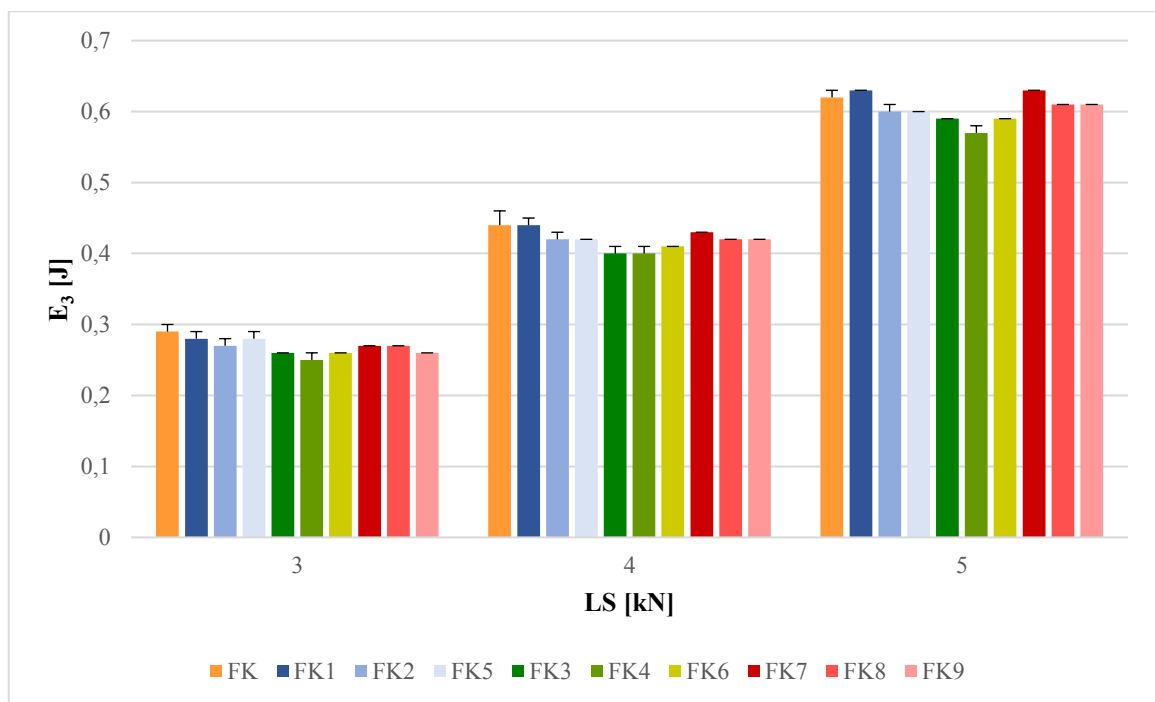
Graf 2 – Závislost E_1 na lisovací síle



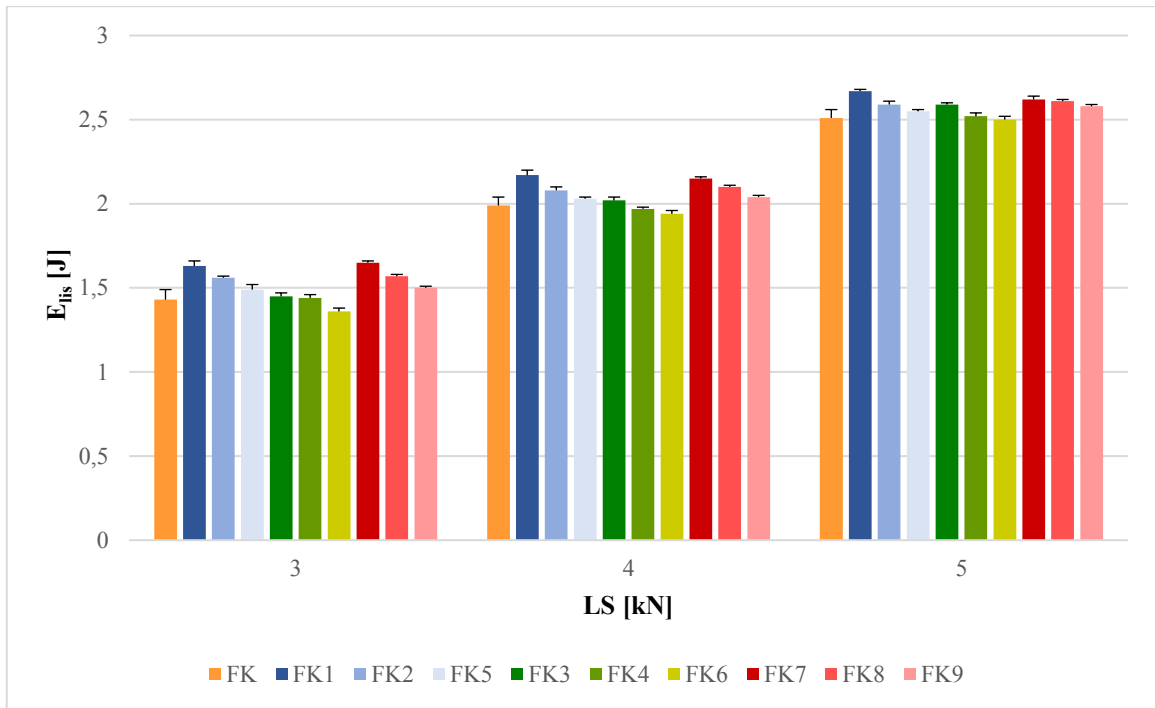
Graf 3 – Závislost E_2 na lisovací síle



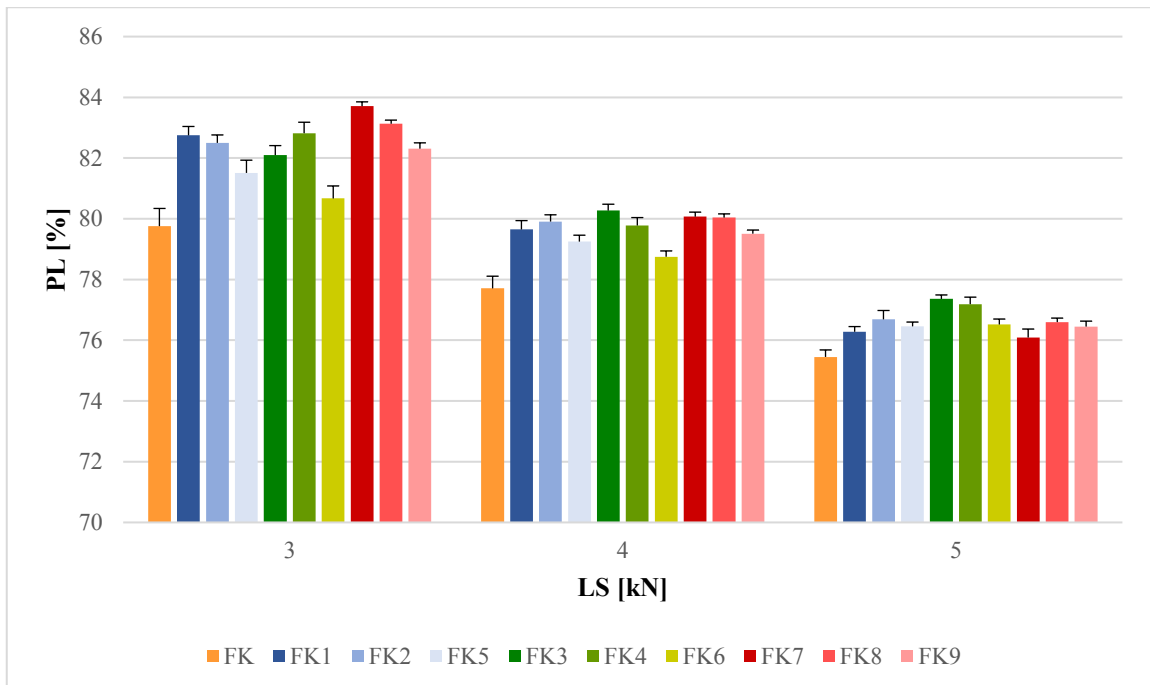
Graf 4 – Závislost E_3 na lisovací síle



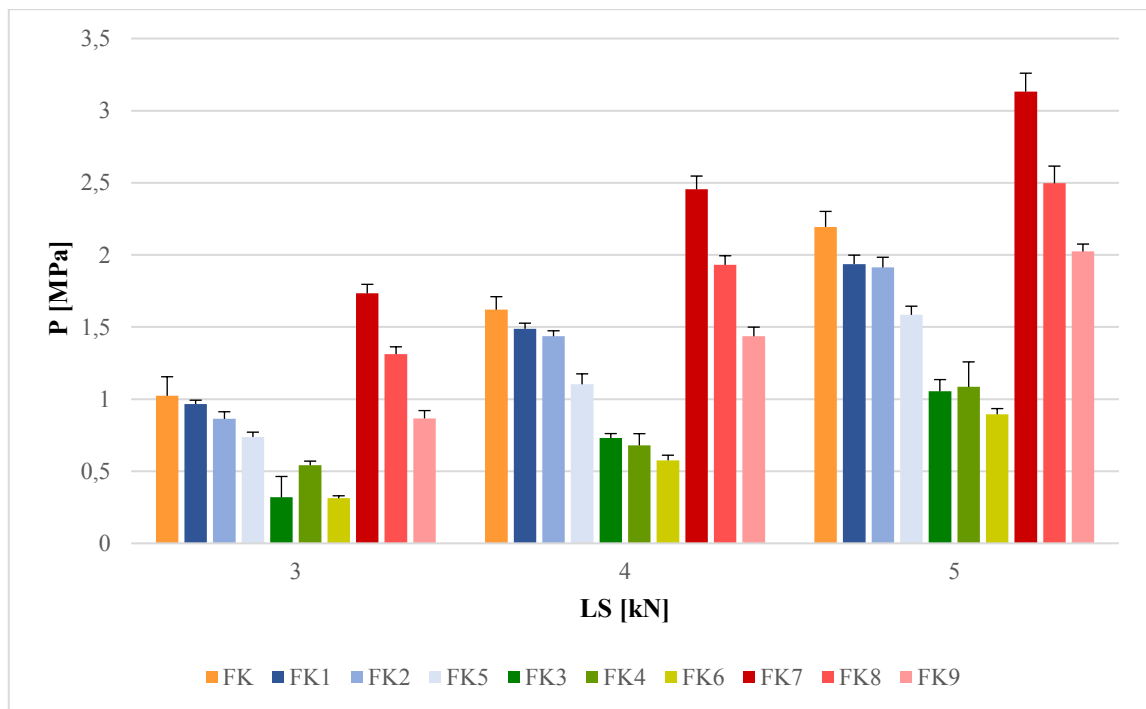
Graf 5 – Závislost E_{lis} na lisovací síle



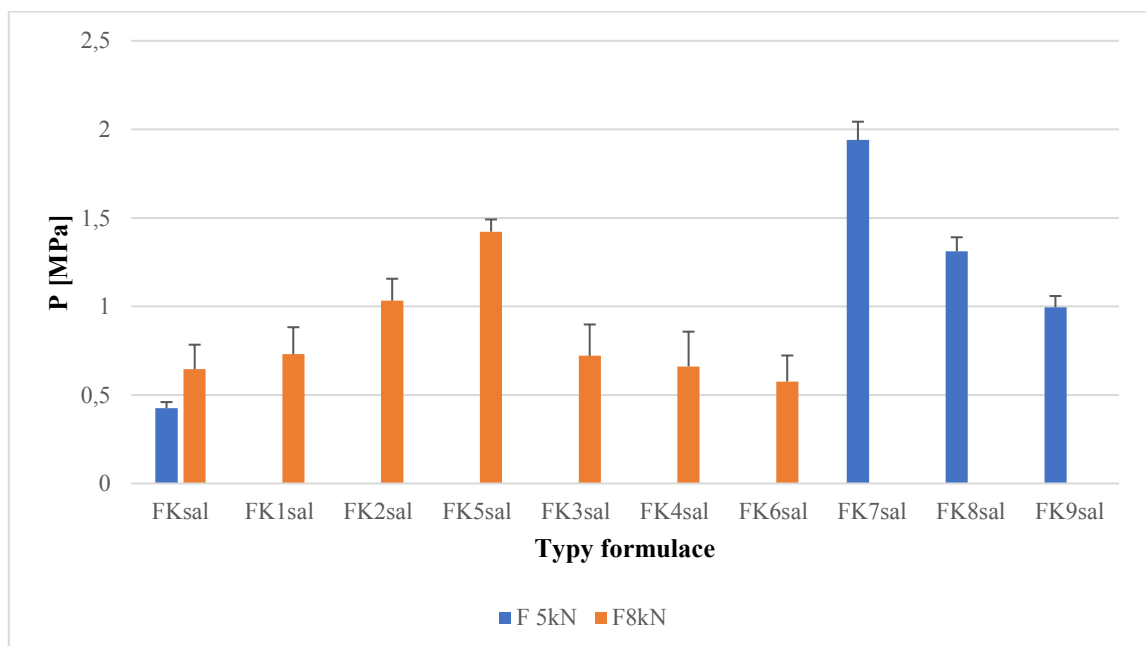
Graf 6 – Závislost plasticity na lisovací síle



Graf 7 – Závislost pevnosti v tahu na lisovací síle



Graf 8 – Hodnoty pevnosti u formulací s účinnou látkou při LS 5 a 8 kN



7 DISKUZE

Cílem této práce bylo hodnocení lisovatelnosti tabletovin obsahujících ι -karagenan. Testovány byly tabletoviny se samotným karagenanem a karagenanem v kombinaci s dalšími polymery, a to chitosanem, alginátem vápenatým a hypromelósou MethocelTM 15M. Ty byly ke karagenanu přidávány ve třech poměrech karagenanu ku polymerní složce, a to 1:1, 2:1 a 3:1 pro každý polymer. Testovány byly následně také tabletoviny s obsahem modelového léčiva kyseliny salicylové v koncentraci 20 %. Jako mazadlo byl v případě těchto tabletovin využit stearylformát sodný v koncentraci 1 %.

Veškeré tablety byly připravovány metodou přímého lisování, během něhož byla lisovatelnost hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu. U hotových tablet byla hodnocena pevnost v tahu.

Tablety bez obsahu účinné látky byly lisovány třemi lisovacími silami – 3, 4 a 5 kN. Lisovací síly byly zvoleny tak, aby se hodnoty pevnosti tablet v tahu pohybovaly nad hodnotou 0,56 MPa, což je dolní hranice optimální pevnosti tablet v tahu.⁶³

Tabletoviny obsahující účinnou látku byly lisovány lisovací silou 5 kN. Po změření pevnosti jednotlivých tablet se u tabletovin s chitosanem a alginátem vápenatým ukázalo, že jsou ve většině případů hodnoty destrukčních sil tak nízké, že jsou neměřitelné. Proto byly tablety lisovány ještě lisovací silou 8 kN. Toto neplatilo pro formulace s hypromelósou, které vykazovaly vysoké hodnoty pevnosti již při lisovací síle 5 kN, takže již nebyly lisovány silou 8 kN.

Výsledky práce jsou zaznamenány v tab. 2–46 a v grafech 1–8.

7.1 Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Hodnoty energetického profilu lisování jsou uvedeny v tab. 2 a 4 pro tabletoviny bez účinné látky a tab. 3 a 5 pro tabletoviny obsahující účinnou látku. Jsou zde průměrné hodnoty energií E_1 , E_2 , E_3 , E_{\max} , E_{lis} a plasticity a jejich směrodatné odchylky. Závislosti jednotlivých veličin na lisovací síle jsou znázorněny v grafech 1–6.

Graf 1 popisuje závislost hodnot celkové energie E_{\max} na lisovací síle. Celková energie spolu se zvyšující se lisovací silou roste. Nejvyšší hodnoty energie E_{\max} dosahuje tabletovina se složením karagenan a hypromelosa v poměru 1:1. Celková energie lisování je vyšší po přidání hypromelósy i chitosanu ve všech poměrech a alginátu vápenatého

v poměru 1:1. Mezi hodnotami pro tabletovinu s karagenanem a jeho směsí s alginátem vápenatým v poměrech 2:1 a 3:1 není statisticky významný rozdíl. Vyšší zastoupení karagenanu v tabletovinách s chitosanem a hypromelosou vede ke snížení celkové energie lisování. Největší pokles energie je patrný u formulací s hypromelosou. Po přidání léčiva dochází při lisovací síle 5 kN k poklesu celkové energie lisování u všech formulací (tab. 5).

Graf 2 znázorňuje závislost hodnot energie předlisování (E_1) na lisovací síle, která je stejná jako závislost celkové energie lisovacího procesu. Energie předlisování s rostoucí lisovací silou roste. Zvyšováním poměru karagenanu ku polymerní složce tabletoviny dochází opět ke snižování energie předlisování. Rozdíly jsou opět nejmarkantnější u tabletovin s hypromelosou a nejmenší v případě tabletovin s alginátem vápenatým, a to zejména mezi poměry 2:1 a 3:1, kde rozdíl mezi energiemi není statisticky významný. Po přidání modelového léčiva a stearylformarátu sodného dochází při lisovací síle 5 kN k poklesu E_1 u všech tabletovin (tab. 3). To lze částečně přisuzovat i vlivu mazadla (stearylformarátu sodného) na pokles tření mezi částicemi v tabletovině během lisovacího procesu. Nejvyšší pokles E_1 je zaznamenán u formulace karagenanu s chitosanem v poměru 1:1.

Graf 3 uvádí závislost hodnot energie plastické deformace (E_2) na lisovací síle. Energie plastické deformace se s rostoucí lisovací silou zvyšuje. Nejvyšší hodnoty E_2 dosahují formulace s chitosanem v poměru 1:1 a s HPMC ve stejném poměru. Energie plastické deformace se přidáním chitosanu, alginátu vápenatého a hypromelosy zvyšuje. S rostoucím poměrem karagenanu dochází při všech lisovacích silách k poklesu energie plastické deformace, přičemž u lisovací síly 5 kN je tento pokles nejmenší. Energie E_2 dosahuje při lisovací síle 5 kN nižších hodnot u všech formulací s modelovým léčivem, oproti příslušným formulacím bez léčiva (tab. 3).

Na **grafu 4** je uvedena závislost energie elastické deformace (E_3) na lisovací síle. Energie elastické deformace se zvyšující se lisovací silou roste. Rozdíly v hodnotách nejsou velké. U žádné z lisovacích sil není statisticky významný rozdíl v hodnotách pro karagenan a jeho směs s chitosanem v poměru 1:1, dále u lisovacích sil 3 a 4 kN není statisticky významný rozdíl v hodnotách pro směsí s alginátem vápenatým, pro které jsou hodnoty celkově nejmenší. Při lisovací síle 5 kN dochází po přidání léčivé látky s mazadlem

k mírnému zvýšení hodnot E_3 u všech formulací, mimo formulaci samotného karagenanu, kde mezi hodnotami E_3 není statisticky významný rozdíl (tab. 3).

Závislost energie lisování, která je součtem energie plastické deformace a energie deformace elastické, je popsána na **grafu 5**. Energie lisování roste se zvyšující se lisovací silou. U jednotlivých tabletovin pak zvyšováním poměru karagenanu dochází k poklesu energie lisování, a to u všech lisovacích sil. Hodnoty pro samotný karagenan jsou na úrovni směsi karagenanu s chitosanem v poměru 3:1. Nejvyšší hodnoty energie lisování pozorujeme u formulací s chitosanem (1:1) a HPMC (1:1). Při lisovacích silách 3 a 4 kN nejsou mezi těmito dvěma hodnotami statisticky významné rozdíly, při lisovací síle 5 kN je hodnota energie lisování formulace s chitosanem 1:1 lehce vyšší. Při lisovací síle 5 kN dochází u tabletovin přidáním léčivé látky s mazadlem ke snížení E_{lis} u všech formulací (tab. 5).

Na **grafu 6** je znázorněna závislost plasticity na lisovací síle. S rostoucí lisovací silou můžeme pozorovat pokles hodnot této veličiny v důsledku snižování pórů ve výlisku. Nejvyšších hodnot dosahuje tabletovina s obsahem karagenanu a hypromelosy v poměru 1:1 při lisovací síle 3 kN. Dále lze konstatovat, že v rámci jednotlivých lisovacích sil, je vždy hodnota plasticity tabletoviny tvořené ze samotného karagenanu nejnižší. Po přidání léčivé látky s mazadlem dochází při lisovací síle 5 kN k poklesu hodnot plasticity o cca 4-6 % u všech tabletovin (tab. 5).

7.2 Hodnocení pevnosti tablet v tahu

Výsledné hodnoty pevnosti tablet v tahu pro jednotlivé tabletoviny bez účinné látky jsou uvedeny v tab. 6–35. Pevnost tablet v tahu u tablet obsahujících účinnou látku popisují tab. 36–46. Tabulky formulací s chitosanem a alginátem vápenatým obsahující modelové léčivo při lisovací síle 5 kN nejsou součástí práce, jelikož destrukční síla (pevnost) nabyla neměřitelných hodnot. Formulace s hypromelosou dosahovaly již při síle 5 kN vysokých hodnot pevnosti, a proto nebyly formulace při lisovací síle 8 kN lisovány. **Graf 7** znázorňuje závislost pevnosti na lisovací síle pro tabletoviny bez obsahu účinné látky. V **grafu 8** můžeme porovnat hodnoty pevnosti u tabletovin s kyselinou salicylovou při lisovací síle 5 kN pro formulace s hypromelosou a při lisovací síle 8 kN pro formulace s chitosanem a alginátem vápenatým. Hodnoty pevnosti formulace čistého karagenanu

s léčivou látkou jsou zaznamenány při obou lisovacích silách, i když byla pevnost při 5 kN nízká, ale měřitelná.

Pevnost tablet v tahu roste se zvyšující se lisovací silou. Přidáním hypromelosity do tabletoviny roste pevnost tablet v tahu, a to pouze v poměrech 1:1, a 2:1 (karagenan ku HPMC). Signifikantně nejvyšší pevnost lze pozorovat u tabletovin s karagenanem a hypromelosou v poměru 1:1. Zvyšováním poměru karagenanu ku hypromelose v tabletovině pevnost tablet klesá. Formulace karagenanu s HPMC v poměru 3:1 už vykazuje nižší pevnost oproti formulaci samotného karagenanu. Hodnoty pevnosti ostatních formulací s přidavkem další polymerní složky jsou nižší v porovnání s hodnotami formulace čistého karagenanu. Nejnižší hodnoty pevnosti vykazuje tabletovina karagenanu s alginátem vápenatým v poměru 3:1 s výjimkou lisovací síly 3 kN, kde je stejný pokles zaznamenán také pro poměr 1:1. Zvyšováním poměru karagenanu ku druhé polymerní složce tabletoviny, dochází k poklesu pevnosti tablet. Pokles je nejvýraznější u formulace karagenanu s HPMC.

Přestože jsou mechanické vlastnosti chitosanu v literatuře popisovány jako špatné, u tablet s chitosanem bylo se zvyšováním jeho podílu v tabletách pozorováno zvýšení hodnot pevnosti. To může souviset s jeho stupněm deacetylce. V ideálním rozmezí hodnot pevnosti tablet 0,56 – 1,12 MPa⁶³ se vyskytovaly tablety samotného karagenanu při lisovací síle 3 kN, tablety s chitosanem při lisovací síle 3 kN ve všech poměrech a tablety s alginátem vápenatým při lisovacích silách 4 a 5 kN ve všech poměrech. Hodnoty pevnosti tablet u formulací s HPMC převyšovaly vždy ideální rozmezí mimo formulaci karagenanu s HPMC v poměru 3:1 při lisovací síle 3 kN. Vysoké hodnoty pevnosti potvrdily dobré lisovací vlastnosti HPMC popisované v literatuře.

Přidáním modelového léčiva s mazadlem k formulacím s chitosanem a alginátem vápenatým došlo ke snížení pevnosti až na neměřitelné hodnoty. Pokles pevnosti korespondoval s poklesem energie plastické deformace u daných tabletovin. Z tohoto důvodu byly u těchto formulací následně lisovány tablety vyšší lisovací silou (8 kN). Navýšením lisovací síly se neměřitelné hodnoty pevnosti tablet dostaly nad dolní mez optimální pevnosti (0,56 MPa).⁶³ Formulace s HPMC dosahovaly vyšších hodnot pevnosti již při lisovací síle 5 kN.

8 ZÁVĚR

1. Celková energie lisování roste s lisovací silou. Nejvyšších hodnot celkové energie dosahuje tabletovina se složením karagenan a hypromelosa v poměru 1:1. Vyšší zastoupení karagenanu v tabletovinách s chitosanem a hypromelosou vede ke snížení celkové energie lisování. Nejnižších hodnot celkové energie lisování dosahují směsi s alginátem vápenatým. Přidáním modelového léčiva kyseliny salicylové dochází při lisovací síle 5 kN k poklesu celkové energie lisování u všech formulací. Podobný trend lze pozorovat i u energie předlisování a energie plastické deformace. Hodnoty energie elastické deformace po přidání léčiva mírně rostou u všech formulací mimo formulaci samotného karagenanu, kde nejsou pozorovány významné statistické rozdíly.
2. Plasticita s rostoucí lisovací silou klesá. Nejvyšší hodnoty vykazuje formulace karagenanu s hypromelosou v poměru 1:1 při lisovací síle 3 kN. Nejnižší hodnoty vykazují při všech lisovacích silách formulace se samotným karagenanem. Přidáním léčiva dochází při lisovací síle 5 kN k poklesu plasticity o 4–6 % u všech formulací.
3. Pevnost tablet v tahu roste s lisovací silou. Pevnost tablet roste s rostoucím přídatkem hypromelosity, nejvyšších hodnot dosahuje formulace karagenanu a hypromelosity v poměru 1:1. Nejnižší hodnoty pevnosti vykazují formulace karagenanu s alginátem vápenatým. Přidáním léčiva dochází k poklesu pevnosti u všech formulací. Při lisovací síle 5 kN jsou hodnoty pevnosti tablet s léčivem neměřitelné s výjimkou čistého karagenanu a formulací s hypromelosou. Navýšením lisovací síly na 8 kN se původně neměřitelné hodnoty pevnosti tablet s léčivem dostávají nad dolní hranici optimální pevnosti tablet (0,56 MPa).

9 POUŽITÁ LITERATURA

1. **MOHAMADENIA, Z., ZOHURIAAN-MEHR, M. J., KABIRI, K., JAMSHIDI, A., MOBEDI, H.** Ionically cross-linked carrageenan-alginate hydrogel beads. *J. Biomater. Sci.-Polym Ed.* 2008; 19(1), s. 47-59. ISSN 0920-5063.
2. **VASCONCELOS, A. A., POMIN, V. H.** Marine Carbohydrate-Based Compounds with Medicinal Properties. *Mar. Drugs.* 2018; 16(7), s. 233. ISSN 1660-3397.
3. **GUPTA, V. K., HARIHARAN, M., WHEATLEY, T. A., PRICE, J. C.** Controlled-release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2001; 51(3), s. 241-248. ISSN 0939-6411
4. **PACHECO-QUITO, E-M., RUIZ-CARO, R., VEIGA, M-D.** Carrageenan: Drug Delivery Systems and Other Biomedical Applications. *Mar. Drugs.* 2020; 18(11), s. 583 ISSN 1660-3397
5. **BONFERONI, M. C., ROSSI, S., TAMAYO, M., PEDRAZ, J. L., DOMINGUEZ-GIL, A., CARAMELLA, C.** On the employment of λ -carrageenan in a matrix system. I. Sensitivity to dissolution medium and comparison with Na carboxymethylcellulose and xanthan gum. *J. Control. Release.* 1993; 26(2), s. 119-127. ISSN 0168-3659
6. **RABIŠKOVÁ, M.** Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia.* 2007, 17(2), s. 188-192. ISSN 0862-8947
7. **PIYAKULAWAT, P., PRAPHAIRAKSIT, N., CHANTARASIRI, N., MUANGSIN, N.** Preparation and evaluation of chitosan/carrageenan beads for controlled release of sodium diclofenac. *AAPS PharmSciTech.* 2007; 8(4), s. E97. ISSN 1530-9932
8. **TAPIA, C., ESCOBAR, Z., COSTA, E., et al.** Comparative studies on polyelectrolyte complexes and mixtures of chitosan-alginate and chitosan-carrageenan as prolonged diltiazem chloride release systems. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004; 57(1), s. 65-75. ISSN 0939-6411

9. **BONFERONI, M.C., ROSSI, S., FERRARI, F., BERTONI, M., BOLHUIS, G. K., CAMELLA, C.** On the employment of lambda carrageenan in a matrix system. III. Optimization of a lambda carrageenan-HPMC hydrophilic matrix. *J. Control. Release.* 1998; 51(2-3), s. 231-239. ISSN 0168-3659
10. **MCCANDLESS, E. L., CRAIGIE, J. S., WALTER, J. A.** Carrageenans in the gametophytic and sporophytic stages of *Chondrus crispus*. *Planta.* 1973; 112(3), s. 201-12. ISSN 0032-0935
11. **LI, L., NI, R., SHAO, Y., MAO, S.** Carrageenan and its applications in drug delivery. *Carbohydr. Polym.* 2014; 103, s. 1-11. ISSN 0144-8617
12. **HILLIOU, L., LAROTONDA, F. D. S., ABREU, P., RAMOS, A. M., SERENO, A. M., GONÇALVES, M. P.** Effect of extraction parameters on the chemical structure and gel properties of κ/ι -hybrid carrageenans obtained from *Mastocarpus stellatus*. *Biomol. Eng.* 2006; 23(4), s. 201-208. ISSN 1389-0344
13. **CAMPO, V. L., KAWANO, D. F., SILVA, D. B. da, CARVALHO, I.** Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis – A review. *Carbohydr. Polym.* 2009; 77(2), s. 167-180. ISSN 0144-8617
14. **LIU, J., ZHAN, X., WAN, J., WANG, Y., WANG, C.** Review for carrageenan-based pharmaceutical biomaterials: Favourable physical features versus adverse biological effects. *Carbohydr. Polym.* 2015; 121, s. 27-36. ISSN 0144-8617
15. **NECAS, J., BARTOSIKOVA, L.** Carrageenan: A review. *Vet. Med.* 2013; 58, s. 187-205. ISSN 1805-9392
16. **KIM, H., LEE, J.** Strategies to Maximize the Potential of Marine Biomaterials as a Platform for Cell Therapy. *Mar. Drugs.* 2016; 14(2), s. 29. ISSN 1660-3397
17. **JIAO, G., YU, G., ZHANG, J., EWART, H. S.** Chemical Structures and Bioactivities of Sulfated Polysaccharides from Marine Algae. *Mar. Drugs.* 2011; 9(2), s. 196-223. ISSN 1660-3397
18. **GU, Y. S., DECKER, E. A., MCCLEMENTS, D. J.** Influence of pH and iota-carrageenan concentration on physicochemical properties and stability of beta-

lactoglobulin-stabilized oil-in-water emulsions. *J. Agric. Food Chem.* 2004; 52(11), s. 3626-3632. ISSN 0021-8561

19. **CUNHA, L., GRENHA, A.** Sulfated Seaweed Polysaccharides as Multifunctional Materials in Drug Delivery Applications. *Mar. Drugs.* 2016; 14(3), s. 42. ISSN 1660-3397
20. **BIXLER, H. J.** The Carrageenan Connection IV. *Br. Food J.* 1994; 96(3), s. 12-17. ISSN 0007-070X
21. **CIANCIA, M., NOSEDA, M. D., MATULEWICZ, M. C., CEREZO, A. S.** Alkali-modification of carrageenans: mechanism and kinetics in the kappa/iota-, mu/nu- and lambda-series. *Carbohydr. Polym.* 1993; 20(2), s. 95-98. ISSN 0144-8617
22. **VIANA, A. G., NOSEDA, M. D., DUARTE, M. E. R., CEREZO, A. S.** Alkali modification of carrageenans. Part V. The iota–nu hybrid carrageenan from *Eucheuma denticulatum* and its cyclization to iota-carrageenan. *Carbohydr. Polym.* 2004; 58(4), s. 455-460. ISSN 0144-8617
23. **BUCK, C. B., THOMPSON, C. D., ROBERTS, J. N., MÜLLER, M., LOWY, D. R., SCHILLER, J. T.** Carrageenan is a potent inhibitor of papillomavirus infection. *PLoS Pathog.* 2006; 2(7), s. e69. ISSN 1553-7374
24. **LEIBBRANDT, A., MEIER, C., KÖNIG-SCHUSTER, M., et al.** Iota-carrageenan is a potent inhibitor of influenza A virus infection. *PLoS One.* 2010; 5(12), s. e14320. ISSN 1932-6203
25. **MOROKUTTI-KURZ, M., KÖNIG-SCHUSTER, M., KOLLER, C., et al.** The Intranasal Application of Zanamivir and Carrageenan Is Synergistically Active against Influenza A Virus in the Murine Model. *PLoS One.* 2015; 10(6), s. e0128794. ISSN 1932-6203
26. **GRAF, C., BERNKOP-SCHNÜRCH, A., EGYED, A., KOLLER, C., PRIESCHL-GRASSAUER, E., MOROKUTTI-KURZ, M.** Development of a nasal spray containing xylometazoline hydrochloride and iota-carrageenan for the

symptomatic relief of nasal congestion caused by rhinitis and sinusitis. *Int. J. Gen. Med.* 2018; 11, s. 275-283. ISSN 1178-7074

27. **INIC-KANADA, A., STEIN, E., STOJANOVIC, M., et al.** Effects of iota-carrageenan on ocular Chlamydia trachomatis infection in vitro and in vivo. *J. Appl. Phycol.* 2018; 30(4), s. 2601-2610. ISSN 0921-8971
28. **PRASEDYA, E. S., MIYAKE, M., KOBAYASHI, D., HAZAMA, A.** Carrageenan delays cell cycle progression in human cancer cells in vitro demonstrated by FUCCI imaging. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016; 16, s. 270. ISSN 1472-6882
29. **BRIONES, A. V., SATO, T.** Encapsulation of glucose oxidase (GOD) in polyelectrolyte complexes of chitosan–carrageenan. *React. Funct. Polym.* 2010; 70(1), s. 19-27. ISSN 1381-5148
30. **PINHEIRO A. C., BOURBON, A. I., MEDEIROS, B. G. de S., et al.** Interactions between κ -carrageenan and chitosan in nanolayered coatings—Structural and transport properties. *Carbohydr. Polym.* 2012; 87(2), s. 1081-1090. ISSN 0144-8617
31. **KRUEGER, C., THOMMES, M.** Multiple batch manufacturing of theophylline pellets using the wet-extrusion/spheronization process with κ -carrageenan as pelletisation aid. *Pharm. Dev. Technol.* 2013; 18(1), s. 225-235. ISSN 1083-7450
32. **PICKER-FREYER K.** Carrageenans: Analysis of Tablet Formation and Properties (Part 1). *Pharm. Technol. Eur.* 2005; 17(8), s. 37-44. ISSN 1753-7967
33. **PICKER-FREYER, K. M.:** Carrageenans in Solid Dosage Form Design. In: AUSBURGER, L.L., Hoag S. W. eds. *Pharmaceutical Dosage Forms Tablets*. Informa Healthcare USA Inc, 3rd ed., 2008, 469-492. ISBN 978-1-4200-6386-8 978-1-4200-2029-8
34. **PICKER-FREYER K.** Carrageenans: Analysis of tablet formation and properties (Part II). *Pharm. Technol. Eur.* 2005; 17(9), s. 32-44. ISSN 1753-7967
35. **PICKER K. M.** “Soft Tableting”: A New Concept to Tablet Pressure Sensitive Materials. *Pharm. Dev. Technol.* 2004; 9(1), s. 107-121. ISSN 1083-7450

36. **BADWAN, A. A., RASHID, I., AL OMARI, M. M. H., DARRAS, F. H.** Chitin and Chitosan as Direct Compression Excipients in Pharmaceutical Applications. *Mar. Drugs*. 2015; 13(3), s. 1519-1547. ISSN 1660-3397
37. **OLICÓN-HERNÁNDEZ, D., ZEPEDA GIRAUD, L. F., GUADALUPE, G-S.** Current applications of chitosan and chito-oligosaccharides. A review. *JDDR*. 2017; 4(2), s. 1039. ISSN 2379-089X
38. **VAVŘÍKOVÁ, E., VINŠOVÁ, J.** Chitosan a jeho farmaceutické aplikace. *Chem. Listy*. 2009, 103, s. 56-65. ISSN 0009-2770
39. **YADU, N. V. K., RAGHVENDRAKUMAR, M., ASWATHY, V., PARVATHY, P., SUNIJA, S., NEELAKANDAN, M. S., NITHEESHA, S., VISHNU, K. A.** Chitosan as Promising Materials for Biomedical Application: Review. *Res. Dev. Material Sci*. 2017, 2(4), s. 1-16. ISSN 2576-8840
40. **HOSSEINI, S. F., ZANDI, M., REZAEI, M., FARAHRMANDGHAHI, F.** Two-step method for encapsulation of oregano essential oil in chitosan nanoparticles: Preparation, characterization and in vitro release study. *Carbohydr. Polym*. 2013; 95(1), s. 50-56. ISSN 0144-8617
41. **JONES, D. S.** Chitosan. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., COOK, W. G., FENTON, M. E., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press, 6th ed., 2009, s. 159-161. ISBN 978-1-58212-135-2
42. **REGE, P. R., SHUKLA, D. J., BLOCK, L. H.** Chitinosans as tableting excipients for modified release delivery systems. *Int. J. Pharm*. 1999; 181(1), s. 49-60. ISSN 0378-5173
43. **ROJAS, J., CHRISTIAN, H., TRUJILLO, D.** Effect of the alkaline treatment conditions on the tableting performance of chitin obtained from shrimp heads. *Afr. J. Pharm. Pharmacol*. 2014; 8, s. 211-219. ISSN 1996-0816
44. **TØNNESEN, H. H., KARLSEN, J.** Alginate in drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm*. 2002; 28(6), s. 621-630. ISSN 0363-9045

45. **MAŠKOVÁ, E., KUBOVÁ, K., VETCHÝ, D.** Využití (meth)akrylátových kopolymerů v technologii matricových tablet s řízeným uvolňováním léčiva. *Chem. listy*. 2015; 109(1), s. 14-20. ISSN 0009-2770
46. **BONFERONI, M. C., ROSSI, S., FERRARI, F., BETTINETTI, G. P., CAMELLA, C.** Characterization of a diltiazem-lambda carrageenan complex. *Int. J. Pharm.* 2000; 200(2), s. 207-216. ISSN 0378-5173
47. **GEORGE, M., ABRAHAM, T. E.** Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan--a review. *J. Control. Release*. 2006; 114(1), s. 1-14. ISSN 0168-3659
48. **SZEKALSKA, M., PUCIŁOWSKA, A., SZYMAŃSKA, E., CIOSEK, P., WINNICKA, K.** Alginate: Current Use and Future Perspectives in Pharmaceutical and Biomedical Applications. *Int. J. Polym. Sci.* 2016; 2016: s. 1-17. ISSN 1687-9430
49. **QUINN, M. E.** Calcium Alginate. In: SHESKEY, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 135-137. ISBN 978-0-85711-271-2.
50. **SHILPA, A., AGRAWAL, S. S., RAY, A. R.** Controlled Delivery of Drugs from Alginate Matrix. *J. Macromol. Sci. Pol. Rev.* 2003; 43(2), s. 187-221. ISSN 1532-1797
51. **TOMIDA, H., NAKAMURA, C., YOSHITOMI, H., KIRYU, S.** Preparation of Theophylline-Loaded Calcium Alginate Gel Capsules and Evaluation of Their Drug Release Characteristics. *Chem. Pharm. Bull.* 1993; 41(12), s. 2161-2165. ISSN 0009-2363
52. **MAŠKOVÁ, E., KUBOVÁ, K., MAŠEK, J.** Modulace uvolňování léčiv z moderních perorálních a orálních hydrofilních matricových systémů na bázi hypromelosity. *Chem. Listy*. 2019; 113(8), s. 491-499. ISSN 0009-2770
53. **ROGERS, T. L.** Hypromellose. In: SHESKEY, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 373-376. ISBN 978-0-85711-271-2.

54. **GAJZIOK, J.** Polosyntetické deriváty celulosy jako základ hydrofilních gelových systémů. *Čes. slov. Farm.* 2008; 57, s. 63-69. ISSN 1210-7816
55. The Dow Chemical Company. Using METHOCEL™ Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems. *Firemní literatura.* 2000, s. 1-36. Accessed February 5, 2021. https://www.colorcon.com/search/item/2063-using-methocel-cellulose-ethers-for-controlled-release-of-drugs-in-hydrophilic-matrix-systems_2063
56. **GRDEŠIČ, P., VREČER, F., ILIĆ, I.** Flow and compaction properties of hypromellose: new directly compressible versus the established grades. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2016; 42(11): s. 1877-1886. ISSN 0363-9045
57. **CHEN, X., WEN, H., PARK, K.** Challenges and New Technologies of Oral Controlled Release . In: WEN, H., PARK, K., eds. *Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice.* Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2010: s. 257-277. ISBN 978-0-470-64048-7
58. Colorcon®. METHOCEL™ LV. *Firemní literatura.* Accessed February 5, 2021. <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/excipients/tablets/methocel-low-viscosity>
59. **SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M.** Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy.* 2014; 108, s. 624-629. ISSN 0009-2770
60. **STAMM, A., MATHIS, C.** Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm. Technol. Suppl.* 1976; 22: s. 7-16. ISBN 978-3-7692-0396-7.
61. **KOLEKTIV AUTORŮ.** Český lékopis 2017. *Praha: Grada Publishing.* 2017. 1. díl, s. 383. ISBN 978-80-271-0500-7.
62. **FELL, J. T., NEWTON, J. M.** Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.* 1970; 59(5), s. 688-691. ISSN 0022-3549

63. **BELOUSOV, V.A.** K voprosu o vybore optimalnikh davlenii pressovania pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Khim. Farm. Zh.* 1976; 10(3): s. 105-111