

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie



## **DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Studium tabletovin a tablet s retardující složkou obsahující  
hypromelosu a sodnou sůl karmelosy

A study of tableting materials and tablets with the retarding  
component containing hypromellose and carmellose sodium

Hradec Králové 2022

Kristýna Koukolová

## **Prohlášení:**

*„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 jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“*

V Hradci Králové dne 1. 5. 2022

Kristýna Koukolová

## **Poděkování**

*„Tímto bych ráda poděkovala vedoucí mojí diplomové práce, doc. PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D., za její odborné vedení, příjemnou spolupráci a cenné rady při vypracování této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při práci v laboratoři a rady při zpracování experimentální části. Děkuji také doc. Ing. Aleně Komersové, Ph.D. z Fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice za pomoc s matematickým vyhodnocením disolučních profilů. V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a přátelům, kteří mě podporovali během celého studia.“*

## Obsah

1.	Abstrakt, Abstract.....	6
2.	Zadání.....	8
3.	Úvod.....	9
4.	Teoretická část.....	10
4.1.	Perorální lékové formy s prodlouženým uvolňováním.....	10
4.2.	Matricové tablety.....	11
4.2.1.	Hydrofilní gelové matrice.....	14
4.2.1.1.	Sodná sůl karmelosy.....	17
4.2.1.2.	Hypromelosa.....	19
4.2.1.3.	CompactCel <sup>®</sup> SR.....	22
4.3.	Směsná suchá pojiva.....	23
4.3.1.	MicroceLac <sup>®</sup> 100.....	31
4.3.2.	Prosolv <sup>®</sup> SMCC 90.....	32
5.	Experimentální část.....	36
5.1.	Použité suroviny.....	36
5.2.	Použité přístroje.....	37
5.3.	Postup práce.....	43
5.3.1.	Příprava tabletovin.....	43
5.3.2.	Tokové vlastnosti prášků.....	44
5.3.2.1.	Hodnocení sypnosti.....	44
5.3.2.2.	Hodnocení zdánlivých objemů a hustot, Hausnerova poměru, indexu stlačitelnosti.....	44
5.3.3.	Příprava tablet.....	46
5.3.4.	Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	47
5.3.5.	Pevnost tablet.....	48

5.3.6.	Oděr tablet.....	49
5.3.7.	Rozpad tablet .....	49
5.3.8.	Disoluce léčivé látky z tablety .....	50
5.3.9.	Statistické vyhodnocení výsledků.....	51
6.	Výsledky práce .....	52
6.1.	Seznam zkratk .....	52
6.2.	Tabulky.....	54
6.3.	Grafy.....	66
7.	Diskuze .....	72
7.1.	Tokové vlastnosti .....	72
7.2.	Energetické hodnocení lisovacího procesu .....	74
7.3.	Pevnost a oděr tablet .....	75
7.4.	Rozpad tablet a zkouška disoluce.....	76
8.	Závěr.....	79
9.	Literatura .....	80

# 1. Abstrakt, Abstract

## Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Student: Kristýna Koukolová

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

Název diplomové práce: Studium tabletovin a tablet s retardující složkou obsahující hypromelosu a sodnou sůl karmelosy

Práce se zabývá studiem lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin obsahujících směsná suchá pojiva MicroceLac<sup>®</sup> 100 a Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 v kombinaci s retardující složkou CompactCel<sup>®</sup> SR, která je směsí hypromelosy a sodné soli karmelosy. Testované koncentrace retardující složky byly 10 %, 20 % a 30 %. Tabletoviny dále obsahovaly kyselinu salicylovou jako modelové léčivo v koncentraci 25 % a mazadlo stearyl fumarát sodný v koncentraci 1 %. U tabletovin byly hodnoceny jejich tokové vlastnosti, konkrétně jejich sypnost, zdánlivé objemy a hustoty. Během lisování tablet byla hodnocena lisovatelnost pomocí energetického profilu lisovacího procesu. Testované parametry tablet byly pevnost v tahu, oděr, rozpad a disoluce léčivé látky z tablety.

Lepší tokové vlastnosti vykazovaly formulace s MicroceLacem<sup>®</sup> 100. Přídavek retardující složky charakter toku zhoršoval. Hodnoty celkové energie lisování, energie plastické deformace i plasticity byly vyšší v případě tabletovin s Prosolvem<sup>®</sup> SMCC 90. Vlivem přídavku retardující složky se snižovaly, ale v případě MicroceLacu<sup>®</sup> 100 rostly. Stejná závislost platila pro pevnost tablet v tahu. Tablety s Prosolvem<sup>®</sup> SMCC 90 měly nižší oděr než tablety s MicroceLacem<sup>®</sup> 100. Disoluce léčivé látky z tablet klesala s rostoucí koncentrací retardující složky a byla rychlejší v případě formulací s MicroceLacem<sup>®</sup> 100, s výjimkou formulace obsahující 10 % retardantu.

# Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology

Student: Kristýna Koukolová

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

Title of the Diploma Thesis: A study of tableting materials and tablets with the retarding component containing hypromellose and carmellose sodium

The thesis deals with the study of compressibility of directly compressible tableting materials containing coprocessed dry binders MicroceLac<sup>®</sup> 100 and Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 in combination with the retarding component CompactCel<sup>®</sup> SR, which is a mixture of hypromellose and carmellose sodium. The tested concentrations of the retarding component were 10 %, 20 % and 30 %. The formulations also contained salicylic acid as a model drug at concentration of 25 % and sodium stearyl fumarate as a lubricant at concentration of 1%. Flow properties, specifically flowability, apparent volumes and densities were evaluated at the tableting materials. During tablet compression, compressibility was evaluated using the energy profile of the compression process. The tested tablet parameters were tensile strength, friability, disintegration and drug dissolution.

Formulations with MicroceLac<sup>®</sup> 100 showed better flow properties. The addition of a retarding component worsened the flow properties. The values of total compression energy, plastic deformation energy and plasticity were higher in the case of tablets with Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90. Due to the addition of the retarding component they decreased, but in the case of MicroceLac<sup>®</sup> 100 they increased. The same dependence applied to the tensile strength of the tablets. Tablets with Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 showed lower values of friability than tablets with MicroceLac<sup>®</sup> 100. Drug dissolution from tablets decreased with increasing concentration of retarding component and was faster for MicroceLac<sup>®</sup> 100 formulations, except for the 10% retardant concentration.

## **2. Zadání**

Cílem práce bylo studium lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin obsahujících směsná suchá pojiva MicroceLac<sup>®</sup> 100 a Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 v kombinaci s různou koncentrací retardující složky CompactCel<sup>®</sup>, která obsahuje hypromelosu a sodnou sůl karmelosy. Jako modelové léčivo byla použita kyselina salicylová. U hotových matricových tablet bylo dalším cílem otestovat pevnost tablet v tahu, oděr tablet a rychlost uvolňování léčiva zkouškou disoluce.



### 3. Úvod

V současné farmakoterapii se stále častěji objevují lékové formy s prodlouženým uvolňováním léčiva. Termínem prodloužené uvolňování se označuje zajištění terapeutické hladiny léčiva v plazmě po požadovaný časový interval, který je delší než u klasických lékových forem. Mezi hlavní výhody patří zejména snížená frekvence dávkování léčiva, menší výkyvy plazmatické hladiny léčiva v organismu, snížení četnosti nežádoucích účinků a v neposlední řadě také pohodlí pacienta a jeho větší ochota spolupracovat. [1]

Nejčastější cesta podání léčivé látky je perorální aplikace a nejčastěji používané lékové formy pro tuto aplikaci jsou tablety. Výhodou je jejich dostupnost, snadné podání, vysoká compliance díky neinvazivnímu vstupu účinné látky do organismu, přesné dávkování, dobrá stabilita a nízká cena. Je tedy zřejmé, že je úsilí vyvíjet léčiva, která jsou snadno aplikovatelná perorální cestou a budou mít co nejvhodnější farmakokinetické a farmakodynamické profily. První lékové formy s prodlouženým uvolňováním byly určeny právě pro perorální užití. Jednou z možností, jak zabezpečit tohoto prodlouženého účinku jsou matricové tablety. Jde o jednotkové lékové formy, jejichž vlastnosti závisí především na vlastnostech nosné pomocné látky, ale i na vlastnostech látky léčivé. [1-4]

Nejjednodušším způsobem přípravy matricových tablet je metoda přímého lisování, které spočívá pouze v navázení jednotlivých složek, jejich smísení a následném tabletování. Hlavními pomocnými látkami pro přímé lisování jsou suchá pojiva. Stěžejní vlastnosti těchto pomocných látek jsou co nejlepší sypnost, lisovatelnost, vysoký diluční potenciál a nízká citlivost na mazadlo. Žádné suché pojivo však nemá všechny vlastnosti ideální, proto se často kombinují dvě nebo více suchých pojiv. Kombinace více suchých pojiv se může uskutečnit formou prostého smísení, které vede k vytvoření fyzikální směsi, nebo lze pomocné látky převést pomocí tzv. „coprocessingu“ do jednoho produktu. Tímto způsobem vznikají směsná suchá pojiva. [2, 5]

Studium tabletovin a tablet obsahujících směsná suchá pojiva MicroceLac® 100 a ProsoLv® SMCC 90 s retardující složkou CompactCel® SR se stalo náplní této diplomové práce.

## 4. Teoretická část

### 4.1. Perorální lékové formy s prodlouženým uvolňováním

Perorální cesta podání léku je považována za preferovaný a pro pacienta nejpohodlnější způsob podávání léku, proto je vývoji těchto lékových forem věnována velká pozornost. Po podání léku jsou běžně pozorovány vrcholy a poklesy koncentrace léku nebo se léčivá látka nedostane k místu jejího požadovaného účinku, což může snížit terapeutickou účinnost a vyvolat nežádoucí vedlejší účinky. Je to způsobeno absorpcí, distribucí, metabolismem a vylučováním léčiv, které probíhají v těle jako dynamické procesy. [6, 7]

Systémy s řízeným, jinak také modifikovaným, uvolňováním jsou navrženy tak, aby zlepšily medikamentózní terapii. Umožňují lepší kontrolu expozice léčivu v průběhu času, pomáhají léčivu překonat fyziologické bariéry, chrání léčivo před předčasnou eliminací a transportují léčivo na požadované místo účinku při minimalizaci expozice léčivu jinde v těle. Termín „modifikované uvolňování“ zahrnuje systémy s prodlouženým, zpožděným i zrychleným uvolňováním. [7, 8]

Pojem prodloužené (postupné) uvolňování léčiva znamená zajištění terapeutické hladiny léčiva v plazmě po požadovaný časový interval, který je delší, než u klasických lékových forem. Tím je snížena frekvence podávání léčiva, nedochází k takovým výkyvům plazmatických hladin léčiv, zmírňují se nežádoucí účinky léčby, zjednodušuje se terapeutický plán a zlepšuje se compliance pacientů. Rizikem lékových forem s prodlouženým uvolňováním je vyšší obsah léčiva, kterému může být organismus exponován při jejich selhání a ztrátě integrity. Zatímco některé přípravky s prodlouženým uvolňováním lze rozdělit tak, aby poskytovaly poloviční dávky, jiné by se měly užívat pouze celé. Například matricové tablety je možné pūlit, naopak u zásobníkových systémů by rozdělením lékové formy došlo ke ztrátě integrity a funkčnosti obalu, který odpovídá za prodloužené uvolňování léčivé látky. Produkty s řízeným uvolňováním by se nikdy neměly drtit nebo žvýkat, protože by mohlo dojít ke ztrátě charakteristik postupného uvolňování a následné toxicitě. To je zvláště důležité u pacientů, kteří nejsou schopni spolknout celé tablety, což je problém, který běžně postihuje starší osoby. [1, 6, 9–11]

Existuje několik typů perorálních lékových forem s prodlouženým uvolňováním, kdy každá má jiný mechanismus účinku. Mezi mechanismy účinku patří řízená difúze, řízené rozpouštění, eroze nebo řízená osmóza. Konkrétními lékovými formami jsou například matricové tablety, zásobníkové/rezervoárové systémy, osmotické systémy, plovoucí tablety/pelety nebo bioadhezivní a mukoadhezivní systémy. [6, 9, 10]

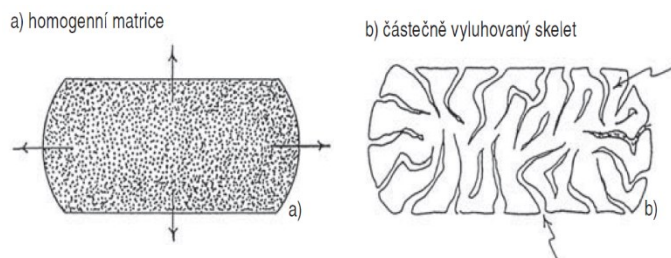
## 4.2. Matricové tablety

Matricové tablety patří mezi velmi často využívané lékové formy, které zajišťují především prodloužené uvolňování léčiva. Lze je charakterizovat jako jednotkové lékové formy s homogenní dispergací léčiva v nosné pomocné látce, kdy vzniká krystalická, amorfní nebo ve vzácných případech molekulární disperze. Tableta funguje jako jeden celek s vlastnostmi závislými zejména na vlastnostech nosné pomocné látky a léčivé látky. Matricové difúzní systémy se také nazývají monolitické systémy. [1, 12–14]

Rozlišujeme několik typů matricových tablet podle charakteru nosné pomocné látky. Můžeme je rozdělit na polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové, popřípadě směsné matricové tablety. Směsné matrice jsou ty, které obsahují různé typy nosných pomocných látek (např. hydrofilní polymer a lipofilní vosk). [1, 12]

Polymerní nerozpustné matrice jsou složeny z nerozpustných polymerů. Označují se také jako skeletové tablety, protože polymer po vylisování vytvoří pevnou pórovitou strukturu, tedy skelet. Nejčastěji se používají poly(meth)akrylátové kopolymery, mezi které patří např. Eudragit RS a Eudragit RL. Eudragit RS je pouze mírně propustný, zatímco Eudragit RL je vysoce propustný díky vyššímu zastoupení kvarterních amoniových skupin. Dále se jako nerozpustný polymer často uplatňuje i ethylcelulosa, méně potom polyvinylchlorid, polyethylen a polystyren. Léčivo ve skeletových tabletách je nejprve uvolněno z povrchu tablety, čímž je poměrně rychle dosaženo terapeutické hladiny léčiva. Poté se už uvolňování postupně zpomaluje, protože se současně zvyšuje dráha, kterou musí léčivá látka překonat k uvolnění z matrice. Léčivá látka se rozpouští, proniká póry ve skeletu ven z tablety, rychlost uvolňování léčiva je tedy ovlivněna pórovitostí matrice. Rychlost uvolňování je zvyšována s rostoucí rozpustností léčiva ve vodě, vyšší koncentrací léčiva nebo přidáním dalších hydrofilních pomocných látek.

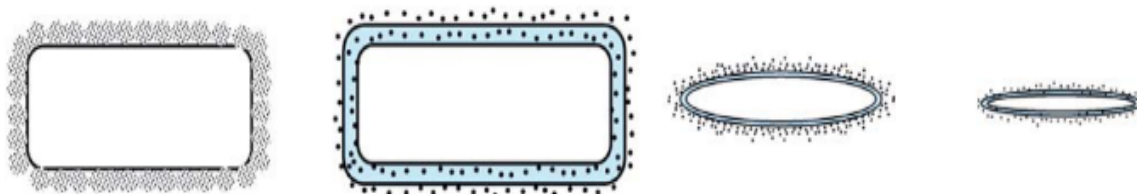
Naopak přidáním hydrofobních látek se zpomalí uvolňování léčiva. V průběhu se tvar tablety nemění a z těla odchází vyluhovaný polymerní skelet (obrázek č. 1). [1, 15–17]



Obrázek č. 1: Polymerní nerozpustná matrice [1]

Lipofilní matricové tablety obsahují jako nosné pomocné látky tuky a vosky. Z nich se nejčastěji uplatňují mastné kyseliny, mastné alkoholy a jejich estery, např. stearylalkohol, cetylalkohol, glycerolmonostearát, glyceroldibehenát, dále karnaubský nebo montanglykolový vosk. Uvolňování léčiva probíhá několika mechanismy, erozí, postupným zmenšováním tablety vlivem hydrolýzy a rozpouštěním tuků a vosků působením enzymů a změnou pH v gastrointestinálním traktu. [1, 16, 17]

Hydrofilní matrice jsou lisované práškové směsi léčiva a pomocných látek včetně jednoho nebo více ve vodě bobtnajících hydrofilních polymerů. Mezi hydrofilní polymery patří mimo jiné deriváty celulózy, modifikované škroby, alginát sodný, xanthanová guma nebo karbomery. Prodlouženého uvolňování léčiva je docíleno vytvořením gelové vrstvy na povrchu hydrofilní matrice. Hydrofilní matrice jsou erodovatelné, a proto, na rozdíl od inertních matic, se při průchodu trávicím traktem zmenšují a po bobtnání se rozpouštějí (obrázek č. 2), více viz kapitola 4.2.1. [1, 12, 18, 19]



Obrázek č. 2: Hydrofilní gelová matrice [1]

Matricové tablety se objevily v 80. letech a staly se velmi rychle populární, protože měly několik výhodných vlastností. Mezi jejich výhody patří, že účinná látka může být homogenně dispergována v matrici, jejich výroba je snadná a nákladově efektivní a mohou být také použity aktivní látky s vysokou molekulovou hmotností. Přínosem je také schopnost přizpůsobit se nízkému i vysokému obsahu léčiv se širokým rozsahem fyzikálních a chemických vlastností. Dále mají několik výhod z hlediska funkčnosti ve srovnání s klasickými lékovými formami. Matricové tablety jsou schopny zajistit optimální koncentraci léčivé látky v organismu po delší časový interval. Díky tomu je léčba efektivnější, snižují se rizika nežádoucích účinků, je zjednodušeno dávkovací schéma a léčba je tak pro pacienta pohodlnější a zvyšuje se jeho compliance. [11, 13, 14, 20]

V matricových difuzních systémech je difúze účinné látky dána strukturou polymerní matrice a jejími změnami vznikajícími ve vodném prostředí. Mezi vlastnosti matrice, které je třeba zmínit, patří poréznost matrice, tortuozita pórů a rozpouštění účinné látky v matrici. Důležitými faktory při řízeném uvolňování léčiv jsou také bobtnání a eroze v biologickém prostředí. [14]

Nejčastěji používané matricotvorné materiály zajišťující prodloužené uvolňování léčiva jsou shrnuty v tabulce č. 1. [14]

Tabulka č. 1: Příklady pomocných látek pro matrice s prodlouženým uvolňováním [14]

Typ polymeru	Polymery
Hydrofilní	kyselina akrylová a její deriváty carboxymethyl celulóza (CMC) ethylcelulóza (EC) hydroxypropylcelulóza (HPC) hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC) methylcelulóza (MC) kyselina polyakrylová (PAA) kyselina polymléčná (PLA) polyvinylalkohol (PVA) povidon (PVP) polyethylenglykol (PEG)
Hydrofobní	karnaubský vosk glyceryl monostearát glyceryl palmitostearát parafín

### 4.2.1. Hydrofilní gelové matrice

Hydrofilní gelové matrice jsou dobře známým a oblíbeným typem formulace s prodlouženým uvolňováním pro perorální podávání. Hlavní složky zodpovídající za prodloužené uvolňování léčiva jsou polymery, které hydratují a rychle bobtnají ve vodném médiu a tvoří gelovou vrstvu na povrchu matrice. [13, 21, 22]

Hydrofilní matricové tablety jsou považovány za relativně jednoduché na výrobu, zahrnují konvenční zařízení a procesy a používají snadno dostupné, přijatelné pomocné látky. Mezi nejpoužívanější hydrofilní polymery patří celulosové deriváty (sodná sůl karmelosy, hypromelosa, hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, methylcelulosa), modifikované škroby, karbomery, povidon a další nosné pomocné látky (kyselina alginová, želatina, přírodní gumy). [1, 16, 23]

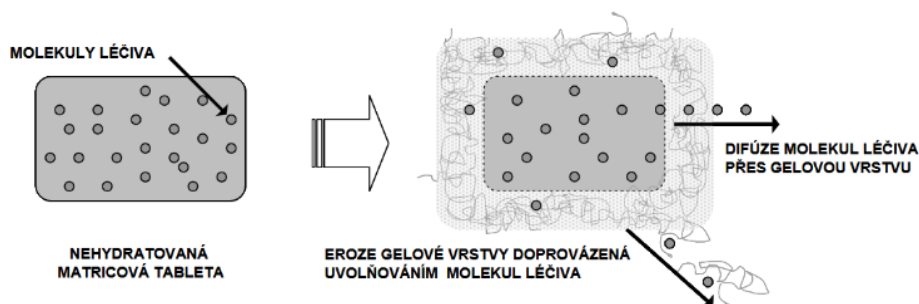
Léčivo je po styku polymeru s vodou nejprve uvolněno z povrchu matrice a v krevní plazmě je tak dosaženo navození terapeutické koncentrace. Polymer poté začne hydratovat a vytvářet gelovou vrstvu na povrchu, která slouží jako bariéra. Díky gelové vrstvě je docíleno prodlouženého uvolňování léčiva. Tvorba gelové vrstvy a její stabilita definuje kinetiku uvolnění léčiva z matrice a je řízena koncentrací, viskozitou a chemickou strukturou polymeru. Vznik gelové vrstvy je podmíněn prostupováním molekul vody mezi jednotlivé polymerní řetězce, které tím ztrácí svou soudržnost, rozplétají se a zabírají více prostoru. Na povrchu tablety je polymer rozvolněný nejvíce, původní gelová vrstva je rozpuštěna a nahrazena novou. Velikost matrice se tak v průběhu uvolňování léčiva mění. Nabobtnalá vrstva nejprve zvětšuje objem tablety, polymer se ale současně rozpouští a vznik gelu se posouvá směrem do suchého jádra tablety. Dochází k postupnému zmenšování tablety a nakonec jejímu zániku. [1, 12, 16, 17, 24]

Tvorba gelové vrstvy na povrchu matrice ve vodném médiu je klíčovým jevem, který určuje rychlost uvolňování léčiva z matrice. Gelová vrstva slouží jako bariéra nejen pro uvolnění léčiva ven z matrice, zároveň ale také pro vstup vody dovnitř matrice. Možnost řídit rychlost uvolňování léčiva je tedy velmi závislá na tom, jak se tloušťka gelové vrstvy vyvíjí v průběhu času. [17]

Bobtnání je typický jev fázového přechodu polymerů vyplývající z interakce mezi makromolekulou polymeru a rozpouštědlem, které je termodynamicky kompatibilní

s polymerem, tedy schopné tvořit nekovalentní interakce s polymerními řetězci. V pevném suchém stavu jsou obvykle dlouhé polymerní řetězce značně neuspořádané a propletené. Tento stav je definován jako „skelný stav“, protože pružnost a pohyblivost řetězců je velmi omezená a struktura matrice je tuhá. Skelný stav si polymer udržuje v závislosti na teplotě. Zvýšení teploty může poskytnout systému dostatek energie k rozbití meziřetězcových vazeb a umožnění fázového přechodu, díky kterému jsou řetězce flexibilnější. Tento fyzikální stav polymerního materiálu je definován jako "kaučukový", kdy dochází k vyšší pohyblivosti polymerních řetězců. Teplota, při které dochází k přechodu, je označována jako teplota skelného přechodu materiálu ( $T_g$ ). Například pro hypromelosu je tato teplota 170-180 °C. Interakce mezi polymerem a kompatibilním rozpouštědlem snižuje hodnotu  $T_g$  polymeru a vyvolává fázový přechod již při tělesné teplotě. [17]

Uvolňování léčiva z matrice neprobíhá pouze difúzí přes vrstvu viskózního gelu. Dalším mechanismem je také eroze, nebo může dojít ke kombinaci obou dějů (obrázek č. 3). Relativní příspěvek každé složky k celkovému uvolňování je primárně závislý na vlastnostech daného léčiva a složení matrice. U dobře rozpustných léčiv převažuje difuze gelovou vrstvou, u špatně rozpustných léčiv převažuje eroze matrice tablety, u léčiv mírně rozpustných dochází ke kombinaci obou dějů. [1, 13, 16]

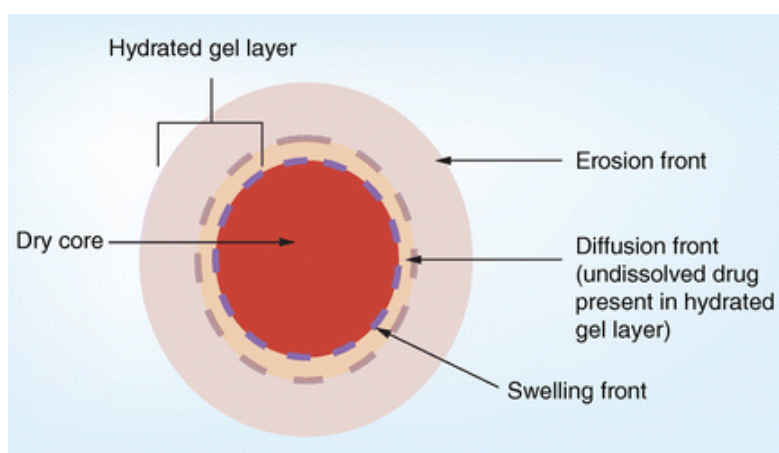


Obrázek č. 3: Schéma uvolňování léčivé látky z hydrofilní gelové matrice [25]

Je zde několik proměnných, které ovlivňují uvolňování léčiva, patří sem poměr léčiva k polymeru, rozpustnost léčiva, kvalita polymeru (molekulová hmotnost, viskozita), rozpustnost plniva, velikost částic léčiva a polymeru nebo lisovací síla. Dále musí být

brán v úvahu také tvar, velikost a poměr plochy tablety k jejímu objemu, protože jde o faktory ovlivňující hydrataci tablety a uvolnění léčiva. [17, 23]

Hydrofilní matrice jsou klasifikovány jako systémy dodávání léčiv s pohyblivou hranicí. V matricových tabletách se v průběhu jejich hydratace vyvíjejí různé fronty, což jsou dobře definované polohy uvnitř matrice, kde probíhají specifické fyzikální jevy (obrázek č. 4). Na vnitřní straně gel začíná v místě skelného přechodu polymeru, to odpovídá nejvzdálenější poloze, kterou voda uvnitř matrice dosahuje. Tato poloha se nazývá bobtnající fronta a odděluje oblast ještě sklovitého polymeru od oblasti, kde je v kaučukovitém stavu. Difuzní fronta je druhou hranicí, pod kterou je hydratovaná gelová vrstva s nerozpuštěnou léčivou látkou. Difuzní vrstva nemusí být vždy přítomna, záleží to na rozpustnosti léčivé látky a její koncentraci, kdy špatná rozpustnost a vysoká koncentrace léčivé látky vedou ke vzniku této vrstvy. Když se vytvoří difuzní fronta, hlavní hnací silou pro uvolňování léčiva je tloušťka rozpuštěné vrstvy léčivo–gel (tj. vzdálenost mezi difuzní a erozní frontou), nikoli celá tloušťka vrstvy gelu (tj. vzdálenost mezi bobtnající a erozní frontou). Gelová vrstva končí na hranici mezi nabobtnanou maticí a okolním rozpouštěcím médiem. Touto hranicí je erozní fronta, protože zde dochází k erozi polymeru. Tyto fronty nejsou fixní, pohybují se a mění svou polohu v průběhu času. V zásadě rychlost a směr pohybu front závisí na rychlosti bobtnání matrice a rozpouštění polymeru a léčiva. Rychlost absorpce vody ovlivňuje polohu bobtnající fronty, rychlost rozpouštění léčiva souvisí s polohou difuzní fronty a rychlost eroze matrice s polohou erozní fronty. [17, 18, 23]



Obrázek č. 4: Jednotlivé fronty tvořící se v hydrofilní gelové maticí během její hydratace [23]



Hydrofilní matrice se běžně používají kvůli jejich četným výhodám spojeným s jejich snadnou a nákladově efektivní výrobou, včetně jednoduché formulace, použití existujících tabletovacích technologií a nízkých nákladů na polymery, které jsou obecně považovány za bezpečné pomocné látky (GRAS – „generally regarded as safe“). K dispozici je mnoho bobtnajících polymerů, což umožňuje flexibilitu pro potřeby individuální formulace. Bobtnatelné matrice lze také využít i pro jiné způsoby podávání, včetně bukalního, vaginálního a rektálního. [18]

#### 4.2.1.1. Sodná sůl karmelosy

Sodná sůl karmelosy, jinak také sodná sůl karboxymethylcelulosity, je ve vodě rozpustný polosyntetický derivát celosity. Chemicky se jedná o sodnou sůl polykarboxymethyletheru celosity. [26–28]

Sodná sůl karmelosy se používá pro různé aplikace v řadě průmyslových odvětví, včetně potravinářského, farmaceutického, ropného a papírenského průmyslu. Může plnit několik funkcí, může se uplatnit jako adsorbent, emulgátor, viskozifiant nebo pojivo tablet. Schopnost celulosových etherů udělovat viskozitu se využívá v různých lékových formách od suspenzí po tablety. Viskózní vodné roztoky se používají k suspendování prášků určených buď pro topickou aplikaci, nebo pro perorální a parenterální podávání. Sodná sůl karboxymethylcelulosity může být také použita jako granulační pojivo. Často je užívána při výrobě perorálních matric s řízeným uvolňováním. Vyšší koncentrace, obvykle 3-6 %, středně viskózního stupně lze použít k výrobě gelů. [28–30]

Sodná sůl karboxymethylcelulosity se vyskytuje jako téměř bílý až bílý zrnitý prášek bez zápachu a chuti. Po vysušení je hygrokopická. Sodná sůl karboxymethylcelulosity je prakticky nerozpustná v acetonu, ethanolu (95 %), etheru a toluenu. Snadno se disperguje ve vodě při všech teplotách a vytváří čiré koloidní roztoky. Rozpustnost ve vodě se mění se stupněm substituce, kdy rozpustnosti ve vodě je dosaženo při stupni substituce vyšším než 0,4. Stupeň substituce je definován jako průměrný počet substituovaných hydroxylových skupin na jednotku anhydroglukosy. Sodná sůl karmelosy je v roztoku kompatibilní s většinou ve vodě rozpustných neiontových a aniontových polymerů a gum, proteinů, sacharidů, solí a rozpouštědel. Naopak je ale nekompatibilní se silně kyselými roztoky a s rozpustnými solemi železa a některých dalších kovů, jako je hliník, rtuť

a zinek. Je také nekompatibilní s xanthanovou gumou. Sodná sůl karboxymethylcelulosa tvoří komplexní koacerváty s želatinou a pektinem. Tvoří také komplex s kolagenem a je schopna vysrážet určité pozitivně nabitě proteiny. [26, 28]

Komerčně jsou dostupné různé druhy sodné soli karboxymethylcelulosa, které mají různou viskozitu vodného roztoku (tabulka č. 2). Mohou být získány vodné 1% w/w roztoky s viskozitami 5-2000 mPa.s. Zvýšení koncentrace má za následek zvýšení viskozity vodného roztoku. Stupeň polymerizace je z velké části zodpovědný za viskozitu. Čím delší je průměrná délka řetězce, tím je roztok viskóznější. Viskozita roztoků závisí také na teplotě. Za normálních podmínek je vliv teploty vratný, takže změny teploty nemají trvalý vliv na viskozitu. Avšak dlouhá období zahřívání při vysokých teplotách mají tendenci depolymerovat a degradovat polymer. Viskozita roztoků je závislá také na pH. Roztoky obecně vykazují maximální viskozitu a nejlepší stabilitu při pH 7-9. Nad pH 10 je pozorován určitý pokles viskozity. Pod pH 4 převažuje hůře rozpustná, volná kyselá karboxymethylcelulosa a viskozita se obvykle výrazně zvyšuje, srážení potom může nastat při pH nižším než 2. Typy jsou obvykle klasifikovány jako s nízkou, střední nebo vysokou viskozitou. [26, 28]

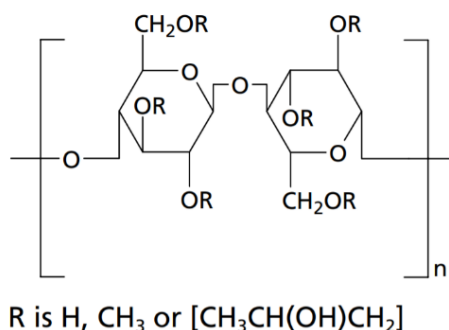
Tabulka č. 2: Viskozita 1% vodného roztoku sodné soli karboxymethylcelulosa [28]

Stupeň viskozity	Typ	Viskozita [mPa.s]	Vřeteno	Rychlost
Nízká viskozita	Akucell AF 0305	10-15	#1	60 rpm
Střední viskozita	Akucell AF 2785	1500-2500	#3	30 rpm
Vysoká viskozita	Akucell AF 3085	8000-12000	#4	30 rpm

Navzdory různým technikám používaným k výrobě se základní chemie etherifikace v podstatě nezměnila. Celulosa se nejprve máčí v roztoku hydroxidu sodného za vzniku alkalické celulosy. Alkalická celulosa pak reaguje s monochloracetátem sodným, kdy vzniká sodná sůl karboxymethylcelulosa. Chlorid sodný a glykolát sodný se získávají jako vedlejší produkty této etherifikace. [26, 28]

#### 4.2.1.2. Hypromelosa

Hydroxypropylmethylcelulosa, také známá jako hypromelosa, je tradiční farmaceutická pomocná látka široce využívaná v perorálních matricových systémech s postupným uvolňováním léčiva. Jedná se o nejběžněji používaný ether celulosy používaný při výrobě hydrofilních matric. Chemickým složením jde o částečně O-methylovanou a O-hydroxypropylovanou celulosu (obrázek č. 5). Je to ve vodě rozpustný hydrofilní, neiontový ether celulosy, který geluje. Je stabilní v rozmezí pH 3,0-11,0 a je odolný vůči enzymům. [18, 25, 31, 32]



Obrázek č. 5: Chemická struktura hypromelosity<sup>[18]</sup>

Hypromelosa může být materiálem pro výrobu tobolek, pojivo pro potahování, retardující složka pro modifikované uvolňování, dispergační činidlo, viskozifiant v emulzích a suspenzích, nebo pojivo pro granulaci. Je široce používána jako pomocná látka v perorálních, očních, nosních a topických farmaceutických formulacích. Je také široce používána v kosmetice a potravinářských výrobcích. V perorálních přípravcích se hypromelosa primárně používá jako pojivo pro tablety, ve filmovém potahu a jako pomocná látka pro zajištění řízeného uvolňování léčiva z matricových tablet. Koncentrace v rozmezí 2-5 % w/w mohou být použity jako pojivo v procesech vlhké nebo suché granulace. Pro filmotvorné roztoky k potahování tablet se používá hypromelosa v koncentraci 2-25 % w/w, v závislosti na jejím viskozitním stupni. V důsledku toho, že má hypromelosa schopnost velmi rychle vytvářet gelovou vrstvu, se využívá jako nosič v lékových formách s prodlouženým uvolňováním. K prodlouženému uvolňování

léčiv z matrice se nejčastěji používá hypromelosa s vysokou viskozitou v koncentracích 10-80 % w/w. [18, 25, 31]

Hypromelosa je obecně považována za netoxickou a nedráždivou látku ze strany FDA. Nadměrná perorální konzumace však může mít laxativní účinek. Světová zdravotnická organizace nespécifikovala přijatelný denní příjem hypromelosy, protože konzumované hladiny nebyly považovány za nebezpečné pro zdraví. Ve skutečnosti se zkoumají vysoké dávky HPMC k léčbě různých metabolických syndromů. [18, 31]

Hypromelosa je amorfni polymer. Jde o bílý nebo krémově bílý vláknitý nebo zrnitý prášek bez chuti a zápachu, který je v suchém stavu hygroskopický. Hypromelosa je rozpustná ve studené vodě, kdy vzniká viskózní koloidní roztok. V horké vodě, chloroformu, ethanolu, dichlormethanu, směsích methanolu a dichlormethanu a směsích vody a alkoholu je prakticky nerozpustná. Některé druhy hypromelosy jsou rozpustné ve vodných roztocích acetonu, směsích dichlormethanu a propan-2-olu a dalších organických rozpouštědlech. Hypromelosa je nekompatibilní s některými oxidačními činidly. Vzhledem k tomu, že je neiontová, nevytváří komplexy se solemi kovů nebo iontovými organickými látkami za vzniku nerozpustných sraženin. Roztoky připravené za použití organických rozpouštědel mají tendenci být viskóznější. Zvyšující se koncentrace polymeru také vytváří viskóznější roztoky. [31]

Hypromelosový prášek je po vysušení stabilní materiál, i když je hygroskopický. Roztoky jsou stabilní při pH 3-11. Hypromelosa podléhá reverzibilní sol-gel transformaci při zahřívání a chlazení. Teplota gelovatění se pohybuje od 50 °C do 90 °C, v závislosti na kvalitě a koncentraci hypromelosy. Při teplotách pod teplotou gelovatění viskozita roztoku klesá se zvyšující se teplotou. Za teplotou gelovatění se viskozita zvyšuje se zvyšující se teplotou. [31, 33]

Vodné roztoky jsou relativně odolné vůči enzymům a poskytují vhodnou stabilitu viskozity během dlouhodobého skladování. Jsou však náchylné k mikrobiálnímu znehodnocení a měly by být konzervovány antimikrobiálním konzervačním prostředkem. Pokud se hypromelosa používá jako činidlo zvyšující viskozitu v očních roztocích, běžně se jako konzervační prostředek používá benzalkoniumchlorid. Vodné roztoky lze sterilizovat autoklávováním. Po ochlazení může být koagulovaný polymer redispersován mísením. [31]

Hypromelosa se vyrábí reakcí hydroxidu sodného s čišťenou formou celulosy, která se získává z bavlny nebo dřevěné buničiny. Vznikne tak reaktivnější alkalická celulosa, která následně reaguje s chlormethanem a propylenoxidem, za vzniku methylhydroxypropyletherů celulosy. Hydroxypropylová substituční skupina má sekundární hydroxylovou skupinu na uhlíku číslo 2. Poměr hydroxypropylové a methylové substituce dává konkrétní hypromelose její odlišné vlastnosti. Vlákenný reakční produkt se poté čistí a mele na jemný, jednotný prášek nebo granule. Hypromelosa pak může být vystavena působení bezvodého chlorovodíku, aby se vyvolala depolymerizace, čímž se získají stupně s nízkou viskozitou. [18, 31]

Hypromelosa může být několika typů podle poměru O-methylované a O-hydroxypropylované celulosy. Mnoho komerčních hypromelos je proto identifikováno kódy. Může jít např. o písmeno (E, F, nebo K), které se vztahuje k stupni substituce. V americkém lékopise se specifikuje typ substituce připojením čtyřmístného čísla k nechráněnému názvu (např. hypromelosa 1828). První dvě číslice se vztahují k nominálnímu obsahu methoxyskupiny, počítáno na vysušeném základě. Druhé dvě číslice označují nominální obsah hydroxypropoxyskupiny. Typy K (hypromelosa 2208) mají methoxysubstituci 19-24 % a hydroxypropylovou substituci 7-12 %. U typů F (hypromelosa 2906) je methoxysubstituce 27-30 % a hydroxypropylovou substituci 4,0-7,5 %. Typy E (hypromelosa 2910) vykazují methoxysubstituci 28-30 % a hydroxypropylovou 7-12 %. Za tímto prvním písmenem následuje údaj o viskozitě jejich vodných 2% w/w gelů (v centiPoises - cP) při 20 °C, s násobitelem 100 (označeno písmenem C) nebo 1000 (označeno písmenem M). Závěrečná přípona označuje jakost materiálu, jako je prémiový (P), nízká viskozita (LV), řízené uvolňování (CR), zrnitý (G), povrchově upravený (S) nebo potravinářský (FG). Lékové formy s řízeným uvolňováním používají hlavně stupně K nebo E hypromelosy. Běžně používané stupně viskozity hypromelosy 2208 se pohybují od 100 do 100 000 cP. Mezi běžně používané druhy hypromelosy 2910 patří ty s viskozitami 4000 a 10 000 cP. [18, 25, 31]

Komerčně je dostupný široký rozsah viskozitních stupňů (tabulka č. 3). [31]

Tabulka č. 3: Typické hodnoty viskozity pro 2% vodné roztoky Methocelu a Metolose (viskozita měřena při 20 °C) [31]

Produkty Methocel a Metolose	JP/Ph/Eur/USP označení	Viskozita [mPa.s]
Methocel K3 Premium LV	2208	3
Methocel K100 Premium LV	2208	100
Methocel K4M Premium	2208	3550
Methocel K15M Premium	2208	17700
Methocel K100M Premium	2208	100000
Methocel E3 Premium LV	2910	3
Methocel E5 Premium LV	2910	5
Methocel E6 Premium LV	2910	6
Methocel E15 Premium LV	2910	15
Methocel E50 Premium LV	2910	50
Methocel E4M Premium	2910	3550
Methocel E10M Premium CR	2910	12700
Methocel F50 Premium LV	2906	50
Methocel F4M Premium	2906	3550
Metolose 60SH	2910	50, 4000, 10000
Metolose 65SH	2906	50, 400, 1500, 4000
Metolose 90SH	2208	100, 400, 4000, 15000, 100000

#### 4.2.1.3. CompactCel® SR

CompactCel® SR od firmy BIOGRUND je dvousložková retardující pomocná látka. Jedná se o mikronizovanou, homogenní suchou práškovou směs hypromelosity a sodné soli karmelosity, která řídí postupné uvolňování aktivních složek tím, že tvoří gelový film, přes který léčivá látka trvale difunduje. Tato pomocná látka nevznikla „coprocessingem“, je to fyzikální směs jednotlivých složek, jejichž kvantitativní ani přesný kvalitativní typ výrobce ve firemní literatuře neuvádí. Použití sodné soli karmelosity urychluje proces tvorby gelu, takže je sníženo počáteční uvolňování léčiva. Rychlost difúze léčiva je ovlivněna použitými ethery celulosy. Směsi CompactCelu® s vysoce viskózními sloučeninami tvoří pevný gel, směsi s málo viskózními sloučeninami tvoří méně pevný gel, takže rychlost uvolňování léčiva lze snadno upravit. [34]

CompactCel<sup>®</sup> SR lze použít pro přímé lisování a vlhkou granulaci. Pro přímé lisování by měla být účinná látka, pomocné látky a CompactCel<sup>®</sup> SR smíseny v jednom kroku. Pro vlhkou granulaci by měla být aktivní složka nejprve granulována a poté mohou být granule (<400 μm) snadno smíseny s CompactCelem<sup>®</sup> SR. Ve složení tablety se doporučuje použít 10–30 % této retardující složky. [34]

Všechny formulace CompactCel<sup>®</sup> SR jsou vyvinuty tak, aby splňovaly oficiální regulační požadavky země uživatele pro farmaceutické produkty a pro výživové nebo dietní doplňky. [34]

### 4.3. Směsná suchá pojiva

Nejjednodušším způsobem přípravy matricových tablet je metoda přímého lisování. Tato metoda se od 60. let 20. století stále více používá při výrobě tablet. Princip spočívá v navážení složek, následném smísení a tabletování. Metoda přímého lisování přímo zahrnuje lisování práškové směsi léčiva a vhodných pomocných látek za vzniku tablet, bez jakýchkoli kroků granulace nebo sušení. Mezi výhody patří především omezený počet výrobních kroků a zařízení, kratší doba výroby, nižší energetická náročnost a tím i nižší náklady, nižší variabilita výroby, zlepšená stabilita účinné látky, eliminace možného škodlivého účinku tepla a vlhkosti, rychlejší rozpad na primární částice, snadnější validace výroby a nižší riziko mikrobiální kontaminace. Všechny tyto výhody se promítají do obrovských ekonomických zisků. [2, 3, 5, 35]

Přímé lisování vyžaduje vysokou kvalitu použitých excipientů, přičemž hlavními pomocnými látkami pro přímé lisování jsou suchá pojiva. Na pomocné látky se již nepohlíží jako na inertní složky formulace, ale mají dobře definovanou funkční roli. V tabletovacích materiálech působí suchá pojiva zároveň jako plniva i pojiva. Základními požadavky na tyto látky jsou nejlepší možná sypnost, stlačitelnost, vysoký diluční potenciál a nízká citlivost na mazadlo. Bylo však zjištěno, že žádné jednosložkové suché pojivo nemá všechny vlastnosti ideální pomocné látky, z tohoto důvodu je vhodné v tabletovacích materiálech kombinovat dvě nebo více suchých pojiv. Suchá pojiva lze kombinovat buď jednoduchým smísením do formy fyzikální směsi, nebo je lze převést do monočásticové struktury pomocí tzv. „coprocessingu“. Tím vzniká jeden výsledný

produkt, který se poté označuje jako koprocesované, neboli směsné suché pojivo. [3, 5, 36, 37]

„Coproprocessing“ je definován jako kombinace dvou nebo více zavedených pomocných látek farmaceutickým postupem. Tato kombinace je navržena tak, aby bez významné chemické změny došlo k fyzikální modifikaci jejich vlastností takovým způsobem, kterého by nebylo možné dosáhnout jednoduchým fyzikálním smísením jednotlivých složek. Cílem „coprocessingu“ je poskytnout synergismus ve zlepšení funkčnosti a současně maskovat nežádoucí vlastnosti jednotlivých excipientů. Většina koprocesovaných pomocných látek je založena na kombinaci suchých pojiv, nebo suchého pojiva s dalšími pomocnými látkami (např. kluznou látkou). Technologie směsných suchých pojiv je založena na tom, že ze směsi jednotlivých látek vzniká monočásticová struktura, která je uváděna jako nová entita ve farmaceutické technologii, protože má nový název a exkluzivní fyzikálně chemické vlastnosti. Takto vytvořené produkty jsou fyzikálně modifikovány tak, že neztrácejí svou chemickou strukturu a stabilitu. To znamená, že pomocné látky si zachovávají své nezávislé chemické vlastnosti, přitom synergicky zvyšují jejich funkční výkonnost. Proces vývoje směsných suchých pojiv zahrnuje výběr a podíl pomocných látek ke „coprocessingu“, výběr vhodné techniky pro „coprocessing“ a nakonec optimalizaci různých parametrů procesu. Zvolená kombinace pomocných látek by se měla vzájemně doplňovat. V ideálním případě je žádoucí kombinace plastického a křehkého deformačního materiálu. Tato kombinace zabraňuje ukládání příliš velkého množství elastické energie během stlačování, což je spojeno s menší relaxací tablety a zabránění víčkování. Tato kombinace také snižuje citlivost na mazadla. [2, 3, 36–39]

Hlavními výhodami směsných suchých pojiv jsou lepší tokové vlastnosti, lepší stlačitelnost, lepší diluční potenciál, menší kolísání hmotnosti tablet a nižší citlivost na mazadlo za současné nepřítomnosti chemických změn. Diluční potenciál představuje schopnost pomocné látky si zachovat svou funkčnost i po zředění jiným materiálem v konečném poměru. Koprocesované pomocné látky mají lepší tokové vlastnosti oproti fyzikálním směsím stejného složení, protože je u nich řízena optimální velikost částic a distribuce velikosti částic. Je to způsobeno impregnací jedné pomocné látky na druhou, kdy dochází k redukci drsného povrchu částic a vytvoření téměř optimální distribuce velikosti částic. Díky tomu je také snížena citlivost na přidání mazadla a také kolísání



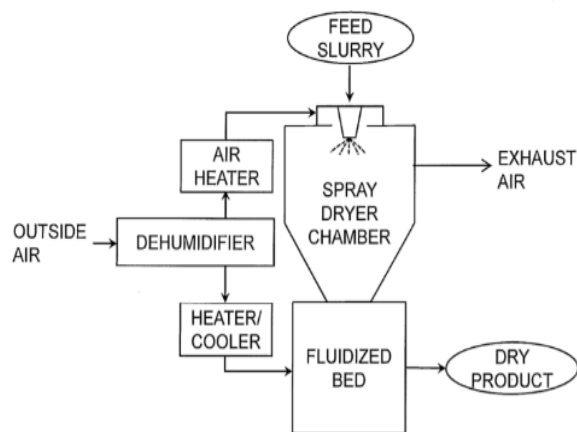
hmotnosti tablet. Tablety mohou mít kratší dobu rozpadu a tím lepší biologickou dostupnost léčiva. [2, 3, 35, 36, 39]

Hlavním omezením směsných suchých poživ je jejich fixní poměr ve směsi. To při vývoji nové formulace nemusí být žádoucí pro dávku a vlastnosti účinné látky. Další nevýhodou může být relativní vyšší nákladnost koprocesovaných pomocných látek oproti surovinám, ze kterých jsou vyrobeny. Přitom celkové náklady na produkt se snižují kvůli zlepšené funkčnosti a menším požadavkům na testování ve srovnání s jednotlivými pomocnými látkami. Jednou z překážek úspěchu koprocesovaných pomocných látek na trhu je jejich všeobecné nezařazení do oficiálních lékopisných monografií. [3, 36, 37, 39]

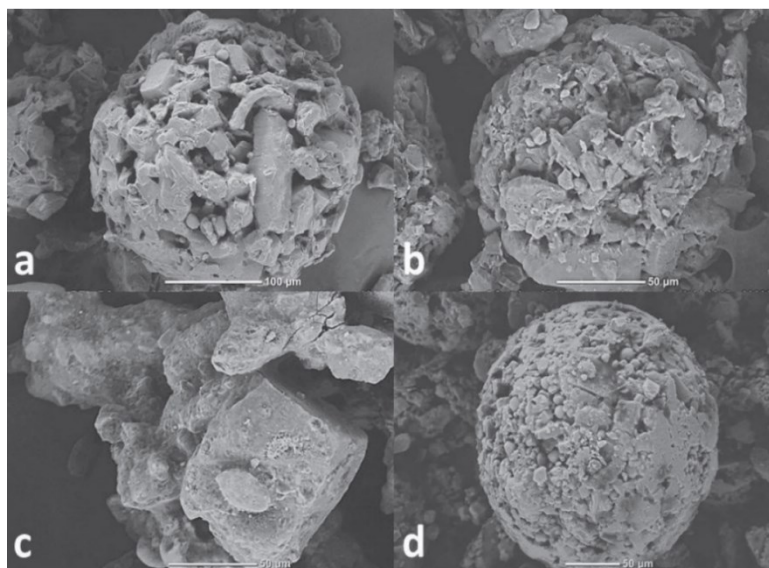
Vzhledem k tomu, že během zpracování nedochází k žádné chemické změně, lze koprocesované pomocné látky obecně považovat za látky bezpečné (GRAS – „generally regarded as safe“), pokud jsou tak rovněž považovány mateřské pomocné látky. To snižuje požadavek na dodatečné toxikologické studie, které jsou povinné pro novou chemickou entitu při žádosti o schválení regulačními orgány. [3]

Směsná suchá pojiva se vyrábí různými technologiemi, zejména sprejovým sušením, fluidní granulací, vlhkou granulací, suchou granulací, granulací tavením a společnou krystalizací. [2, 39]

Sprejové sušení (obrázek č. 6) je nejčastěji používaná technologie při výrobě směsných suchých poživ. Jde o proces, při kterém je vodná nebo organická disperze materiálů rozprašována tryskou při vysokém tlaku a vytvořené jemné kapičky jsou rychle sušeny a shromážděny jako prášek. Zvyšující se povrch kapiček a vysoká teplota způsobují tvorbu kulovitěho pevného prášku, který má dobrou poréznost, relativně dobrou distribuci velikosti částic, tvarovou stejnoměrnost a dobré vlastnosti toku a stlačitelnosti. To činí prášek vhodným pro proces přímého lisování. Tablety vyrobené z takové disperze mají tendenci se snadno rozpadat. Mezi nevýhody této metody však patří její vysoká energetická náročnost a nutnost použití technické pomocné látky (jedna nebo více kapalin). Touto metodou se připravují např. Cellactose<sup>®</sup> 80, Microcelac<sup>®</sup> 100, RetaLac<sup>®</sup> nebo Starlac<sup>®</sup> (obrázek č. 7). [2, 38, 39]

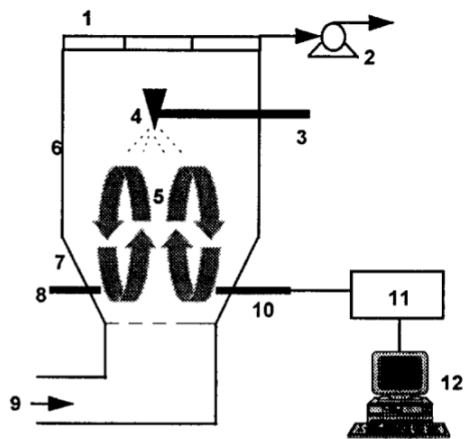


Obrázek č. 6: Proces sprejového sušení<sup>[36]</sup>

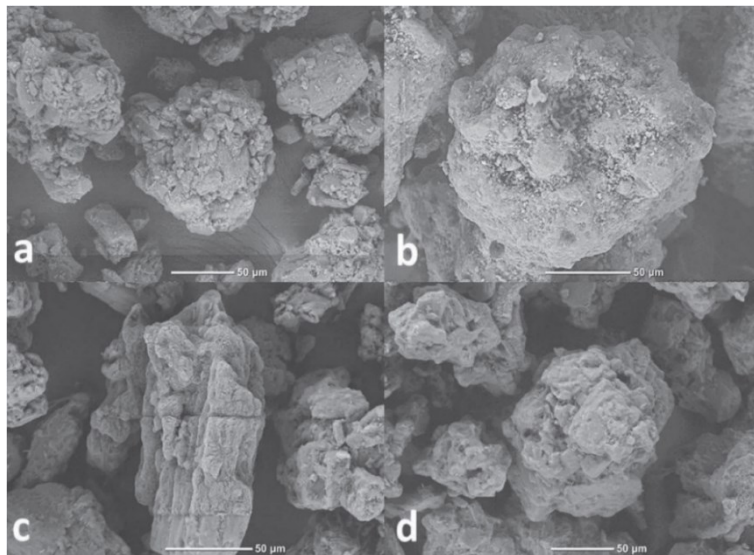


Obrázek č. 7: Příklady sprejově sušených směsných suchých pojiv: a) Cellactose<sup>®</sup> 80, b) Microcelac<sup>®</sup> 100, c) RetaLac<sup>®</sup>, d) Starlac<sup>®</sup><sup>[2]</sup>

Fluidní granulace je další často používanou metodou výroby směsných suchých pojiv. Proces je založen na nástřiku roztoků (vzácně emulzí nebo suspenzí) jednotlivých pomocných látek na pevný materiál (prášek nebo práškovou směs) ve fluidním loži. Látka je přiváděna na povrch částic, které jsou ve vznosu. Zahřátý vzduch se poté použije k sušení částic. Celý proces probíhá v jednom zařízení (obrázek č. 8). Mezi pomocné látky připravené fluidní granulací patří např. Advantol<sup>®</sup> 300, Ludipress<sup>®</sup> LCE, Smartex<sup>®</sup> QD 50 a Smartex<sup>®</sup> OD 100 (obrázek č. 9).<sup>[2, 40]</sup>

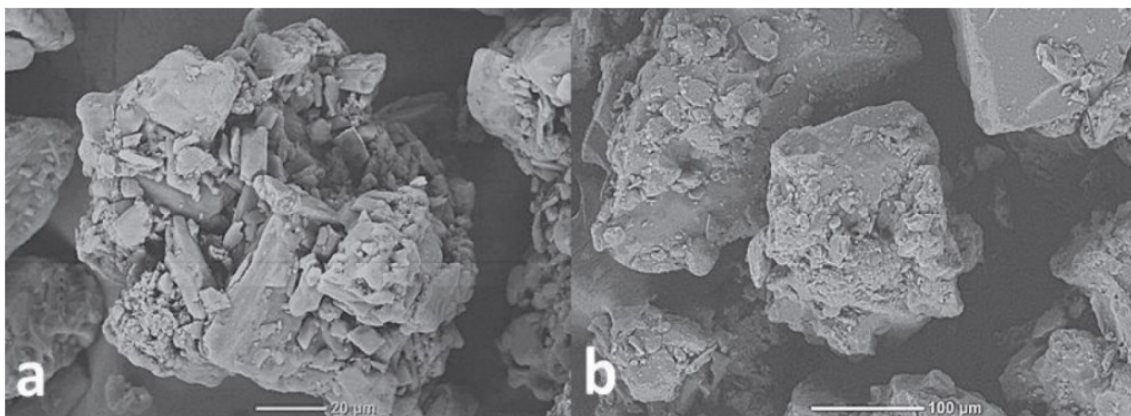


Obrázek č. 8: Schéma zařízení pro fluidní granulaci [40]



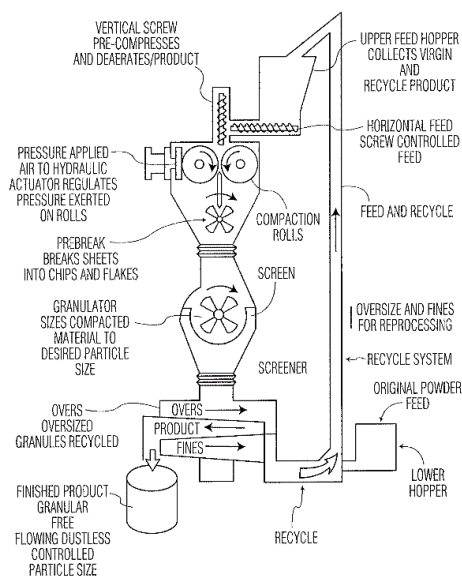
Obrázek č. 9: Příklady směsných suchých pojiv vyrobených fluidní granulací: a) Advantol® 300, b) Ludipress® LCE, c) Smartex® QD 50, d) Smartex® OD 100 [2]

Během vlhké granulace dochází k přidání vodné disperze pojiva do předem smísené práškové směsi s následným proséváním za mokra a sušení. Výsledkem jsou částice se střední hustotou, méně pravidelným tvarem, nižší sféricitou, nižší porozitou a horšími tokovými vlastnostmi ve srovnání s částicemi připravenými sprejovým sušením nebo fluidní granulací. Nicméně stlačitelnost je stejná nebo lepší. Výhodou této metody je, že je nákladově efektivní a lze ji použít pro různé účely. Vlhkou granulací jsou připraveny např. Ludiflash® nebo Xylitab® 100 (obrázek č. 10). [2, 38, 39]



Obrázek č. 10: Příklady směsných suchých pojiv vyrobených vlhkou granulací:  
a) Ludiflash®, b) Xylitab® 100 [2]

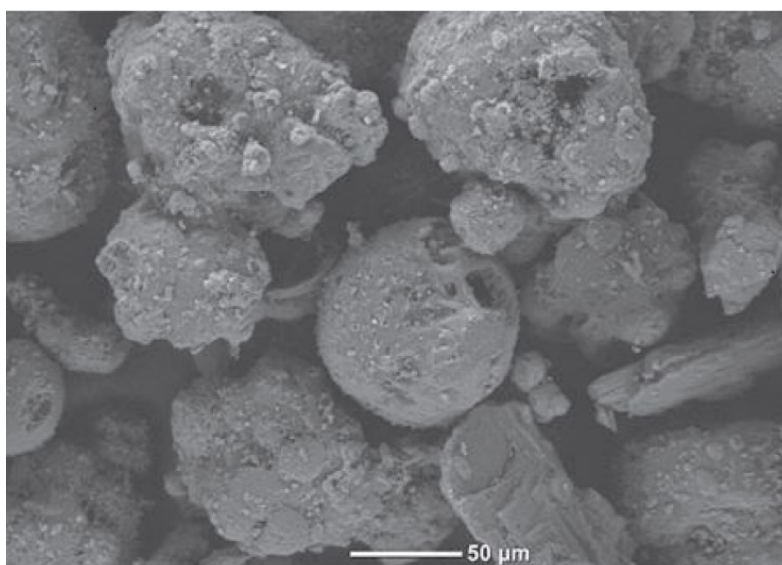
Při suché granulaci (obrázek č. 11) se prášková směs pomocných látek určených ke koprocesingu lisuje mezi protiběžně se otáčejícími válci za vzniku pásu zhuťněného materiálu. Tento materiál se poté mele na granule výsledného směsného suchého pojiva. Protože není zahrnuta žádná kapalina nebo krok sušení, je tato technika vhodná pro spolupracování pomocných látek citlivých na vlhkost nebo teplo. [38]



Obrázek č. 11: Schéma průběhu suché granulace [38]

Granulace tavením je založena na tvorbě pevné disperze z jednotlivých složek (prášků nebo práškových směsí), kdy směs obsahuje vyvážené množství tavitelného pojiva. Toto pojivo je při pokojové teplotě v pevném stavu, ale v rozmezí teplot 50-80 °C taje. Směs se za stálého míchání zahřívá a potom se ochladí na pokojovou teplotu za vzniku granulí. Vytvořené granule mohou být prosety, aby se dosáhlo požadované distribuce velikosti částic. Tato metoda je výhodná, protože nevyžaduje použití vlhčiva.

Musí se však použít látka s nízkou teplotou tání. Pro granulaci tavením lze použít „one pot“ granulátory s vlastním zdrojem tepla. Granulát má podobné vlastnosti, jako ten vyrobený vlhkou granulací. Mezi pomocné látky vzniklé touto metodou patří např. Compressol<sup>®</sup> SM (obrázek č. 12). [2, 38]



Obrázek č. 12: Příklad směsného suchého pojiva vyrobeného granulací tavením: Compressol<sup>®</sup> SM [2]

Při společné krystalizaci se dva materiály rozpouštějí zahříváním, po kterém následuje chlazení různými rychlostmi. Princip spočívá ve vzniku společných krystalů minimálně dvou látek. Vznikají tak krystaly s vhodnějšími vlastnostmi, než má směs jednotlivých krystalů. Příkladem pomocné látky vzniklé společnou krystalizací je Di-Pac<sup>®</sup>. [2, 39]

Hlavní komerční směsná suchá pojiva jsou shrnuta v následujících tabulkách (tabulky č. 4-6). [2]

Tabulka č. 4: Příklady směsných suchých pojiv založených na MCC [2]

Firemní název	Výrobce	Složení	Technologie
Avicel® DG	FMC	MCC, bezvodý fosforečnan vápenatý	Sprejové sušení
Avicel® HFE 102	FMC	MCC, manitol	Sprejové sušení
Prosolv® Easytab SP (LM)	JRS	MCC, koloidní SiO <sub>2</sub> , CMS, SSF	Sprejové sušení
Prosolv® SMCC 50 a 90 (LD, HD, LM)	JRS	MCC, koloidní SiO <sub>2</sub>	Sprejové sušení

Tabulka č. 5: Příklady směsných suchých pojiv založených na laktose [2]

Firemní název	Výrobce	Složení	Technologie
Cellactose® 80	Meggle	Laktosa, MCC	Sprejové sušení
Ludipress®	BASF	Laktosa, PVP, CPVP	Fluidní granulace
MicroceLac® 100	Meggle	Laktosa, MCC	Sprejové sušení
RetaLac®	Meggle	Laktosa, HPMC	Sprejové sušení
StarLac®	Meggle	Laktosa, škrob	Sprejové sušení

Tabulka č. 6: Příklady směsných suchých pojiv založených na sacharidech [2]

Firemní název	Výrobce	Složení	Technologie
Ludiflash®	BASF	Manitol, PVA, CPVP	Vlhká granulace
Prosolv® ODT G2	JRS	MCC, koloidní SiO <sub>2</sub> , manitol, fruktosa, CPVP	Sprejové sušení
Di-Pac®	Domino Foods	Sacharosa, dextrin	Společná krystalizace
Xylitab® 100	Danisco	Xylitol, polysacharosa	Vlhká granulace
Xylitab® 200	Danisco	Xylitol, CMC	Vlhká granulace

Vysvětlení zkratk použitých v tabulkách č. 4-6:

CMC – karboxymethyl celulosa; CMS – karboxymethyl škrob; CPVP – krospovidon; HPMC – hypromelosa; MCC – mikrokrytalická celulosa; PVA – polyvinyl alkohol; PVP – povidon; SiO<sub>2</sub> – oxid křemičitý; SSF – stearyl fumarát sodný

Přímé lisování je oblíbenou volbou pro výrobu tablet, protože se ve srovnání s jinými přístupy jedná o nejméně složitý a nákladově nejefektivnější proces výroby tablet. Výrobci mohou smísit účinné látky s pomocnými látkami a rovnou lisovat. Technologie přímého lisování a použití moderního tabletovacího zařízení vyžadují, aby pomocné látky a účinné látky tvořily lisovatelnou směs s vynikající sypností a nízkou tendencí k segregaci částic. [41]

#### 4.3.1. MicroceLac<sup>®</sup> 100

MicroceLac<sup>®</sup> 100 je příkladem koprocesovaného směsného suchého pojiva vzniklého jako kombinace křehkého monohydrátu  $\alpha$ -laktosy (73-77 %) s plastickou mikrokrytalickou celulosou (23-27 %), přičemž obě složky si zachovávají svou individuální chemickou identitu. Toto směsné suché pojivo se vyrábí technologií sprejového sušení. MicroceLac<sup>®</sup> 100 poskytuje tokové a zhutňovací vlastnosti požadované pro přímé lisování tablet, může být ale aplikován i na jiné přístupy vývoje formulací, jako je suchá granulace a plnění kapslí. [5, 39, 41, 42]

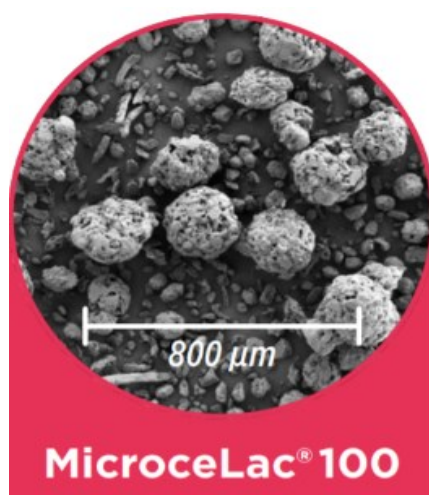
Ve farmaceutickém průmyslu je laktosa jednou z nejčastěji používaných pomocných látek. Nicméně, stejně jako mnoho jiných pomocných látek, laktosa nemusí být vhodná pro přímé lisování bez modifikace kvůli nedostatečné sypnosti prášku nebo lisovatelnosti. Laktosa v těchto koprocesovaných produktech plní funkci plniva, urychluje rozpad tablet díky své rozpustnosti a snižuje citlivost mikrokrytalické celulosy na přidané mazadlo. Mikrokrytalická celulosa zlepšuje vazebné vlastnosti. [5, 41]

Monohydrát  $\alpha$ -laktosy a mikrokrytalická celulosa jsou funkční pomocné látky používané v perorálních pevných dávkových formách. Oba jsou běžně používané ve farmaceutickém průmyslu, buď jednotlivě, nebo v kombinaci a jsou považovány za netoxické. Aby se dosáhlo synergismu v jejich účinku, jako je zvýšená stlačitelnost a tok prášku, byly monohydrát  $\alpha$ -laktosy a mikrokrytalická celulosa společně zpracovány sprejovým sušením. Tím vznikl monočásticový systém, který má dva mechanismy lisování jednotlivých částic, křehký lom a plastickou deformaci. [41, 42]

MicroceLac<sup>®</sup> 100 má lepší sypnost a pojivové vlastnosti ve srovnání s fyzikální směsí mikrokrytalické celulosy s laktosami různé kvality, jako je monohydrát  $\alpha$ -laktosy,

bezvodá  $\beta$ -laktosa a laktosa sušená rozprašováním. Tyto atributy zlepšují mísení a zmírňují variabilitu obsahu účinné látky typickou pro jednoduché práškové směsi. Díky vynikajícím vlastnostem mísení je MicroceLac<sup>®</sup> 100 ideální pro formulace s nízkými dávkami účinné látky, kde je jednotnost jejího obsahu rozhodující. Vynikající lisovací vlastnosti pomáhají zvýšit pevnost tablety, takže se dobře hodí i pro formulace s vysokými dávkami. [39, 41, 42]

MicroceLac<sup>®</sup> 100 má téměř kulovitý tvar díky výrobě sprejovým sušením (obrázek č. 13). Střední velikost částic je přibližně 150  $\mu\text{m}$ . Celková morfologie MicroceLac<sup>®</sup> 100 snižuje segregaci směsi a zlepšuje tím obsahovou stejnoměrnost léčiva. [41, 43]



Obrázek č. 13: SEM snímek – MEGGLE MicroceLac<sup>®</sup> 100 [41]

#### 4.3.2. Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90

Prosolv<sup>®</sup> SMCC je firemní název pro koprocesované suché pojivo, které obsahuje silicifikovanou mikrokrytalickou celulosu. Jde o sprejově sušený produkt složený z mikrokrytalické celulosy a 2 % bezvodého koloidního oxidu křemičitého, které dohromady vykazují synergismus ve svých vlastnostech. [39, 44, 45]

Proces silicifikace zajistil silicifikované mikrokrytalické celulose lepší funkčnost a lisovací vlastnosti při výrobních procesech přímým lisováním, než jakou má samotná mikrokrytalická celulosa. Výhody můžeme vidět ve zlepšené lisovatelnosti a pevnosti tablet, lepších tokových vlastnostech a snížené citlivosti na mazadlo. Oba materiály, stejně jako jejich směs, jsou považovány za netoxické. [45–47]



Silicifikace nemá zásadní vliv na primární chemické a polymorfnní vlastnosti mikrokrystalické celulosy. Silicifikovaná mikrokrystalická celuloza a mikrokrystalická celuloza jsou srovnatelné celulosové polymery podobných molekulových hmotností, polydisperzity, velikosti částic, pórovitosti a krystalinity. Hlavním rozdílem je změněná (hrubší) topografie povrchu částic mikrokrystalické celulosy. Nevyvíjejí se žádné nové kovalentní vazby, oxid křemičitý jednoduše přilne k povrchu mikrokrystalické celulosy. Oxid křemičitý se vyskytuje především na povrchu částic mikrokrystalické celulosy a pouze malé množství bylo zjištěno uvnitř částic. Specifický povrch silicifikované mikrokrystalické celulosy je tak až pětkrát větší s ohledem na obrovský specifický povrch koloidního oxidu křemičitého. Jednotlivé částice nebo malé aglomeráty oxidu křemičitého jsou rovnoměrně distribuovány po celém povrchu mikrokrystalické celulosy (velikost částic oxidu křemičitého odpovídá asi 15 nm). Díky této vysoké deaglomeraci oxidu křemičitého se Prosolv<sup>®</sup> SMCC odlišuje od suché fyzikální směsi mikrokrystalické celulosy s oxidem křemičitým, ve které jsou obsaženy velké aglomeráty oxidu křemičitého. [44, 46]

Oxid křemičitý mírně usnadňuje transport částic v počáteční fázi stlačování. Silicifikace zlepšuje sypanost a lisovatelnost. Tablety připravené za použití silicifikované mikrokrystalické celulosy mají větší pevnost v tahu a vyžadují nižší lisovací síly než tablety připravené za použití mikrokrystalické celulosy běžných jakostí. Zvýšená pevnost tablet je pravděpodobně důsledkem mezipovrchových interakcí oxidu křemičitého a mikrokrystalické celulosy. Porovnání lisovací síly s profily pevnosti tablet v tahu ukazuje, že Prosolv<sup>®</sup> SMCC je přibližně o 20 % kompaktnější než běžná mikrokrystalická celuloza. Typické hodnoty pevnosti tablet v tahu při lisovací síle 12 kN byly 10 MPa pro běžnou mikrokrystalickou celulosu a přes 13 MPa pro Prosolv<sup>®</sup> SMCC. Pevnější tablety vyrobené z Prosolvu<sup>®</sup> SMCC se snáze dále potahují a velikost a hmotnost jednotlivých tablet se snižuje, což zvyšuje compliance pacientů. Další výhodou je snížení hygroskopičnosti aktivní složky a tím zvýšená stabilita tablet. Zásadou menší velikosti, vyšší stlačitelnosti a lepších tokových vlastností dochází k nižší citlivosti na rychlost tabletování a lze tak dosáhnout většího počtu tablet v jedné šarži, čímž dochází k výraznému zlevnění jejich výroby. Pouze 20–30 % přidaného oxidu křemičitého je účinně použito ke zlepšení tabletovacích vlastností silicifikované mikrokrystalické celulosy. [36, 44, 45]

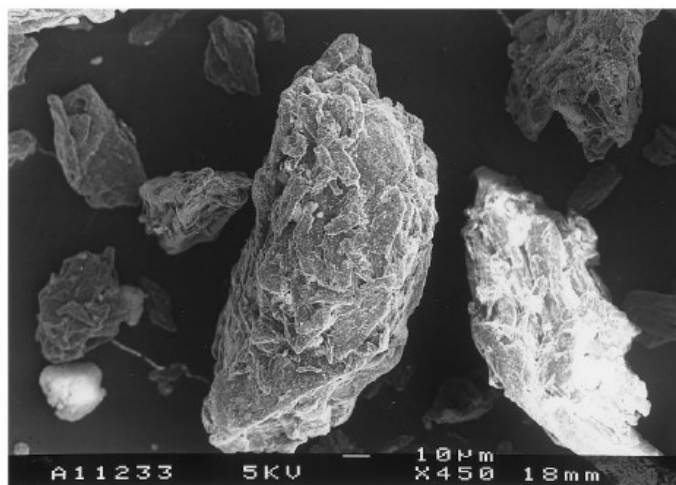
Prosolv<sup>®</sup> SMCC je dostupný ve třech stupních: Prosolv<sup>®</sup> SMCC 50, Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 a Prosolv<sup>®</sup> SMCC HD 90, které se liší průměrnou velikostí částic a objemovou hustotou. Tabulka č. 7 ukazuje střední velikosti částic a sypné hustoty jednotlivých typů tohoto směsného suchého pojiva. [36, 39, 44]

Tabulka č. 7: Prosolv<sup>®</sup> SMCC – střední velikost částic a sypná hustota [39]

Stupeň	Střední velikost částic (μm)	Sypná hustota (g/cm <sup>3</sup> )
Prosolv <sup>®</sup> SMCC 50	60	0,30
Prosolv <sup>®</sup> SMCC 90	110	0,30
Prosolv <sup>®</sup> SMCC HD 90	110	0,44

Prosolv<sup>®</sup> SMCC50 se doporučuje pro suchou granulaci. Distribuce velikosti částic odpovídá jednomu z druhů mikrokrystalické celulosy, a to Avicelu<sup>®</sup> PH-101. [39, 44]

Prosolv<sup>®</sup> SMCC90 (obrázek č. 14) je žádoucí pro zlepšení toku práškové směsi a snížení potřeby mazadla. Distribuce velikosti částic odpovídá Avicelu<sup>®</sup> PH-102. Tokové vlastnosti jsou však srovnatelné s vlastnostmi Avicelu<sup>®</sup> PH-200 (velikost částic asi 180 μm). Má lepší sypnost a vytváří pevnější výlisky než Avicel<sup>®</sup> PH-200. To představuje značné zvýšení vazebné schopnosti Prosolv<sup>®</sup> SMCC90 a je odpovědné za dobrý diluční potenciál tohoto materiálu. [39, 44]



Obrázek č. 14: SEM snímek – Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 [48]

Prosolv<sup>®</sup> SMCC HD90, jehož zdrojem je tvrdé dřevo, je doporučován pro formulace, které vyžadují dobrou sypnost, vysokou pevnost a vyšší hustotu tablet. Má částice kulovitějšího tvaru a je méně citlivý na rychlost tabletování než Prosolv<sup>®</sup> SMCC50 a Prosolv<sup>®</sup> SMCC90. [39]

Prosolv<sup>®</sup> SMCC90 a Prosolv<sup>®</sup> SMCC HD90 mají nízkou citlivost na mazadla, jako je např. stearan hořečnatý. Oxid křemičitý výrazně snižuje negativní vliv stearanu na vazebné vlastnosti mikrokrystalické celulosy. To se vysvětluje kompetitivní inhibicí stearanu hořečnatého oxidem křemičitým v místech adheze. Pouze 20-30 % koloidního oxidu křemičitého obsaženého v silicifikované mikrokrystalické celuloze účinně funguje ve vztahu k negativnímu účinku stearanu hořečnatého na pevnost tablety. [44, 46]

## 5. Experimentální část

### 5.1. Použité suroviny

- **Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90**
  - koprocesované suché pojivo – silicifikovaná mikrokrystalická celulóza
  - výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. KG, Německo
  - číslo šarže: P9S2404
  
- **MicroceLac<sup>®</sup> 100**
  - koprocesované suché pojivo - 75 %  $\alpha$ -laktosy monohdrátu a 25 % mikrokrystalické celulósy
  - výrobce: MEGGLE Pharma, Německo
  - číslo šarže: 1527
  
- **CompactCel<sup>®</sup> SR**
  - retardující pomocná látka obsahující hypromelosu a sodnou sůl karmelosy
  - výrobce: BIOGRUND, Německo
  - číslo šarže: 21030823
  
- **Pruv<sup>®</sup>**
  - stearyl fumarát sodný
  - výrobce: J. Rettenmaier & Söhne GmbH+Co, Rosenberg, Německo
  - číslo šarže: 865
  
- **Kyselina salicylová**
  - dodavatel: Dr. Kulich Pharma, s.r.o.
  - číslo šarže: Y1303019

## 5.2. Použité přístroje

- **Analytické váhy AND HR-120**
  - Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko
  - Maximální váživost 120 g; přesnost 0,0001 g
- **Digitální váhy KERN 440-33N**
  - Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, Německo
  - Maximální váživost 200 g; přesnost 0,01 g
- **Mísič Turbula® T 2 F (obrázek č. 15)**
  - Výrobce: Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Švýcarsko
  - Přístroj umožňující 3D mísení práškových látek
  - Nastavitelné frekvence mísení
  - Proces mísení probíhá v uzavřené nádobě (maximální objem 2 l), která se upevní v zařízení pomocí gumových upínačů



Obrázek č. 15: Mísič Turbula® T 2 F

- **Přístroj na stanovení sypnosti Erweka GT (obrázek č. 16)**
  - Výrobce: Erweka GmbH, Německo
  - Přístroj umožňující stanovení sypnosti prášků a granulí pomocí různých metod měření (sypný úhel; čas potřebný k protečení určitého množství prášku; množství prášku, které proteče otvorem za určitý čas)
  - U násypky z nerezové oceli (100 nebo 200 ml) je možné použít různou velikost otvoru (10 / 15 / 25 mm)



*Obrázek č. 16: Přístroj na stanovení sypnosti Erweka GT*

- **Přístroj na stanovení zdánlivých objemů prášků Erweka SVM 102 (obrázek č. 17)**
  - Výrobce: Erweka GmbH, Německo
  - Zařízení pro měření setřeného objemu, kdy je v odměrném válci prášková směs sklepnávána nastaveným počtem sklepnutí



Obrázek č. 17: Přístroj na stanovení zdánlivých objemů prášků Erweka SVM 102

- **Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (obrázek č. 18)**
  - Výrobce: Zwick GmbH & Co., Německo
  - Zařízení je složeno z 2 lisovacích čelistí, spodní stacionární a horní pohyblivé
  - Speciální ocelová matrice na lisování tablet (Adamus HT, Machine factory group, Polsko) – 2 lisovací trny (horní a dolní), čep proti vypadnutí trnu
  - Propojení s počítačovým programem testXpert V 9,01, ve kterém se nastavují parametry lisování, lisovací proces je zde vyhodnocen



Obrázek č. 18: Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

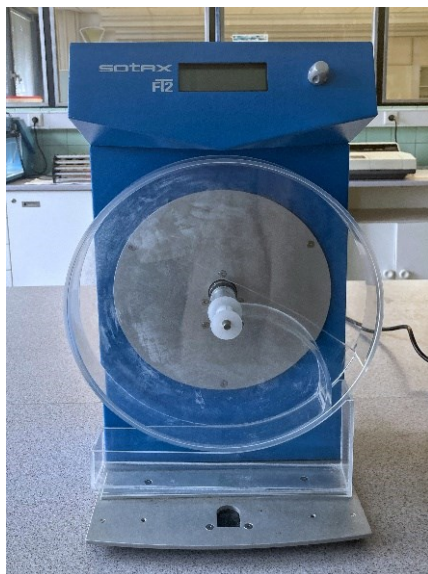
- **Schleunigerův přístroj pro měření rozměrů a pevnosti tablet Tablet Tester M8** (obrázek č. 19)
  - Výrobce: K. Schleuniger® Pharmatron, Švýcarsko
  - Přístroj se skládá ze dvou čelistí proti sobě, jedné stacionární a jedné pohyblivé
  - U tablet měří výšku, průměr a destrukční sílu



*Obrázek č. 19: Přístroj pro měření rozměrů a pevnosti tablet Tablet Tester M8*

- **Přístroj pro stanovení oděru tablet SOTAX FT 2** (obrázek č. 20)
  - Výrobce: Sotax Co., Švýcarsko
  - Součástí přístroje je bubínek z plastu s hladkým vnitřním povrchem o vnitřním průměru 283 – 291 mm a hloubce 36 – 40 mm, který se otáčí rychlostí  $25 \pm 1$  otáčka/min; v bubínku je zakřivená prepážka
  - Při každé otáčce bubínku tablety klouzají, prevalují se po prepážce, padají na stěnu bubínku nebo narážejí na sebe navzájem





Obrázek č. 20: Přístroj pro stanovení oděru tablet SOTAX FT 2

- **Přístroj k automatickému zaznamenání doby rozpadu tablet SOTAX DisiTest 50** (obrázek č. 21)
  - Výrobce: Sotax Co., Švýcarsko
  - Automaticky detekuje dobu rozpadu tablet a kapslí po vytemperování média na stanovenou hodnotu (indukční ohřev)
  - Obsahuje 6 trubiček pro testování doby rozpadu tablet, v trubičce je magnetický disk zabraňující odplavení tablety a zaznamenávající doby rozpadu tablet<sup>[49]</sup>



Obrázek č. 21: Přístroj na měření rozpadu tablet – SOTAX DisiTest 50  
 A) celý přístroj, B) magnetické rameno s trubičkami a magnetickými disky<sup>[49]</sup>

### **Disoluční přístroj SOTAX AT7-smart (obrázek č. 22)**

- Výrobce: Sotax Co., Švýcarsko
- Přístroj obsahuje 7 skleněných nádob o objemu 1000 ml; možnost uspořádání s košíčky nebo pádly
- Na přístroji nastaveny parametry – intervaly odběru, teplota, rychlost otáčení hřídele, objem odebíraného vzorku
- Vzorky jsou pumpou automaticky odebírány do zkumavek



*Obrázek č. 22: Disoluční přístroj SOTAX AT7-smart (v uspořádání s pádly)*

### **Spektrofotometr Specord 205 (obrázek č. 23)**

- Výrobce: Analytik Jena AG, Německo
- Dvoupaprskový spektrofotometr – měří transmitanci, absorbanci, odraz, energie kapalných a pevných vzorků; propojení se softwarem WinASPECT®
- Spektrální rozsah 190 - 1100 nm; spektrální rozlišení 1,4 nm
- Vnitřní kalibrace vlnové délky s filtrem z oxidu holmiového <sup>[50]</sup>



*Obrázek č. 23: Spektrofotometr Specord 205*

## 5.3. Postup práce

### 5.3.1. Příprava tabletovin

Nejprve bylo připraveno 8 tabletovin s modelovým léčivem. Dále bylo připraveno 6 formulací, které sloužily jako slepé vzorky. Jejich složení uvádí tabulka č. 8. Všechny tabletoviny byly připraveny za použití stejného mísícího zařízení.

U vzorků bez retardující látky, tedy u vzorků F1P a F1ML, bylo nejprve naváženo směsné suché pojivo a kyselina salicylová do lékovky. Lékovka byla vložena do mísiče Turbula® T 2 F (obrázek č. 15) a mísení bylo nastaveno na 5 minut. Poté bylo přidáno mazadlo stearylfulmarát sodný a směs byla mísená další 2 minuty.

U tabletovin s retardující složkou byla tato složka přidána nejprve ke směsnému suchému pojivu a směs byla mísená 2 minuty. Dále bylo přidáno léčivo na dobu mísení 5 minut a nakonec byla směs doplněna mazadlem, se kterým byla mísená ještě 2 minuty.

Slepé vzorky byly připraveny stejným způsobem, pouze byl vynechán krok přidání kyseliny salicylové. Nejprve bylo naváženo směsné suché pojivo a retardující složka a směs byla mísená 2 minuty. Následně bylo přidáno mazadlo a mísení bylo nastaveno na 2 minuty.

Formulace s obsahem kyseliny salicylové byly všechny připraveny v množství 40 g, formulace pro slepé vzorky byly připraveny v množství 10 g.

Tabulka č. 8: Složení tabletovin

Typ formulace	Prosolv® SMCC 90 [%]	MicroceLac® 100 [%]	CompactCel® SR [%]	Kyselina salicylová [%]	Stearylfulmarát sodný [%]
F1P	74			25	1
F2P	64		10	25	1
F3P	54		20	25	1
F4P	44		30	25	1
F1ML		74		25	1

Pokračování tabulky č. 8:

F2ML		64	10	25	1
F3ML		54	20	25	1
F4ML		44	30	25	1
F2PB	89		10		1
F3PB	79		20		1
F4PB	69		30		1
F2MLB		89	10		1
F3MLB		79	20		1
F4MLB		69	30		1

### 5.3.2. Tokové vlastnosti prášků

#### 5.3.2.1. Hodnocení sypnosti

Hodnocení sypnosti jednotlivých formulací bylo prováděno metodou vytékání prášku otvorem pomocí přístroje Erweka GT (obrázek č. 16), kdy se měřil čas, za který dané množství prášku vyteče z násypky. Zkouška byla prováděna lékopisnou metodou dle Českého Lékopisu 2017, tzv. „Volume Flow Rate“. [51]

Na začátku byly nastaveny podmínky zkoušky na přístroji, tedy průměr použité kovové násypky 15 mm a její objem 100 ml. Do násypky bylo nasypáno 20 g směsi, která se nejprve dvakrát prosypala. Následně bylo provedeno samotné testování, byl tedy změřen čas na odsypání veškerého množství tabletoviny. Měření bylo zopakováno s každou směsí pětkrát a hodnoty byly zprůměrovány.

#### 5.3.2.2. Hodnocení zdánlivých objemů a hustot, Hausnerova poměru, indexu stlačitelnosti

Další metoda hodnocení toku prášku je za pomoci zjištění zdánlivých objemů a hustot, tedy hustoty sypné a setřesné. Pomocí těchto veličin lze vypočítat Hausnerův poměr a index stlačitelnosti, které charakterizují tok prášku.

Sypná hustota se vypočítá jako poměr hmotnosti a sypného objemu prášku. Sypná hustota zahrnuje i volný prostor mezi částicemi, závisí proto jak na hustotě částic prášku, tak na jejich prostorovém uspořádání. Setřesná hustota má potom vyšší hodnotu než sypná hustota a je získána mechanickým sklepváním odměrného válce se vzorkem po stanovené dráze. [52]

Postup zkoušky byl takový, že do vytárovaného odměrného válce bylo nasypáno 50 ml práškové směsi a byla zjištěna hmotnost prášku. Poté byl válec umístěn do přístroje Erweka SVM 102 (obrázek č. 17) se sklepvacím zařízením a počet sklepnutí byl nastaven na 1250. Objem prášku byl odečten na stupnici odměrného válce. U každého vzorku bylo měření provedeno třikrát a z hodnot sypného a setřesného objemu byly vypočítány hodnoty sypné a setřesné hustoty podle vzorců (1) a (2). [52]

$$\rho_{syp.} = \frac{m}{V_0} \quad (1)$$

$$\rho_{setř.} = \frac{m}{V_f} \quad (2)$$

$\rho_{syp.}$  – sypná hustota [g/ml]

$\rho_{setř.}$  – setřesná hustota [g/ml]

$m$  – hmotnost [g]

$V_0$  – sypný objem prášku [ml]

$V_f$  – setřesný objem prášku [ml]

Hausnerův poměr lze vypočítat podle vzorců (3) a (4). [51]

$$\text{Hausnerův poměr} = \frac{V_0}{V_f} \quad (3)$$

$$\text{Hausnerův poměr} = \frac{\rho_{setř.}}{\rho_{syp.}} \quad (4)$$

Index stlačitelnosti lze vypočítat podle vzorců (5) a (6). [51]

$$\text{Index stlačitelnosti} = 100 * \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (5)$$

$$\text{Index stlačitelnosti} = 100 * \frac{\rho_{setř.} - \rho_{syp.}}{\rho_{setř.}} \quad (6)$$

V experimentální části byly použity vzorce (4) a (6). Stanovením Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti lze charakterizovat tok prášku podle tabulky č. 9. <sup>[51]</sup>

Tabulka č. 9: Stupnice toku prášku <sup>[51]</sup>

Index stlačitelnosti [%]	Charakter toku	Hausnerův poměr
1-10	Výborný	1,00-1,11
11-15	Dobrý	1,12-1,18
16-20	Přiměřený	1,19-1,25
21-25	Průměrný	1,26-1,34
26-31	Špatný	1,35-1,45
32-37	Velmi špatný	1,46-1,59
> 38	Velmi, velmi špatný	> 1,60

### 5.3.3. Příprava tablet

Tablety byly připraveny přímým lisováním za použití zařízení pro testování materiálů T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell (obrázek č. 18) ve speciální matici s průměrem 13 mm. Na jednu tabletu bylo naváženo 500 mg dané tabletoviny na analytických vahách. Přesnost navážky byla na 10 mg, bylo tedy naváženo 0,4990-0,5010 g. Navážka tabletoviny byla vsypána do matrice. Poté byl vsunut do matrice horní trn. Tabletovina byla v matici sklepana a vložena na dolní čelist lisovacího zařízení. Před lisováním byly v počítačovém programu testXpert V 9,01 nastaveny lisovací parametry: rychlost lisování 40 mm/min, předzatížení 2 N a rychlost předzatížení 2 mm/s. Po vylisování tablety byla matrice vyjmuta a byl vysunut dolní trn matrice. Zatlačením na horní trn byla vysunuta hotová tableta. Matrice byla po každém lisování vyčištěna gázou.

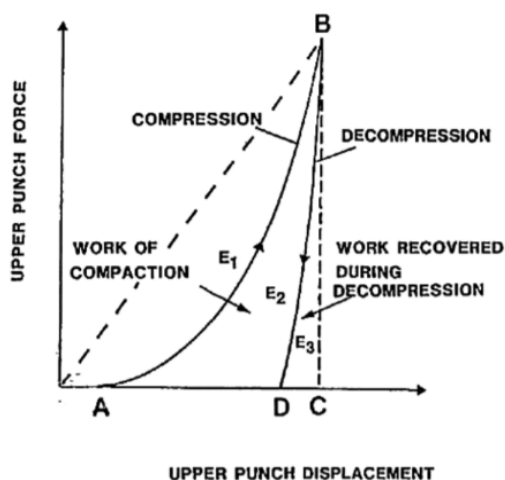
Od každé formulace bylo vylisováno 23 tablet lisovací silou 7 kN, kdy 10 z nich bylo použito na zkoušku pevnosti tablet a 13 na oděr tablet. Dále bylo připraveno 6 tablet formulace F1P a F1ML na zkoušku doby rozpadu. Na zkoušku disoluce bylo vylisováno 6 tablet od každé formulace s retardující složkou a léčivem a 1 tableta blanku takovou lisovací silou, aby byla pevnost v tahu v rozmezí 1-1,1 MPa. Přehled jednotlivých lisovacích sil použitých pro přípravu tablet ukazuje tabulka č. 10.

Tabulka č. 10: Lisovací síly použité pro přípravu tablet pro zkoušku disoluce

Formulace	Lisovací síla [kN]
F2P, F3P, F4P	5
F2ML, F3ML	9
F4ML	8
F2PB	3
F3PB, F4PB	3,5
F2MLB	7
F3MLB, F4MLB	6

### 5.3.4. Energetické hodnocení lisovacího procesu

Znalost energetického profilu lisovacího procesu je vhodná především pro charakteristiku lisování různých látek v preformulačních studiích. Aby došlo k vytvoření pevných výlisků, je potřebná dostatečná energie. Tuto energii můžeme hodnotit pomocí záznamu „síla-dráha“, což je grafický záznam závislosti síly horního trnu tabletovacího lisu na jeho trajektorii. Síla trnu se plynule zvyšuje při vstupu trnu do matrice. Po dosažení nastavené hodnoty, při které se výlisek vyrábí, síla rychle klesá na výchozí hodnotu. Vznikne tím křivka, pomocí které lze popsat energetický průběh lisování (obrázek č. 22). [53]



Obrázek č. 22: Grafický záznam závislosti síly horního trnu lisu na dráze během lisování a dekomprese [53]

Na grafu můžeme určit následující typy energií: [53–55]

- Energie předlisování ( $E_1$ ) – energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a povrchem matrice při stlačení
- Energie plastické deformace ( $E_2$ ) – energie nahromaděná v tabletě po skončení lisování, vznikají vazby mezi částicemi a dochází k jejich fragmentaci
- Energie elastické deformace ( $E_3$ ) – energie, která je uvolněna z tablety během dekomprese, tato energie se uvolní z tablety po vylisování

Energie lisování ( $E_{lis}$ ) se vypočítá jako součet energie plastické deformace a energie elastické deformace, což zobrazuje vzorec (7). [54]

$$E_{lis} = E_2 + E_3 \quad (7)$$

Celková energie lisovacího procesu ( $E_{max}$ ) je, jak vidíme na vzorci (8), součtem všech 3 energií a vyjadřuje energii spotřebovanou během celého lisovacího procesu. [53, 54]

$$E_{max} = E_1 + E_2 + E_3 \quad (8)$$

Hodnotu plasticity ( $PL$ ) potom můžeme vypočítat podle vzorce (9) jako poměr energie plastické deformace a energie lisování. Vysoká hodnota plasticity ukazuje, že velká část vložené energie je využita k nevratné deformaci materiálu. [53]

$$PL = 100 \cdot \frac{E_2}{E_2 + E_3} \quad (9)$$

Energetický profil lisovacího procesu byl zaznamenán u 10 tablet od každé formulace s léčivem pomocí materiálového testovacího zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Počítačový program testXpert V 9,01 statisticky vyhodnotil jednotlivé parametry energetického profilu lisování.

### 5.3.5. Pevnost tablet

Zkouškou pevnosti tablet je zjišťována odolnost tablet vůči rozdrčení za daných podmínek. Je zde měřena síla potřebná k rozdrčení tablety. Tablety musí mít dostatečnou pevnost v tahu, aby nedošlo k jejich poškození během výroby, balení a následné manipulaci během přepravy a použití pacientem. Hodnoty jsou testovány minimálně 24 hodin po vylisování tablet. [56, 57]



Při této zkoušce byl použit Schleunigerův přístroj na měření pevnosti tablet (obrázek č. 19). Tento přístroj má 2 proti sobě postavené čelisti a jedna se pohybuje směrem k druhé. Zkoušená tableta byla nejprve položena mezi 2 čelisti nastojato a byla změřena výška tablety. V dalším kroku byla tableta položena a přístroj změřil průměr tablety a poté destrukční sílu potřebnou na rozdrčení tablety. Od každé formulace bylo testováno celkem 10 tablet. Po každé zkoušce byl přístroj důkladně očištěn od rozdrčené tablety i jejích zbytků štětečkem.

Nakonec byla vypočítána pevnost tablet v tahu podle vzorce (10).<sup>[58]</sup>

$$P = \frac{2F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (10)$$

$P$  – pevnost tablet v tahu [MPa]

$d$  – průměr tablety [mm]

$F$  – destrukční síla [N]

$h$  – výška tablety [mm]

### 5.3.6. Oděr tablet

Při zkoušce oděru tablet se posuzuje poškození neobalených tablet vzniklé mechanickým namáháním neobalených tablet za stanovených podmínek.

Na zkoušku bylo použito vždy 13 tablet od každé formulace. Nejprve byly tablety zváženy na analytických vahách s přesností na 4 desetinná místa. Poté byly tablety vloženy do přístroje pro stanovení oděru (obrázek č. 20). Na přístroji byla nastavena rychlost 25 otáček za minutu a počet otáček 100. Po 100 otáčkách byl přístroj zastaven, tablety z něj byly vyjmuty a opět zváženy na analytických vahách. Byla vypočítána hodnota oděru v procentech.<sup>[59]</sup>

### 5.3.7. Rozpad tablet

Zkouškou rozpadavosti tablet je zjišťováno, jestli se tablety rozpadnou za daných experimentálních podmínek v tekutém médiu během předepsané doby. Rozpadavost zde neznamená úplnou disoluci lékové formy ani léčivé látky, ale je to stav, kdy nezůstane žádný zbytek zkoušené jednotky.<sup>[60]</sup>

Tato zkouška byla provedena pouze u formulací s léčivem bez retardující složky, tedy u formulace F1P a F1ML. Tablety byly testovány minimálně 24 hodin po vylisování.

Rozpad tablet byl hodnocen pomocí přístroje SOTAX DisiTest 50 (obrázek č. 21), který rozpad automaticky zaznamenává. Pro zkoušku bylo nejprve potřeba odměřit do kádinky 750 ml vody. Kádinka s médiem byla vložena na indukční desku, která je součástí přístroje. Médium zde bylo rychle a homogenně vytemperováno na 37 °C. Další částí přístroje byl košíček, na jehož dně bylo 6 otvorů. Na otvory bylo nasazeno 6 trubiček a v otvorech byla sítko s malými otvory. Do každé trubičky byla vložena 1 tableta, na každou tabletu byl poté umístěn magnetický disk. Ten slouží k zabránění odplavení tablety a zaznamenání doby rozpadu tablety. Košíček byl připevněn nad kádinku pomocí magnetického ramene. Test byl automaticky spuštěn po vytemperování média na stanovenou teplotu. Košíček se spouštěl v médiu nahoru a dolů do té doby, než se všechny tablety rozpadly. Na přístroji se poté na displeji objevily časy, kdy došlo k rozpadu jednotlivých tablet.

Při jednom testu bylo testováno 6 tablet stejné formulace. Test byl pro každou formulaci, tedy F1P a F2P, proveden pouze jednou. Po testu byl košíček vyčištěn a úplně vysušen, v kádince byla vyměněna voda a opět vytemperována.

### **5.3.8. Disoluce léčivé látky z tablety**

Zkouškou disoluce se stanovuje množství uvolněné léčivé látky z pevné lékové formy. Tato zkouška probíhá za podmínek předepsaných lékopisem. <sup>[61]</sup>

Pro disoluci byl použit disoluční přístroj SOTAX (obrázek č. 22) v uspořádání s košíčky. V přístroji bylo celkem 7 skleněných nádob naplněno 900 ml čištěné vody a ta byla poté vytemperována na 37 °C ± 0,5 °C. V každé z nádob byla umístěna hnací hřídel, na které byl připevněn košíček. Po dosažení teploty 37 °C bylo vloženo do nádob 6 košíčků s tabletami dané formulace s modelovým léčivem a 1 košíček s tabletou stejné formulace bez modelového léčiva jako slepý vzorek. V předem stanovených časech byly odebrány 3 ml vzorku a stejný objem čerstvého temperovaného média byl nahrazen do nádob. Na přístroji byly nastaveny intervaly odebírání vzorků, kdy první 3 odběry byly po 5 minutách, dalších 7 odběrů po 15 minutách a poté další odběry po 30 minutách. V daných časech byly vždy odebrány 3 ml vzorku z každé nádoby a byly nahrazeny stejným objemem čerstvého vytemperovaného média. U vzorků byly spektrofotometricky změřeny absorbance při vlnové délce 270 nm proti slepému vzorku.

Naměřené hodnoty byly zapsány do tabulky a bylo vypočítáno množství uvolněné léčivé látky v procentech. V této zkoušce byly hodnoceny pouze formulace obsahující retardující složku.

Uvolněné množství léčiva z tablet bylo hodnoceno pomocí nelineární regrese a Weibullova modelu, což znázorňuje vzorec (11).<sup>[62–64]</sup>

$$M_t = M_\infty(1 - \exp(-k_w t^\beta)) \quad (11)$$

$M_t$  – množství léčiva uvolněné v čase  $t$  [%]

$M_\infty$  – maximální uvolnitelné množství léčiva z lékové formy [%]

$k_w$  – konstanta [ $\text{min}^{-\beta}$ ]

Tento statistický model je doporučován metodikou FDA pro vyhodnocování a porovnávání disolučních profilů. Na základě uvedených parametrů lze porovnávat jednotlivé formulace, přestože model není založen na kinetickém základě. Parametr  $\beta$  charakterizuje tvar disoluční křivky a pokud se rovná 1, jedná se formálně o kinetiku 1. řádu. Vyšší hodnota konstanty  $k_w$  značí vyšší rychlost disoluce.<sup>[65]</sup>

### 5.3.9. Statistické vyhodnocení výsledků

Výsledky tokových zkoušek, pevnosti tablet, rozpadu tablet a disoluce léčivé látky byly statisticky hodnoceny pomocí programu Microsoft Office Excel. K matematickému dohodnocení disoluce byl použit program GraphPad Prism 9.3.1. Energetický profil lisovacího procesu hodnotil program testXpert V 9,01 během samotného lisování. Při nejasných rozdílech mezi naměřenými hodnotami byl proveden nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

## 6. Výsledky práce

### 6.1. Seznam zkratk

d	[mm]	průměr tablety
DO		doba odběru vzorku
DR	[s]	doba rozpadu tablety
DS	[s]	doba sypání
E <sub>1</sub>	[J]	energie předlisování
E <sub>2</sub>	[J]	energie plastické deformace
E <sub>3</sub>	[J]	energie elastické deformace
E <sub>lis</sub>	[J]	energie lisování
E <sub>max</sub>	[J]	celková energie lisovacího procesu
F	[N]	destrukční síla
FML		formulace obsahující MicroceLac <sup>®</sup> 100
FP		formulace obsahující Prosolv <sup>®</sup> SMCC 90
h	[mm]	výška tablety
HP		Hausnerův poměr
IS	[%]	index stlačitelnosti
LS	[N]	lisovací síla
m	[g]	hmotnost
ML100		MicroceLac <sup>®</sup> 100
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
P90		Prosolv <sup>®</sup> SMCC90
PL	[%]	plasticita
SD		směrodatná odchylka průměru hodnot

t	[s]	čas
$V_0$	[ml]	sypný objem prášku
$V_f$	[ml]	setřesný objem prášku
$Q_{setř.}$	[g/ml]	setřesná hustota
$Q_{syp}$	[g/ml]	sypná hustota
$\emptyset$		průměr hodnot

## 6.2. Tabulky

Tabulka č. 11: Hodnocení sypnosti

Typ formulace	DS [s]					Øt	SD
	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	t <sub>4</sub>	t <sub>5</sub>		
F1P	2,8	2,5	2,6	2,7	2,7	<b>2,7</b>	0,1
F2P	2,8	2,6	3,2	2,9	2,5	<b>2,8</b>	0,2
F3P	X	X	X	X	X	<b>neměřitelné</b>	
F4P	X	X	X	X	X	<b>neměřitelné</b>	
F1ML	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	<b>1,4</b>	0
F2ML	1,7	1,6	1,6	1,7	1,8	<b>1,7</b>	0,1
F3ML	2,1	1,8	1,7	2,2	2,3	<b>2,02</b>	0,2
F4ML	X	X	X	X	X	<b>neměřitelné</b>	

Tabulka č. 12: Hodnoty zdánlivých objemů a hustot – formulace s P90 ( $V_0=50$  ml)

Typ formulace	$V_f$ [ml]	$m$ [g]	$Q_{syp.}$ [g/ml]	$Q_{setř.}$ [g/ml]	HP	IS	
F1P	40,00	20,77	0,42	0,52	1,27	21,15	
	39,10	20,24	0,40	0,52			
	40,00	20,83	0,42	0,52			
	<b>Ø</b>	<b>39,70</b>	<b>20,61</b>	<b>0,41</b>			<b>0,52</b>
	<b>SD</b>	<b>0,42</b>	<b>0,27</b>	<b>0,01</b>			<b>0,00</b>
F2P	40,40	21,09	0,42	0,52	1,27	21,15	
	40,00	20,68	0,41	0,52			
	39,60	20,60	0,41	0,52			
	<b>Ø</b>	<b>40,00</b>	<b>20,79</b>	<b>0,41</b>			<b>0,52</b>
	<b>SD</b>	<b>0,33</b>	<b>0,21</b>	<b>0,00</b>			<b>0,00</b>
F3P	37,90	20,22	0,40	0,53	1,32	24,10	
	38,10	20,38	0,41	0,53			
	37,80	20,36	0,41	0,54			
	<b>Ø</b>	<b>37,90</b>	<b>20,32</b>	<b>0,41</b>			<b>0,54</b>
	<b>SD</b>	<b>0,12</b>	<b>0,07</b>	<b>0,00</b>			<b>0,00</b>
F4P	38,50	20,84	0,42	0,54	1,32	24,10	
	38,00	20,55	0,41	0,54			
	38,30	20,64	0,41	0,54			
	<b>Ø</b>	<b>38,30</b>	<b>20,7</b>	<b>0,41</b>			<b>0,54</b>
	<b>SD</b>	<b>0,21</b>	<b>0,12</b>	<b>0,00</b>			<b>0,00</b>

Tabulka č. 13: Hodnoty zdánlivých objemů a hustot – formulace s ML100 ( $V_0=50$  ml)

Typ formulace	$V_f$ [ml]	$m$ [g]	$Q_{syp.}$ [g/ml]	$Q_{setř.}$ [g/ml]	HP	IS	
F1ML	43,30	28,14	0,56	0,65	<b>1,16</b>	<b>13,85</b>	
	43,00	27,87	0,56	0,65			
	43,30	27,97	0,56	0,65			
	<b>Ø</b>	<b>43,20</b>	<b>27,99</b>	<b>0,56</b>			<b>0,65</b>
	<b>SD</b>	<b>0,14</b>	<b>0,11</b>	<b>0,00</b>			<b>0,00</b>
F2ML	40,60	26,31	0,53	0,65	<b>1,23</b>	<b>18,46</b>	
	41,00	26,70	0,53	0,65			
	40,50	26,39	0,53	0,65			
	<b>Ø</b>	<b>40,70</b>	<b>26,47</b>	<b>0,53</b>			<b>0,65</b>
	<b>SD</b>	<b>0,20</b>	<b>0,17</b>	<b>0,00</b>			<b>0,00</b>
F3ML	39,60	25,87	0,52	0,65	<b>1,25</b>	<b>20,00</b>	
	39,70	25,89	0,52	0,65			
	39,80	25,92	0,52	0,65			
	<b>Ø</b>	<b>39,70</b>	<b>25,89</b>	<b>0,52</b>			<b>0,65</b>
	<b>SD</b>	<b>0,08</b>	<b>0,02</b>	<b>0,00</b>			<b>0,00</b>
F4ML	37,80	23,80	0,48	0,63	<b>1,31</b>	<b>23,81</b>	
	38,00	23,91	0,48	0,63			
	38,00	24,00	0,48	0,63			
	<b>Ø</b>	<b>37,90</b>	<b>23,9</b>	<b>0,48</b>			<b>0,63</b>
	<b>SD</b>	<b>0,09</b>	<b>0,08</b>	<b>0,00</b>			<b>0,00</b>



Tabulka č. 14: Energetické hodnocení lisovacího procesu – tabletoviny s P90 – LS 7kN

Typ formulace		E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	E <sub>lis</sub> [J]	E <sub>max</sub> [J]	PL [%]
F1P	Ø	<b>10,30</b>	<b>6,68</b>	<b>1,05</b>	<b>7,73</b>	<b>18,03</b>	<b>86,38</b>
	SD	0,10	0,10	0,02	0,11	0,17	0,23
F2P	Ø	<b>10,30</b>	<b>6,46</b>	<b>1,06</b>	<b>7,51</b>	<b>17,82</b>	<b>85,96</b>
	SD	0,28	0,07	0,01	0,08	0,31	0,16
F3P	Ø	<b>9,95</b>	<b>6,23</b>	<b>1,06</b>	<b>7,29</b>	<b>17,24</b>	<b>85,43</b>
	SD	0,23	0,07	0,01	0,08	0,30	0,14
F4P	Ø	<b>9,75</b>	<b>6,03</b>	<b>1,06</b>	<b>7,09</b>	<b>16,84</b>	<b>85,06</b>
	SD	0,26	0,13	0,01	0,13	0,38	0,22

Tabulka č. 15: Energetické hodnocení lisovacího procesu – tabletoviny s ML100 – LS 7kN

Typ formulace		E1 [J]	E2 [J]	E3 [J]	E <sub>lis</sub> [J]	E <sub>max</sub> [J]	PL [%]
F1ML	Ø	<b>6,52</b>	<b>4,07</b>	<b>0,99</b>	<b>5,06</b>	<b>11,58</b>	<b>80,37</b>
	SD	0,06	0,03	0,02	0,04	0,05	0,21
F2ML	Ø	<b>6,56</b>	<b>4,26</b>	<b>1,01</b>	<b>5,26</b>	<b>11,82</b>	<b>80,90</b>
	SD	0,10	0,03	0,01	0,04	0,13	0,15
F3ML	Ø	<b>6,61</b>	<b>4,38</b>	<b>1,03</b>	<b>5,40</b>	<b>12,02</b>	<b>81,01</b>
	SD	0,11	0,03	0,02	0,05	0,15	0,15
F4ML	Ø	<b>6,68</b>	<b>4,52</b>	<b>1,06</b>	<b>5,57</b>	<b>12,25</b>	<b>81,06</b>
	SD	0,09	0,05	0,02	0,06	0,12	0,33

Tabulka č. 16: Pevnost tablet v tahu - F1P

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
13,06	3,50	140	1,9498	<b>Ø=1,8865 SD=0,0544</b>
13,06	3,49	138	1,9275	
13,06	3,38	131	1,8893	
13,05	3,48	135	1,8924	
13,06	3,48	135	1,8910	
13,06	3,47	130	1,8262	
13,06	3,47	141	1,9807	
13,06	3,49	135	1,8856	
13,05	3,50	130	1,8119	
13,06	3,50	130	1,8106	

Tabulka č. 17: Pevnost tablet v tahu - F2P

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
13,06	3,48	134	1,8770	<b>Ø=1,8641 SD=0,0261</b>
13,06	3,47	131	1,8403	
13,06	3,48	134	1,8770	
13,06	3,49	134	1,8716	
13,06	3,47	135	1,8964	
13,06	3,48	135	1,8910	
13,06	3,46	133	1,8738	
13,06	3,46	128	1,8033	
13,06	3,51	133	1,8471	
13,06	3,48	133	1,8630	

Tabulka č. 18: Pevnost tablet v tahu - F3P

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
13,07	3,55	125	1,7151	<b>Ø=1,7834 SD=0,0508</b>
13,07	3,57	126	1,7191	
13,07	3,54	132	1,8162	
13,07	3,58	127	1,7279	
13,07	3,55	132	1,8111	
13,07	3,58	128	1,7415	
13,07	3,57	133	1,8146	
13,07	3,57	131	1,7873	
13,04	3,53	133	1,8394	
13,06	3,56	136	1,8622	

Tabulka č. 19: Pevnost tablet v tahu - F4P

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
13,06	3,58	131	1,7837	<b>Ø=1,7363 SD=0,0758</b>
13,07	3,57	128	1,7464	
13,07	3,57	127	1,7328	
13,07	3,58	125	1,7007	
13,07	3,56	119	1,6282	
13,07	3,58	130	1,7687	
13,06	3,56	117	1,6020	
13,05	3,52	133	1,8432	
13,07	3,55	125	1,7151	
13,07	3,57	135	1,8419	

Tabulka č. 20: Pevnost tablet v tahu - F1ML

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
13,06	3,36	50	0,7254	<b>Ø=0,7358</b> <b>SD=0,0280</b>
13,06	3,33	49	0,7173	
13,06	3,34	50	0,7297	
13,06	3,36	54	0,7834	
13,06	3,34	50	0,7297	
13,06	3,37	48	0,6943	
13,06	3,35	52	0,7567	
13,06	3,34	51	0,7443	
13,05	3,34	48	0,7011	
13,06	3,33	53	0,7758	

Tabulka č. 21: Pevnost tablet v tahu - F2ML

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
13,04	3,38	59	0,8522	<b>Ø=0,8118</b> <b>SD=0,0269</b>
13,07	3,38	57	0,8214	
13,07	3,36	56	0,8118	
13,06	3,37	57	0,8245	
13,06	3,35	58	0,8440	
13,06	3,38	55	0,7932	
13,07	3,38	52	0,7494	
13,07	3,37	56	0,8094	
13,07	3,39	56	0,8046	
13,07	3,38	56	0,8070	

Tabulka č. 22: Pevnost tablet v tahu - F3ML

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
13,07	3,48	59	0,8258	<b>Ø=0,8527 SD=0,0323</b>
13,08	3,47	61	0,8556	
13,10	3,47	58	0,8123	
13,07	3,47	60	0,8422	
13,08	3,47	60	0,8416	
13,08	3,46	61	0,8581	
13,08	3,46	62	0,8721	
13,07	3,44	60	0,8496	
13,07	3,45	59	0,8330	
13,04	3,44	66	0,9367	

Tabulka č. 23: Pevnost tablet v tahu - F4ML

d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
13,07	3,52	64	0,8856	<b>Ø=0,9298 SD=0,0282</b>
13,08	3,50	66	0,9178	
13,09	3,51	65	0,9006	
13,08	3,51	66	0,9152	
13,08	3,50	66	0,9178	
13,07	3,51	68	0,9436	
13,08	3,51	68	0,9429	
13,08	3,52	67	0,9264	
13,08	3,50	69	0,9595	
13,07	3,50	71	0,9881	

Tabulka č. 24: Hodnocení oděru tablet

Typ formulace	Hmotnost před zkouškou [g]	Hmotnost po zkoušce [g]	Úbytek hmotnosti [%]
F1P	6,5278	6,5219	<b>0,0904</b>
F2P	6,5266	6,5211	<b>0,0843</b>
F3P	6,5285	6,5233	<b>0,0797</b>
F4P	6,5525	6,5475	<b>0,0763</b>
F1ML	6,5050	6,4598	<b>0,6949</b>
F2ML	6,5061	6,4693	<b>0,5656</b>
F3ML	6,5115	6,4871	<b>0,3747</b>
F4ML	6,5330	6,5158	<b>0,2633</b>

Tabulka č. 25: Hodnoty doby rozpadu tablet

Typ formulace	DR [s]							
	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>3</sub>	t <sub>4</sub>	t <sub>5</sub>	t <sub>6</sub>	Øt	SD
F1P	27	34	30	28	28	28	<b>29,17</b>	<b>2,34</b>
F1ML	27	27	25	25	28	26	<b>26,33</b>	<b>1,11</b>

Tabulka č. 26: Množství uvolněné léčivé látky za čas - formulace s P90

DO	Množství uvolněné léčivé látky [%]					
	F2P		F3P		F4P	
	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
5 min	<b>19,77</b>	2,04	<b>5,59</b>	0,65	<b>1,50</b>	0,45
10 min	<b>30,09</b>	2,41	<b>11,42</b>	0,63	<b>4,32</b>	0,71
15 min	<b>37,50</b>	3,02	<b>15,50</b>	0,84	<b>6,07</b>	0,89
30 min	<b>49,60</b>	3,49	<b>21,88</b>	1,25	<b>10,23</b>	0,98
45 min	<b>57,61</b>	3,45	<b>26,39</b>	1,12	<b>13,26</b>	1,05

*Pokračování tabulky č. 26:*

1 hod	<b>62,26</b>	3,86	<b>29,27</b>	1,60	<b>16,18</b>	0,62
1 hod 15 min	<b>66,75</b>	4,09	<b>31,74</b>	2,83	<b>18,68</b>	1,07
1 hod 30 min	<b>69,30</b>	4,31	<b>33,67</b>	2,81	<b>20,48</b>	1,03
1 hod 45 min	<b>72,33</b>	4,39	<b>35,92</b>	2,87	<b>21,69</b>	1,12
2 hod	<b>74,15</b>	4,47	<b>38,33</b>	2,84	<b>23,66</b>	1,71
2 hod 30 min	<b>77,60</b>	4,50	<b>42,34</b>	3,39	<b>26,86</b>	1,55
3 hod	<b>80,88</b>	4,33	<b>45,55</b>	3,77	<b>28,03</b>	1,28
3 hod 30 min			<b>49,05</b>	4,04	<b>32,05</b>	1,53
4 hod			<b>50,68</b>	4,48	<b>33,89</b>	1,68
4 hod 30 min			<b>51,72</b>	4,39	<b>35,37</b>	1,65
5 hod			<b>53,57</b>	4,26	<b>37,16</b>	1,72
5 hod 30 min			<b>56,63</b>	4,89	<b>38,90</b>	1,93
6 hod			<b>58,29</b>	5,22	<b>40,42</b>	1,82
6 hod 30 min			<b>60,94</b>	5,25	<b>41,77</b>	1,90
7 hod			<b>63,11</b>	5,33	<b>42,03</b>	1,93
7 hod 30 min					<b>42,12</b>	2,53
8 hod					<b>43,17</b>	2,85
8 hod 30 min					<b>44,60</b>	2,92
9 hod					<b>46,19</b>	3,24
9 hod 30 min					<b>46,96</b>	3,35
10 hod					<b>48,85</b>	3,15
10 hod 30 min					<b>51,44</b>	2,58

Tabulka č. 27: Množství uvolněné léčivé látky za čas - formulace s ML100

DO	Množství uvolněné léčivé látky [%]					
	F2ML		F3ML		F4ML	
	Ø	SD	Ø	SD	Ø	SD
5 min	<b>6,94</b>	1,48	<b>4,03</b>	1,18	<b>5,71</b>	0,75
10 min	<b>17,26</b>	2,96	<b>7,67</b>	1,70	<b>7,76</b>	1,15
15 min	<b>24,28</b>	3,72	<b>10,73</b>	2,30	<b>9,34</b>	1,30
30 min	<b>36,67</b>	5,01	<b>17,34</b>	2,74	<b>13,48</b>	1,51
45 min	<b>43,91</b>	5,66	<b>22,71</b>	3,07	<b>16,87</b>	1,97
1 hod	<b>49,15</b>	6,16	<b>27,41</b>	3,33	<b>18,89</b>	1,73
1 hod 15 min	<b>52,81</b>	6,38	<b>31,16</b>	3,45	<b>21,11</b>	1,81
1 hod 30 min	<b>55,36</b>	6,49	<b>35,77</b>	3,63	<b>23,06</b>	1,82
1 hod 45 min	<b>58,39</b>	6,23	<b>39,25</b>	3,64	<b>24,87</b>	1,89
2 hod	<b>60,16</b>	6,18	<b>42,50</b>	3,77	<b>26,33</b>	1,92
2 hod 30 min	<b>64,93</b>	5,55	<b>47,38</b>	4,00	<b>29,65</b>	2,42
3 hod	<b>68,37</b>	5,32	<b>51,78</b>	3,98	<b>32,34</b>	2,43
3 hod 30 min	<b>71,50</b>	4,89	<b>55,59</b>	4,15	<b>34,99</b>	2,55
4 hod	<b>73,76</b>	5,12	<b>58,57</b>	4,09	<b>36,66</b>	2,72
4 hod 30 min	<b>76,64</b>	5,02	<b>64,60</b>	4,21	<b>39,85</b>	2,68
5 hod	<b>78,31</b>	4,65	<b>66,02</b>	4,04	<b>41,52</b>	2,87
5 hod 30 min	<b>80,35</b>	4,47	<b>68,20</b>	4,02	<b>43,09</b>	2,85
6 hod			<b>70,40</b>	4,00	<b>45,65</b>	3,11
6 hod 30 min			<b>71,62</b>	4,10	<b>47,13</b>	3,28
7 hod			<b>76,39</b>	4,15	<b>48,32</b>	3,49
7 hod 30 min			<b>77,25</b>	4,08	<b>50,29</b>	3,72
8 hod			<b>78,69</b>	4,05	<b>51,98</b>	3,67
8 hod 30 min			<b>80,91</b>	3,92		



Tabulka č. 28: Čas uvolnění daného množství léčivé látky - 3 body specifikace

Typ formulace	Čas (t), za který bylo uvolněno dané množství léčivé látky		
	25 %	50 %	80 %
F2P	5 min < t < 10 min	30 min	2 hod 30 min < t < 3 hod
F3P	30 min < t < 45 min	3 hod 30 min < t < 4 hod	neměřitelné
F4P	2 hod < t < 2 hod 30 min	10 hod < t < 10 hod 30 min	neměřitelné
F2ML	15 min < t < 30 min	1 hod < t < 1 hod 15 min	5 hod 30 min
F3ML	45 min < t < 1 hod	2 hod 30 min < t < 3 hod	8 hod < t < 8 hod 30 min
F4ML	1 hod 45 min	7 hod 30 min	neměřitelné

Tabulka č. 29: Vyhodnocení kinetiky disolucí pomocí Weibullova modelu

– Formulace s P90

Formulace	$M_{\infty}$ [%]	$\beta$	kw [min- $\beta$ ]	R2
F2P	84,95 ± 3,8	0,68 ± 0,05	0,052 ± 0,007	0,9533
F3P	101,70 ± 6,7	0,75 ± 0,04	0,015 ± 0,001	0,9802
F4P	61,56 ± 4,9	0,49 ± 0,05	0,004 ± 0,001	0,9751

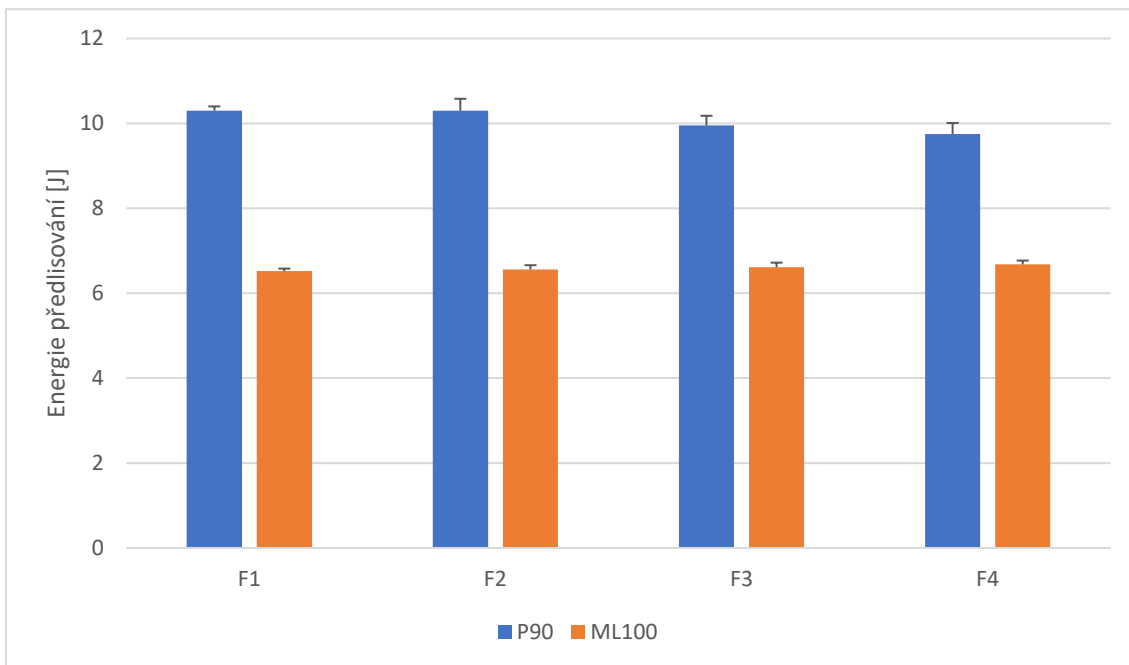
Tabulka č. 30: Vyhodnocení kinetiky disolucí pomocí Weibullova modelu

– Formulace s ML100

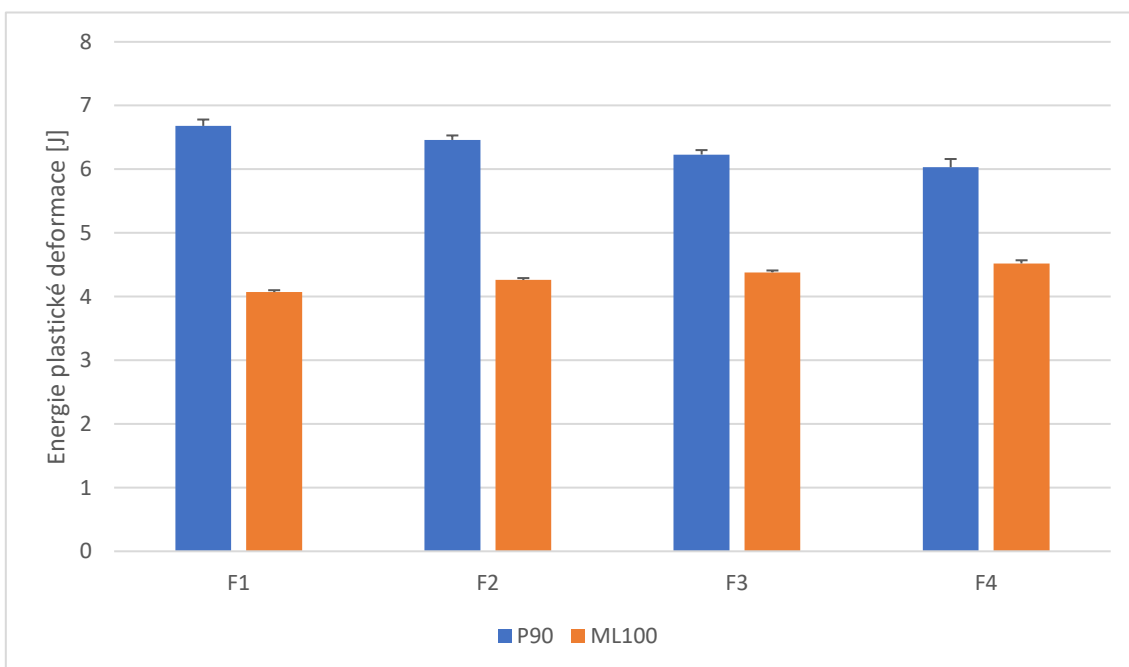
Typ formulace	$M_{\infty}$ [%]	$\beta$	kw [min- $\beta$ ]	R2
F2ML	87,14 ± 3,71	0,61 ± 0,04	0,103 ± 0,008	0,9768
F3ML	99,61 ± 20,04	0,54 ± 0,04	0,037 ± 0,004	0,9629
F4ML	63,47 ± 4,1	0,70 ± 0,03	0,016 ± 0,001	0,9815

### 6.3. Grafy

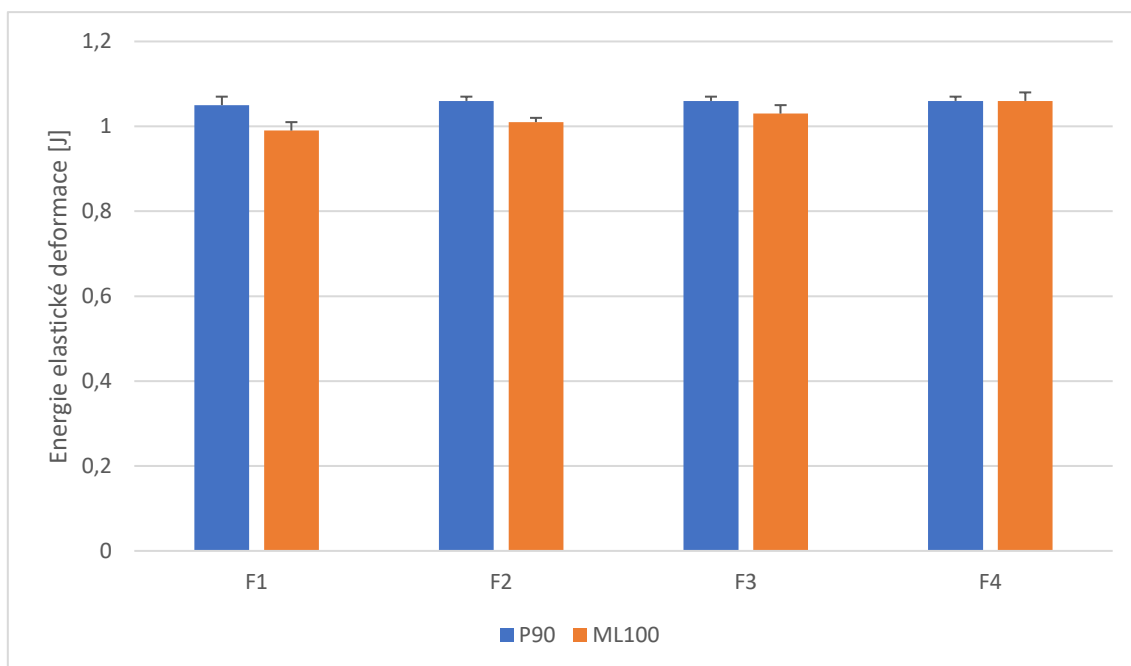
Graf č. 1: Hodnoty energie předlisování ( $E_1$ ) - LS 7 kN



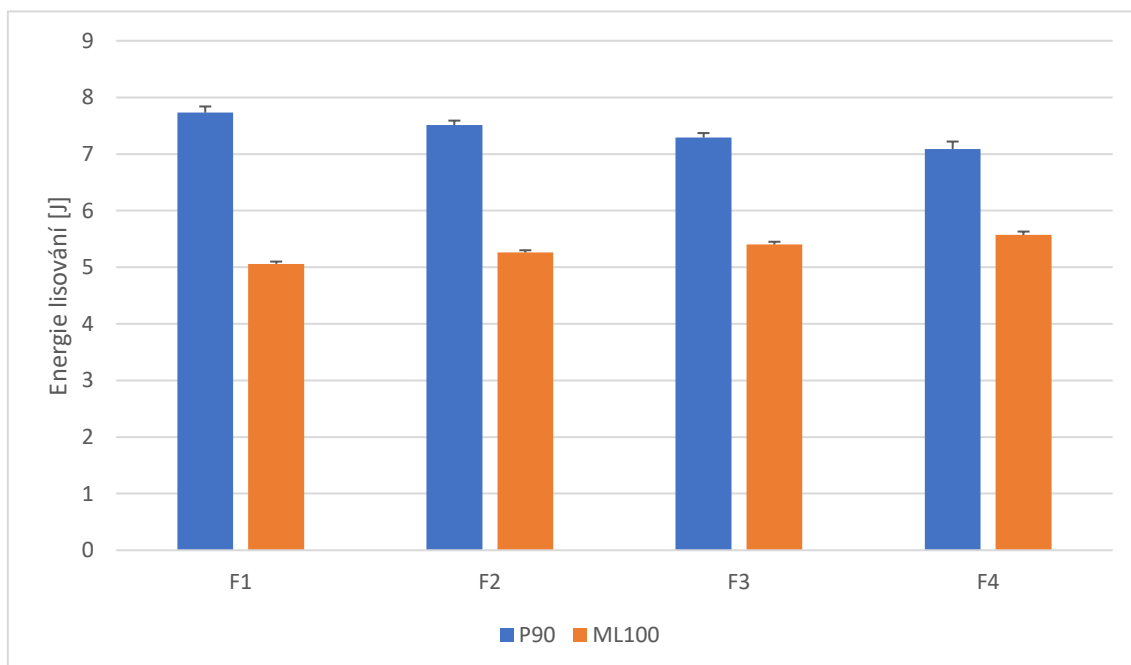
Graf č. 2: Hodnoty energie plastické deformace ( $E_2$ ) - LS 7 kN



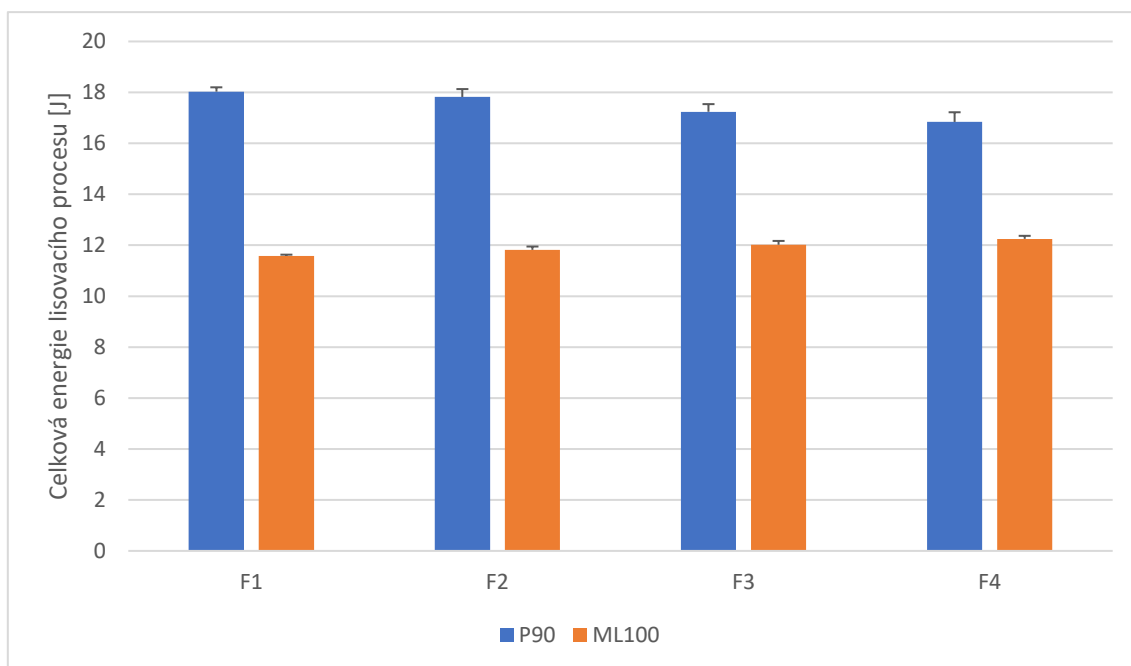
Graf č. 3: Hodnoty energie elastické deformace ( $E_3$ ) - LS 7 kN



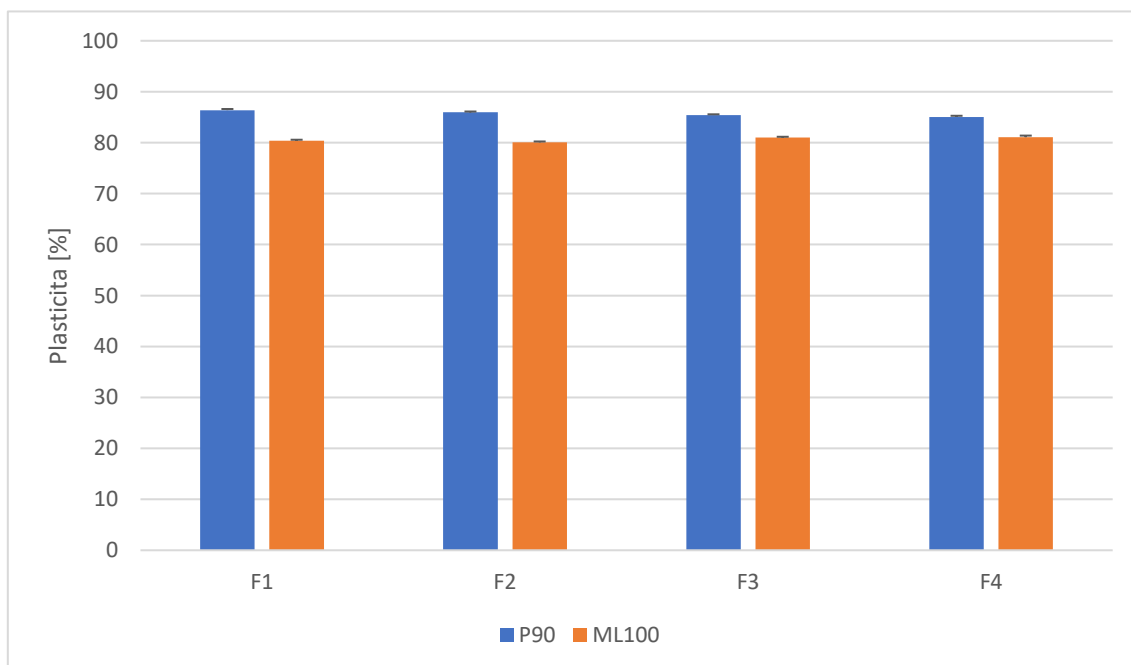
Graf č. 4: Hodnoty energie lisování ( $E_{lis}$ ) - LS 7 kN



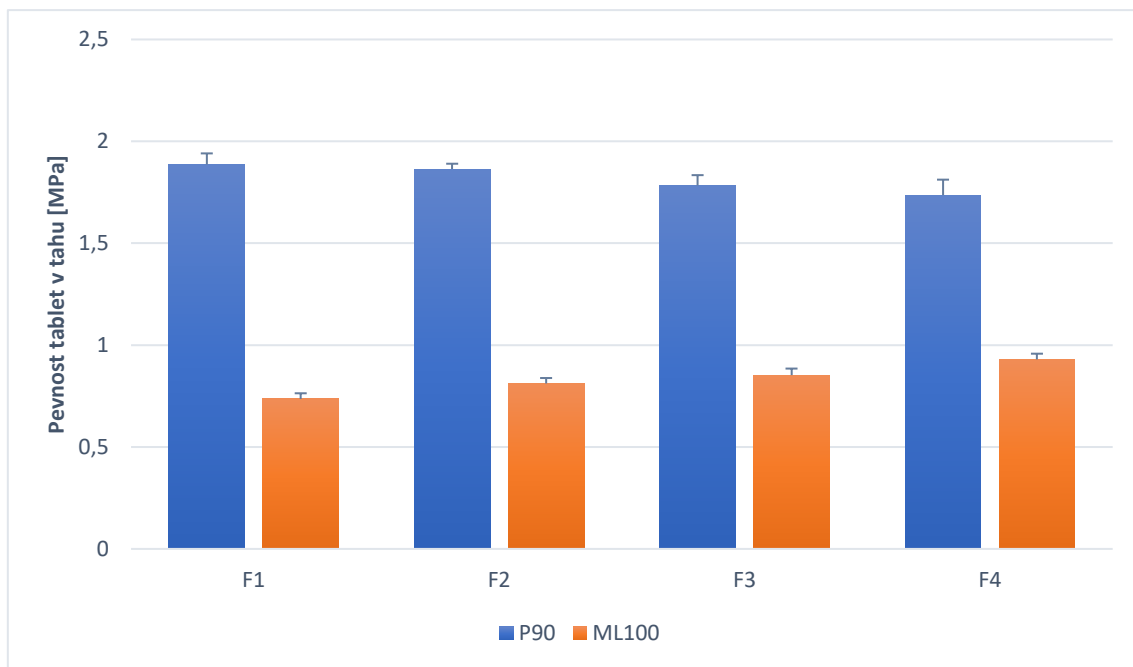
Graf č. 5: Hodnoty celkové energie lisovacího procesu ( $E_{max}$ ) - LS 7 kN



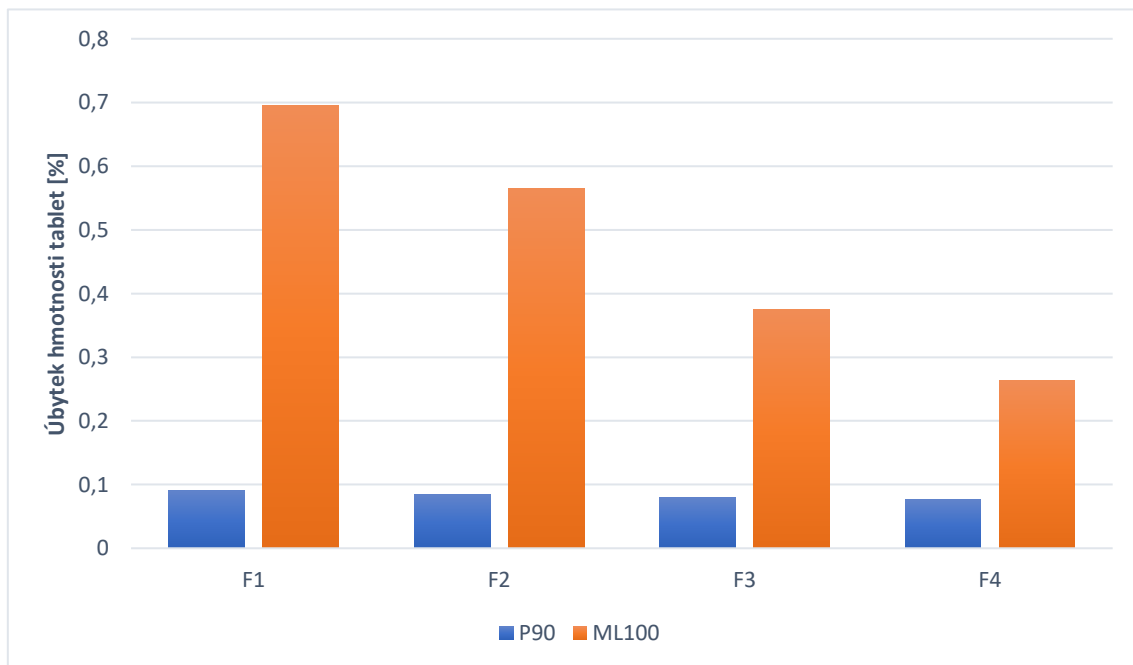
Graf č. 6: Hodnoty plasticity (PL) - LS 7 kN



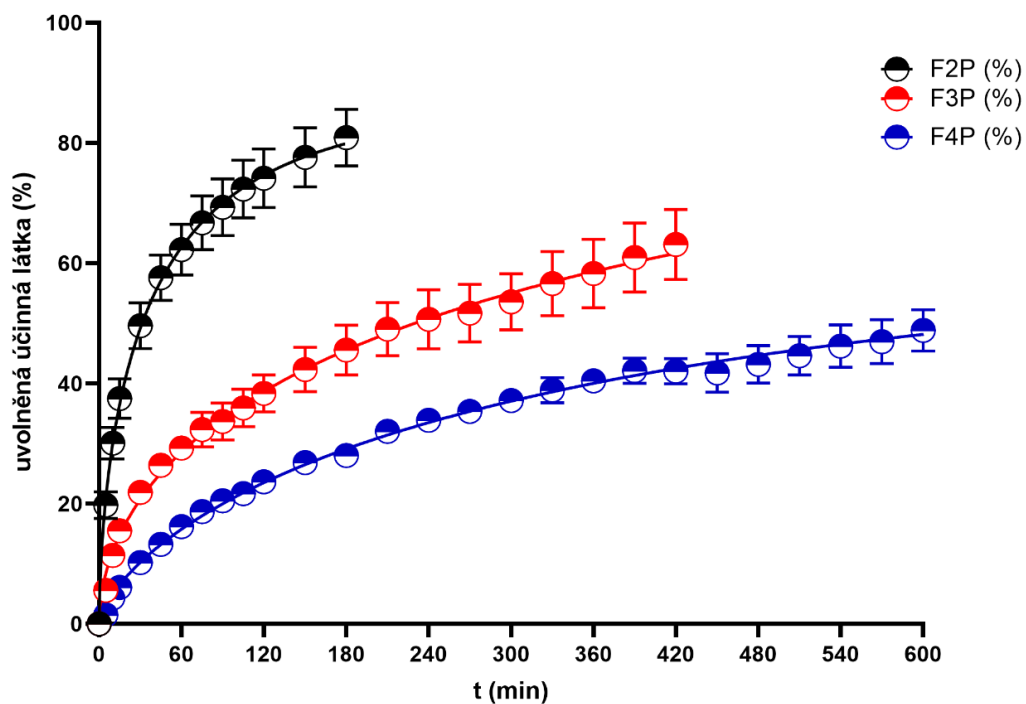
Graf č. 7: Pevnost tablet v tahu - LS 7 kN



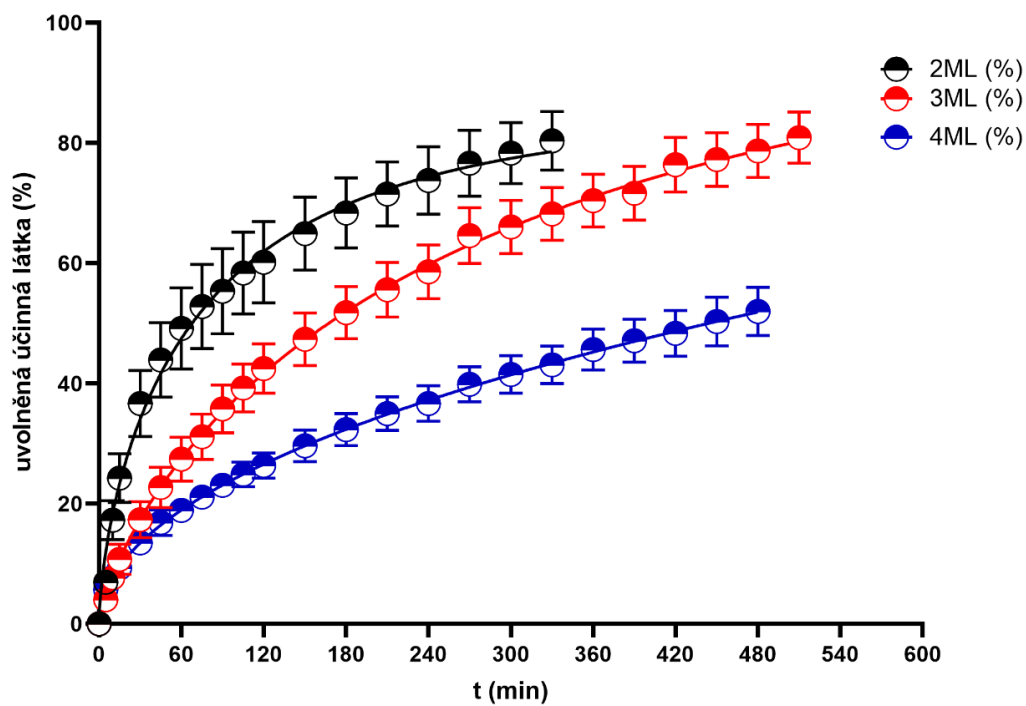
Graf č. 8: Hodnoty oděru tablet - LS 7 kN



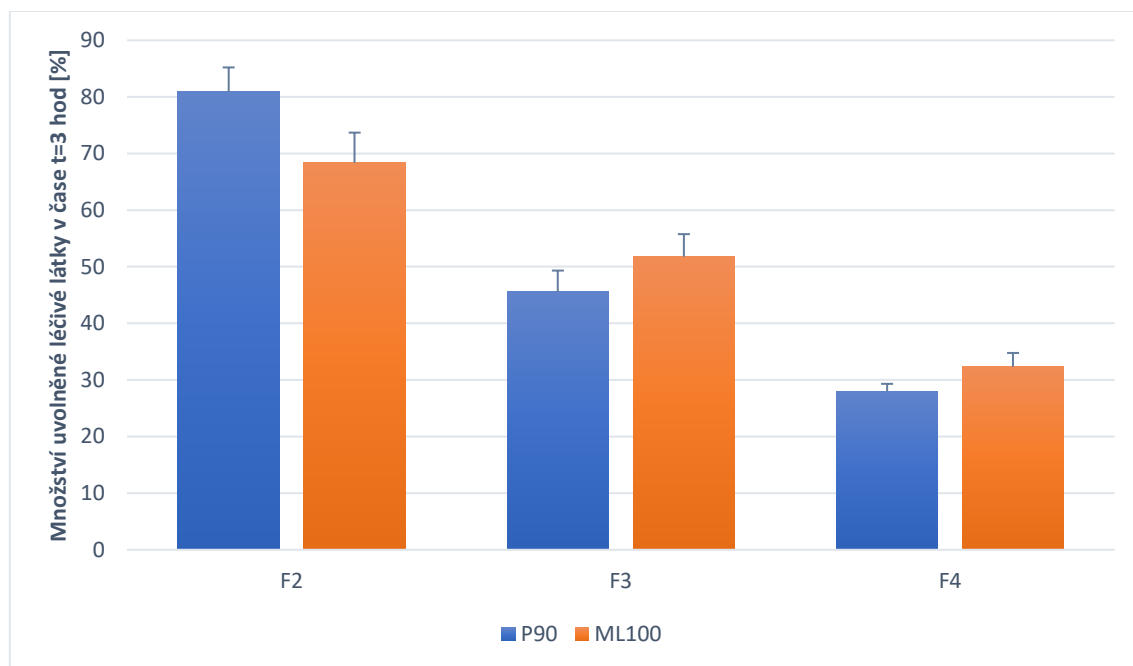
Graf č. 9: Disoluční profil proložený statistickým modelem Weibull – formulace s P90



Graf č. 10: Disoluční profil proložený statistickým modelem Weibull – formulace s ML100



Graf č. 11: Množství uvolněné léčivé látky v čase  $t=3$  hod



## 7. Diskuze

Cílem této diplomové práce bylo porovnat lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin s obsahem směsných suchých pojiv v kombinaci s retardující složkou v různé koncentraci. Byla použita dvě směsná suchá pojiva, Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 a MicroceLac<sup>®</sup> 100. Retardující složka byla zastoupena směsí hypromelosity a sodné soli karmelosy s obchodním názvem CompactCel<sup>®</sup> SR, jehož zcela přesné kvalitativní a kvantitativní složení výrobce neuvádí. Testované koncentrace této pomocné látky v tabletách byly 10, 20 a 30 %. Hodnoceny byly i tabletoviny bez retardující složky. Tablety obsahovaly modelové léčivo, kyselinu salicylovou. Jako mazadlo byl použit stearylfurmarát sodný v koncentraci 1 %.

U tabletovin byly testovány jejich tokové vlastnosti, konkrétně sypnost a zdánlivé objemy a hustoty. V průběhu lisování tablet bylo provedeno energetické hodnocení lisovacího procesu. Tablety na všechny zkoušky kromě disoluce byly lisovány lisovací silou 7 kN, při které vykazovaly tablety s ML pevnost vyšší, než je dolní limit optimální pevnosti (0,56 MPa) <sup>[66]</sup>, u tablet s P90 se předpokládala pevnost vyšší. Tablety na disoluci byly lisovány různými lisovacími silami s cílem dosažení pevnosti tablet v rozsahu 1-1,1 MPa. U hotových matricových tablet byly provedeny testy na pevnost v tahu, oděr a rychlost uvolňování léčiva zkouškou disoluce. Tablety bez obsahu retardující složky byly místo disoluce testovány na dobu rozpadu.

### 7.1. Tokové vlastnosti

V tabulce č. 11 jsou uvedeny průměrné hodnoty sypnosti prášků pro jednotlivé formulace i se směrodatnými odchylkami.

Z výsledků je patrné, že jsou signifikantní rozdíly mezi sypností formulací s ML100 a P90. Formulace s ML100 mají lepší sypnost než formulace s P90, neboť vykazují kratší dobu sypání. Sypnost se zhoršuje s přibývajícím koncentrací retardující složky a tento jev je výraznější u P90, neboť formulace s 20 a 30 % této složky se již nesypou. V případě ML 100 tento jev nastává jen u formulace s 30 % retardantu.



Dalšími testovanými vlastnostmi byly zdánlivé objemy a hustoty formulací (sypné a setřesené), Hausnerův poměr a index stlačitelnosti. Jejich hodnoty jsou uvedeny v tabulkách č. 12 a 13. Hausnerův poměr a index stlačitelnosti slouží jako jednoduché parametry, pomocí kterých lze snadno charakterizovat tok prášku. Tabulka č. 9 představuje stupnici toku prášku podle Českého Lékopisu 2017, kde je charakter toku od nejlepšího po nejhorší popsán jako výborný, dobrý, přiměřený, průměrný, špatný, velmi špatný a velmi, velmi špatný. Čím nižší je hodnota Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti, tím lepší jsou tokové vlastnosti prášku. Naopak vyšší hodnoty těchto veličin znamenají horší charakter toku. [51, 67]

Podle vypočítaných hodnot Hausnerova poměru a indexu stlačitelnosti vykazuje nejlepší charakter toku formulace F1ML, a to dobrý tok. Formulace F2ML a F3ML vykazují přiměřený charakter toku. Nejhorší charakter toku mají všechny formulace s P90 a F4ML, které mají průměrný tok. Lepší charakter toku tedy vykazují formulace s ML100. Z výsledků je patrné, že se zvyšujícím se podílem retardující složky se charakter toku zhoršuje.

Na tokové vlastnosti částic má vliv velikost částic a také jejich tvar. Čím jsou částice větší a mají více sférický tvar, tím lepší mají tokové vlastnosti. Vyplývá to i z Hausnerovy práce [68], ve které zjistil, že čím více se tvar částice odchyluje od sférického, tím vyšší je poměr hustoty setřesené k sypné hustotě pro testovaný sypký prášek. Naopak poměr klesá s rostoucí velikostí částic. Dále přidání mazadla změní vlastnosti povrchu částic a tření mezi částicemi. Snížení tření mezi částicemi obecně zlepšuje tok prášku. [69–71]

Tato teorie byla ověřena v obou zkouškách. ML100 má střední velikost částic větší než P90. Průměrná velikost částic ML100 je 150  $\mu\text{m}$ , zatímco u P90 je to 110  $\mu\text{m}$ . Co se týče tvaru částic, ML100 má téměř sférický tvar částic, oproti tomu P90 se více odchyluje sférického tvaru. [39, 41, 43] Podle očekávání vykazují formulace s ML100 lepší tok prášku než formulace s P90. Vliv přidání mazadla nelze zhodnotit, protože všechny formulace obsahují stejný přídavek stearyl-fumarátu sodného.

## 7.2. Energetické hodnocení lisovacího procesu

Energetické hodnocení lisovacího procesu tablet je zaznamenáno v tabulkách č. 14 a 15. V tabulce č. 14 jsou uvedeny hodnoty energetického profilu lisování pro formulace obsahující P90, tabulka č. 15 uvádí stejné veličiny pro formulace s ML100. Jsou zde zaznamenány výsledné hodnoty energie předlisování ( $E_1$ ), energie plastické deformace ( $E_2$ ), energie elastické deformace ( $E_3$ ), energie lisování ( $E_{lis}$ ), celkové energie lisovacího procesu ( $E_{max}$ ) a plasticity (PL). Dále jsou v grafech č. 1 až 6 porovnány jednotlivé energie všech formulací. Energie jsou hodnoceny při lisovací síle 7 kN.

Všechny zmíněné energie jsou vždy vyšší u formulací obsahujících P90 než u formulací s ML100.

Graf č. 1 popisuje energii předlisování. S rostoucím zastoupením retardující látky vykazují formulace s P90 nižší energii předlisování. U formulací s ML100 tato energie stoupá s rostoucí koncentrací retardantu.

Graf č. 2 znázorňuje energii plastické deformace. U formulací s P90 energie plastické deformace se zvyšujícím se podílem retardující látky klesá, neboť klesá obsah výborně lisovatelné a plasticky deformovatelné MCC. U formulací s ML100 tomu je naopak a jejich energie stoupá, což je dáno přidavkem hypromelosy, která je v retardující složce a je plasticky deformovatelná. [33]

V grafu č. 3 můžeme porovnat energii elastické deformace. Mezi hodnotami pro formulace s P90 nejsou statisticky významné rozdíly. V případě formulací s ML100 tato energie lehce stoupá se zvyšující se koncentrací retardantu.

Energie lisování je popsána na grafu č. 4. Můžeme z něj vyčíst, že energie u formulací s P90 klesá a u formulací s ML100 roste s rostoucím zastoupením retardující látky. Tato energie je dána součtem energie plastické a elastické deformace a její průběh je dán především hodnotami energie plastické deformace. [53]

V grafu č. 5 jsou uvedeny hodnoty celkové energie lisovacího procesu. Tato energie je u formulací s P90 nižší se zvyšující se koncentrací retardantu. V případě formulací s ML100 celková energie stoupá s vyšším podílem retardantu.

Poslední grafické znázornění lisovacího procesu nám ukazuje graf č. 6, kde jsou porovnány hodnoty plasticity. Hodnota plasticity u formulací obsahujících P90 s rostoucím podílem retardující látky mírně klesá, neboť se snižuje množství mikrokrystalické celulosy v tabletovině. Naopak u formulací obsahujících ML100 plasticita mírně roste díky přidavku hypromelosy, která z části nahrazuje fragmentující laktosu. Hodnota plasticity souvisí s pevností tablet. Čím vyšší je hodnota plasticity, tím je menší podíl energie elastické deformace, což ovlivňuje i pevnost tablet. [33, 53]

Daniela Fousová [72] a Tereza Grufíková [73] také hodnotily lisovací vlastnosti formulací s obsahem P90 a ML100 a retardující složky. V obou pracích vykazují při stejných lisovacích silách vyšší hodnoty všech energií formulace s P90 oproti formulacím s ML100. V diplomové práci Fousové [72] se např. s vyšším zastoupením plasticky deformovatelné retardující látky (Kollidon® SR) celková energie lisování i plasticita u formulací obsahujících ML100 zvyšuje. Naopak u formulacích založených na P90 se celková energie lisování snižuje při vyšší koncentraci retardující látky a mezi hodnotami plasticity u různých koncentrací retardující složky není statisticky významný rozdíl. Závislosti energetických parametrů této diplomové práce odpovídají výsledkům citovaných diplomových prací. [72, 73]

### **7.3. Pevnost a oděr tablet**

V tabulkách č. 16 až 23 jsou uvedeny hodnoty pevnosti tablet pro každou formulaci zvlášť. Grafické znázornění průměrné pevnosti v tahu tablet všech formulací ukazuje graf č. 7.

Pevnost v tahu u tablet s P90 s rostoucí koncentrací retardující složky klesá. Naopak u tablet s ML100 je pevnost vyšší s vyšším zastoupením retardující složky. Výsledky pevnosti tablet souvisí s energií plastické deformace, která je u tabletovin bez retardující složky vyšší v případě P90 díky obsažené silicifikované mikrokrystalické celuloze, přičemž tato energie klesá s přidavkem retardantu, jež část silicifikované mikrokrystalické celulosy nahrazuje. V případě ML 100 je případná náhrada obsažené laktosy retardující složkou s hypromelósou pozitivní pro energii plastické deformace a plasticitu a tím i rostoucí pevnost tablet. [33]

V diplomové práci Terezy Grufíkové <sup>[73]</sup> byla také hodnocena pevnost v tahu tablet obsahujících P90 a ML100 se stejným výsledkem.

Hodnoty oděru tablet uvádí tabulka č. 24 a graf č. 8. Tablety s P90 vykazují nižší oděr než tablety s ML100. U tablet obou formulací oděr klesá s rostoucím zastoupením retardující složky, u P90 se jedná o mírný pokles, u ML100 jde o výrazný pokles oděru.

Lékopisný limit oděru je 1 %. <sup>[59]</sup> Všechny formulace požadavku vyhovují. U tablet obsahujících P90 nedošlo k úbytku většímu než 0,1 %, Tablety obsahující ML100 neměly úbytek hmotnosti vyšší než 0,7 %. Během zkoušky nedošlo k rozlomení ani uštípnutí části žádné tablety. Výsledky oděru pro formulace s ML100 korelují s výsledky pevnosti tablet, kdy s vyšší pevností tablet se snižuje jejich oděr. <sup>[74]</sup> U formulací s P90 tato závislost nebyla potvrzena, tablety s nižší pevností vykazují mírně nižší oděr.

#### **7.4. Rozpad tablet a zkouška disoluce**

Doby rozpadu tablet jsou zaznamenány v tabulce č. 25. Touto zkouškou byly hodnoceny pouze formulace bez retardující složky, a to F1P a F1ML při lisovací síle 7 kN.

Tablety z obou formulací vykazují dobu rozpadu do 30 sekund, lehce vyšší hodnoty vykazují tablety s P90. Toto je dáno obsahem rozpustné laktosy v ML 100.

Tabulky č. 26 a 27 uvádí hodnoty množství léčivé látky uvolněné z tablety během zkoušky disoluce. Grafické znázornění nelineární regrese disolučních křivek disoluce uvádí grafy č. 9 a 10. Ve zkoušce disoluce byly hodnoceny pouze tablety s retardující složkou. Pro zkoušku byly připraveny také slepé vzorky tablet bez účinné látky. Tablety byly lisovány takovou lisovací silou, aby jejich pevnost v tahu byla v rozmezí 1-1,1 MPa a tedy prakticky stejná a neovlivnila výsledky disoluce. Použité lisovací síly jsou zaznamenány v tabulce č. 10. Kritérium pro ukončení disoluce bylo dosažení uvolněné koncentrace léčiva 80 %.

Dle předpokladu je z hodnot zřejmé, že čím vyšší je zastoupení retardující složky v tabletě, tím pomaleji je z ní léčivá látka uvolňována. Tablety s P90 mají při koncentraci retardující složky 10 % rychlejší disoluci léčivé látky oproti tabletám s ML100 se stejnou koncentrací retardantu. S rostoucím zastoupením retardující složky je disoluce léčivé

látky rychlejší u tablet s ML100, což bylo očekáváno vzhledem k obsažené rozpustné laktose.

Kritérium přijatelnosti disoluce u tablet s prodlouženým uvolňováním se obvykle skládá z 3 bodů specifikace. První bod specifikace odpovídá 20-30 % uvolněného množství léčivé látky a týká se zabránění nechtěnému rychlému uvolnění léčivé látky. Druhý bod specifikace je nastaven na 50 % a tento bod definuje disoluční model. Třetí bod specifikace zaručuje téměř úplné uvolnění léčivé látky a je stanoven jako uvolnění více než 80 % léčivé látky. [75]

V tabulce č. 28 jsou zdůrazněny 3 body specifikace, tedy časy nebo rozmezí časů, ve kterých bylo uvolněno z tablety 25 %, 50 % a 80 % léčivé látky. U všech formulací se nám podařilo dosáhnout prvního a druhého bodu specifikace, ale u některých tablet s vyšším obsahem retardující látky se třetího bodu specifikace nepodařilo dosáhnout. Jednalo se o formulace F3P, F4P a F4ML. U těchto tablet docházelo k ucpávání filtru během náběru vzorku, následkem toho odebrání pouze malého množství vzorku, který nestačil pro jeho správnou analýzu.

V grafu č. 11 jsou uvedeny hodnoty množství uvolněné léčivé látky v čase 3 hodiny. Čas 3 hodiny byl vybrán proto, že k tomuto času došly všechny formulace a dala se tedy porovnat disoluce léčivé látky ze všech tablet. Nejvíce léčivé látky bylo uvolněno u formulace F2P, u které došlo za 3 hodiny k téměř úplnému uvolnění léčivé látky (> 80 %) a disoluce zde byla nejrychlejší. V porovnání s formulací s ML100 se stejnou koncentrací retardantu (10 %) je u formulací obsahujících P90 disoluce rychlejší, což nebylo očekáváno z důvodu složení směsného suchého pojiva, neboť ML 100 obsahuje 75 % rozpustného monohydrátu  $\alpha$ -laktosy. Tento jev může souviset s časovou následností provedení disoluční zkoušky, kdy podobně jako ve výsledcích Fousové [72] záleží na časovém odstupu vylisování tablety a samotného provedení disoluce. Fousová ve své práci zjistila, že tablety se s časem mění a při provedení disoluce druhý den po vylisování byla rychlost uvolňování léčiva podstatně rychlejší než při delším časovém intervalu, např. 14 dní. Stejný jev vykazovaly tablety s P90 i s ML100, u tablet s P90 se však projevoval výrazněji. Toto může souviset s interakcemi v tabletě během stárnutí, které mohou následně ovlivnit kompaktnost gelu. Uvedený jev by ale vyžadoval hlubší zkoumání. V případě dalších formulací se zastoupením retardující složky 20 % a 30 %

vykazovaly dle očekávání rychlejší disoluci tablety s ML100 oproti odpovídajícím tabletám s P90.

Ke kvantitativnímu popisu disolučního profilu léčiva byl použit statistický model podle Weibulla. [63] Výsledky jednotlivých parametrů uvádí tabulky č. 29 a 30 a grafické znázornění nelineární regrese uvádí grafy č. 9 a 10. Hodnoty parametru  $k_w$  ukazují, že z formulace F2ML se uvolňuje léčivo řádově rychleji než z formulace F4ML. Stejně tak je téměř řádový rozdíl v rychlosti uvolňování léčiva z formulace F2P oproti formulaci F4P. Vysoké hodnoty koeficientu determinace ( $R^2$ ) svědčí o vysoké těsnosti proložení disolučních dat. Parametr  $\beta$  se příliš neblíží jedné, disoluční křivka se proto nepodobá kinetice 1. řádu, to může být způsobeno např. rychlým uvolněním léčivé látky na začátku disoluce. [65]

Rychlejší rozpad tablet a rychlejší disoluce léčivé látky z tablet obsahujících ML100 lze vysvětlit faktem, že ML100 je více rozpustný ve vodě než P90. ML100 je složený ze 75 % z monohydrátu  $\alpha$ -laktosy a z 25 % z mikrokrystalické celulosy. Přídavek laktosy zvyšuje hydrofilní charakter tablet a rychlý průnik rozpouštěcí tekutiny do matrice umožňuje rychlejší rozpad tablet a rychlejší uvolňování kyseliny salicylové ve srovnání s matricovými tabletami obsahujícími P90, tedy nerozpustnou silicifikovanou mikrokrystalickou celulosu. [76]

## 8. Závěr

Závěry diplomové práce jsou shrnuty v následujících bodech.

1. Lepší tokové vlastnosti vykazují formulace s ML100 v porovnání s formulacemi obsahujícími P90. S rostoucím podílem retardující složky se charakter toku zhoršuje.
2. Tabletoviny s P90 vykazují vyšší hodnoty celkové energie lisování, a především energie předlisování a plastické deformace, dále plasticity. Přídavek retardující složky vede k poklesu těchto energií, přičemž v případě tabletovin s ML100 vede k nárůstu.
3. Pevnost tablet v tahu je vyšší v případě tablet s P90, kde klesá s přídavkem retardující složky, u tabletovin s ML 100 naopak s rostoucí koncentrací retardující složky pevnost roste. U tablet s P90 je nižší oděr a s rostoucí koncentrací retardující složky mírně klesá. Tablety s ML 100 vykazují vyšší oděr, který výrazně klesá s přídavkem retardující složky. Všechny tablety splnily lékopisný limit oděru do 1 %.
4. Tablety s ML100 bez retardující složky vykazují kratší dobu rozpadu než s P90.
5. Rychlost disoluce léčivé látky z matricových tablet se prodlužuje s rostoucí koncentrací retardující složky. U tablet s P90 je disoluce rychlejší v případě 10% podílu retardující látky. Při vyšších koncentracích retardující složky v tabletě je rychlost disoluce léčivé látky vyšší u tablet s ML100.

## 9. Literatura

- [1] RABIŠKOVÁ, M., FRIČOVÁ, V. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva. *Prakt. Lékáren.* 2008, 4(4), s. 186–190.
- [2] FRANC, A., VETCHÝ, D., VODÁČKOVÁ, P., KUBAL'ÁK, R., JENDRYKOVÁ, L., GONĚC, R. Co-processed excipients for direct compression of tablets. *Čes. Slov. Farm.* 2018, 2018(5–6), s. 175–181. ISSN 18054439.
- [3] GUPTA, P., NACHAEGARI, S. K., BANSAL, A. K. Improved Excipient Functionality by Coprocessing. In: KATDARE, A., CHAUBAL, M., eds. *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems.* CRC Press, 2006, s. 109–126. ISBN 9780429191046.
- [4] WALKER, R. B. Modified-release delivery systems for oral use. *Drugs Pharm. Sci.* 2008, 183, s. 131. ISSN 0360-2583.
- [5] KOMERSOVÁ, A., LOCHAŘ, V., MYSLÍKOVÁ, K., MUŽÍKOVÁ, J., BARTOŠ, M. The effect of co-processed dry binder with microcrystalline cellulose on release of verapamil hydrochloride from hydrophilic matrix tablets. *Acta Pol. Pharm. - Drug Research.* 2018, 75(5), s. 1223–1231. ISSN 00016837.
- [6] WANG, S., LIU, R., FU, Y., KAO, W. J. Release Mechanisms and Applications of Drug Delivery Systems for Extended-Release. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2020, s. 1289–1304. ISSN 17447593.
- [7] LEE, G. Modified-Release Drug Delivery Technology. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004, 57(2), s. 421. ISSN 09396411.
- [8] SIEGEL, R. A., RATHBONE, M. J. Overview of Controlled Release Mechanisms. In: SIEPMANN, J., SIEGEL, R. A., RATHBONE, M.J., eds. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery.* B.m.: Springer, 2012, s. 19–43. ISBN 9781461408802.
- [9] SANSOM, L. N. Oral extended-release products. *Aust. Prescr.* 1999, 22(4), s. 88–90. ISSN 1839-3942.
- [10] KHALANE, L., ALKUNTE, A., BIRAJDAR, A. Sustained Release Drug Delivery System: A Concise Review. *Terminology.* 2016, 4, s. 5.
- [11] BANKER, G. S., SIEPMANN, J., RHODES, C. *Modern pharmaceuticals.* 4th ed. B.m.: CRC Press, 2002. ISBN 0824744691.



- [12] PĚČEK, D., ŠTÝBNAROVÁ, M., MAŠKOVÁ, E., DOLEŽEL, P., KEJDUŠOVÁ, M., VETCHÝ, D., DVOŘÁČKOVÁ, K. Využití analýzy textury při vývoji a hodnocení matricových tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva. *Chem. Listy*. 2014, 108(5), s. 483–487.
- [13] YIHONG, Q., YISHENG, C., ZHANG, G. G. Z., LAWRENCE, Y., MANTRI, R. W. Oral Modified Release Technologies and Drug Delivery Systems. In: *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. B.m.: Elsevier Science Publishing Co Inc, 2016, s. 471–485. ISBN 9780128024478.
- [14] ERŐS, I. Polymers and Biopolymers in Pharmaceutical Technology. In: KALIA, S., AVÉROUS, L., eds. *Biopolymers: Biomedical and Enviromental Applications*. New Jersey: Scrivener Publishing, 2011, s. 525–554. ISBN 978-0-470-63923-8.
- [15] NAISEROVÁ, M., KUBOVÁ, K., VYSLOUŽIL, J., BERNATONIENE, J., BROKALAKIS, I., VETCHÝ, D. (Meth)acrylate copolymers of Eudragit® type in oral tablet technology. *Čes. Slov. farm.* 2019, 68(5), s. 183–197.
- [16] RABIŠKOVÁ, M. Lékové formy: Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia*. 2007, s. 188–192.
- [17] COLOMBO, P., SANTI, P., SIEPMANN, J., COLOMBO, G., SONVICO, F., ROSSI, A., STRUSI, O. L. Swellable and Rigid Matrices: Controlled Release Matrices with Cellulose Ethers. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W., eds. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. 3rd ed. B.m.: CRC Press, 2008, s. 433–468. ISBN 9780429191152.
- [18] LI, C. L., MARTINI, L. G., FORD, J. L., ROBERTS, M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J. Pharm. Pharmacol.* 2010, 57(5), s. 533–546. ISSN 0022-3573.
- [19] DASH, T. R., VERMA, P. Matrix tablets: an approach towards oral extended release drug delivery. *Int. J. Pharma. Res. Rev.* 2013, 2(2), s. 12–24.
- [20] 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 12137103.
- [21] ABRAHAMSSON, B., ALPSTEN, M., BAKE, B., LARSSON, A., SJÖGREN, J. In vitro and in vivo erosion of two different hydrophilic gel matrix tablets. *Eur. J.*

- Pharm. Biopharm.* 1998, 46(1), s. 69–75. ISSN 09396411.
- [22] RODRIGUEZ, C. F., BRUNEAU, N., BARRA, J., ALFONSO, D., DOELKER, E. Hydrophilic Cellulose Derivatives as Drug Delivery Carriers: Influence of Substitution Type on the Properties of Compressed Matrix Tablets. In: WISE, D. L., ed. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Taylor & Francis, 2000, s. 1–30. ISBN 0824703693.
- [23] TIMMINS, P., DESAI, D., CHEN, W., WRAY, P., BROWN, J., HANLEY, S. Advances in mechanistic understanding of release rate control mechanisms of extended-release hydrophilic matrix tablets. *Ther. Deliv.* 2016, 7(8), s. 553–572. ISSN 20416008.
- [24] CONTI, S., MAGGI, L., SEGALE, L., OCHOA MACHISTE, E., CONTE, U., GRENIER, P., VERGNAULT, G. Matrices containing NaCMC and HPMC. 2. Swelling and release mechanism study. *Int. J. Pharm.* 2007, 333(1–2), s. 143–151. ISSN 03785173.
- [25] DVOŘÁČKOVÁ, K. Principy Uvolňování Léčiv Z Perorálních Matricových Tablet Obsahujících Hypromelosu. *Chem. Listy.* 2009, 103, s. 66–72.
- [26] FEDDERSEN, R. L., THORP, S. N. Sodium Carboxymethylcellulose. *Industrial Gums: Polysaccharides and Their Derivatives: Third Edition*. 1993, s. 537–578. ISBN: 9780080926544.
- [27] ALI, N. H., AMIN, M. C. I. M., NG, S. F. Sodium carboxymethyl cellulose hydrogels containing reduced graphene oxide (rGO) as a functional antibiofilm wound dressing. *J. Biomater. Ther. Deliv.* 2019, 30(8), s. 629–645. ISSN 1568-5624.
- [28] KADRI, B. Carboxymethylcellulose Sodium. In: SHESKEY, J. P., HANCOCK, B. C., MOSS, G. P., GOLDFARB, D. J., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 9th ed. London: Pharmaceutical Press, 2020, s. 215–219. ISBN 9780857113757.
- [29] YANG, X. H., ZHU, W. L. Viscosity properties of sodium carboxymethylcellulose solutions. *Cellulose.* 2007, 14(5), s. 409–417. ISSN 09690239.
- [30] DABBAGH, M. A., FORD, J. L., RUBINSTEIN, M. H., HOGAN, J. E., RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing sodium carboxymethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose.

- Pharm. Dev. Technol.* 1999, 4(3), s. 313–324. ISSN 10837450. ISSN 10837450.
- [31] KORANNE, S., PENZ, F. K., ZELEZNIK, J. A. Hypromellose. In: SHESKEY, J. P., HANCOCK, B. C., MOSS, G. P., GOLDFARB, D. J., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 9th ed. London: Pharmaceutical Press, 2020, s. 524–529. ISBN 9780857113757.
- [32] MAŠKOVÁ, E., KUBOVÁ, K., RAIMI-ABRAHAM, B. T., VLLASALIU, D., VOHLÍDALOVÁ, E., TURÁNEK, J., MAŠEK, J. Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. *J. Control. Release*. 2020, 324(5), s. 695–727. ISSN 18734995.
- [33] 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), 1877–1886. ISSN 15205762.
- [34] BIOGRUND GMBH. *Product Information: CompactCel® SR* [online]. 2021. [cit. 2022-03-02]. Dostupné z: <https://www.biogrund.com/wp-content/uploads/2021/06/27-BIOGRUND-.CompactCel-SR.pdf>
- [35] ÇELIK, M. *Pharmaceutical powder compaction technology*. B.m.: CRC Press, 2016. ISBN 1420089188.
- [36] KATHPALIA, H., JOGI, K. Co-processed Excipients - A Review. *World J. Pharm. Res.* 2014, 3(3), s. 3863–3885. ISSN 2277 – 7105.
- [37] CHAUDHARI, P. D., PHATAK, A. A., DESAI, U. A review : Coprocessed Excipients-An Alternative to Novel Chemical Entities. *Int. J. Pharm. Chem. Sci.* 2012. 1(4), s. 1480-1498. ISSN 2277-5005.
- [38] GARG, N., DUREJA, H., KAUSHIK, D. Co-processed Excipients: A Patent Review. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2013, 7(1), s. 73–83.
- [39] ROJAS, J., BUCKNER, I., KUMAR, V. Co-processed excipients with enhanced direct compression functionality for improved tableting performance. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2012, 38(10), s. 1159–1170. ISSN 03639045.
- [40] FRAKE, P., GREENHALGH, D., GRIERSON, S. M., HEMPENSTALL, J. M., RUDD, D. R. Process control and end-point determination of a fluid bed granulation by application of near infra-red spectroscopy. *In. J. Pharm.* 1997, 151(1), s. 75–80. ISSN 03785173.
- [41] MEGGLE GROUP WASSERBURG. *Co-processed lactose MicroceLac® 100*

- [online]. 2020 [cit. 2022-02-16]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/documents/upload/90/microcelac-en-2022-office.pdf>
- [42] PENZ, F. K., ZELEZNIK., J. A. Lactose Monohydrate and Microcrystalline Cellulose, Coprocessed. In: SHESKEY, J. P., HANCOCK, B. C., MOSS, G. P., GOLDFARB, D. J., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 9th ed. London: Pharmaceutical Press, 2020, s. 582–583. ISBN 9780857113757.
- [43] LILLOTTE, T. D., JOESTER, M., FRINDT, B., BERGHAUS, A., LAMMENS, R. F., WAGNER, K. G. UV–VIS spectra as potential process analytical technology (PAT) for measuring the density of compressed materials: Evaluation of the CIELAB color space. *Int. J. Pharm.* 2021, 603(4), 120668. ISSN 18733476.
- [44] MUŽÍKOVÁ, J., NOVÁKOVÁ, P. A Study of the Properties of Compacts from Silicified Microcrystalline Celluloses. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2007, 33(7), s. 775–781. ISSN 0363-9045.
- [45] MORETON, R. C. Cellulose, Silicified Microcrystalline. In: SHESKEY, J. P., HANCOCK, B. C., MOSS, G. P., GOLDFARB, D. J., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 9th ed. London: Pharmaceutical Press, 2020, s. 247–249. ISBN 9780857113757.
- [46] ALJABERI, A., CHATTERJI, A., SHAH, N. H., SANDHU, H. K. Functional performance of silicified microcrystalline cellulose versus microcrystalline cellulose: a case study. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2009, 35(9), s. 1066–1071. ISSN 0363-9045.
- [47] ROJAS, J., KUMAR, J. Comparative evaluation of silicified microcrystalline cellulose II as a direct compression vehicle. *Int. J. Pharm.* 2011, 416(1), s. 120–128. ISSN 03785173.
- [48] TOBYN, M. J., MCCARTHY, G. P., STANIFORTH, J. N., EDGE, S. Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.* 1998, 169(2), s. 183–194. ISSN 03785173.
- [49] SOTAX, AG. *DT50 – Bathless disintegration apparatus for fast and user-friendly testing* [online]. [cit. 2021-11-05]. Dostupné z: [https://www.sotax.com/physicaltesting/disintegration\\_tester/automatic\\_tablet\\_disintegration\\_apparatus](https://www.sotax.com/physicaltesting/disintegration_tester/automatic_tablet_disintegration_apparatus)

- [50] ANALYTIK JENA, AG. *Specord*® *Pc 200 / 205 / 210 / 250* [online]. 2005 [cit. 2022-02-05]. Dostupné z: [http://www.frankshospitalworkshop.com/equipment/documents/photometer/service\\_manuals/Analytikjena\\_Specord\\_200-250\\_-\\_Manual.pdf](http://www.frankshospitalworkshop.com/equipment/documents/photometer/service_manuals/Analytikjena_Specord_200-250_-_Manual.pdf)
- [51] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.36 Tok prášku. *Praha: Grada Publishing a. s.*, 2021, s. 433–436. ISBN 978-80271-3253-9.
- [52] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.34 Sypná hustota a setřesná hustota prášků. *Praha: Grada Publishing a. s.*, 2021, s. 431–433. ISBN 978-80-271-3253-9.
- [53] RAGNARSSON, G. Force-displacement and network measurements. *Drugs Pharm. Sci.* 1996, 71, s. 77–98. ISSN 0360-2583.
- [54] SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M. Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy.* 2014, 108(6), s. 624–629. ISSN 12137103.
- [55] MUŽÍKOVÁ, J., PAVLASOVÁ, V. Energy evaluation of the compaction process of directly compressible isomalt. *Čes. Slov. Farm.* 2011, 60(1), s. 11–16. ISSN 12107816.
- [56] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.8 Pevnost tablet. *Praha: Grada Publishing a. s.*, 2021, s. 283. ISBN 978-80271-3253-9.
- [57] ETZLER, F. M., BRAMANTE, T., DEANNE, R., SIENKIEWICZ, S., CHEN, F. J. Tablet tensile strength: An adhesion science perspective. *J. Adhes. Sci. Technol.* 2011, 25(4–5), s. 501–519. ISSN 01694243.
- [58] 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.
- [59] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.7 Oděr neobalených tablet. *Praha: Grada Publishing a. s.*, 2021, s. 382–383. ISBN 978-80-271-3253-9.
- [60] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.1 Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek. *Praha: Grada Publishing a. s.*, 2021, s. 370–372. ISBN 978-80271-3253-9.
- [61] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Doplněk 2021. Kapitola 2.9.3 Zkouška disoluce pevných lékových forem. *Praha: Grada Publishing a. s.*, 2021, s. 373–379. ISBN 978-80271-3253-9.

- [62] RAMTEKE, K. H., DIGHE, P. A., KHARAT, A. R., PATIL, S. V. Mathematical models of drug dissolution: a review. *Sch. Acad. J. Pharm.* 2014, 3(5), s. 388–396.
- [63] COSTA, P., SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001, 13(2), s. 123–133. ISSN 0928-0987.
- [64] WEIBULL, W. A Statistical Distribution Function of Wide Applicability. *J. Appl. Mech.* 1951, s. 293–297.
- [65] MUSELÍK, J., KOMERSOVÁ, A., LOCHAŘ V., KUBOVÁ, K. Regresní analýza disolučního profilu léčiva a odhad mechanismu uvolňování léčiva. *Chem. listy.* 2019, 113(5), s. 328–336. ISSN 1213-7103.
- [66] BELOUSOV, V. A. K voprosu o vybore optimalnykh davlenij pressovanija pri tabletirovanii lekarstvennykh poroškov. *Chim. Farm. ž.* 1976, 10(3), s. 105–111.
- [67] E SILVA, J. P. S., SPLENDOR, D., GONÇALVES, I. M. B., COSTA, P., SOUSA LOBO, J. M. Note on the Measurement of Bulk Density and Tapped Density of Powders According to the European
- [68] HAUSNER, H. H. Friction conditions in a mass of metal powder. *Intern. J. Powder Met.* 1967, 3(4), s. 7–13.
- [69] YU, W., MUTEKI, K., ZHANG, L., KIM, G. Prediction of Bulk Powder Flow Performance Using Comprehensive Particle Size and Particle Shape Distributions. *J. Pharm. Sci.* 2011, 100(1), s. 284–293. ISSN 0022-3549.
- [70] GOH, H. P., HENG, P. W. S., LIEW, C. V. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape. *Int. J. Pharm.* 2018, 547(1), s. 133–141. ISSN 0378-5173.
- [71] ABDULLAH, E. C., GELDART, D. The use of bulk density measurements as flowability indicators. *Powder Technol.* 1999, 102(2), s. 151–165. ISSN 0032-5910.
- [72] FOUSOVÁ, D. Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet s retardační složkou obsahující polyvinyl-acetát a povidon. *Diplomová práce*, 2017. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulata v Hradci Králové.
- [73] GRUFÍKOVÁ, T. Studium lisovatelnosti tabletovin pro matricové tablety s dvěma typy směsných suchých pojiv. *Diplomová práce*, 2016. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.
- [74] MUELLER, R., KLEINEBUDDE, P. Abrasion of tablets during scale-up: The

- influence of different crushing forces in laboratory and production perforated pan coaters. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007, 67(2), s. 458–463. ISSN 09396411.
- [75] ČESKÝ LÉKOPIS 2017 - Dopněk 2021. Kapitola 5.17.1 Doporučení pro zkoušku disoluce. *Praha: Grada Publishing a. s.*, 2021, s. 868–870. ISBN 978-80-271-3253-9.
- [76] KOMERSOVÁ, A., LOCHAŘ, V., MYSLÍKOVÁ, K., MUŽÍKOVÁ, J., BARTOŠ, M. Formulation and dissolution kinetics study of hydrophilic matrix tablets with tramadol hydrochloride and different co-processed dry binders. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016, 95, s. 36–45. ISSN 18790720.