

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Stanovení sypnosti směsí pro přípravu tablet s theofylinem

Determination of flow properties of mixtures for preparation of
tablets containing theophylline

Vedoucí diplomové práce: Doc. PharmDr. Šklubalová Zdeňka, Ph.D.

Hradec Králové, 2015

Brunettová Monika

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem. Veškerá data a jejich zdroje, ze kterých jsem při zpracování čerpala, jsem řádně citovala a uvedla v seznamu použité literatury. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, 15.5.2015

Brunettová Monika

Ráda bych poděkovala paní doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. a panu doc. RNDr. Milanu Řehulovi, CSc. za vedení diplomové práce a za jejich cenné rady. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Petře Svačinové za vstřícnost, ochotu a odbornou konzultaci během vypracování této práce.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Úvod.....	9
5	Teoretická část	10
5.1	Charakterizace látek	10
5.1.1	Hydrogenfosforečnan vápenatý	10
5.1.2	Mikrokrystalická celulóza.....	12
5.1.3	Laktosa.....	15
5.1.4	Stearan hořečnatý.....	17
5.1.5	Theofylin.....	19
5.2	Dosavadní poznatky o použitých směsích	21
5.3	Sypnost.....	25
5.3.1	Hodnocení sypnosti.....	25
5.3.2	Možnosti ovlivnění sypnosti.....	28
5.4	Vlhkost	31
6	Experimentální část.....	33
6.1	Použité suroviny.....	33
6.2	Použité přístroje	34
6.3	Použité metody.....	35
6.3.1	Příprava směsí.....	35
6.3.2	Měření zdánlivé hustoty.....	37
6.3.3	Hodnocení sypnosti.....	38
6.3.4	Stanovení vlhkosti.....	39

6.4	Statistické hodnocení	39
7	Tabulky a grafy	40
7.1	Vysvětlivky použitých zkratk v tabulkách a grafech	40
7.2	Tabulky	41
7.3	Grafy	46
8	Diskuze	53
8.1	Hodnocení sypnosti	53
8.1.1	Setřesný objem	53
8.1.2	Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr	55
8.1.3	Sypná hustota	56
8.1.4	Sypný úhel	57
8.1.5	Rychlost vytékání otvorem	59
8.2	Vlhkost	60
9	Závěry	62
10	Použitá literatura	64

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Katedra farmaceutické technologie
Školitel:	Doc. PharmDr. Šklubalová Zdeňka, Ph.D.
Posluchač:	Brunettová Monika
Název diplomové práce:	Stanovení sypnosti směsí pro přípravu tablet s theofylinem

Cílem této diplomové práce bylo charakterizovat sypnost a vlhkost směsí určených pro přípravu tablet s theofylinem. Parametry byly sledovány především v závislosti na celkovém obsahu plniv, kterými byli hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrytalická celulosa a laktosa. Hodnoceno bylo 25 připravených směsí s různými poměry těchto plniv. Sypnost byla hodnocena třemi metodami uvedenými v Českém lékopise 2009 – indexem stlačitelnosti a Hausnerovým poměrem, vytékáním otvorem a sypným úhlem. Vlhkost byla hodnocena jako úbytek hmotnosti při sušení. Dle sypnosti se ukázaly vhodnější směsi obsahující hydrogenfosforečnan vápenatý a laktosu, jejichž charakter toku je průměrný. Zatímco podle obsahu vlhkosti jsou výhodnější směsi s mikrokrytalickou celulosou.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Pharmaceutical Technology

Consultant: Doc. PharmDr. Šklubalová Zdeňka, Ph.D.

Student: Brunettová Monika

Title of Thesis: Determination of flow properties of mixtures for preparation of tablets containing theophylline

The aim of this diploma thesis was to characterize the flow properties and moisture content of mixtures for preparation of tablets containing theophylline. Parameters were monitored depending mainly on the content of the fillers, that were dicalcium phosphate, microcrystalline cellulose and lactose. Twenty-five prepared mixtures with different ratios of these fillers were evaluated. Flowability was evaluated by three methods stated in Czech Pharmacopoeia 2009 - compressibility index and Hausner ratio, flow through an orifice and angle of repose. Moisture content was evaluated as a weight loss during drying. Mixtures containing dicalcium phosphate and lactose proved more appropriate in terms of flowability, their flow properties are passable. However, according to the moisture content, mixture with microcrystalline cellulose are more preferable.

3 Zadání

Cílem této diplomové práce je v teoretické části nejdříve charakterizovat použité suroviny a shrnout dosavadní poznatky o směsích obsahujících mikrokryalickou celulosu a hydrogenufosforečnan vápenatý. Dále pak shrnout a popsat metody hodnocení sypnosti materiálu a vlhkosti a možnosti jejich ovlivnění.

V experimentální části je úkolem charakterizovat sypnost a vlhkost směsí určených pro přípravu tablet s theofylinem za využití metod uvedených v Českém lékopise 2009. Podle naměřených výsledků se tyto směsi porovnají.

Experimentální část zahrnuje tyto úkoly:

- Příprava tabletovin
- Hodnocení sypnosti směsí metodami uvedenými v Českém lékopise
- Hodnocení sypné hustoty směsí
- Hodnocení vlhkosti směsí
- Zpracování výsledků do tabulek a grafů a porovnání směsí

4 Úvod

Mezi nejrozšířenější a nejvíce využívané lékové formy patří tablety. Jsou to pevné jednodávkové přípravky určené především k perorální aplikaci. Jejich výroba probíhá nejčastěji lisováním. Proces lisování ovlivňuje některé vlastnosti vzniklých výlisků. Mezi významné a lékopisem hodnocené vlastnosti patří pevnost, oděr, rozpadavost či disoluce tablet, dále také hmotnostní a obsahová stejnoměrnost. Poslední uvedené zkoušky jsou výrazně ovlivněny také sypností tabletoviny.

Sypnost je charakteristika popisující tokové vlastnosti materiálů. Dobré tokové vlastnosti jsou potřeba pro kvalitní mísení prachových částic (určující výslednou obsahovou stejnoměrnost), ale i pro samotný proces plnění matrice během lisování (čímž je dána hmotnostní stejnoměrnost).

Tabletovina je většinou směs pomocných látek s jednou či více účinnými látkami. Její výsledná sypnost je určena sypností jednotlivých složek. Mezi základní pomocné látky patří plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovala, kluzné látky, případně barviva, chuťová korigencia apod. Jednotlivé pomocné látky a jejich základní charakteristiky se vzájemně ovlivňují a vytváří tak směsi s jedinečnými vlastnostmi. Proto je vždy potřeba před samotným tabletováním důkladně zhodnotit vhodný poměr použitých materiálů.

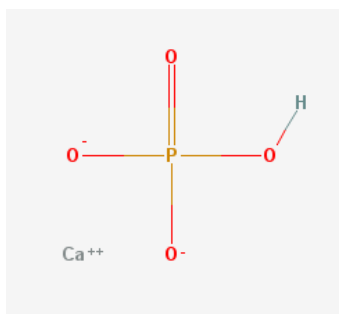
5 Teoretická část

5.1 Charakterizace látek

5.1.1 Hydrogenfosforečnan vápenatý

Obecná charakterizace

Hydrogenfosforečnan vápenatý (dicalcium phosphate – DCP) je anorganická dvojsytná vápenatá sůl kyseliny fosforečné. Častěji se vyskytuje ve formě dihydrátu, působením tepla však může přecházet do bezvodé formy. Skládá se z kladně nabitě částice vápníku a záporně nabitě částice hydrogenfosforečnanu. Chemický vzorec je CaHPO_4 resp. $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Struktura je znázorněna na obrázku 1.



Obrázek 1: Vzorec hydrogenfosforečnanu vápenatého¹

Hydrogenfosforečnan vápenatý je jednou z minerálních složek v kostní tkáni. Lze jej ale také připravit reakcí kyseliny fosforečné s hydroxidem vápenatým, který je získáván z vápence. Průběh reakce je znázorněn v následující rovnici 1.²



Vlastnosti

Hydrogenfosforečnan vápenatý je krystalická látka nebo prášek. Zatímco dihydrát se vyskytuje v trojklonné soustavě, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý krystalizuje v jednoklonné soustavě. Barva prášku je bílá nebo téměř bílá, krystaly jsou spíše bezbarvé. Rozpustný je ve zředěných kyselinách, jako jsou kyselina chlorovodíková a kyselina dusičná; ve vodě, etheru či ethanolu rozpustný není.³

Tato látka je relativně stálý materiál, který není hydrokopický. V přítomnosti vyšší vlhkosti nedochází k hydrataci anhydrátu na dihydrát. Dihydrát naopak může

snadno přecházet do bezvodé formy vlivem vyšších teplot. Nejen proto by se měl DCP skladovat na suchých a chladných místech.²

Vápník obsažený v tomto materiálu způsobuje řadu lékových interakcí. Léčiva, u kterých je absorpce ovlivněna přítomností minerálů, by měla být formulována za použití jiných pomocných látek, než je hydrogenfosforečnan vápenatý. Příkladem mohou být chinolinová a tetracyklinová antibiotika.²

Další lékovou interakcí může být naopak zvýšení absorpce vápníku. Například verapamil může způsobit symptomy podobné předávkování vápníkem, což může zahrnovat únavu, svalovou slabost, nevolnost a zvracení, častější močení, změny srdeční frekvence, zácpu nebo průjem, bolesti hlavy a kóma.⁴

I přesto je hydrogenfosforečnan vápenatý považován za relativně bezpečný a netoxický.

Využití

Ve farmacii našel hydrogenfosforečnan vápenatý uplatnění nejen jako excipient při lisování tablet, ale i jako zdroj vápníku či fosforečnanu v doplňcích stravy.

Pro formulování tablet je vhodnou pomocnou látkou především kvůli dobrým lisovacím a tokovým vlastnostem. Používá se v tabletovině pro přímé lisování, ve které může léčivo tvořit 40 až 50 % celkového obsahu.⁵

Jako zdroj vápníků není DCP využíván jen v k tomu určených doplňcích stravy, ale i přímo v potravinářství při výrobě potravin. Může být obsažen v ranních cereáliích, těstovinách a jiných moučných produktech.⁴

Využívá se i jeho abrazivních vlastností. Je přidáván do zubních past a jiných přípravků na čištění zubů.²

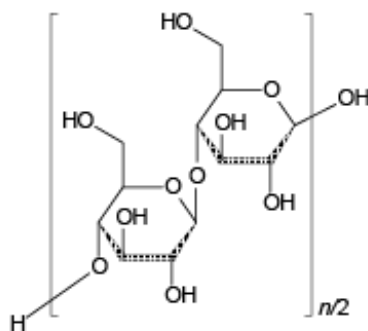
5.1.2 Mikrokrystalická celuloza

Obecná charakterizace

Mikrokrystalická celuloza (microcrystalline cellulose – MCC) je polymerní sacharid. Vyrábí se hydrolýzou vlivem minerálních kyselin z α -celulosity, získané jako buničina z vláknitého rostlinného materiálu. Po propláchnutí vodou, zfiltrování a sprejovém sušení je získáván suchý prášek, který má vyšší stupeň krystalinity než původní celuloza.^{2,3}

Celuloza, základní stavební látka rostlinných buněčných stěn, je nejčastěji se vyskytující přírodní polymer na Zemi. Skládá se z glukosových jednotek propojených β -1 \rightarrow 4-glykosidickými vazbami. Tvoří dlouhé nevětvené řetězce obsahující až 10000 glukózových jednotek. U mikrokrystalické celulosity je počet glukos v řetězci v rozmezí 150 až 300.⁶

Sumární vzorec celulosity, resp. mikrokrystalické celulosity je $(C_6H_{10}O_5)_n$. Struktura mikrokrystalické celulosity je vystihnuta na obrázku 2. Molární hmotnost MCC v závislosti na délce řetězců je přibližně 36000.



Obrázek 2: Vzorec mikrokrystalické celulosity³

V důsledku změn výrobních podmínek jsou k dostání různé typy MCC, které se liší obsahem vlhkosti a velikostí částic. Následující tabulka 1 porovnává jednotlivé vlastnosti čtyř typů MCC nejznámější obchodní značky - Avicel[®].⁵

Vzorek	Velikost částic [μm]	Obsah vlhkosti [%]
PH 101	50	5
PH 102	100	5
PH 103	50	3
PH 105	20	5

Tabulka 1: Vlastnosti některých typů mikrokrystalické celulosy⁵

Vlastnosti

Mikrokrystalická celulosa je jemný nebo zrnitý prášek bílé barvy, bez zápachu i bez chuti. Jedná se o látku nerozpustnou ve vodě, v acetonu, v ethanolu, v toluenu, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného. V přítomnosti vzdušné vlhkosti se chová hygroskopicky. Typický obsah vlhkosti je nižší než 5 % a je různý v závislosti na konkrétním typu MCC (viz Tab. 1.).²

Jedná se o látku stabilní v okolních podmínkách jak po fyzikální, tak po chemické stránce. Kvůli hygroskopickým vlastnostem je však doporučeno skladování MCC v dobře uzavřených nádobách a na chladných a suchých místech. Je kompatibilní s většinou léčiv, inkompatibilita byla pozorována jen v přítomnosti silných oxidantů.²

Z hlediska bezpečnosti není čeho se obávat, obecně se považuje tato látka za netoxickou a nedráždivou. Při perorálním požití není systémově vstřebávána, v nadměrném množství může působit mírně laxativně. Při záměrném zneužití inhalační nebo injekční cestou dochází ke tvorbě granulomů.²

Využití

V mnoha ohledech je mikrokrystalická celulosa ideální pomocná látka ve farmaceutické technologii. Využívá se především jako plnivo či pojivo pro vlhkou i suchou granulaci a přímé lisování tablet. Vznik kvalitních pevných výlisků je dán velkou schopností zhušťování, která je dána vhodnou rovnováhou mezi plasticitou a viskoelasticitou, ale i malou křehkostí. Schopnost zhušťování a výsledná mechanická odolnost tablet závisí na obsahu vlhkosti, obsahu pomocných látek a na lisovatelnosti léčivých látek. Ideální obsah vlhkosti je 5 %, odchylka od této hodnoty vede ke snížení pevnosti tablet. Celkový obsah MCC v tabletovině je 20 až 40 % u látek s vhodnou lisovatelností a až 60 % u špatně lisovatelných materiálů.⁵

Vedle této hlavní funkce plniva při tabletování se MCC využívá jako řada dalších pomocných farmaceutických látek. Příkladem může být přidávání MCC při výrobě pelet metodou sféronizace i rotační aglomerace. Dále je použitelná jako látka disintegrační, usnadňující rozpadavost tablet kapilárním mechanismem. Díky nerozpustnosti ve vodě lze také MCC využít pro přípravu vodných disperzí.⁵

První vyráběnou a prodejnou mikrokrystalickou celulosou byl Avicel[®], na trh uvedený v roce 1962. Různé typy a odlišné vlastnosti jsou zmíněny výše v tabulce 1. Všechny čtyři uvedené typy MCC se využívají k přímému lisování a k vlhké granulaci. Pro některé materiály se specifickými vlastnostmi jsou vhodnější jen určité typy MCC. Typ PH 102 má na rozdíl od typu PH 101 větší částice, a je proto vhodnější pro lisování jemnějších prachů. Naopak k hrubším materiálům nebo krystalickým látkám se přidává typ PH 105, který má částice nejmenší. Materiály špatně snášející vlhkost se hodí k typu PH 103, který má nejnižší obsah vlhkosti.⁵

Velmi významnou roli má mikrokrystalická celulóza i v potravinářství. Uplatňuje se jako náhradní zdroj vlákniny v doplňcích stravy, protispěškové činidlo, emulgátor, napodobenina tuku v nízkotučných produktech nebo plnivo při výrobě potravin, např. sýrů, zákusků, cereálií, pečiva, těstovin apod.⁷

Své uplatnění našla mikrokrystalická celulóza i ve virologii. Dle studie Mikhaila Matrosoviche⁸ byly prokázány vhodnější vlastnosti medií pro kvantifikaci infekčních virů a antivirových látek obsahujících MCC než media obsahující methylcelulosu.

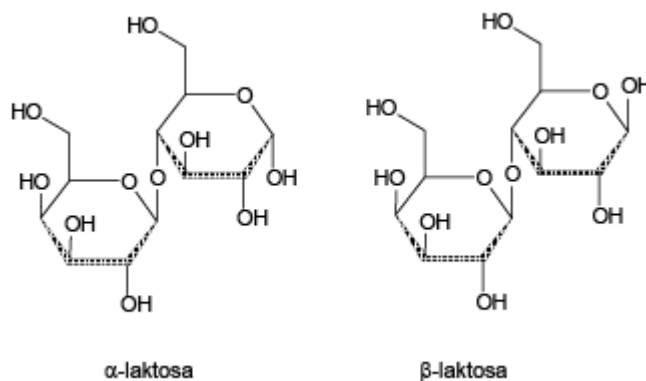
5.1.3 Laktosa

Obecná charakterizace

Laktosa, také známá pod označením mléčný cukr, se vyrábí ze syrovátky kravského mléka a její název pochází z latinského označení mléka - *lac*.⁵

Jedná se disacharid složený z galaktosy a glukosy spojených β -1 \rightarrow 4-glykosidickou vazbou. Její systematický název je β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glukopyranosa, resp. β -D-galaktopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glukopyranosa.³

Glukóza může být v molekule vázaná ve formě α -pyranosy nebo β -pyranosy. Podle tohoto uspořádání rozlišujeme α -laktosu a β -laktosu. Laktosa existuje ve čtyřech různých pevných formách: α -laktosa monohydrát a bezvodá laktosa, která se může dělit na α -laktosu, β -laktosu a amorfni laktosu. Vzorec bezvodé α -formy i β -formy je znázorněn na obrázku 3. Typický obsah β -laktosy v bezvodé laktose je 70-80 %.²



Obrázek 3: Vzorec bezvodé laktosy³

Vlastnosti

Laktosa se vyskytuje jako bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Je to látka snadno, ale pomalu rozpustná ve vodě a prakticky nerozpustná v lihu. Její molekulová hmotnost je 342,3. Ve styku s mnoha léčivými látkami je velmi stálá. Nicméně patří do skupiny redukujících cukrů a v přítomnosti primárních a sekundárních aminů může hnědnout. Kvůli těmto možným interakcím a mnoha dalším by měla být laktosa skladována na suchých, dobře uzavřených a chladných místech.²

Ve farmaceutickém průmyslu je velmi často využívaným plnivem při přípravě tablet díky vhodným fyzikálním vlastnostem. Tablety obsahující mléčný cukr se snadno rozpadají a léčivo se z nich rychle uvolňuje.⁵

Jedná se o netoxickou a nedráždivou látku. Výjimkou jsou jedinci s laktosovou intolerancí, způsobenou nedostatkem střevního enzymu laktázy, u kterých se mohou projevit vedlejší nežádoucí účinky. Intolerance se většinou projeví při požití většího množství laktosy, než které se nachází v pevných lékových formách.²

Využití

Laktosa má široké uplatnění jak ve farmaceutickém průmyslu, tak i v potravinářství. Výhodami jejího použití nejsou jen vhodné fyzikální vlastnosti, ale i nízká cena. Ve farmaceutických odvětvích je hlavní využití laktosy jako plniva a pojiva při výrobě tablet (především přímým lisováním) či dělených prášků v tobolkách. Bezvodá laktosa je díky nízkému obsahu vlhkosti vhodná pro technologické zpracování látek citlivých na vlhkost. Vedle perorálních lékových forem je laktosa používána jako nosič účinné látky v suchých práškových inhalátorech a dále může být také použita v intravenózních injekcích nebo jako pomocná látka při lyofilizaci.^{2, 9}

V potravinářském průmyslu je mléčný cukr široce používán jako sladidlo a nosič vůně. Významné uplatnění má také v kojeneckých přípravcích. Zajímavým využitím je výroba mléčných černých piv. Laktosa, která není fermentovaná pivními kvasinkami, dává nápojům výrazně sladší chuť.^{9, 10}

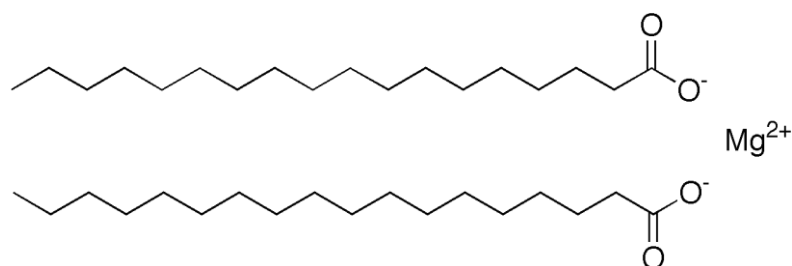
5.1.4 Stearan hořečnatý

Obecná charakterizace

Stearan hořečnatý je organická sloučenina s latinským názvem Magnesii stearas. Jedná se o směs hořečnatých solí různých mastných kyselin, především kyseliny stearové (oktadekanové) $[(C_{17}H_{35}COO)_2Mg]$ a kyseliny palmitové (hexadekanové) $[(C_{15}H_{31}COO)_2Mg]$.²

Dle českého lékopisu je celkový obsah hořčíku ve vysušené látce v rozmezí 4,0 % až 5,0 %. Co se týče obsahu mastných kyselin, nejméně 40,0 % je kyselina stearová a nejméně 90,0 % je součet obsahů kyseliny stearové a kyseliny palmitové.³

Chemická struktura převažující složky je na obrázku 4.



Obrázek 4: Vzorec stearamu hořečnatého¹¹

Vlastnosti

Stearan hořečnatý je velmi jemný světle bílý prášek. Jeho zápach lehce připomíná pach kyseliny stearové a jeho chuť je charakteristická. Na dotyk je prášek mastný a snadno ulpívá na kůži. Jedná se o látku prakticky nerozpustnou ve vodě, ethanolu a etheru. I přestože je velmi stabilní, je vhodné ho uchovávat ve vzduchotěsném kontejneru na suchém a chladném místě.²

Se silnými kyselinami, zásadami a kovovými solemi je stearan hořečnatý nekompatibilní. Proto jej nelze používat při formulaci produktů obsahujících např. kyselinu acetylsalicylovou, některé vitamíny nebo alkaloidové soli.²

Je všeobecně považován za netoxickou látku. Při pozření velkého množství se však mohou projevit laxativní účinky či dráždění sliznic. Při práci s práškovou formou

ve výrobních halách je nutno dbát zvýšené opatrnosti, protože jemně rozptýlené částice tvoří se vzduchem výbušné směsi.¹²

Využití

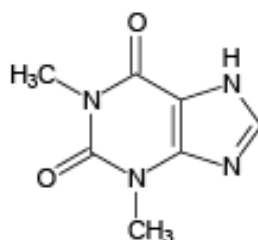
Hlavní využití stearanu hořečnatého je v oblasti farmaceutické technologie jako kluzná látka při výrobě tablet. Význam kluzných látek je zlepšení tokových vlastností a plynulosti násypu tabletoviny do matrice. Přidání kluzných látek do tabletoviny je velmi důležité pro lepší hmotnostní stejnoměrnost tablet. Stearan hořečnatý je vedle mastku či koloidního oxidu křemičitého jednou z nejpoužívanějších kluzných látek. Jeho koncentrace v tabletovině by měla být od 0,25 % do 0,5 %.⁵

Vedle toho může být stearan hořečnatý použit v oblasti farmacie jako látka pro suché potahování tablet. V oblasti potravinářství a kosmetiky se používá jako látka vázající a emulgující složky kojenecké výživy, dětské kosmetiky, tvrdých bombónů, barev a laků na vlasy.¹³

5.1.5 Theofylin

Obecná charakterizace

Theofylin patří mezi purinové alkaloidy. Po chemické stránce se jedná o derivát xantinu. Dvěma ketonickými skupinami v poloze 2 a 6 na purinovém jádře je tvořen xantin, který se od theofylinu liší jen nepřítomností dvou methylových skupin v poloze 1 a 3. Celý systematický název je 1,3-dimethyl-3,7-dihydro-2*H*-purin-2,6(1*H*)-dion. Strukturní vzorec je vyobrazen na obrázku 5.³



Obrázek 5: Strukturní vzorec theofylinu³

V přírodě se theofylin nachází často společně s kofeinem a theobrominem. Rostliny jako čajovník, kávovník, kakaovník, lístky maté či guarana, ve kterých se tyto purinové alkaloidy vyskytují, slouží spíše k přípravě potravin než k extrakci léčivých látek.¹⁴ První, kdo extrahoval theofylin z čajových lístků a zároveň jej pojmenoval, byl německý vědec Albrecht Kossel v roce 1888.¹⁵

Vlastnosti

Theofylin je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Jedná se o látku, která je bez zápachu a chutná hořce. Rozpustný je v roztocích alkalických hydroxidů, v amoniaku a v minerálních kyselinách. Slabě je rozpustný také v bezvodém ethanolu a těžce ve vodě.³

Jedná se o látku relativně stabilní za běžné pokojové teploty, při teplotě 180°C tmavne.¹⁶

Metabolizován je theofylin cytochromem P450, proto užíváním spolu s inhibitory těchto enzymů dochází ke snížení jeho vylučování a zvedne se tak jeho

hladina v krvi a výskyt nežádoucích efektů. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří bolest břicha, nevolnost, průjem, zvracení, bolest hlavy, nespavost, roztěkanost, třes, palpitace a zvýšený nebo nepravidelný srdeční tep.¹⁷

Využití

Theofylin se používá při léčbě respiračních onemocnění jako je bronchiální astma nebo chronická obstrukční plicní nemoc. Ovlivňuje hladkou svalovinu orgánů a díky tomu působí bronchodilatačně. Podává se buď perorálně při profylaktické léčbě, nebo parenterálně pro zastavení akutních záchvatů. Mechanismus účinku je popsán jako inhibice fosfodiesterázy a jako kompetitivně antagonistické ovlivnění receptorů pro adenosin.¹⁸

5.2 Dosavadní poznatky o použitých směsích

V předchozí kapitole byly popsány základní vlastnosti a využití všech důležitých látek použitých v praktické části této diplomové práce. Stejně materiály byly použity v řadě jiných studií, které zkoumaly jejich vlastnosti, ale i ovlivnění různých technologických parametrů. Mezi nejčastější popisované vlastnosti jednotlivých látek patří sypaná a setřesná hustota; struktura, specifický povrch a velikost částic; pórovitost prášků a jejich vlhkost. Těchto získaných poznatků využívaly následující studie zabývající se jejich vlivem na tabletování a na výsledné vlastnosti vzniklých výlisků. Příkladem témat studií může být schopnost stlačitelnosti, ovlivnění výsledných vlastností pomocí změny lisovací síly, možnost fragmentace primárních shluků vzniklých granulací či peletizací, výsledná pevnost tablet, jejich rozpadavost, ale i disoluce účinné látky. Nejčastěji studie jednotlivé charakteristiky a ovlivnění procesu tabletování porovnávaly u různých pomocných látek mezi sebou. Zajímavější jsou však ty práce, které jednotlivé materiály mísily dohromady a studovaly důsledky změn jejich poměrů nebo důsledky celkové přítomnosti konkrétního materiálu. Následující kapitola přibližuje právě tyto práce, jejichž obsahem je vliv použitých poměrů plniv na vznik kvalitních tablet. Vedle cílů a výsledků studií je snaha poukázat především na množství jednotlivých materiálů ve směsi.

Autoři S. Patel a A. K. Bansal¹⁹ se zabývali mechanickými vlastnostmi dvousložkových systémů plniv tabletoviny. Jednou z nejdůležitějších mechanických vlastností je pevnost tablet, na kterou byla tato studie především zaměřena. Porovnávány byly dva typy plniv. Jako zástupce plastického materiálu byla zvolena mikrokrystalická celulóza a jako zástupce pevné křehké pomocné látky hydrogenufosforečnan vápenatý. Tabletovací směs byla tvořena z 20 % plnivem a z 80 % špatně lisovatelnou léčivou látkou (ibuprofenem). Mechanické vlastnosti byly hodnoceny pro každou směs a zároveň pro samostatné materiály včetně ibuprofenu. Díky této studii se podařilo vyvinout model předpovídající mechanické vlastnosti prášků. K predikci je nutné znát základní vlastnosti materiálů jako je velikost částic, hustota, obsah vlhkosti, pevnost a pórovitost. Tyto vlastnosti jsou pak využity ve třech definovaných metodách, které hodnotí jejich vzájemné ovlivnění. Využití těchto poznatků je důležité při designování pevných lékových forem, kdy může být usnadněn kvalitativní i kvantitativní výběr plniv.

Pro zlepšení tokových vlastností a dosažení obsahové stejnoměrnosti se běžně v praxi před tabletováním využívá přípravy granulátu případně tvorby pelet. Jak může být ovlivněna výsledná pórovitost nebo fragmentace pelet během lisování ukazuje studie švédské university v Uppsale.²⁰ Opět zde byla použita mikrokrytalická celulosa, projevující se plastickou deformací, a hydrogenfosforečnan vápenatý, tvrdý materiál náchylný k fragmentaci. Dále byl přidán různě koncentrovaný roztok kyseliny salicylové, které byla následně extrahována 95% ethanolem. Tím byla zajištěna různá pórovitost. Složení pěti směsí pro přípravu pelet je charakterizováno v tabulce 2:

	MCC [g]	DCP [g]	k. salicylová [g]	voda [g]
A	40	160	0	105
B	36	144	20	92
C	32	128	40	88
D	28	112	60	85
E	24	96	80	83

Tabulka 2: Složení směsí pro přípravu pelet²⁰

Studie ukázala, že tablety složené čistě z mikrokrytalické celulosy jsou pevnější než tablety obsahující i hydrogenfosforečnan vápenatý. Po přidání kluzných látek jako je stearan hořečnatý se celkově kompaktnost snižuje.

Co se poréznosti týče, výsledná pórovitost tablet je celkově nezávislá na pórovitosti pelet před lisováním. Navíc tablety tvořené směsí mikrokrytalické celulosy s hydrogenfosforečnanem vápenatým jsou poréznější než tablety ze samotné mikrokrytalické celulosy. Z těchto závěrů vyplývá několik faktů. Hydrogenfosforečnan vápenatý je více odolný vůči lisovacímu tlaku, a tedy použitý materiál je důležitý pro výslednou pórovitost. Při lisování tablet z pelet dochází k deformaci pelet z důvodu přeskupení jejich primárních částic. Přeskupování částic a tedy i pórovitost je dále ovlivňována velikostí částic, jejich povrchem a povrchovou energií. Na celkovou poréznost tablet má velký vliv i použitá lisovací síla.

Lisovací síle se věnovali autoři studie P. C. Schmidt a M. Leitritz z katedry farmaceutické fakulty na německé universitě v Tübingen.²¹ Konkrétně se zaměřili na porovnání závislosti lisovací síly na čase komprese u různých plniv s ohledem na jejich elastické a plastické vlastnosti. Porovnávané směsi byly připraveny z mikrokrytalické

celulosity a hydrogenfosforečnanu vápenatého v různých poměrech, které jsou vystihnuty v tabulce 3.

	MCC	DCP
1	80	20
2	70	30
3	50	50
4	30	70
5	10	90

Tabulka 3: Poměry použitých plniv²¹

K lisování na rotačním tabletovacím přístroji byly využity tři různé metody lisování – do konstantní váhy tablety, do konstantní výšky tablety a do konstantní plnicí hloubky. Ve farmaceutickém průmyslu se běžně využívá metoda do konstantní hmotnosti tablety. Ze studie vyplývá, že z důvodu rozdílných lisovacích vlastností jednotlivých složek tabletoviny by tento postup neměl být metodou volby. Autoři poukazují na vhodnější postup metodou konstantní plnicí hloubky matrice v kombinaci buď s výpočty plochy pod křivkou v záznamu lisovací síla – čas v kompresní fázi, a nebo metodou do konstantní hmotnosti, která zahrnuje časovou prodlevu v mezifázi.

Jak již bylo výše řečeno, primární granulace před tabletováním je výhodný postup jak pro zlepšení lisovacích vlastností, tak i pro vlastnosti samotných tablet. Američtí vědci určovali, jak složení granulátu může ovlivnit uvolňování léčivé látky ze vzniklých tablet.²² Hlavní cíl studie byl vývoj tablet pro prodloužené uvolňování metoprololu. Proto byly ve středu pozornosti deriváty celulosity (např. hydroxypropylmethylcelulosity), které mají přímo vliv na uvolňování léčivé látky z této lékové formy. Nicméně studie odhalila, že i změnou základních plniv může být ovlivněna celková disoluce metoprololu.

Jako plniva byla vybrána směs laktosy s mikrokrystalickou celulosou a směs hydrogenfosforečnanu vápenatého s mikrokrystalickou celulosou. Zaměněna byla rozpustná laktosa za nerozpustný DCP. Ačkoliv je metoprolol rozpustná látka, uvolňuje se z tablet především difuzí. Dobrou rozpustností laktosy je dáno i lepší uvolňování rozpustných látek. DCP zůstává na rozdíl od laktosy nerozpuštěný v matrici, čímž znesnadňuje difuzi léčivé látky. Takto cíleně snížené uvolňování je však limitováno

přidaným množstvím nerozpustného plniva, protože vyšší množství by mohlo narušit integritu tablety.

Uvolňování léčivé látky bylo předmětem i studie finských autorů Tirkkonena a Paronena.²³ Zde se autoři zaměřili na porovnání efektu použitého lisovacího tlaku na uvolňování indometacinu z tablet složených ze dvou různých plniv. Kvůli snížení nežádoucích účinků se nejprve připravily mikrotobolky. Ty byly následně tabletovány s plasticky deformující se mikrokrystalickou celulosou, s lámajícím se hydrogenfosforečnanem vápenatým a s jejich směsí za použití různých lisovacích tlaků. Tato plniva byla zvolena, protože se ukázalo, že DCP zvyšuje uvolňování léčiv z mikrotobolek a MCC je ideální pomocná látka pro tabletování mikrotobolek. Tablety byly připraveny ze 100 mg mikrotobolek; z 200 mg mikrokrystalické celulosy, hydrogenfosforečnanu vápenatého nebo jejich směsi (v poměru 1:1) a z 1,5 mg stearanu hořečnatého.

V této studii bylo vedle uvolňování léčivé látky studováno ovlivnění mechanických vlastností tablet. Pevnost tablet složených z hydrogenfosforečnanu vápenatého byla nižší než u tablet s mikrokrystalickou celulosou. Jejich struktura byla volnější a tedy pórovitost větší. I přesto se tablety z mikrokrystalické celulosy rozpadaly rychleji. MCC ovlivňuje hydrofilitu tablet a umožňuje tak jejich rozpad kapilárním efektem.

Pro provedení a zpracování experimentální části této diplomové práce bylo potřeba vybrat pomocné látky vhodné pro přípravu tablet s theofylinem. Výše zmíněné publikace pomohly určit, kterými materiály se zabývat.

5.3 Sypnost

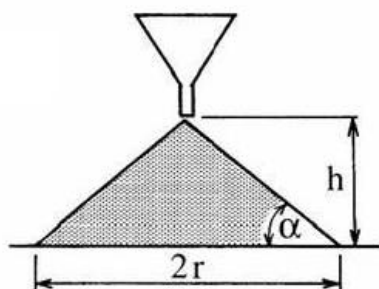
Jednou z velmi důležitých vlastností prášků pro jejich zpracování je sypnost. Jinými slovy by se dala sypnost popsat jako tokové vlastnosti materiálu. Prášky jsou výchozí látky pro výrobu jednodávkových lékových forem jako jsou tablety a tobolky. Dobré tokové vlastnosti jsou podstatné jak pro mísení prášků, tak i pro výslednou stejnoměrnost dávkových jednotek. Ovlivnění sypnosti je dáno fyzikálními vlastnostmi látky. Základní vliv má velikost a tvar částic, polymorfie krystalů, specifická plocha povrchu, hustota, pórovitost a obsah vlhkosti. Obecně lze říci, že velké sférické materiály mají lepší tokové vlastnosti než menší částice s ostrými hranami nebo látky vláknité. Se zvyšujícím se obsahem vlhkosti či pórovitosti se sypnost snižuje.²⁴

5.3.1 Hodnocení sypnosti

Pro hodnocení tokových vlastností uvádí lékopis několik metod v různých kapitolách. V kapitole 2.9.36, která se zabývá tokem prášků, jsou uvedeny čtyři nejběžnější metody pro zkoušení sypnosti. Je to sypný úhel; index stlačitelnosti a Hausnerův poměr; vytékání otvorem a metody smykové cely. Pro určení indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru je potřebné stanovení zdánlivých hustot (sypná a setřesná hustota), které je rozepsáno v kapitole 2.9.34. Hodnocení toku vytékání otvorem je vyčleněno do vlastní kapitoly 2.9.16 nazvané Sypnost.³

Sypný úhel

První metoda hodnocení sypnosti je určení sypného úhlu. Sypný úhel je prostorový úhel mezi základnou a stěnou kužele, který vznikne nasypáním materiálu na základnu jak je znázorněno na obrázku 6.



Obrázek 6: Stanovení sypného úhlu³

Pro stanovení sypného úhlu je potřeba změřit výšku kužele a dosadit ji do následující rovnice, kde α je sypný úhel ve stupních, h je výška v centimetrech a d je průměr základny také v centimetrech.²⁵

$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{h}{0,5 \cdot d} \quad (2)$$

Čím je úhel menší, tím je sypnost lepší. Hodnoty sypného úhlu materiálů s vynikajícími tokovými vlastnostmi jsou v rozmezí 25° až 30°. Nad 45° je tok prášku špatný a pro uskutečnění měření může být potřeba třepání nebo vibrace.³

Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr

Druhá možnost vyjádření kvality sypnosti je pomocí indexu stlačitelnosti nebo Hausnerova poměru. K jejich výpočtu je potřeba prvně stanovit sypný a setřesný objem nebo hustotu. Lékopis uvádí tři metody pro stanovení sypné i setřesné hustoty.³

Sypnou hustotu lze měřit jako objem definovaného přesítovaného množství látky (100 g) v suchém 250 ml odměrném válci, jako hmotnost prošlého materiálu volumetrem do nádoby s definovaným objemem (nádoba válcovitá 25 ml a hranatá 16,39 ml) nebo pomocí měřicí nádoby s přesným objemem 100 ml.

Setřesná hustota je zvýšená oproti sypné hustotě mechanickým sklepáváním. První i druhá metoda měří rozdíl mezi objemy před a po sklepávání. Podmínky sklepávání jsou přesně definovány a samotné měření probíhá, dokud pozorované rozdíly nejsou menší než definované limity. U třetí metody se stanovuje rozdíl hmotnosti za pomoci měřicí nádoby s víkem.³

Výsledná hustota (ρ) se udává v gramech na mililitr a vypočte se dle vzorce:

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (3)$$

kde m je hmotnost [g] a V je objem [ml].

Index stlačitelnosti (IS) a Hausnerův poměr (HP) se stanovují výpočtem z celkového a ze setřesného objemu prášku nebo alternativní metodou z vypočtených

hustot dle níže uvedených rovnic, kde V_0 = sypný objem [ml], V_f = setřesný objem [ml], $\rho_{sypná}$ = sypná hustota [g/ml], $\rho_{setřesná}$ = setřesná hustota [g/ml].²⁵

$$IS = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0} \quad (4)$$

$$IS = 100 \cdot \frac{\rho_{setřesná} - \rho_{sypná}}{\rho_{setřesná}} \quad (5)$$

$$HP = \frac{V_0}{V_f} \quad (6)$$

$$HP = \frac{\rho_{setřesná}}{\rho_{sypná}} \quad (7)$$

Index stlačitelnosti je udáván v procentech, kdy dle lékopisu do 10 % je charakter toku vynikající a od 30 % špatný. Vedle toho Hausnerův poměr je číselné vyjádření tokových vlastností, kdy nejlepší sypnost je určena rozmezím 1 až 1,1 a látky s Hausnerovým poměrem vyšším než 1,45 jsou již velmi špatně tekoucí. Z uvedených hodnot vyplývá, že pro dobré tokové vlastnosti je ideální malý rozdíl mezi zdánlivou sypnou a setřesnou hustotou.³

Vytékání otvorem

Pro volně tekoucí materiály se doporučuje jako nejlepší měření tokových vlastností sledování rychlosti vytékání prášku otvorem. Během této metody se měří buď čas potřebný k průtoku určitého množství prášku, nebo hmotnost prášku, která vytekla otvorem za určitý čas. Průběh měření nejvíce ovlivňuje velikost a tvar otvoru, materiál zásobníku (sklo, kov, plast) a jeho tvar (válec, násypka). Vyjádřením výsledků může být aritmetický průměr měření a graf závislosti hmotnosti prášku na době toku. Jsou-li jednotlivé hodnoty odlišné od průměru o více jak 10 % uvádí se rozmezí hodnot. V případě, že vzorek neproteče otvorem celý, může být výsledek vyjádřen jako nekonečný čas.³

Metody smykové cely

Poslední metoda je značně obtížnější. Vykazuje vyšší časovou náročnost, větší množství materiálu a kvalitně proškolené osoby. I přes tyto nevýhody se jedná o metodu, která pomáhá stanovit charakter sypnosti nejpřesněji. Smyková cela se skládá z dolního nepohyblivého válcovitého dílu (miska) a horního pohyblivého kroužku naplněného zkoumaným materiálem. Výsledkem měření je síla potřebná k posunu vrstvy materiálu ve smykovém kroužku po vrstvě materiálu ve smykové misce.³

5.3.2 Možnosti ovlivnění sypnosti

Kluzné látky

Tokové vlastnosti lze ovlivnit přidáním kluzných látek. Takovéto zlepšení se v praxi využívá pro ulehčení plnění matrice tabletovinou během procesu lisování tablet. Mechanismus účinku kluzných látek je dán vyplňováním nerovností a tvorbou filmu na povrchu částic nebo jednotlivých granul, jedná-li se o granulát. Díky tomu je povrch částic materiálu hladší, tření mezi částicemi menší a výsledná sypnost lepší. Mezi nejčastěji používané kluzné látky patří stearan hořečnatý, mastek, koloidní oxid křemičitý nebo kukuřičný škrob.⁵

Vhodné ovlivnění sypnosti pomocí kluzných látek závisí na jejich použité koncentraci. Jedná se většinou o látky, které mají samostatně špatné tokové vlastnosti. Jejich nadbytek, který již nemá prostor pro vyplnění povrchových nerovností, zůstává v mezičásticovém prostoru, kde působí celkové zhoršení sypnosti.²⁶

Na londýnské univerzitě se Podczec a Miah z farmaceutické fakulty zabývali vhodnou koncentrací stearanu hořečnatého pro optimální tokové vlastnosti.²⁷ Pro studii bylo použito osm různých prachových materiálů s odlišnými tvary a velikostmi částic. Hodnocen byl charakter tokových vlastností samotných materiálů a jejich směsi s 0,25 %, 0,5 %, 0,75 %, 1,00 % a 1,25 % stearanu hořečnatého. Zlepšení sypnosti pomocí kluzných látek lze dosáhnout jen za použití vhodné koncentrace. Závěrem práce bylo, že sypnost samotných materiálů závisí především na tvaru částic. Optimální koncentrace kluzné látky zjištěná pro jednotlivé typy materiálů byla taktéž ovlivněna hlavně tvarem částic. Nejnižší koncentrace byla u jehlových a kulatých částic.

Parametry částic

Jak předchozí studie naznačuje, kvalita sypnosti je určena tvarem a velikostí částic. Proto je vhodné tyto vlastnosti zohlednit při výběru surovin. Samozřejmě možnost volby nemusí být vždy dostupná, ale mnoho výrobců surovin se snaží zdokonalováním technologických postupů výroby rozšířit a zkvalitnit vlastní nabízený sortiment. Příkladem může být mikrokrytalická celulóza, jejíž jednotlivé typy se liší právě velikostí či tvarem částic. Na tom je také založena studie japonských autorů, která srovnává tokové vlastnosti různých typů mikrokrytalické celulózy.²⁸ Vlastnosti osmi typů MCC byly popsány pomocí skenovacího elektronového mikroskopu. Sypnost byla hodnocena za použití metody sypného úhlu. Hodnoceno bylo navíc ovlivnění tokových vlastností v přítomnosti stearanu hořečnatého. Vedle potvrzení všeobecně uznávaných názorů o vlivu parametrů částic na tok prášků bylo zjištěno, že jejich vliv je daleko výraznější než přidávání pomocných kluzných látek.

Skladovací podmínky

V úvodu této kapitoly bylo uvedeno, že sypnost je mimo jiné ovlivněna obsahem vlhkosti v materiálu. Obsah vlhkosti může být u hygroskopických látek do určité míry dán podmínkami skladování. Adam Stoklosa spolu s dalšími autory²⁹ skladoval sacharosu, fruktosu, chlorid sodný a kyselinu citrónovou 28 dní v prostředí 10% a 30% relativní vlhkosti. Potvrdilo se, že zvýšená vlhkost snižuje tokové vlastnosti a způsobuje lepení a aglomeraci částic. Proto je vhodné vždy skladovat materiály citlivé na vlhkost v suchých uzavřených prostorech.

Potahování částic

U některých látek s velmi malými částicemi, majících tendenci tvořit kohezivní shluky, může být rovnoměrné rozprostření kluzných látek obtížné. Běžné mísení neposkytuje dostatečnou energii k rozdrobení aglomerátů a kluzné látky nemohou dostatečně ulpět na povrchu částic. Proto byly vyvinuty metody suchého potahování částic. Jedná se o oblíbenou, levnou a jednoduchou metodu zlepšení sypnosti kohezivních materiálů. Oproti alternativním postupům, využívajícím rozpouštědla, je suché potahování metoda šetrná k životnímu prostředí.³⁰

Proces potahování je také výhodný v případě nutnosti ochrany před vzdušnou vlhkostí. Využívá se pro tuhé lékové formy obsahující pomocné nebo léčivé látky, které jsou nestabilní v přítomnosti vody. Problematikou vlhkosti se zabývá následující kapitola.

5.4 Vlhkost

Vlhkostí se může rozumět voda obsažená v materiálu nebo případně množství vody, kterou lze odstranit sušením. Jedná se o nežádoucí součást materiálu, která může ovlivnit fyzikální a mechanické vlastnosti, průběh chemických reakcí a stabilitu. Podstata vazby vlhkosti může být fyzikální, fyzikálně-chemická a chemická. Pro fyzikální vlhkost jsou charakteristické slabé adhezivní síly, kterými je voda vázaná na povrch částic, a kapilární síly, díky kterým vlhkost vyplňuje kapiláry a ovlivňuje tak pružnost a plasticitu materiálu. Fyzikálně-chemická vlhkost může být adsorpční, vyplňující mezičásticové prostory, strukturální a osmotická. Chemicky vázaná vlhkost je součástí molekul, jejím odstraněním dochází ke změně celé struktury a může to být nevratný proces.^{31, 32}

Některé látky jsou více náchylné k vázání vzdušné vlhkosti. Látky s touto schopností se označují jako hygroskopické. V důsledku pohlcení vodních par mění tyto materiály svůj tvar, objem a případně i skupenství. Velmi snadno hygroskopické látky mohou být použity jako sušidla pro odstranění vlhkosti (například v exsikátorech). Běžně se používá silikagel, bezvodý chlorid vápenatý nebo oxid vápenatý.³³

Použití exsikátoru není jediný způsob jak se zbavit vlhkosti. Proces odstraňování vody z materiálu se nazývá sušení. Větší množství vody může být odstraněno mechanicky. Filtrací, lisováním nebo centrifugací lze odstranit asi 50 % vody a nedojde tak k úplnému vysušení. Vedle mechanického sušení existuje velké množství sušáren, které se liší zdrojem tepla a způsobem dopravy materiálu. Nejčastěji se využívá sušení tepelné. Tepelným mechanismem se odpaří vlhkost téměř úplně, přibližně do koncentrace 4 %. Nejmodernější metoda sušení je lyofilizace. Vlhkost v materiálu je v prvním kroku zmrazena a poté ve dvou fázích sušení dochází k vysublimování krystalů ledu. Metoda je značně časově, energeticky i přístrojově náročná. I přesto se jí dostává velké obliby nejen v odvětví farmacie.³⁴

Obsah vlhkosti v materiálu lze určit z rozdílu hmotnosti před vysušením a po vysušení. Problematické jsou ty látky, které obsahují mimo vodu další těkavé látky. U těchto materiálů je stanovení značně nepřesné. Pro určení obsahu těkavých látek uvádí Český lékopis zkoušku na ztrátu sušením. Výsledek se vyjadřuje v hmotnostních procentech. Sušení během měření může probíhat do konstantní hmotnosti nebo po

předepsanou dobu jedním z pěti postupů – v exsikátoru s oxidem fosforečným, ve vakuu s oxidem fosforečným, ve vakuu s oxidem fosforečným v předepsaném teplotním rozmezí, pod vysokým vakuem s oxidem fosforečným nebo v sušárně při určitém teplotním rozmezí.³

Další lékopisnou zkouškou je semimikrostanovení vody, která se používá pro stanovení chemicky vázané hydrátové vody i vlhkosti. Stanovení je založeno na reakci s jodosiřičitým činidlem, která probíhá pouze v přítomnosti vody. Voda je v této metodě v roli katalyzátoru a pro přesné stanovení jejího obsahu musí vše probíhat v bezvodém prostředí. Jedná se o titrační metodu, kde ekvivalenční bod je stanoven ampérometricky na dvou platinových elektrodách.³⁵

6 Experimentální část

6.1 Použité suroviny

Hydrogenfosforečnan vápenatý anhydrát Di-Cafos A150 (dále jen Di-Cafos A150)

Šarže: MV 4000

Výrobce: Chemische Fabrik Budenheim KG – Německo

Hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát Di-Cafos D160 (dále jen Di-Cafos D160)

Šarže: MV 5030

Výrobce: Chemische Fabrik Budenheim KG – Německo

Mikrokrystalická celulóza Comprecel 102

Šarže: C1307086

Výrobce: Mingtai Chemical CO., LTD. – Taiwan

Laktosa SpheroLac 100

Šarže: 5995

Výrobce: Meggle, Wasserburg – Německo

Stearan hořčnatý

Šarže: C334749

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

Theofylin

Šarže: TAM/10071

Výrobce: Dr. Kulich Pharma s.r.o., Hradec Králové – Česká republika

6.2 Použité přístroje

ERWEKA AR 401

Výrobce: ERWEKA GmbH, Heusenstamm – Německo

Víceúčelové zařízení s možností připojení různých nástavců. Regulační jednotkou lze nastavit rychlost otáček.

Použitý nástavec: Mísící krychle

Mísící krychle se používá pro mísení prachových složek a k získání homogenních směsí. Objem nerezové krychle je 3,5 litru. Uvnitř krychle jsou tři strategicky umístěné nerezové tyče, které usnadňují mísení.

ERWEKA SVM 102

Výrobce: ERWEKA GmbH, Heusenstamm – Německo

Zařízení je vhodné pro stanovení zdánlivých sypných a setřesných objemů.

ERWEKA GTB

Výrobce: ERWEKA GmbH, Heusenstamm – Německo

Přístroj se používá pro stanovení sypnosti prášků a granulí čtyřmi různými metodami.

Volumetr SCOTT

Výrobce: Copley Scientific Limited, Nottingham – Spojené království

Přístroj slouží k měření sypné hustoty prášků.

Analyzátor vlhkosti Kern MLB 50-3

Výrobce: KERN & Sohn GmbH, Balingen – Německo

Pomocí této váhy lze stanovit množství vlhkost a hmotnost sušiny.

Laboratorní váha KERN 440 – 33 N

Výrobce: KERN & Sohn GmbH, Balingen – Německo

Maximální možné zatížení 200 g a citlivost 0,01 g.

Analytická váha A&D HR 102

Výrobce: A&D Company, Limited, Tokyo – Japonsko

Maximální možné zatížení 120 g a citlivost 0,1 mg.

6.3 Použité metody

6.3.1 Příprava směsí

Složení směsí

Celá praktická část se týkala dvaceti pěti směsí o hmotnosti 100 g. Podle obsažených plniv jsou rozděleny do pěti skupin A až E. Každá směs obsahovala dva typy plniv, účinnou látku theofylin a kluznou látku stearan hořečnatý. K základnímu plnivu směsí, kterým byl hydrogenfosforečnan vápenatý a to buď bezvodý či jeho dihydrát, byl přidán Comprecel 102 u skupin A a C nebo laktosa u skupin B a D. Skupina směsí E byla tvořena Comprecelem 102 a laktosou bez přítomnosti hydrogenfosforečnanu vápenatého. Jednotlivé směsi se ve skupině lišily poměrem použitých plniv. Všechny směsi obsahovaly stejné množství účinné látky 19,5 g a kluzné látky 0,5 g. Složení každé směsi je zobrazeno v následující tabulce 4:

Směs č. A	A1	A2	A3	A4	A5
Di-Cafos D160	-	20,04	40,01	60,04	80,02
Comprecel 102	80,01	59,98	40,07	20,00	-
Theofylin	19,51	19,51	19,48	19,51	19,52
Stearan hořčnatý	0,4994	0,506	0,5058	0,5004	0,5000
Směs č. B	B1	B2	B3	B4	B5
Di-Cafos D160	-	20,02	40,03	60,01	80,04
Lactosa	80,05	60,02	40,04	20,04	-
Theofylin	19,51	19,52	19,51	19,53	19,53
Stearan hořčnatý	0,5001	0,5002	0,5011	0,5027	0,5011
Směs č. C	C1	C2	C3	C4	C5
Di-Cafos A150	-	20,04	40,01	60,00	80,02
Comprecel 102	80,05	60,04	40,03	20,04	-
Theofylin	19,53	19,50	19,51	19,51	19,53
Stearan hořčnatý	0,5007	0,5004	0,5002	0,5011	0,5006
Směs č. D	D1	D2	D3	D4	D5
Di-Cafos A150	-	20,05	40,06	60,02	80,06
Lactosa	80,01	60,07	40,06	20,02	-
Theofylin	19,50	19,52	19,52	19,53	19,50
Stearan hořčnatý	0,5004	0,5002	0,5013	0,5011	0,5009
Směs č. E	E1	E2	E3	E4	E5
Lactosa	-	20,01	40,03	60,01	80,02
Comprecel 102	80,05	60,04	40,08	20,02	-
Theofylin	19,52	19,51	19,52	19,51	19,51
Stearan hořčnatý	0,5003	0,5006	0,5003	0,5009	0,5006

Tabulka 4: Složení používaných směsí

Postup přípravy směsí

Postup přípravy směsí probíhal postupně dle následujících kroků. Stanovené množství Comprecelu 102, Di-Cafosu, laktosy a theofylinu bylo navažováno na laboratorní váze Kern 440 – 33N s přesností na dvě desetinná místa. K navážení stearanu hořčnatého s přesností na čtyři desetinná místa se využívala analytická váha A&D HR 120. Mísení proběhlo ve víceúčelovém zařízení ERWEKA AR 4 s nástavcem mísící krychle. Rychlost otáček byla na přístroji nastavena na hodnotu 105 otáček. Po přidání každé složky směsi následovalo pětiminutové mísení. Nejdříve se smísila dohromady plniva, poté byla přidána účinná látka a nakonec kluzná látka.

Způsob uchování směsí

Směsi byly uchovávány v dobře uzavřených širokohrdlých stojátkách z tmavého skla se závitovými víčky při běžné pokojové teplotě.

6.3.2 Měření zdánlivé hustoty

Sypná hustota

Sypná hustota byla stanovena dvěma metodami – pomocí odměrného válce a pomocí volumetru.

Stanovení sypné hustoty odměrným válcem

Do předem vytárovaného suchého 50 mililitrového odměrného válce bylo nasypáno 50 ml zkoušené směsi a na laboratorních vahách byla zjištěna hmotnost. Měření se třikrát opakovalo. Sypná hustota byla vypočítána dle rovnice 3.

Stanovení sypné hustoty volumetrem

Volumetr je přístroj skládající se z násypky, síta, hranolovité komory se čtyřmi přepážkami a nádobky s přesně definovaným objem. Potřebné množství vzorku, které protéklo volumetrem, se nechalo v nadbytku volně vsypat do válcovité nádoby o objemu 25,00 ml. Přebytek se opatrně odstranil papírovou kartou tak, aby nedocházelo k jeho zatlačení do nádoby. Z určené hmotnosti vzorku se vypočetla sypná hustota dle stejného vzorce jako u metody s odměrným válcem. Pro každou směs se celé měření provádělo vždy třikrát.

Setřesná hustota

Pro stanovení setřesné hustoty bylo použito zařízení pro stanovení zdánlivých objemů ERWEKA SVM 102. Odměrný válec s 50 ml předem zvážené zkoušené směsi byl umístěn v držáku přístroje a byl sklepáván rychlostí 250 úderů za minutu z výšky 3 mm. Po 10, 100, 500 a 1250 sklepnutích byl odečítán setřesný objem. Výpočet setřesné hustoty odpovídal rovnici 3 pro výpočet hustoty s tím rozdílem, že byl dosazován objem po 1250 sklepnutí, resp. konečný setřesený objem, který se od předchozího objemu nelišil o více než 2 ml. Měření se třikrát opakovalo.

6.3.3 Hodnocení sypnosti

Sypnost byla hodnocena třemi následujícími metodami.

Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr

Ze stanovených zdánlivých objemů lze vypočítat index stlačitelnosti a Hausnerův poměr dosazením do rovnic 4 a 6.

Charakter toku dle Českého lékopisu 2009 hodnocený indexem stlačitelnosti a Hausnerovým poměrem je uveden v následující tabulce 5.

Index stlačitelnosti [%]	Charakter toku	Hausnerův poměr [berz.]
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

Tabulka 5: Stupnice charakteru toku dle ČL 2009³

Vytékání otvorem

Pro hodnocení sypnosti metodou vytékání otvorem byla rychlost průtoku měřena jako množství materiálu vysypaného za 3 vteřiny. Ke stanovení se využilo zařízení ERWEKA GTB s násypkou, jejíž otvor měl průměr 15 mm, a s míchadlem otáčejícím se rychlostí nastavenou na hodnotu 2. Do násypky bylo vsypáno 50 g tabletoviny z každé směsi. Po dobu tří vteřin byl otvor násypky otevřen. Po jejím uzavření se odečetla hmotnost odsypané směsi. Měření se stejným postupem opakovalo celkem třikrát pro každou směs.

Sypný úhel

Stanovení sypného úhlu probíhalo opět za použití přístroje ERWEKA GTB s násypkou o průměru otvoru 15 mm. Rychlost míchadla byla ponechána na dvojce. V kádince odměřených 150 ml směsi se vsypalo do násypky. Poté se nechala směs

volně vysypat na základnu a pomocí laseru byl změřen úhel vzniklého kuželu. Měření bylo provedeno pro každou směs třikrát.

Tokové vlastnosti dle Českého lékopisu hodnocené sypným úhlem jsou uvedeny v tabulce 6.

Toková vlastnost	Sypný úhel (ve stupních)
výborná	25-30
dobrá	31-35
přiměřená (není nutná pomoc)	36-40
průměrná (může se zadržovat)	41-45
špatná (nutné třepání, vibrace)	46-55
velmi špatná	56-65
velmi, velmi špatná	>66

Tabulka 6: Tokové vlastnosti odpovídajících sypných úhlů dle ČL 2009³

6.3.4 Stanovení vlhkosti

Na vahách pro stanovení vlhkosti Kern MLB 50-3 byl měřen obsah vlhkosti práškových směsí. Vzorek pro stanovení o hmotnosti 5,0 g byl navážen na speciálních hliníkových devítigramových miskách přímo v sušícím prostoru. Teplota během sušení byla 105°C. Měření probíhalo do konstantní hmotnosti vzorku, případně byla maximální doba měření 30 minut. Hodnoty vlhkosti byly zaznamenávány v 1., 2., 3., 5., 10., 15., 20., 25. a 30. minutě. Za stejných podmínek bylo provedeno měření pro každou směs třikrát.

6.4 Statistické hodnocení

Pro výpočty průměrných hodnot, pro určení směrodatných odchylek a pro vytvoření grafů byl použit Microsoft Office Excel 2007. V tabulkách jsou uvedeny aritmetické průměry (\bar{x}) ze tří naměřených hodnot a jejich směrodatné odchylky (s). V grafech jsou pak průměrné hodnoty vyobrazeny ve sloupcích a směrodatné odchylky jako úsečky vycházející z vrcholů sloupců.

7 Tabulky a grafy

7.1 Vysvětlivky použitých zkratk v tabulkách a grafech

α	= sypný úhel [°]
HP	= Hausnerův poměr [bezr.]
IS	= index stlačitelnosti [%]
m	= hmotnost [g]
ρ	= hustota [g/ml]
s	= směrodatná odchylka
t	= čas [min]
v	= rychlost vytékání otvorem [g/s]
V0	= sypný objem [ml]
V10	= setřesný objem po 10 sklepnutí [ml]
V100	= setřesný objem po 100 sklepnutí [ml]
V500	= setřesný objem po 500 sklepnutí [ml]
V1250	= setřesný objem po 1250 sklepnutí [ml]
x	= aritmetický průměr

7.2 Tabulky

Tabulka 7: Sypné a setřesné objemy směsí [ml]

A	A1		A2		A3		A4		A5	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
V0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0
V10	45,8	0,3	45,3	0,6	45,3	0,3	45,5	0,5	45,3	0,3
V100	38,5	0,5	38,7	0,3	38,8	0,3	40,5	0,5	41,7	0,3
V500	36,5	0,5	37,0	0,9	36,8	0,3	38,7	0,3	40,5	0,5
V1250	35,5	0,5	36,0	0,9	36,2	0,6	37,7	0,3	39,8	0,3
B	B1		B2		B3		B4		B5	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
V0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0
V10	45,7	0,6	46,0	0,5	46,0	0,0	45,2	0,3	45,2	0,3
V100	39,7	0,3	40,0	0,0	40,2	0,3	40,2	0,3	40,3	0,3
V500	39,0	0,0	39,2	0,3	39,3	0,6	39,3	0,6	39,2	0,3
V1250	39,0	0,0	38,7	0,3	38,5	0,5	39,0	0,0	38,7	0,3
C	C1		C2		C3		C4		C5	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
V0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0
V10	45,7	0,3	45,3	0,6	45,3	0,3	45,5	0,5	45,7	0,3
V100	38,2	0,3	37,8	0,3	38,0	0,0	38,2	0,3	40,2	0,3
V500	36,2	0,3	35,8	0,3	36,3	0,3	36,5	0,5	39,0	0,0
V1250	35,5	0,5	35,0	0,5	35,3	0,3	36,2	0,3	38,7	0,3
D	D1		D2		D3		D4		D5	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
V0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0
V10	46,0	0,0	46,0	0,0	46,0	0,0	46,7	0,6	46,7	0,6
V100	40,0	0,0	39,5	0,5	39,3	0,3	40,3	0,3	40,3	0,3
V500	39,2	0,3	38,7	0,6	38,7	0,3	39,5	0,5	39,7	0,3
V1250	39,2	0,3	38,3	0,3	38,2	0,3	39,2	0,3	39,0	0,0
E	E1		E2		E3		E4		E5	
	x	s	x	s	x	s	x	s	x	s
V0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0
V10	46,5	0,5	45,7	0,6	46,3	0,6	46,7	0,6	46,8	0,3
V100	39,2	0,3	38,0	1,0	39,3	0,3	40,0	0,0	39,8	0,3
V500	37,0	0,0	36,8	0,8	37,2	0,3	38,7	0,3	39,5	0,5
V1250	36,2	0,3	35,8	0,8	37,0	0,0	38,2	0,3	39,3	0,6

Tabulka 8: Hodnoty indexu stlačitelnosti [%]

IS	x	s		x	s		x	s		x	s		x	s
A1	29,00	1,00	B1	22,00	0,00	C1	29,00	1,00	D1	21,67	0,58	E1	27,67	0,58
A2	28,00	1,73	B2	22,67	0,58	C2	30,00	1,00	D2	23,33	0,58	E2	28,33	1,53
A3	27,67	1,15	B3	23,00	1,00	C3	29,33	0,58	D3	23,67	0,58	E3	26,00	0,00
A4	24,67	0,58	B4	22,00	0,00	C4	27,67	0,58	D4	21,67	0,58	E4	23,67	0,58
A5	20,33	0,58	B5	22,67	0,58	C5	22,67	0,58	D5	22,00	0,00	E5	21,33	1,15

Tabulka 9: Hodnoty Hausnerova poměru [bezr.]

HP	x	s		x	s		x	s		x	s		x	s
A1	1,41	0,02	B1	1,28	0,00	C1	1,41	0,02	D1	1,28	0,01	E1	1,38	0,01
A2	1,39	0,03	B2	1,29	0,01	C2	1,43	0,02	D2	1,30	0,01	E2	1,40	0,03
A3	1,38	0,02	B3	1,30	0,02	C3	1,42	0,01	D3	1,31	0,01	E3	1,35	0,00
A4	1,33	0,01	B4	1,28	0,00	C4	1,38	0,01	D4	1,28	0,01	E4	1,31	0,01
A5	1,26	0,01	B5	1,29	0,01	C5	1,29	0,01	D5	1,28	0,00	E5	1,27	0,02

Tabulka 10: Hodnocení sypné hustoty směsí [g/ml]

	VOLUMETR				ODMĚRNÝ VÁLEC			
	m		ρ		m		ρ	
	x	s	x	s	x	s	x	s
A1	7,9542	0,0867	0,3182	0,0035	18,0800	0,0781	0,3616	0,0016
A2	9,5932	0,1068	0,3837	0,0043	21,3467	0,5270	0,4269	0,0105
A3	11,8209	0,0821	0,4728	0,0033	25,1267	0,3493	0,5025	0,0070
A4	14,9774	0,0873	0,5991	0,0035	31,3467	0,3675	0,6269	0,0073
A5	18,6513	0,0344	0,7461	0,0014	39,5033	0,2779	0,7901	0,0056
B1	15,2511	0,0819	0,6100	0,0033	31,6767	0,3075	0,6335	0,0061
B2	16,0222	0,0413	0,6409	0,0017	34,1933	0,1050	0,6839	0,0021
B3	17,0334	0,0719	0,6813	0,0029	36,0133	0,5781	0,7203	0,0116
B4	17,6982	0,0792	0,7079	0,0032	37,4133	0,3968	0,7483	0,0079
B5	18,2795	0,1015	0,7312	0,0041	38,5467	0,1332	0,7709	0,0027
C1	7,8270	0,0574	0,3131	0,0023	18,1233	0,2937	0,3625	0,0059
C2	9,4771	0,1092	0,3791	0,0044	20,8600	0,1967	0,4172	0,0039
C3	11,3457	0,0862	0,4538	0,0034	24,5000	0,1808	0,4900	0,0036
C4	13,3867	0,1146	0,5355	0,0046	28,6700	0,2784	0,5734	0,0056
C5	16,0277	0,0282	0,6411	0,0011	34,5067	0,2205	0,6901	0,0044
D1	14,5651	0,0951	0,5826	0,0038	32,1767	0,1002	0,6435	0,0020
D2	15,1230	0,0837	0,6049	0,0033	32,7167	0,1872	0,6543	0,0037
D3	15,6730	0,0620	0,6269	0,0025	33,7300	0,2621	0,6746	0,0052
D4	15,8794	0,0969	0,6352	0,0039	35,3433	0,0929	0,7069	0,0019
D5	15,8423	0,0339	0,6337	0,0014	35,0733	0,1589	0,7015	0,0032
E1	7,7477	0,0946	0,3099	0,0038	18,9167	0,2715	0,3783	0,0054
E2	8,7324	0,0839	0,3493	0,0034	20,7233	0,2558	0,4145	0,0051
E3	10,1114	0,0341	0,4045	0,0014	24,0767	0,2470	0,4815	0,0049
E4	12,1615	0,0715	0,4865	0,0029	28,0700	0,1100	0,5614	0,0022
E5	14,5131	0,0647	0,5805	0,0026	32,6233	0,2810	0,6525	0,0056

Tabulka 11: Hodnocení sypnosti směsí měřením sypného úhlu [°]

α	x	s		x	s		x	s		x	s		x	s
A1	49,8	1,5	B1	48,6	0,9	C1	49,0	4,3	D1	48,9	2,3	E1	51,7	1,2
A2	51,9	0,4	B2	46,2	0,7	C2	46,0	0,8	D2	45,6	1,8	E2	48,9	2,5
A3	51,0	1,0	B3	44,0	1,8	C3	44,7	2,1	D3	45,0	0,3	E3	51,3	2,4
A4	46,4	1,8	B4	43,7	0,6	C4	44,7	2,1	D4	43,8	2,7	E4	50,2	2,8
A5	43,6	0,2	B5	44,1	1,3	C5	45,7	1,1	D5	45,9	0,9	E5	50,6	2,5

Tabulka 12: Hodnocení rychlosti vytékání otvorem [g/s]

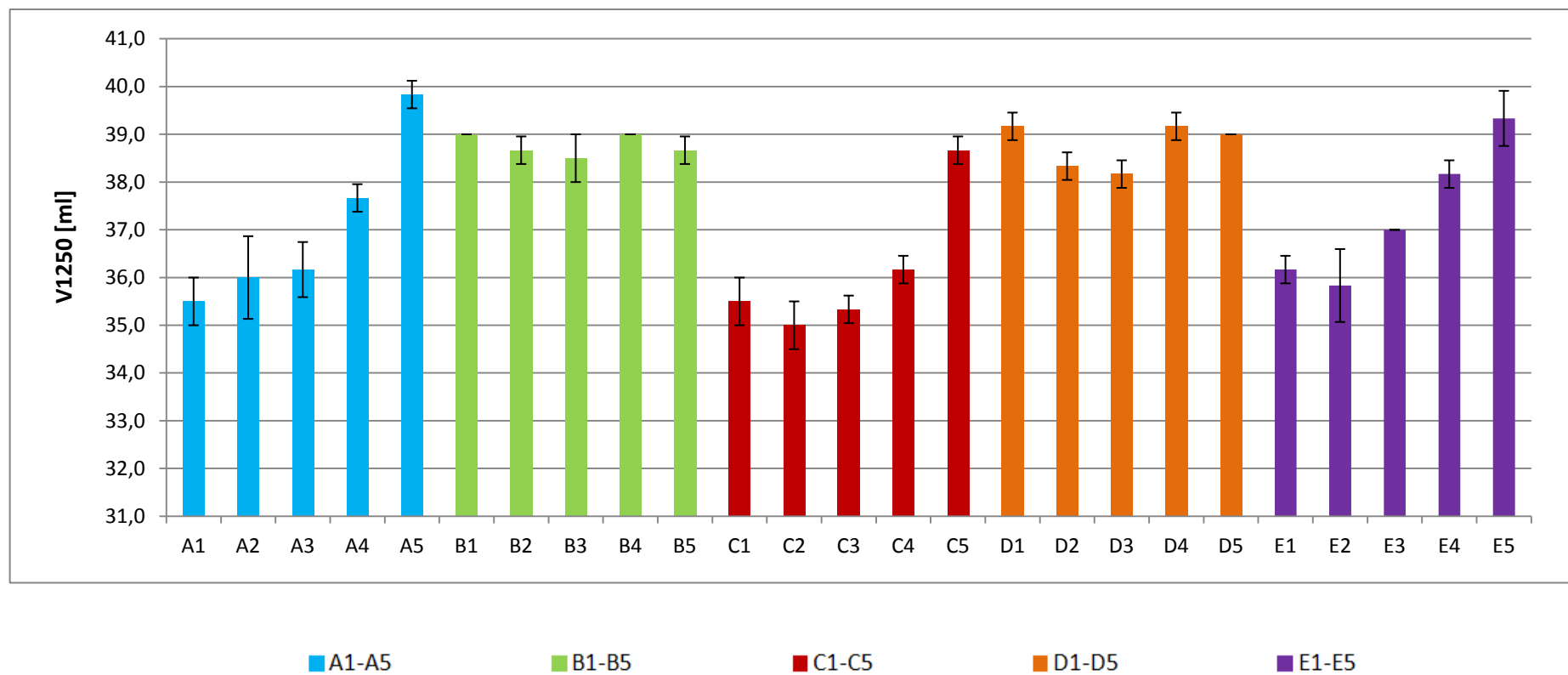
v	x	s		x	s		x	s		x	s		x	s
A1	4,6	1,4	B1	11,8	1,6	C1	1,5	0,2	D1	12,6	0,9	E1	1,2	0,5
A2	6,5	1,0	B2	13,2	0,5	C2	5,1	0,9	D2	12,6	0,4	E2	2,1	1,0
A3	8,4	1,0	B3	13,2	0,6	C3	9,6	1,3	D3	13,5	0,6	E3	5,1	1,4
A4	13,0	0,8	B4	15,2	0,5	C4	13,6	1,3	D4	15,7	1,6	E4	5,7	1,3
A5	16,6	0,0	B5	16,6	0,0	C5	16,5	0,2	D5	16,6	0,0	E5	13,9	2,4

Tabulka 13: Hodnocení relativní vlhkosti směsí [%]

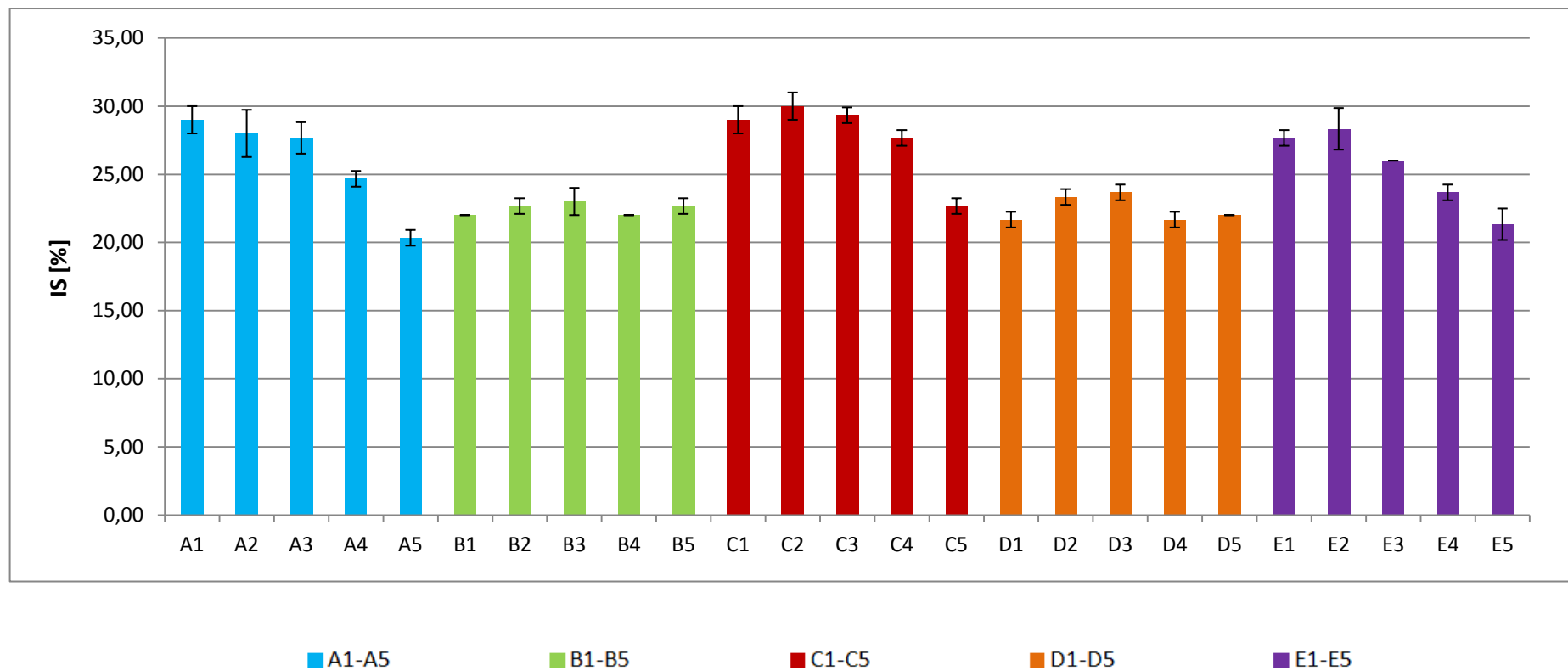
	t [min]	Relativní vlhkost	s
A1	9,0	4,21	0,17
A2	23,3	3,78	0,10
A3	30,0	3,45	0,02
A4	30,0	3,16	0,11
A5	30,0	2,90	0,13
B1	11,8	0,49	0,09
B2	26,5	1,13	0,07
B3	30,0	1,81	0,06
B4	30,0	2,52	0,25
B5	30,0	3,29	0,16
C1	11,3	3,87	0,00
C2	10,8	3,18	0,02
C3	8,7	2,48	0,03
C4	7,5	1,74	0,03
C5	6,5	0,92	0,01
D1	8,8	0,41	0,03
D2	6,7	0,57	0,04
D3	5,3	0,66	0,04
D4	5,8	0,70	0,10
D5	6,5	0,91	0,01
E1	10,0	3,83	0,04
E2	10,3	3,00	0,06
E3	9,3	2,17	0,04
E4	6,0	1,20	0,07
E5	5,8	0,38	0,01

7.3 Grafy

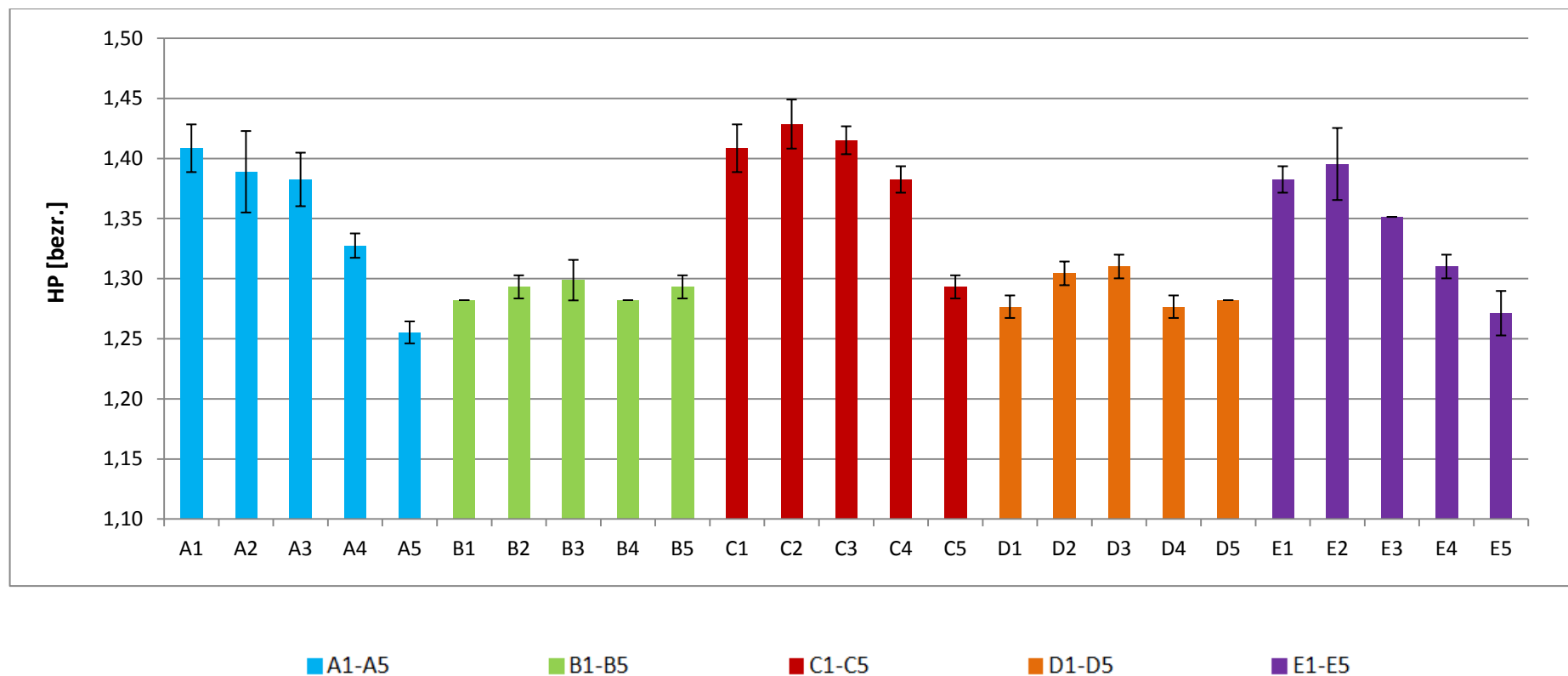
Graf 1: Setřesné objemy směsí po 1250 sklepnutích [ml]



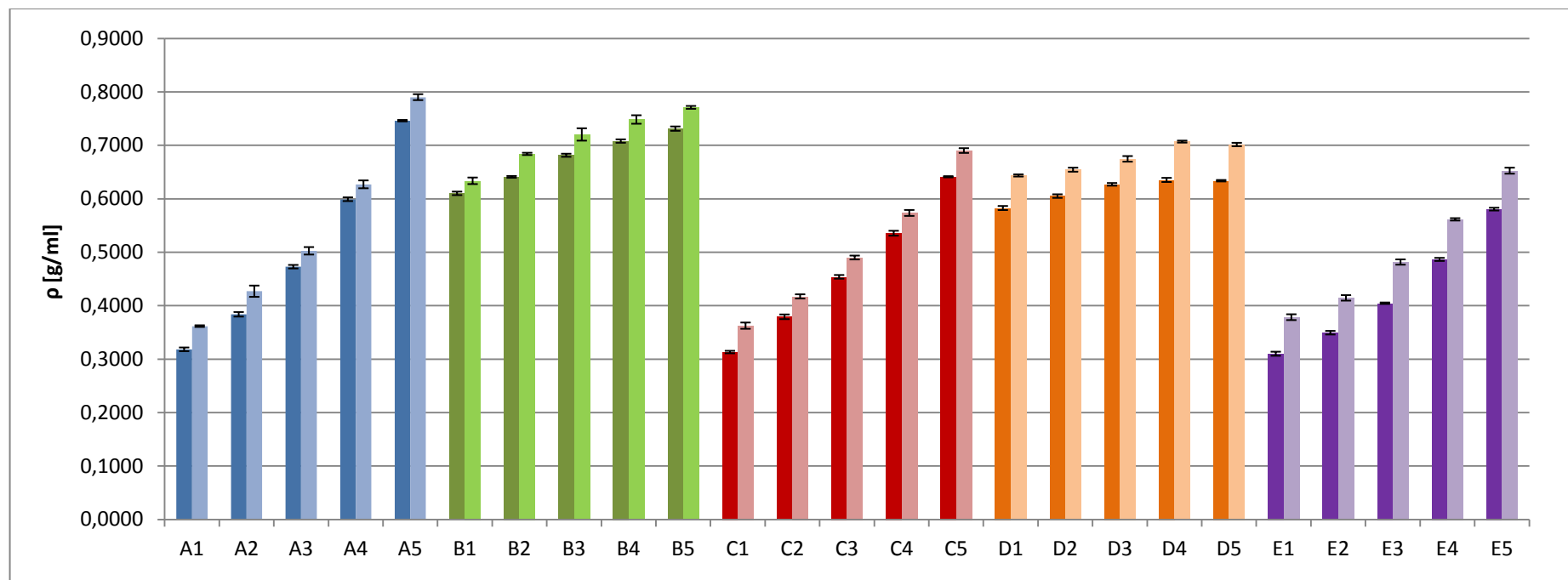
Graf 2: Hodnoty indexu stlačitelnosti [%]



Graf 3: Hodnoty Hausnerova poměru [bezr.]



Graf 4: Hodnocení sypané hustoty směsí [g/ml]



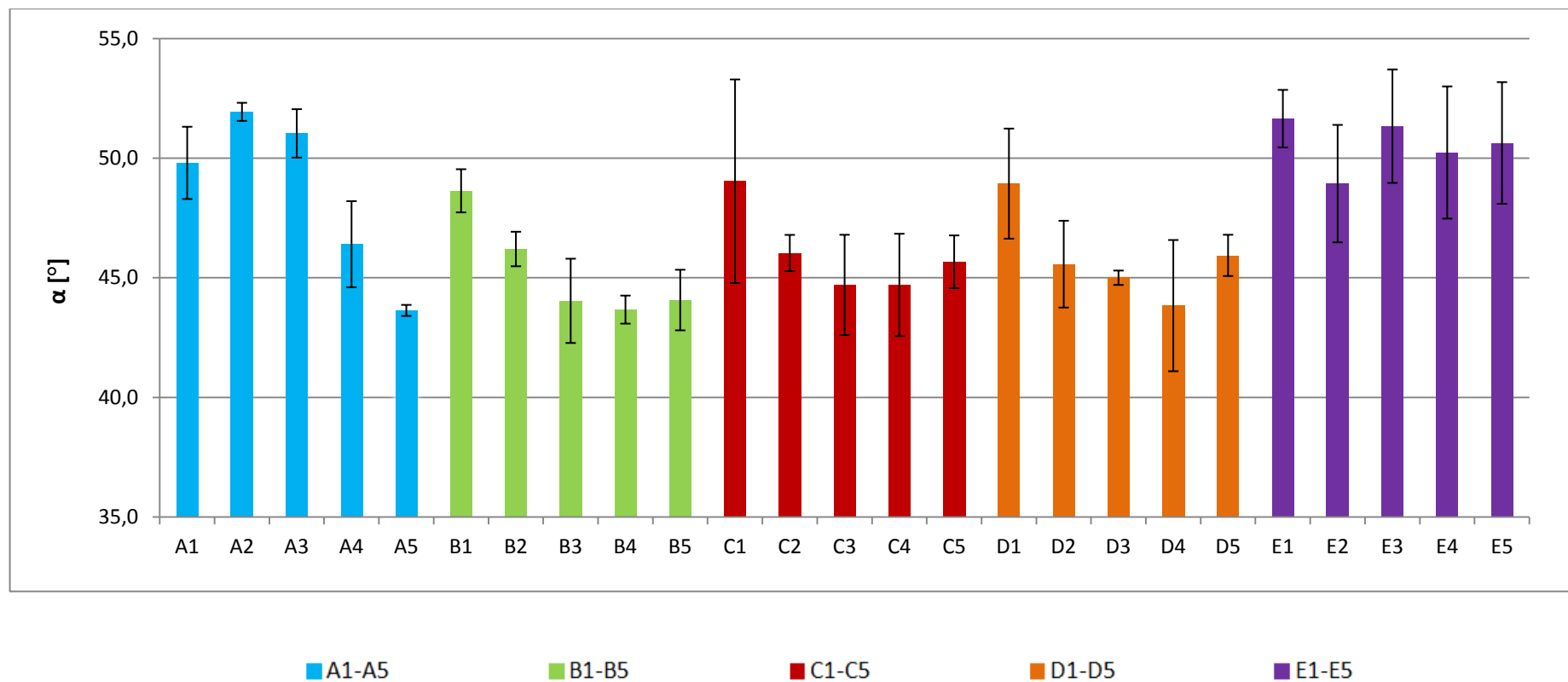
Volumetr:

■ A1-A5 ■ B1-B5 ■ C1-C5 ■ D1-D5 ■ E1-E5

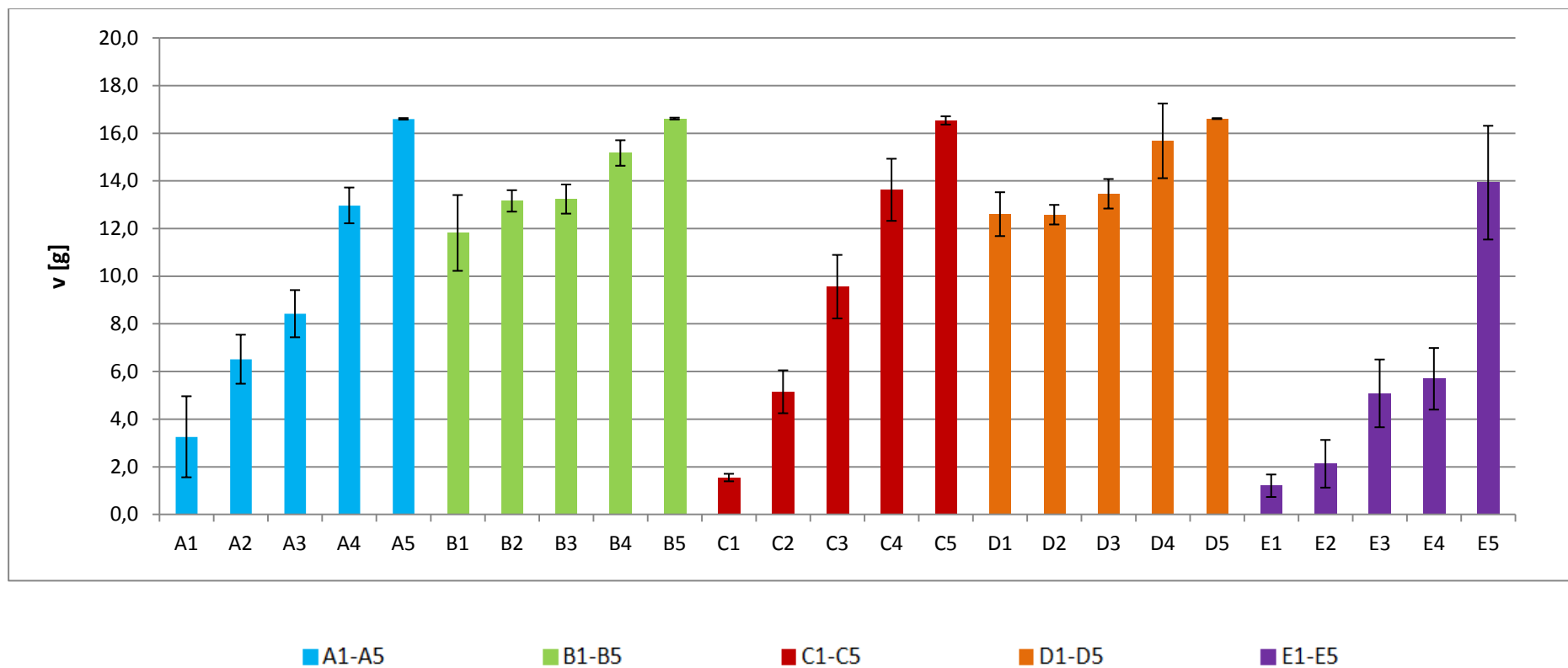
Odměrný válec:

■ A1-A5 ■ B1-B5 ■ C1-C5 ■ D1-D5 ■ E1-E5

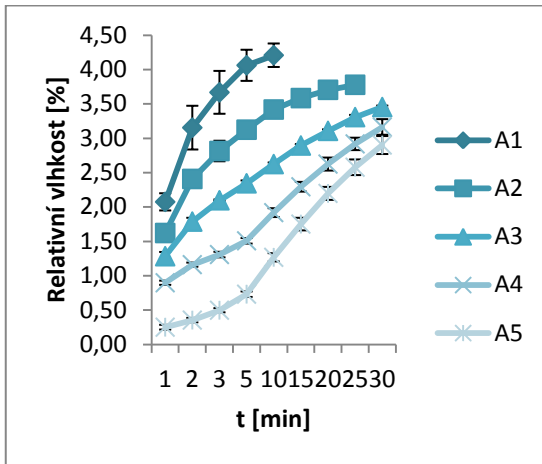
Graf 5: Hodnocení sypanosti směsí měřením sypaného úhlu [°]



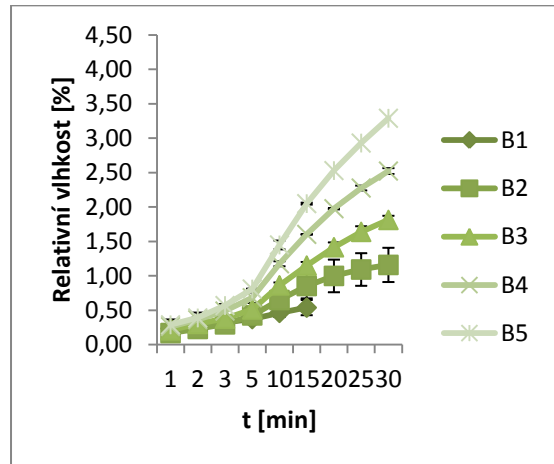
Graf 6: Hodnocení rychlosti vytékání otvorem [g/s]



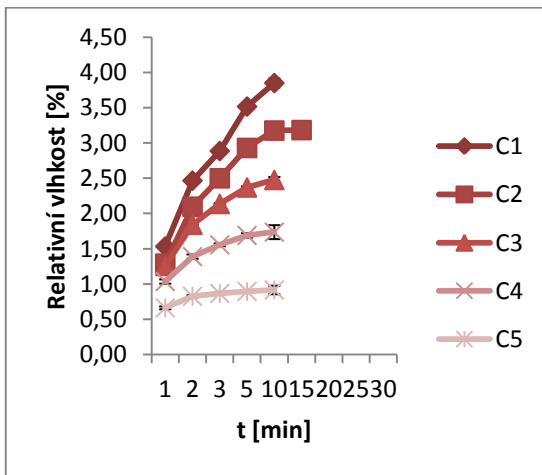
Graf 7: Hodnocení vlhkosti směsí A [%]



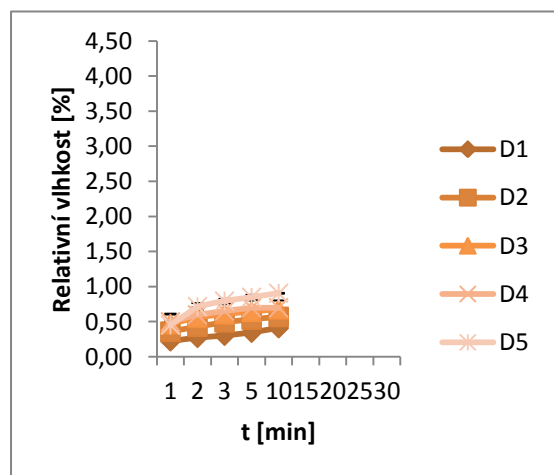
Graf 8: Hodnocení vlhkosti směsí B [%]



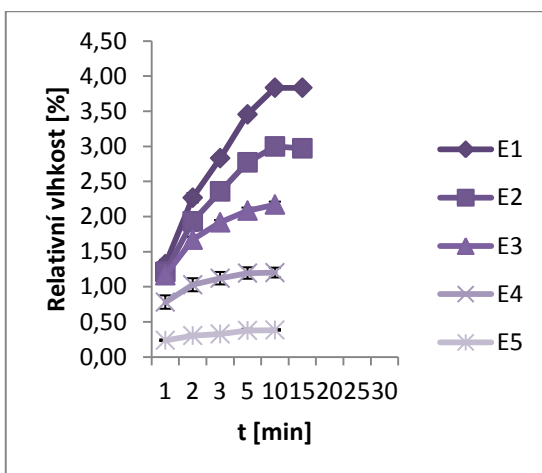
Graf 9: Hodnocení vlhkosti směsí C [%]



Graf 10: Hodnocení vlhkosti směsí D [%]



Graf 11: Hodnocení vlhkosti směsí E [%]



8 Diskuze

Cílem této práce je zhodnotit sypnost a vlhkost směsí pro přípravu tablet s theofylinem. Podle předchozích zkušeností uvedených v jiných studiích byla vybrána jako vhodná plniva hydrogenfosforečnan vápenatý, mikrokrystalická celulóza a laktosa. Důležitou vlastností tabletoviny je sypnost. Dobrá sypnost je potřebná nejen k samotnému procesu plnění matrice při tabletování, ale i pro stejnoměrnost dávkových jednotek. Proto se experimentální část zaměřuje především na hodnocení sypnosti. Vedle sypnosti a základních parametrů, jako jsou zdánlivé objemy a hustoty, byla hodnocena i vlhkost. Vlhkost je jednou z významných vlastností, které ovlivňují celkovou sypnost prášků. Hodnocení probíhalo na dvaceti pěti modelových směsích s různým poměrem uvedených plniv.

Výsledky naměřených hodnot mohou být ovlivněny přítomností účinné látky theofylinu a kluzné látky stearanu hořečnatého ve směsích. Jelikož je ale procentuální zastoupení těchto látek ve všech směsích stejné, rozdíly mezi směsmi jsou dány převážně charakterem a poměrem jednotlivých plniv.

8.1 Hodnocení sypnosti

Sypnost je poměrně složitá charakteristika, protože každý prášek má velmi odlišné chování. Je tedy obtížné charakterizovat tok samostatnou metodou. Český lékopis uvádí čtyři základní metody pro hodnocení sypnosti prášků. V této práci byly využity tři z nich, a to index stlačitelnosti a Hausnerův poměr, sypný úhel a vytékání otvorem. Pro každou směs byl charakter toku hodnocen všemi uvedenými metodami. Z jejich výsledků je pak stanovena celková sypnost směsí.

8.1.1 Setřesný objem

Setřesný objem je jedna ze základních vlastností prášků, ze kterých lze odhadnout jejich chování. Sypný a setřesný objem jsou zdánlivé objemy, které zahrnují i prostor mezi částicemi. Sypný objem směsí byl vždy 50 ml. Setřesný objem byl zjišťován po 10, 100, 500 a 1250 sklepnutích. Setřesný objem se od sypného liší mírou schopnosti zhutňování materiálu. Hodnoty setřesných objemů jsou uvedeny v tabulce 7. Pro grafické hodnocení byly použity objemy V 1250, které jsou znázorněny v grafu 1.

Ve směsi A dochází s rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160 ke zvyšování setřesného objemu. Částice se ve směsi tedy hůř přeuspořádávají a objem setřesené směsi zůstává vyšší. To může být způsobeno velikostí a tvarem Di-Cafosu D160. Samotná MCC ve směsi A1 se setřepává poměrně dobře, setřesný objem je 35,5 ml. Setřesný objem samotného Di-Cafosu D160 ve směsi A5 je 39,8 ml.

U směsi B jsou hodnoty setřesného objemu u všech směsí velmi podobné. Pohybují se v rozmezí 39 ml pro směs B1 a B4 až 38,5 ml u směsi B3. Ostatní směsi mají hodnoty setřesného objemu v tomto rozmezí. Směsi A a B obsahují stejný typ Di-Cafosu. Celkově vyšší setřesné objemy se zjistily u směsí skupiny B obsahující laktosu. Přítomnost hydrogenfosforečnanu zvyšuje setřesný objem ve směsích s MCC a naopak do určité koncentrace je schopen velmi nepatrně snižovat objem u směsí s laktosou. Nejnižší setřesný objem je u směsi B3, kde jsou laktosa a Di-Cafos D160 zastoupeny ve stejném množství.

Směsi skupiny C obsahují MCC a Di-Cafos A150. Směs C1 obsahující pouze MCC má setřesný objem 35,5 ml. Po přidání malého množství hydrogenfosforečnanu dojde nejdříve k mírnému poklesu objemu. S dalším zvyšováním jeho koncentrace se setřesný objem zvyšuje až na hodnotu 38,7 ml u směsi C5, která obsahuje samotný Di-Cafos A150. I u Di-Cafosu A150 dochází se zvyšující koncentrací k nižšímu zhutňování částic a ke zvyšování objemu. To může být opět způsobeno tvarem a velikostí částic hydrogenfosforečnanu.

U směsí Di-Cafosu A150 s laktosou ze skupiny D je setřesný objem podobný jako u směsí s Di-Cafosem D160 s laktosou za skupiny B. Nejdříve dochází k poklesu hodnot a to z 39,2 ml u samotné laktosy na 38,2 ml u směsi D3, poté se objem zvyšuje. Stejně jako u směsí B je nejnižší hodnota u směsi, kde jsou obě látky zastoupeny ve stejném množství. Ve srovnání se směsmi B jsou ale u směsí D vyšší rozdíly setřesných objemů mezi jednotlivými koncentracemi.

Směs E obsahuje v různém poměru MCC a laktosu. Při porovnání má směs se samotnou MCC (E1) nižší objem než směs se samotnou laktosou (E5). Hodnoty jsou 36,2 ml pro MCC a 39,3 ml pro laktosu. S postupným přidáváním laktosy do směsi se setřesný objem zvyšuje a směs po sklepaní není tolik zhutněná.

Pro dobrou sypnost je vhodné, aby se setřesný objem co nejvíce blížil sypnému objemu. Výhodné jsou tedy ty směsi, které mají nejvyšší hodnoty. Samotný Di-Cafos

D160, Di-Cafos A150 a laktosa mají setřesný objem lehce převyšující 39 ml. Směsi B4 a D4, obsahující 20 % laktosy a 80 % Di-Cafos, mají také velmi malou schopnost zhutňování. Nižší schopnost zhutňování může být způsobena velikostí a tvarem částic.

8.1.2 Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr

Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr vyjadřují charakter toku prášků. Ideální hodnota obou těchto charakteristik je 1. V tomto případě by to znamenalo, že se materiál během sklepávání nezhutní a setřesný objem zůstane stejný jako sypaný objem. Hodnoty IS jsou uvedené v tabulce 8 a hodnoty HP v tabulce 9. Jejich vzájemné srovnání je pak v grafech 2 a 3.

U směsi A dochází ke snižování IS i HA s rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160. Nejvyšší hodnotu má vždy směs obsahující jako plnivo samotnou mikrokrytalickou celulosu. Hodnota IS u směsi A1 je 29 % a hodnota HP je 1,41, což odpovídá špatnému toku. Nejnižší hodnoty má u obou charakteristik směs se samotným Di-Cafosem D160 (A5), hodnota IS 20,53 % odpovídá přiměřenému toku a hodnota HP 1,26 odpovídá průměrnému toku.

U směsi B, obsahující vedle Di-Cafosu D160 jako plnivo i laktosu, má nejvyšší hodnotu IS a HP a tím také nejhorší charakter toku směs B3, kde jsou hydrogenfosforečnan a laktosa ve stejném poměru. Hodnota IS je 23,0 % a hodnota HP je 1,30. Nejnižší hodnoty IS a HP mají směsi B1 a B4 a to 22,0 % pro IS a 1,28 pro HP. Zpočátku se tedy charakter toku s rostoucí koncentrací DCP až ke směsi B3 zhoršuje a poté dochází k mírnému zlepšení toku. Celkově se hodnoty IS a HP u směsi B liší jen nepatrně a všechny dle ČL odpovídají průměrnému toku.

U směsi C jsou naměřené hodnoty ze všech nejvyšší. Nejhorší charakter toku má směs C2 s hodnotami 30,0 % pro IS a 1,43 pro HP. Poté dochází s rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 k poklesu parametrů. Nejnižší hodnoty má směs C5 a to 22,67 % pro IS a 1,29 pro HP. Dle lékopisu odpovídají tyto hodnoty průměrnému toku. Podle těchto parametrů má tedy Di-Cafos A150 lepší tokové vlastnosti než MCC a s jeho rostoucí koncentrací ve směsi se vlastnosti toku zlepšují.

Směsi D mají podobný charakter toku jako směsi B. Obsahují laktosu a Di-Cafos A150. Nejnižší hodnoty má i u této skupiny směs D4. Hodnota IS je 21,67 % a hodnota

HP je 1,28. To odpovídá průměrnému toku. Rozdíly mezi jednotlivými směsmi nejsou příliš velké. Může to být způsobeno podobnými vlastnostmi laktosy a Di-Cafosu A150.

U směsí E, obsahujících MCC a laktosu, dochází nejdříve k mírnému zvýšení parametrů IS i HP na nejvyšší hodnotu a to 28,33 % pro IS a 1,40 pro HP u směsi E2. Následně s rostoucí koncentrací laktosy se hodnoty obou parametrů snižují. Průběh je podobný jako u směsí C, které obsahují MCC a Di-Cafos A150. Tento typ Di-Cafosu má tedy podobné vlastnosti jako laktosa. Nejnižší hodnota parametrů IS i HP je tedy u směsi E5 a to 21,33 % pro IS a 1,27 pro HP, což podle ČL odpovídá průměrnému toku.

Z grafického zobrazení skupin C a E vyplývá, že Di-Cafos A150 má podobné vlastnosti jako laktosa. Při zvyšování jejich koncentrace na úkor MCC dochází ke snižování hodnot IS a HP. Z podobných hodnot u skupiny B a D lze také usoudit, že laktosa a Di-Cafos se ve směsi ovlivňují jen málo.

Stejně jako u setřesného objemu se ukázalo, že samotný Di-Cafos a laktosa mají dobrou sypanost. Směs B4 a D4 mají však hodnoty IS a HP ještě nižší, a proto v tomto poměru plniv získává směs lepší tokové vlastnosti.

8.1.3 Sypná hustota

Hustota je fyzikální veličina udávající hmotnost určitého objemu. Čím je hodnota hustoty větší, tím menší objem zaujímá materiál. Pro měření sypné hustoty byly zvoleny dvě různé metody. Jednou metodou se hustota určovala pomocí odměrného válce, kdy byl zvážen určitý objem nasypného materiálu ve válci. Druhá metoda využívala volumetr, kde se zvážil materiál v nádobce s přesně definovaným objemem. Hodnoty obou hustot jsou srovnané v tabulce 10 a v grafu 4.

Hodnoty hustot směsí skupiny A rostou od směsi A1 ke směsi A5, kdy dle volumetru má A1 hustotu 0,318 g/ml a A5 0,746 g/ml. Z toho vyplývá, že Di-Cafos D160 má výrazně vyšší hustotu než MCC a s jeho rostoucí koncentrací se hodnoty hustoty postupně zvětšují.

U směsí B opět hustota postupně narůstá, i když už růst není tolik výrazný jako u skupiny A. Je to v důsledku výrazně vyšší hustoty laktosy oproti hustotě samotné mikrokrystalické celulosy. Proto zde mají hustoty celkově vyšší hodnoty. Nejnižší hustotu 0,610 g/ml (dle volumetru) má směs B1. Nejvyšší hustotu 0,731 g/ml (dle volumetru) má směs B5.

Směsi skupiny C mají podobné hodnoty hustot jako směsi skupiny A, které se liší pouze typem hydrogenfosforečnanu. Nejvyšší hodnotu má směs se samotným Di-Cafosem A150. Je to směs C5 s hustotou 0,641 g/ml (dle volumetru). I u těchto směsí se hustota postupně zvyšuje se zvyšující se koncentrací hydrogenfosforečnanu.

Hodnoty hustot směsí D se podobají hodnotám hustot skupin B. Opět se od sebe jednotlivé hodnoty liší jen nepatrně. Stejně jako u všech předchozích směsí se hustota zvyšuje s rostoucím zastoupením hydrogenfosforečnanu ve směsi. Nejnížší hustotu (dle volumetru) má směs D1 obsahující samotnou laktosu a to 0,583 g/ml a největší směs D5 0,634 g/ml obsahující samotný Di-Cafos A150.

U směsí E jsou použity jako plniva MCC a laktosa. S rostoucím obsahem laktosy ve směsích dochází k nárůstu jejich hustot. Postupný růst začíná směsí E1 s hustotou 0,310 g/ml a končí u směsi E5, jejíž hustota je 0,581 g/ml (dle volumetru).

Po srovnání naměřených hustot pomocí volumetru a odměrného válce se zjistilo, že hustoty měřené odměrným válcem jsou vždy o něco větší než hustoty měřené volumetrem. Rozdíl mezi nimi je však vždy v celé skupině hodnotově stejný. Odlišnost je tedy dána metodikou zpracování.

Celková hustota směsí je nejvíce ovlivněna přítomností hydrogenfosforečnanu, kdy s jeho rostoucí koncentrací dochází k růstu hustot. Samotný Di-Cafos má výrazně vyšší hustotu ve srovnání s MCC. Od hustoty samotné laktosy nevykazuje jeho hustota velké rozdíly. Při porovnání hodnot sypné hustoty jednotlivých typů hydrogenfosforečnanu se ukázalo, že Di-Cafos A150 má lehce nižší hustotu oproti Di-Cafosu D160, příliš se ale jejich hodnoty neodlišují.

8.1.4 Sypný úhel

Sypný úhel je charakteristika sypnosti materiálu. Je to úhel mezi základnou a stěnou kužele vzniklého nasypáním materiálu na základnu. Čím nižší je hodnota sypného úhlu, tím má prášek lepší tokové vlastnosti. Sypné úhly pro jednotlivé směsi jsou v tabulce 11 a grafické zobrazení pak v grafu 5.

U směsí A má nejvyšší hodnotu sypného úhlu směs A2 a to 51,9°. Od této směsi se hodnoty sypného úhlu s rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160 snižují. Nejnížší hodnota se zjistila u směsi A5 a to 43,6°, což odpovídá dle lékopisu průměrným

tokovým vlastnostem. Di-Cafos D160 má podle hodnot sypného úhlu lepší tokové vlastnosti než MCC, u které je hodnota 49,8°. Postupné přidávání hydrogenfosforečnanu tokové vlastnosti směsi zlepšuje.

U skupiny B jsou rozdíly mezi jednotlivými směsmi nižší. Nejvyšší hodnotu zde má směs obsahující jako plnivo pouze laktosu a to 48,6°. S rostoucí koncentrací Di-Cafosu D160 se hodnota sypného úhlu mírně snižuje až na 43,7° u směsi B4. Tato hodnota opět odpovídá průměrnému toku. Směs B5 obsahuje jako plnivo samotný Di-Cafos D160 a hodnota sypného úhlu je pro tuto směs 44,1°. Hodnota je tedy nižší než u laktosy a hydrogenfosforečnan má tak lepší tokové vlastnosti, které ovlivňují sypnost jako celek.

Sypné úhly u směsí C také nevykazují velké rozdíly mezi jednotlivými směsmi. Nejvyšší hodnota se zjistila u směsi C1, která obsahuje jako plnivo MCC. S rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 se sypný úhel snižuje až ke směsím C3 a C4, které s hodnotou 44,7° odpovídají průměrnému toku. U směsi C5 je hodnota vyšší a to 45,7°. I zde při porovnání sypného úhlu MCC a Di-Cafosu A150 zjišťujeme, že lepší tokové vlastnosti vykazuje Di-Cafos A150 a je tedy schopen ovlivnit celkovou sypnost směsi.

Směsi D mají podobný charakter sypnosti jako směsi B. Nejvyšší hodnota sypného úhlu byla naměřena u směsi D1, a to 48,9°. Dále pak sypný úhel klesá s rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 ve směsi. Průměrný tok odpovídající nejnižší hodnotě sypného úhlu 43,8° se zjistil u směsi D4. Ve směsi D5 je hodnota o něco vyšší a to 45,9°. I v tomto případě Di-Cafos A150 snižuje sypný úhel směsi a tím zlepšuje její sypnost. Rozdíly ale nejsou příliš výrazné.

Směs laktosy a MCC vykazuje poměrně vyrovnané hodnoty sypného úhlu. Pohybují se kolem 50° a jejich tokové vlastnosti jsou dle lékopisu špatné. Nepatrné snížení hodnoty se zjistilo u laktosy. Směsi E mají přibližně stejný sypný úhel a z toho lze vyvodit, že se laktosa a MCC v tomto případě vzájemně příliš neovlivňují.

U směsí A až D docházelo v přítomnosti Di-Cafosu ke snižování sypného úhlu. Směsi E však neměly velké rozdíly mezi sypnými úhly MCC a laktosy. Lze proto předpokládat, že sypný úhel je především ovlivňován přítomností hydrogenfosforečnanu.

Nejnižší hodnoty byly naměřeny u směsí A5, resp. B5 se samotným Di-Cafosem D160. Velmi blízké hodnoty sypného úhlu mají i směsi B4 a D4. Tyto směsi charakterizují podle metody sypného úhlu nejlepší tokové vlastnosti.

8.1.5 Rychlost vytékání otvorem

Dalším vyjádřením tokových vlastností materiálu je měření hmotnosti prášku, který se odsype ze zásobníku za určitý čas. Pro hodnocení tokových vlastností byly výsledky přepočítány na hmotnostní rychlost materiálu za 1 sekundu. Čím vyšší jsou naměřené hodnoty, tím lepší sypnost prášek má. Grafické zobrazení hodnot hmotností odsypaných za jednu sekundu z tabulky 12 je v grafu 6.

U směsí A se rychlost vytékání otvorem postupně zvyšuje od směsi A1 ke směsi A5. U směsi A1 je odsypaná hmotnost 4,6 g, u směsi A5 to je 16,6 g odsypaného materiálu. Rostoucí koncentrace Di-Cafosu D160 tedy zlepšuje sypnost směsi. Lepší sypnost hydrogenfosforečnanu může být způsobena charakterem částic, jejich tvarem a velikostí.

Sypnost směsí B je ve srovnání se směsmi A lepší. Hodnoty hmotnosti odsypané za 1 sekundu jsou zde vyšší. Nejnižší hodnota rychlosti je u směsi B1 a to 11,8 g/s, nejvyšší potom u směsi B5 a to 16,6 g/s. I v tomto případě tedy Di-Cafos D160 s rostoucí koncentrací zlepšuje tokové vlastnosti. Ve srovnání s MCC má laktosa lepší sypnost, a proto je zde ovlivnění hydrogenfosforečnanem méně výrazné.

Směsi C mají podobné tokové vlastnosti jako směsi A. Nejvyšší hodnotu má opět směs s nejvyšším obsahem Di-Cafosu A150. Je to 16,5 g/s u směsi C5. I u této směsi se tokové vlastnosti zlepšují s rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanu.

Tokové vlastnosti směsí D jsou podobné jako u směsí B. Stejně jako u skupiny B se i jednotlivé rozdíly mezi směsmi této skupiny liší jen nepatrně. S rostoucí koncentrací Di-Cafosu A150 se sypnost směsí zlepšuje. Nejnižší odsypaná hmotnost se zjistila u směsi D1 a to 12,6 g a nejvíce materiálu se za 1 sekundu odsypalo u směsi D5 a to 16,6 g.

Směs E obsahuje MCC a laktosu. S rostoucí koncentrací laktosy se sypnost směsi zlepšuje. Nejvyšší hodnota se zjistila u směsi E5 se samotnou laktosou a to 13,9 g/s a nejnižší hodnota 1,2 g/s u směsi E1 obsahující samotnou mikrokrytalickou celulosu. Laktosa má ve srovnání s MCC lepší tokové vlastnosti.

Nejvyšší hodnoty rychlosti vytékání otvorem a tedy nejlepší tokové vlastnosti mají směsi obsahující samotný Di-Cafos D160 (A5 a B5) a samotný Di-Cafos A150 (C5 a D5). Nepatrně nižší hodnoty oproti těmto směsím, ale zároveň stále výrazně převyšující ostatní hodnoty, mají i směsi B4 a D4.

Naměřené hodnoty rychlosti některých směsí se stejným složením (např. A1, C1 a E1) se výrazně odlišují. Jednotlivé směsi se připravovaly a mísily individuálně, a proto odchylky v tokových vlastnostech těchto směsí mohly vzniknout již při mísení.

8.2 Vlhkost

Vlhkost byla hodnocena jako úbytek hmotnosti při sušení. Čím je úbytek vyšší, tím směs obsahuje více vlhkosti. Speciální váhy stanovující vlhkost vyjádřily tento hmotnostní úbytek jako procentuální obsah relativní vlhkosti a jejich hodnoty jsou zaznamenány v tabulce 13. Grafická závislost procentuálního zastoupení vlhkosti ve směsích na čase sušení je pro každou skupinu směsí uvedena v grafech 7 až 11. U těchto grafů je ponechán jednotný formát os, aby se dal snadno porovnat jak celkový obsah vlhkosti, tak i rychlost a průběh sušení všech pěti skupin směsí.

U směsí A, které v různém poměru obsahují MCC a Di-Cafos D160, se celková vlhkost snižuje od směsi A1 ke směsi A5. Směs A1 má 4,21 % vlhkosti a obsahuje samotnou mikrokrystallickou celulosu, směs A5 s vlhkostí 2,9 % obsahuje naopak samotný hydrogenfosforečnan. Di-Cafos D160 je oproti MCC celkově sušší a s jeho rostoucí koncentrací ve směsích se celková vlhkost snižuje.

Směsi B se od směsí A liší záměnou plniva MCC za laktosu. Nejsušší směsí je B1 složená jen z laktosy s 0,49 % vlhkosti. U směsi B2 dochází k výraznějšímu skoku na 1,13 % vlhkosti v důsledku přidání Di-Cafosu A150. S rostoucí koncentrací se obsah vlhkosti zvyšuje až na hodnotu 3,29 % u směsi B5.

Směsi C se od směsí A liší záměnou hydrogenfosforečnanu dihydrátu za anhydrát. Při porovnání jejich obsahu vlhkosti jsou hodnoty u skupiny C nižší a čas potřebný k jejich vysušení výrazně kratší. Nejvyšší hodnotu vlhkosti má směs C1 a to 3,87 % a nejnižší směs C5 0,92 %. Stejně jako u směsí A platí, že s rostoucí koncentrací hydrogenfosforečnanu obsah vlhkosti klesá.

Směsi s nejnižším obsahem vlhkosti a zároveň nejrychleji vysušené jsou ve skupině D. Nejnižší vlhkost má samotná laktosa 0,41 % a nejvyšší vlhkost má samotný

Di-Cafos A150 0,91 %. Celkově vlhkost postupně stoupá se vzrůstající koncentrací hydrogenfosforečnanu. Hodnoty se od sebe ale liší jen velmi nepatrně. Obsah vlhkosti je tedy další vlastnost, kterou si jsou laktosa a Di-Cafos A150 podobné.

Z podobnosti Di-Cafosu A150 a laktosy lze vyvodit podobnost obsahu vlhkosti mezi skupinou E, složené z MCC a laktosy, a skupinou C, obsahující MCC a Di-Cafos A150. Hodnoty vlhkosti i délka měření jsou velmi srovnatelné. Jedinou odlišností jsou výraznější skoky mezi jednotlivými směsmi, které jsou dány nižším obsahem vlhkosti v laktose oproti vlhkosti v Di-Cafosu A150 obsaženém ve směsích C.

Vedle podobnosti u směsí C a E je určitá podobnost i mezi směsmi A a C, které jako plnivo obsahují mikrokrytalickou celulosu a různé typy Di-Cafosu. Nejvíce jsou směsi ovlivněny obsahem MCC, u kterých vlhkost nabývá nejvyšších hodnot. S klesající koncentrací MCC klesá i celková vlhkost směsi. Jako nejsušší materiál se ukázala laktosa.

9 Závěry

Setřesný objem

Samotný Di-Cafos D160 (A5, B5), Di-Cafos A150 (C5, D5) a laktosa (B1, D1, E5) mají nejvyšší hodnoty setřesného objemu. Velmi malou schopnost zhutňování mají také směsi B4 a D4, obsahující 20 % laktosu a 80 % Di-Cafosu.

Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr

Nízké hodnoty IS a HP odpovídající průměrnému toku má samotný Di-Cafos D160, Di-Cafos A150 a laktosa. Ve směsích Di-Cafosu D160, resp. A150 s MCC (směsi A a C) dochází ke snižování naměřených hodnot IS a HP s jejich rostoucí koncentrací. Oproti tomu v jejich kombinaci s laktosou (skupiny B a D) jsou naměřené hodnoty přibližně stejné, tokové vlastnosti jsou v tomto případě ovlivněny minimálně. Nejlepší charakter toku mají směsi B4 a D4, které mají v tomto poměru nižší naměřené hodnoty než směsi B5 a D5 se samotným Di-Cafosem D160 a A150.

Sypná hustota

Celkovou hustotu směsí nejvíce ovlivňuje přítomnost hydrogenfosforečnanu, kdy s jeho rostoucí koncentrací dochází k růstu hustot. Samotný Di-Cafos má výrazně vyšší hustotu ve srovnání s MCC. Od hustoty samotné laktosu se jeho hustota tolik neodlišuje.

Sypný úhel

Sypný úhel je ovlivňován především přítomností hydrogenfosforečnanu. Nejnižší sypný úhel má směs A5, resp. B5 se samotným Di-Cafosem D160. Směsi B3, B4 a D4 mají podobné hodnoty sypného úhlu jako směsi se samotným Di-Cafosem D160.

Rychlost vytékání otvorem

Nejlepší sypnost podle této metody mají směsi obsahující samotný Di-Cafos D160 (A5 a B5) a samotný Di-Cafos A150 (C5 a D5). Podobné hodnoty byly naměřeny i u směsí B4 a D4.

Vlhkost

Všechny naměřené hodnoty vlhkosti jsou celkově nízké. Nejvyšší obsah vlhkosti kolem 4 % má MCC. Jako nejsušší materiál s přibližnou vlhkostí 0,4 % se ukázala laktosa. Při porovnání hydrogenfosforečnanů má Di-Cafos A150 nižší obsah vlhkosti než Di-Cafos D160. Celkově mají nejnižší obsah vlhkosti směsi skupiny D, obsahující laktosu a Di-Cafos A150.

Celkové zhodnocení

Nejlepší tokové vlastnosti byly vyhodnoceny u směsí obsahujících samotný Di-Cafos D160, Di-Cafos A150, samotnou laktosu a u směsí obsahující 20 % laktosu a 80 % Di-Cafosu D160 nebo A150.

Dle relativní vlhkosti se jako vhodnější ukázaly směsi obsahující jako plnivo mikrokrystalickou celulosu.

10 Použitá literatura

- 1) Calcium hydrogenphosphate dihydrate. National center for biotechnology information. *PubChem: Open chemistry database* [online]. [cit. 2015-03-22]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/104805?from=summary#section=Top>
- 2) RAYMOND, C. R., SHESKEY, P. J., PWEN, S. C.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Vyd. 7., 2012. London: Pharmaceutical Press. 888 s., ISBN 978-085-7110-275.
- 3) *Český lékopis 2009*. Vyd. 1., 2009. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-802-4729-947.
- 4) WASSERMAN, R.: *Negative Effects of Dicalcium Phosphate*. Livestrong.com (online), 2013 [cit. 2015-02-20]. Dostupné z: <http://www.livestrong.com/article/147763-negative-effects-of-dicalcium-phosphate/http://www.livestrong.com/article/147763-negative-effects-of-dicalcium-phosphate/>
- 5) KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. et al.: *Technologie léků: galenika*. 3. přeprac. a dopl. vyd., 2006. Praha: Galén. 399 s., ISBN 8072624237.
- 6) KLEMM, D. et al.: Cellulose: Fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angewandte Chemie International Edition*, 2005, 44(22), s. 3358-3393. ISSN 1433-7851.
- 7) ASH, M., ASH, I.: *Handbook of Fillers, Extenders, and Diluents*. Vyd. 2., 2007. New York: Synapse Info Resources, 503 s., ISBN 1890595969.
- 8) MATROSOVICH, M., MATROSOVICH, T., GARTEN, W., KLENK, H.-D.: New low-viscosity overlay medium for viral plaque assays. *Virology Journal*, 2006, 3(63). ISSN 1743-422X.
- 9) PARIMALADEVI, P.; SRINIVASAN, K.: Achievement of favorable uniform crystal size distribution of alpha-lactose monohydrate (α -LM) through swift cooling process. *Journal of Food Engineering*, 2015, 151, s. 1-6. ISSN 0260-8774.
- 10) KLEMP, K.: *Milk Stout*. All About Beer Magazine [online]. 2012 [cit. 2015-03-06]. Dostupné z: <http://allaboutbeer.com/article/milk-stout-2/>
- 11) MUTZEL, M.: What is Magnesium Stearate? Dr. Michael Ash Offers His Critical Scientific Appraisal. *Mikemutzel* [online]. 2012 [cit. 2015-03-22]. Dostupné z:

<http://mikemutzel.com/what-is-magnesium-stearate-dr-michael-ash-offers-his-critical-scientific-appraisal/>

- 12) ICSC 1403 - Magnesium stearate. Ipcs inchem. *Magnesium stearate* [online]. 2001 [cit. 2015-02-18]. Dostupné z: <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1403.html>
- 13) SANDHYARANI, N.: Magnesium Stearate Side Effects. *Buzzle* [online], 2011 [cit. 2015-02-18]. Dostupné z: <http://www.buzzle.com/articles/magnesium-stearate-side-effects.html>
- 14) HUBÍK, J., DUŠEK, J., SPILKOVÁ, J., ŠÍCHA, J.: *Obecná farmakognosie II. Sekundární látky*. 3. přeprac. vyd. 1989. Praha: Státní pedagogické nakladatelství. 297 s.
- 15) KOSSEL, A. Ueber das Theophyllin, einen neuen Bestandtheil des Thees. *Zeitschrift für physiologische Chemie*, 1889, 13, s. 298-308. ISSN 1866-4784
- 16) Theophylline. National center for biotechnology information. *PubChem: Open chemistry database* [online]. [cit. 2015-03-23]. Dostupné z: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/theophylline#section=Top>
- 17) Theophyllines. American society of health-system pharmacists. *Drugs.com: Know more. Be sure.* [online]. 2013 [cit. 2015-03-23]. Dostupné z: <http://www.drugs.com/monograph/theophyllines.html>
- 18) LÜLLMANN, H., MOHR K. a HEIN L.: *Barevný atlas farmakologie*. Vyd. 4. české. Překlad Maxmilián Wenke. 2012. Praha: Grada. 366 s., ISBN 978-802-4739-083.
- 19) PATEL, S., BANSAL, A. K.: Prediction of mechanical properties of compacted binary mixtures containing high-dose poorly compressible drug. *Int. J. Pharm.*, 2011, 403(1), s. 109-114. ISSN 0378-5173.
- 20) NICKLASSON, F., JOHANSSON, B., ALDERBORN, G.: Tableting behaviour of pellets of a series of porosities – a comparison between pellets of two different compositions. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1999, 8(1), s. 11-17. ISSN 0928-0987.
- 21) SCHMIDT, P. C.; LEITRITZ, M.: Compression force/time-profiles of microcrystalline cellulose, dicalcium phosphate dihydrate and their binary mixtures—a critical consideration of experimental parameters. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1997, 44(3), s. 303-313. ISSN 0939-6411.

-
- 22) NELLORE, R. V., et al.: Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration. *J. Controll. Rel.*, 1998, 50(1), s. 247-256. ISSN 0168-3659.
- 23) TIRKKONEN, S., PARONEN, P.: Release of indomethacin from tableted ethylcellulose microcapsules. *Int. J. Pharm.*, 1993, 92(1), s. 55-62. ISSN 0378-5173.
- 24) Powder flowability. *Particle technology lab.* [online]. [cit. 2015-03-02]. Dostupné z: <http://www.particletechlabs.com/services/powder-flowability>
- 25) ŘEHULA, M. a kol.: *Návody k speciálním praktickým cvičením z farmaceutické technologie*. Vyd 1., 2009. Praha: Karolinum. 49 s., ISBN 978-80-246-1706-0.
- 26) MUŽÍKOVÁ, J.: *Sypnost prášků*. (přenáška) Hradec Králové: FAF, 2013.
- 27) PODCZECK, F., MIAH, Y.: The influence of particle size and shape on the angle of internal friction and the flow factor of unlubricated and lubricated powders. *Int. J. Pharm.*, 1996, 144(2), s. 187-194. ISSN 0378-5173.
- 28) HORIO, T., YASUDA, M., MATSUSAKA, S.: Effect of particle shape on powder flowability of microcrystalline cellulose as determined using the vibration shear tube method. *Int. J. Pharm.*, 2014, 473(1), s. 572-578. ISSN 0378-5173.
- 29) STOKLOSA, A. M., et al.: Effects of storage conditions, formulation, and particle size on moisture sorption and flowability of powders: A study of deliquescent ingredient blends. *Food Research International*, 2012, 49(2), s. 783-791. ISSN 0963-9969.
- 30) ZHOU, Q. T., et al.: Effect of mechanical dry particle coating on the improvement of powder flowability for lactose monohydrate: A model cohesive pharmaceutical powder. *Powder Technology*, 2011, 207(1), 414-421. ISSN 0032-5910.
- 31) Sušení. Vyšší odborná škola zdravotnická a střední zdravotnická škola Hradec Králové. *Laboratorní technika* [online]. [cit. 2015-03-05]. Dostupné z: <http://lat.zshk.cz/vyuka/suseni.aspx>
- 32) JANÁČOVÁ, D. a CHARVÁTOVÁ J.: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně. *Vybrané statě z procesního inženýrství*. Zlín, 2013
- 33) HRABÁLEK, A.: *Chemická laboratorní technika pro farmaceuty*. Vyd. 3., 2007. Praha: Karolinum, 132 s., ISBN 978-80-246-1454-0.
- 34) DITTRICH, M.: *Sušení*. (přenáška) Hradec Králové: FAF, 2013.

-
- 35) KLIMEŠ, J. a kol.: *Kontrolně-analytické hodnocení léčiv lékopisnými metodami.*
Vyd. 1., 2011. Hradec Králové: Nucleus HK, 268 s., ISBN 978-80-87009-29-1.