

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Studium přímo lisovatelných tabletovin s kombinací chitosanu
a silicifikované mikrokrystalické celulosy**

Hradec Králové 2020

Markéta Rabasová

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

V Hradci Králové dne 5. 5. 2020

Markéta Rabasová

„Mé poděkování patří doc. PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady, trpělivost, ochotu a příjemnou spolupráci. Děkuji také paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při práci v laboratoři a za rady při zpracování experimentální části práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině a blízkým za podporu a motivaci v průběhu celého studia.“

OBSAH

1	ABSTRAKT, ABSTRACT	6
2	ZADÁNÍ.....	9
3	ÚVOD	10
4	TEORETICKÁ ČÁST.....	11
4.1	Matricové tablety	11
4.2	Kyselina alginová a algináty.....	16
4.2.1	Algináty v systémech s řízeným uvolňováním	18
4.3	Hypromelosa.....	22
4.3.1	Methocel™ K 15M	23
4.4	Chitosan	24
4.4.1	Lisovatelnost chitosanu	25
4.5	Silicifikovaná mikrokrytalická celulosa.....	26
4.5.1	Prosolv® SMCC 90.....	27
5	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	29
5.1	Použité suroviny	29
5.2	Použité přístroje a zařízení	30
5.3	Postup práce.....	31
5.3.1	Příprava tabletovin	31
5.3.2	Příprava tablet	33
5.3.3	Energetické hodnocení lisovacího procesu	34
5.3.4	Měření destrukční síly	36
5.3.5	Výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR.....	36
5.3.6	Statistické hodnocení výsledků	37
6	TABULKY A GRAFY	38
6.1	Vysvětlivky k tabulkám a grafům	38

6.2	Tabulky.....	39
6.2.1	Energetické hodnocení lisovacího procesu	39
6.2.2	Pevnost tablet v tahu	43
6.2.3	Citlivost na přídavek mazadla	60
6.3	Grafy.....	61
7	DISKUZE.....	68
7.1	Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu	68
7.2	Hodnocení pevnosti tablet v tahu a citlivosti na přídavek mazadla	70
8	ZÁVĚR.....	72
9	LITERATURA.....	73

1 ABSTRAKT, ABSTRACT

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutická technologie
Student:	Markéta Rabasová
Školitel:	doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Název diplomové práce:	Studium přímo lisovatelných tabletovin s kombinací chitosanu a silicifikované mikrokrystalické celulosy

Tato práce se zabývá studiem lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin s kombinací chitosanu a silicifikované mikrokrystalické celulosy Prosolv[®] SMCC 90 v poměru 3:1, jejich citlivosti na přídavek mazadla a pevnosti tablet v tahu. Retardačními složkami tabletovin jsou alginát sodný v koncentracích 30, 40 a 50 % nebo jeho kombinace s hypromelósou 15M v poměru 1:1 ve stejných koncentracích. Jako mazadlo je použit stearan hořečnatý v koncentraci 1 %, jako modelová léčivá látka je použit indometacin v koncentraci 20 %. Tabletoviny bez obsahu mazadla a léčiva jsou lisovány lisovacími silami 3, 3,5 a 4 kN, tabletoviny obsahující mazadlo a léčivo lisovací silou 4 kN pomocí materiálového testovacího zařízení T1-FRO 50 Zwick/Roell. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu, citlivost tabletovin na přídavek mazadla pomocí hodnot „lubricant sensitivity ratio“.

Celková energie lisování roste s lisovací silou. Nejvyšší hodnoty vykazuje samotná směs chitosanu a Prosolvu[®] SMCC 90. S rostoucím obsahem retardantů se její hodnoty snižují, přídavek mazadla a indometacinu způsobuje další pokles hodnot. Plasticita klesá s lisovací silou. Nejvyšší hodnoty vykazuje kombinace chitosanu a Prosolvu[®] SMCC 90, hodnoty snižuje přítomnost retardujících složek a dále přídavek mazadla a indometacinu. Pevnost v tahu roste s lisovací silou. Nejvyšších hodnot dosahují směsi s kombinací alginátu a hypromelósou 15M a samotná směs chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90. Přídavek alginátu sodného hodnoty výrazně snižuje. Stearan hořečnatý snižuje pevnost všech tablet s výjimkou samotné směsi chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90, která má nejnižší citlivost na mazadlo. Nejvyšší hodnoty LSR vykazují tabletoviny s alginátem sodným, citlivost na mazadlo se zvyšuje s jeho rostoucí koncentrací.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology
Student: Markéta Rabasová
Consultant: Assoc. Prof. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Title of the Diploma Thesis: A study of directly compressible tableting materials with the combination of chitosan and silicified microcrystalline cellulose

This thesis deals with the study of compressibility of directly compressible tableting materials with chitosan and silicified microcrystalline cellulose Prosolv[®] SMCC 90 in a ratio of 3:1, their lubricant sensitivity and the tensile strength of tablets. Retardant components of the tableting materials are sodium alginate in concentrations of 30, 40 and 50 % or its combinations with hypromellose 15M in a ratio of 1:1 in the same concentrations. Magnesium stearate in a concentration of 1 % is used as a lubricant, indomethacin in a concentration of 20 % is used as a model drug. Tablets without the lubricant and the drug are compressed by compression forces of 3, 3,5 and 4 kN, tablets with the lubricant and the drug are compressed by compression force of 4 kN. T1-FRO 50 Zwick/Roell material testing equipment is used for the compression of the tablets. The compressibility is evaluated by the energy profile of the compression process, the lubricant sensitivity is evaluated by values of the lubricant sensitivity ratio.

The total energy of compression increases with the compression force. The highest values are measured for the combination of chitosan and Prosolv[®] SMCC 90 without retardants. The values decrease with the rising concentration of retardants and furthermore with addition of the lubricant and indometacin. The plasticity values decrease with the compression force. The combination of chitosan and Prosolv[®] SMCC 90 alone has the highest values. The values decrease with the addition of retardants and furthermore with addition of the lubricant and indometacin. The tensile strength increases with the compression force. The highest values are measured for the tableting materials with the combination of sodium alginate and hypromellose 15M and for the combination of chitosan and Prosolv[®] SMCC 90 without retardants. The addition of sodium alginate significantly decreases the values. Magnesium stearate reduces the tensile strength of all tablets except for the combination of chitosan and Prosolv[®] SMCC 90 alone, which has the lowest lubricant sensitivity. The highest LSR values are shown by the

tableting materials containing sodium alginate, the lubricant sensitivity increases with its concentration.

2 ZADÁNÍ

Cílem práce bylo studium přímo lisovatelných tabletovin a matricových tablet s chitosanem a silicifikovanou mikrokrystalickou celulosou v poměru 3:1. Retardačními složkami tabletovin byl alginát sodný v koncentracích 30, 40 a 50 %, dále kombinace alginátu sodného a hypromelosity v poměru 1:1 ve stejných koncentracích. Hodnocena byla citlivost na přídavek mazadla stearanu hořečnatého v koncentraci 1 %. Testovány byly i tabletoviny s léčivou látkou indometacin v koncentraci 20 %. U tabletovin byla studována lisovatelnost pomocí energetického profilu lisovacího procesu, u hotových tablet pevnost v tahu. Citlivost na přídavek mazadla byla hodnocena pomocí hodnot „lubricant sensitivity ratio“.

3 ÚVOD

Perorální cesta podání léčiva je nejstarším, ale také nejpohodlnějším a nejoblíbenějším způsobem, jak může být účinná látka vpravena do organismu pacienta¹⁻³. Tato cesta podání bývá preferována také pacienty, kteří upřednostňují pevné perorální lékové formy⁴. Nejčastěji používanou a nejrozšířenější perorální lékovou formou jsou tablety¹.

Základními požadavky při podávání léčiva je zacílení správného místa účinku a také zajištění terapeutické hladiny léčiva po optimální dobu. Neméně důležitou podmínkou pro úspěšnost terapie, na kterou by se nemělo zapomínat, je však také compliance pacienta. Všechny tyto požadavky je možné pokrýt navržením vhodné lékové formy s řízeným uvolňováním^{1,2,4}. Tyto lékové formy nabízejí oproti formám konvenčním nesporné výhody, mezi které patří schopnost udržení terapeutické hladiny léčiva po delší dobu, s tím spojená snížená frekvence dávkování léku a díky prostšímu schématu terapie také lepší compliance pacienta. Díky minimalizaci výkyvů hladiny léčiva se také snižuje výskyt nežádoucích účinků^{2,3,5}.

Tablety se skládají z jedné nebo více účinných látek a látek pomocných. Ty jsou do farmaceutických formulací přidávány, aby usnadnily jejich přípravu a podání, podpořily konzistentní uvolňování a biodostupnost léčiva a chránily léčivo před degradací⁶.

V současné době roste význam přírodních pomocných látek, a to nejen v potravinářství a kosmetice, ale také právě ve farmaceutickém průmyslu⁶. Široký potenciál nabízí např. využití biopolymerů. Biopolymery je možné obecně charakterizovat tím, že jsou to produkty živého organismu nebo rostliny a mívají složitější chemickou strukturu než syntetické polymery. Poslední dobou je význam termínu biopolymery rozšířen a zahrnuje také polymery syntetizované za užití v přírodě se vyskytujících monomerů. Výhodou biopolymerů ve srovnání se syntetickými polymery je vyšší biokompatibilita, bývají ale náchylnější k mikrobiální kontaminaci. Uplatnění nachází mimo jiné při vývoji matricových tablet s řízeným uvolňováním. Mezi biopolymery patří alginát sodný, který se získává z hnědých mořských řas, a chitosan, který je získáván zpracováním chitinu obsaženém ve schránkách koryšů⁷. Obě tyto látky byly použity jako složky přímo lisovatelných tabletovin pro přípravu matricových tablet, jejichž studiem se zabývá tato diplomová práce.

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 Matricové tablety

Matricové tablety představují důležitou skupinu perorálních lékových forem s řízeným uvolňováním¹. Byly vyvinuty ve 2. polovině 20. století a od té doby jsou využívány pro formulace komerčně dostupných léčiv. Jedná se o jednoduché lékové formy, které fungují jako jeden celek. Jsou tvořeny především plnivem, retardující složkou a homogenně dispergovaným léčivem. Mohou být neobalené, nebo mít na svém povrchu vhodný obal⁵. Matricové tablety mohou být formulovány lisováním granulátů vytvořených metodou vlhké granulace nebo přímým lisováním tabletovin¹. Přímé lisování je jednoduchý proces, při kterém se tabletuje směs léčivé látky a jedné nebo více pomocných látek bez předchozí granulace. Je ale třeba, aby hlavní komponenty tabletovací směsi měly adekvátní hustotu, tokové vlastnosti a lisovatelnost. Limitující může být také nízká rozpustnost léčivé látky, jelikož přímé lisování nenabízí hydrofilizaci částic léčivé látky tak, jak tomu je u vlhké granulace. Tam zpracování s rozpuštěnými polymery poskytuje více hydrofilní a lépe smáčivé částice léčivé látky. Stačí, aby jedna z vlastností tabletoviny byla nepříznivá, a přímé lisování léčiva není proveditelné. Existují ale pomocné látky pro přímé lisování, jejichž přídavek nabízí zkvalitnění tokových vlastností a lisovatelnosti tabletoviny⁸. Pokud není možné tabletovinu přímo lisovat, je možné ji ještě před lisováním podrobit procesu granulace za účelem přípravy volně sypné tabletovací směsi s přijatelnou lisovatelností^{1,8,9}. Charakteristika výsledné matricové tablety vždy závisí jak na vlastnostech pomocných látek, tak na vlastnostech léčivé látky².

Matricové tablety je možné na základě použitého typu polymeru nebo jiné látky zpomalující uvolňování léčiva rozdělit do dvou základních skupin, a to na¹:

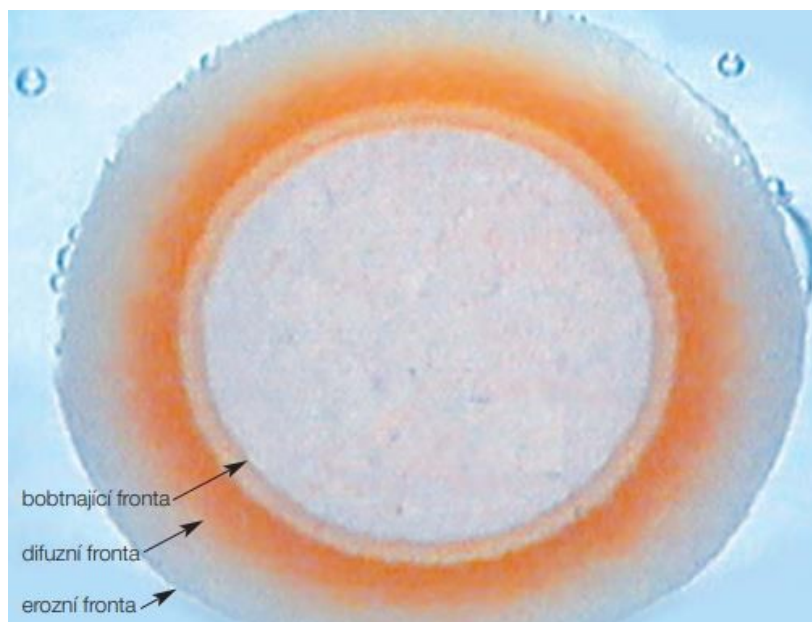
- hydrofilní matricové tablety,
- hydrofobní matricové tablety.

Některé zveřejněné práce toto základní dělení rozšiřují ještě o polymerní nerozpustné matricové tablety, lipofilní matricové tablety a případně i směsné matricové tablety^{2,5}.

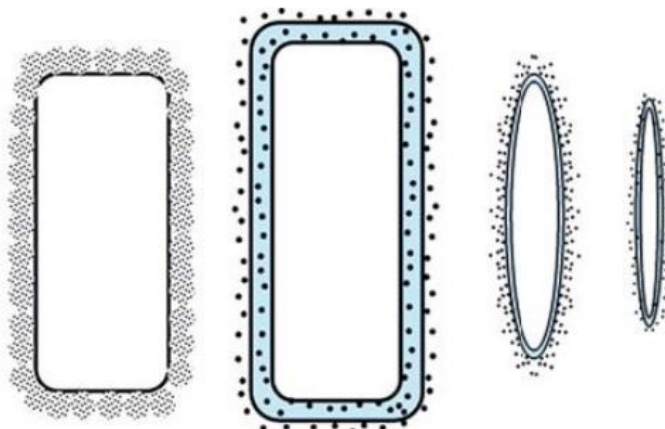
Hydrofilní matricové tablety jsou charakterizovány jako homogenní disperze molekul léčiva ve skeletu tvořeném hydrofilními polymery, které po kontaktu s vodou, a tedy i v prostředí gastrointestinálního traktu, začínají bobtnat^{1,2}. Prvotní zvlhčení tablety umožní navození terapeutické koncentrace léčiva v krevní plazmě díky uvolnění počáteční dávky rozpuštěné léčivé látky z povrchu tablety. Následuje hydratace polymeru na povrchu tablety, zvýšení

pohyblivosti polymerních řetězců a jejich rozvolnění, což vede ke vzniku nabobtnalého gelu. Tato ochranná gelová vrstva na povrchu tablety umožňuje kontinuální pohyb vody směrem dovnitř tablety, aniž by došlo k jejímu rozpadu. Postupně dochází k rozpouštění vnější gelové vrstvy, jejíž funkci přebírá vrstva nová. Mechanismus uvolňování léčiva z hydrofilní matricové tablety závisí na vlastnostech léčivé látky. Zatímco ve vodě dobře rozpustná léčiva bývají uvolňována difuzí skrz gelovou vrstvu, ve vodě špatně rozpustná léčiva pronikají ven z tablety erozí (obrázek č. 1)^{2,3,5}. V některých případech, kdy je léčivá látka mírně rozpustná ve vodě, je kinetika uvolňování léčiva ovlivněna kombinací obou dějů. V průběhu uvolňování léčivé látky z hydrofilních matricových tablet dochází ke změně velikosti skeletu. Počáteční zvětšení tablety nabobtnáním jejího povrchu vystřídá postupné zmenšování velikosti tablety, až výlisek zcela zanikne (Obrázek č. 2)^{2,5}.

Obrázek č. 1 - Liberace léčiva z hydrofilní matricové tablety²



Obrázek č. 2 – Změna hydrofilní gelové matrice vlivem disoluce²



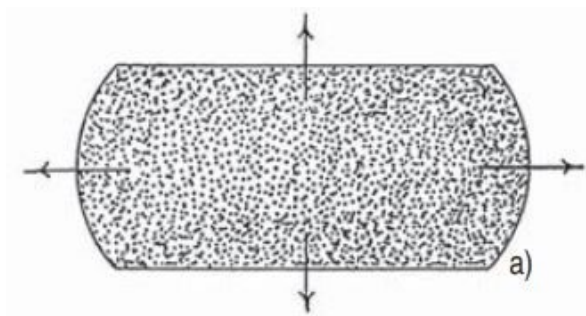
Polymery užívané při formulaci hydrofilních matricových tablet se dělí na dvě skupiny. První skupinu tvoří deriváty celulosy, konkrétně methylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) nebo sodná sůl karboxymethylcelulosy. Do druhé skupiny patří necelulosové přírodní nebo polosyntetické polymery, jmenovitě chitosan, algináty, rohovníková guma (karob), agar, polysacharidy tvořené manosou a galaktosou nebo modifikované škroby¹. Hydrofilní matricové systémy patří mezi nejčastěji užívané způsoby, jak poskytnout řízené uvolňování v pevných orálních lékových formách⁴. Nejvíce komerčních hydrofilních matricových tablet je získáváno lisováním¹.

Při formulaci hydrofobních polymerních nerozpustných matricových tablet je nejprve smíšeno léčivo s inertním nebo hydrofobním polymerem a tato směs je následně slisována do tablety¹. Nosný polymer po slisování vytváří pevný pórovitý skelet, ve kterém je homogenně dispergována léčivá látka (obrázek č. 3a)². Prodloužené uvolňování léčiva probíhá difuzí léčiva skrz síť kanálků mezi zhutněnými částicemi polymeru^{1,9}. Rozpuštěním léčivé látky na povrchu výlisku a její absorpcí bývá dosaženo terapeutické koncentrace v plasmě. Udržení hladiny léčivé látky v rozmezí hodnot terapeutického optima je umožněno postupným vyluhováním léčiva z polymerního skeletu (obrázek č. 3b), kdy roztok léčivé látky uniká z matrice kanálky vyplněnými vodou. Prostupnost kanálků závisí na pórovitosti matrice, kterou lze ovlivnit přidávkem vhodných pomocných látek. Zatímco ve vodě rozpustné pomocné látky urychlují uvolňování léčivé látky, ve vodě nerozpustné pomocné látky disoluci zpomalují, a to z důvodu snížené smáčivosti matrice. Tableta během celého procesu nemění svůj tvar, vyluhovaný skelet prochází gastrointestinálním traktem a opouští touto cestou organismus^{2,5}. Primární složka ovlivňující rychlost uvolňování léčiva je v těchto lékových formách přirozeně ve vodě nerozpustná, v přítomnosti vody a gastrointestinální tekutiny se tedy tyto matricové tablety stávají inertními. Jako příklad používaných materiálů je možné uvést polyethylen, polyvinylchlorid, ethylcelulosu nebo akrylátové polymery a některé kopolymery. Polymerní nerozpustné matricové systémy obecně nejsou vhodné pro ve vodě nerozpustná léčiva, protože koncentrační gradient bývá příliš nízký na to, aby bylo možné zajistit adekvátní uvolňování léčiva. Potenciálním rizikem použití těchto matricových tablet je neúplné uvolnění léčiva z lékové formy během doby průchodu gastrointestinálním traktem¹. Ve formulacích hydrofobních matricových tablet mohou být použity také vosky a glyceridy. Takto vzniklé matricové tablety se nazývají lipofilní. Nosná pomocná látka (mastné kyseliny, mastné alkoholy a jejich estery) umožňuje uvolňování léčivé látky z lékové formy mechanismem eroze. Vlivem hydrolyzy, působení enzymů a změny hodnoty pH během průchodu lékové formy

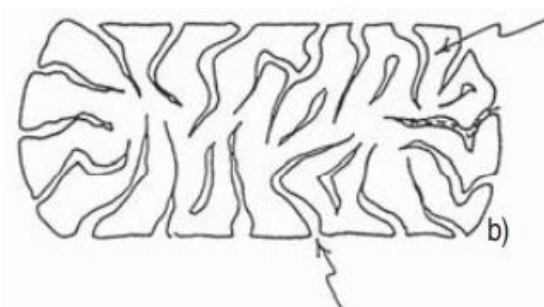
gastrointestinálním traktem dochází k postupnému zmenšování tablety. Povrchovou erozi a rychlost uvolňování léčiva je možné ovlivnit přidávkem pomocných látek⁵.

Obrázek č. 3 - Polymerní nerozpustná matrice²

a) homogenní matrice



b) částečně vyluhovaný skelet



Pro přípravu matricových tablet je možné použít velké množství polymerů. Volba vhodného polymeru se odvíjí od fyzikálně-chemických vlastností léčivé látky a požadovaného mechanismu uvolňování léčiva¹.

Polymery užívané při formulaci matricových tablet můžeme rozdělit na¹:

- hydrogely,
- rozpustné polymery,
- biologicky rozložitelné polymery,
- biologicky nerozložitelné polymery,
- mukoadhezivní polymery,
- přírodní gummy.

Mezi užívané hydrogely patří například polyethylenoxid (PEO) a zesítený polyvinylalkohol (PVA), z rozpustných polymerů je možné jmenovat polyethylenglykol (PEG), nebo hydroxypropylmethylcelulosu (HPMC). K biologicky rozložitelným polymerům se řadí mimo jiné kyselina polyglykolová (PGA) nebo kyselina polymlečná (PLA), zatímco

polyethylenvinylacetát (PEVA), polyvinylchlorid (PVC), acetát celulosy (CA) nebo ethylcelulosa (EC) jsou polymery biologicky nerozložitelné. Jako mukoadhezivní polymery je možné označit sodnou sůl karboxymethylcelulosy, methylcelulosu, polykarbofil, tragant nebo pektin^{1,10}. Posledně jmenovanou skupinu polymerů, přírodní guma, zastupují xanthanová guma, guarová guma, guma karaya či arabská guma¹.

Mezi výhody, které matricové tablety nabízí, patří^{1-3,5,9}:

- udržování terapeutické koncentrace léčiva po delší dobu,
- minimalizace výkyvů a zlepšení kontroly plasmatické hladiny léčiva,
- zamezení dosažení příliš vysokých koncentrací léčiva v krvi,
- snížení toxicity léčiva zpomalením jeho absorpce,
- minimalizace akumulace léčiva u chronických pacientů,
- snížení míry potenciace nebo redukce farmakologického účinku u chronických pacientů,
- minimalizace výskytu lokálních a systémových vedlejších účinků léčiva,
- zvýšení stability léčiva pomocí jeho ochrany před hydrolýzou a dalšími rozkladnými procesy probíhajícími v gastrointestinálním traktu,
- vylepšení schopnosti poskytovat speciální účinky díky možnosti prodlouženého, zpožděného nebo pulzního uvolňování léčivé látky,
- lepší využití léčiva,
- snížená frekvence dávkování léku,
- zlepšení compliance pacienta,
- zefektivnění léčby,
- snížení nákladů na zdravotní péči.

Mezi nevýhody matricových tablet patří^{1,3,5,9}:

- nutnost odstranění zbývajících skeletu matrice z organismu po uvolnění účinné látky,
- zvýšený potenciál pro first-pass metabolismus (metabolismus prvního průchodu),
- zpožděný nástup terapeutického účinku léčiva,
- závislost míry uvolnění léčiva z lékové formy na přijímané potravě a průchodnosti gastrointestinálního traktu,
- podstatná závislost na době přítomnosti lékové formy v gastrointestinálním traktu,

- nevhodnost použití pro terapii osob s problémy s polykáním (drcení nebo žvýkání lékové formy většinou není možné, vede ke ztrátě možnosti řízeného uvolňování a může zapříčinit překročení terapeutické hladiny),
- postupné snižování rychlosti uvolňování léčiva v důsledku:
 - prodlužující se vzdálenosti difuze roztoku léčiva a zvyšování difuzního odporu (u polymerních nerozpustných matricových tablet),
 - zmenšujícího se povrchu tablet a z toho plynoucího zmenšování efektivní difuzní plochy (u hydrofilních a lipofilních matricových tablet).

4.2 Kyselina alginová a algináty

Kyselina alginová a její soli, algináty, patří mezi nejuniverzálnější biopolymery se širokým spektrem použití⁶. V potravinářském průmyslu jsou používány jako zahušťovadla, stabilizátory a želírující látky³. Díky používání alginové kyseliny a její sodné a vápenaté soli v tomto odvětví jsou tyto látky obecně považovány za netoxické a biokompatibilní. Výhodou alginátů je, že mohou být upraveny na míru tak, aby vyhovovaly požadavkům jak ve farmaceutické, tak biomedicínské oblasti⁶. Jelikož se získávají z přírodních zdrojů, mohou potenciálně obsahovat nečistoty, například těžké kovy, bílkoviny nebo endotoxiny. Pro použití ve farmacii, především pro parenterální aplikaci, musí být nečistoty odstraněny tak, aby látky vyhovovaly požadavkům platného lékopisu⁷.

Kyselina alginová

Kyselina alginová je směs polyuronových kyselin složená ze zbytků D-mannuronové a L-glukuronové kyseliny. Chemicky je možné ji vyjádřit jako $[(C_6H_8O_6)_n]^{11}$. Jedná se o lineární polymer přirozeně se vyskytující v buněčných stěnách a mezibuněčných prostorech hnědých mořských řas patřících mezi chaluhy (lat. Phaeophyceae). Při získávání kyseliny alginové se používají především hnědé řasy rodu *Laminaria*. Ty jsou po sklizni drceny a kyselina alginová je z nich extrahována alkalickými rozpouštědly^{7,11}. Výsledným produktem, surovinou, je potom vláknitý prášek bílé až nažloutlé barvy, prakticky bez zápachu. Ve farmacii kyselina alginová našla široké uplatnění jako pomocná látka. Užívá se jako retardující složka pro řízené uvolňování, dále jako viskozifiant pro stabilitu suspenzí a maskování nepříjemné chuti. Ve formulacích tablet může kyselina alginová fungovat jako pojivo nebo rozvolňovadlo, přičemž v koncentracích 1-5 % (w/w) může plnit obě funkce zároveň. Bývá hojně využívána při vývoji a výzkumu orálních lékových forem s řízeným uvolňováním. Kyselina alginová je rozpustná v zásaditých hydroxidech za vzniku viskózních roztoků, zatímco v 95% ethanolu a dalších

organických rozpouštědlech je velmi těžce rozpustná nebo prakticky nerozpustná. Ve vodě bobtná, aniž by docházelo k jejímu rozpouštění. Je schopna absorbovat vodu v množství 200 až 300násobku své váhy. Alginová kyselina může být převedena na soli, algináty, z nichž se v současnosti nejvíce používá alginát sodný¹¹.

Alginát sodný

Alginát sodný je polymer skládající se z polyuronových kyselin s navázanými zbytky D-mannuronové a L-glukuronové kyseliny¹⁰. Získává se z alginové kyseliny, která je po svém vyextrahování z hnědých řas neutralizována bikarbonátem sodným za vzniku alginátu sodného. Jako komerčně dostupná pomocná látka se vyskytuje ve formě prachu bílé až světle žluté nebo světle hnědé barvy, je bez chuti a bez zápachu. Ve farmacii se používá v perorálních a topických lékových formách, a to jako viskozifiant. Ve formulacích tablet může být použit jako pojivo a rozvolňovadlo¹². Uplatnění nachází také jako pomocná látka perorálních lékových forem s řízeným uvolňováním^{12,13}. Může zpomalit disoluci léčiva z tablet, kapslí a vodných suspenzí a pomoci tak dosáhnout prodlouženého uvolňování léčiva. Bývá užíván při přípravě tablet, nanočástic, mikročástic, enterosolventních kapslí či vícečásticových plovoucích systémů. V poslední době se ukazuje jako vhodný k vodné mikroenkapsulaci léčiv¹². Využívá se také jeho mukoadhezivních vlastností, byly navrženy například bukální filmy založené na alginátu sodném¹⁰. Alginát sodný je prakticky nerozpustný ve většině organických rozpouštědel a kyselých vodných roztocích, jejichž pH je nižší než 3¹². Ve vodě se rozpouští pomalu za vzniku viskózního koloidního roztoku. Právě pro své vynikající gelotvorné vlastnosti bývá hojně využíván¹⁰. Pro hodnoty viskozity platí, že 1% vodný roztok má při 20 °C viskozitu 20-400 mPa.s. Viskozita přitom závisí na koncentraci, pH, teplotě a přítomnosti kovových iontů. Při pH nad 10 viskozita klesá¹².

Alginát vápenatý

Alginát vápenatý, další ve farmacii používaná sůl kyseliny alginové, se jako komerční produkt vyskytuje v podobě prachu nebo vláken úplně nebo téměř bez zápachu a bez chuti, má bílou až bledě žlutohnědou barvu. Získává se z roztoku alginátu sodného, konkrétně díky jeho interakci s ionizovanou vápenatou solí. Výsledkem tohoto procesu je okamžitá precipitace nerozpustného alginátu vápenatého, který může být potom dále zpracován. Každý vápenatý ion se váže se dvěma alginátovými molekulami. Alginát vápenatý je prakticky nerozpustný v organických rozpouštědlech, rozpouští se v zásaditých roztocích nebo v roztocích látek, které se slučují s vápníkem. Alginát vápenatý našel ve farmacii terapeutické použití především pro

svou schopnost vytvářet gel. Je využíván pro krytí ran, při léčbě ulcerací, a tlakových vředů, zejména těch, které produkují exsudát. Obklady s alginátem vápenatým jsou vysoce absorpční a mají také hemostatické vlastnosti. Vápenaté ionty se v krvi vyměňují za sodné, což stimuluje jak aktivaci destiček, tak celou koagulaci krve. Ve farmaceutických formulacích bývá používán jako rozvolňovadlo v tabletách a také jako viskozifiant v suspenzích a emulzích. Je využíván pro přípravu lékových forem s řízeným uvolňováním, a to díky svým gelotvorným schopnostem. Stejným způsobem se používá také alginát vápenato-sodný¹⁴.

4.2.1 Algináty v systémech s řízeným uvolňováním

Algináty našly své využití ve formulacích lékových forem s řízeným uvolňováním léčiva především pro svou schopnost tvořit gel³. Polymerní řetězec alginátů se skládá z bloků zbytků dvou kyselin, konkrétně D-mannuronové a L-glukuronové^{6,7}. Tyto homogenní bloky bývají oddělené bloky, které jsou složeny z náhodných nebo střídajících se jednotek mannuronových a glukuronových kyselin⁶. Rozměry bloků v alginátech se liší a závisí na druhu chaluhy a také na tom, která část rostliny byla pro získání alginátu použita. Složení, počet a délka sekvencí polymerních bloků a molekulární hmotnost alginátů jsou důležitými faktory, protože určují fyzikální vlastnosti vytvářeného gelu^{13,14}.

Kyselina alginová tvoří v přítomnosti vody kyselý gel o vysoké viskozitě díky hydrataci polymerního řetězce a tvorbě mezimolekulárních vodíkových vazeb. Jednomocné kovové ionty tvoří s algináty rozpustné soli, zatímco v přítomnosti dvoumocných a vícemocných kationtů (kromě Mg^{2+}) alginátové polymery tvoří gely zesítním karboxylových skupin hlavního polymerního řetězce. Díky těmto vazbám mezi algináty a vícemocnými kationty dochází k tvorbě zesítněné struktury známé jako hydrogel^{6,7}. Různé kationty vykazují odlišnou afinitu k alginátu. Algináty s vyšším zastoupením bloků glukuronové kyseliny poskytují gely o značně vyšší pevnosti v porovnání s algináty bohatými na mannuronát, protože G-bloky vykazují ke dvoumocným iontům silnější afinitu oproti M-blokům. Po gelaci jsou molekuly vody zachycovány uvnitř alginátového základu, ale stále se mohou volně pohybovat, což je velmi důležité v mnoha aplikacích⁶.

Hydrokoloidy typu alginátů nachází široké uplatnění při navrhování lékových forem s řízeným uvolňováním¹⁵. Díky jejich rychlé hydrataci a tvorbě hydrokoloidní vrstvy o vysoké viskozitě dochází k tvorbě difuzní bariéry, která snižuje migraci malých molekul, včetně léčiv. Algináty bývají proto využívány hlavně v systémech založených na difuzi. Difuzní systémy mohou být

obecně rozděleny do dvou skupin, a to na lékové formy s polymerní membránou a polymerní matricové systémy⁶.

U lékových forem s polymerní membránou může být hlavní kompartment, zásobník léčiva, ve formě pevné látky, suspenze nebo roztoku. Uvolňování léčiva je řízeno polymerní membránou, čehož je dosahováno různými technikami, např. sprejovým potahováním nebo mikroenkapsulací. Existují studie popisující enkapsulaci theofylinu, kdy rychlost uvolňování léčiva byla značně nižší v porovnání s mikrosférami z alginátového gelu. Rychlost uvolňování se zpomalovala s narůstající tloušťkou obalu. Dalšího poklesu v rychlosti uvolňování může být dosaženo přidáním přísad typu karnaubský vosk do zásobníku léčiva, což bylo demonstrováno s indometacinem, nesteroidním protizánětlivým léčivem, které je vysoce dráždivé ke sliznici horní části gastrointestinálního traktu⁶.

V případě polymerních matricových systémů je léčivo homogenně dispergováno v polymerní matici, která řídí rychlost uvolňování. Finální lékovou formou mohou být alginátové perly, které mají sférický tvar a jsou tvořené zesíleným gelem, nebo matricové tablety. Když jsou takové soustavy vystaveny disolučnímu médiu, uvolňování léčiva je regulováno vysoce komplexním procesem zahrnujícím difuzi přes bobtnající matrix a disoluci a erozi na okraji matrice⁶.

Alginátové perly se chovají odlišně v závislosti na hodnotě pH okolního prostředí. V kyselém prostředí (např. v žaludku) téměř nebobtnají a je tak pravděpodobné, že léčivo je uvolňováno difuzí skrz nerozpustnou matici. V neutrálním prostředí (dolní části gastrointestinálního traktu) bobtnají a uvolňují léčivo v závislosti na procesech bobtnání a eroze. Alginátové perly se zdají být neúčinnější v retardovaných lékových formách o vyšších koncentracích alginátu a s algináty bohatými na glukuronovou kyselinu. Ty tvoří tužší gely, které jsou méně náchylné k bobtnání a erozi. Zvýšením obsahu mannuronové kyseliny se gel stává měkčím, pružnějším, ale také méně porézním, a proto snadněji dochází k jeho rozpouštění. Situace se může lišit u léčiv, která silně interagují s alginátem, což je například gentamycin sulfát. V tomto případě vyšší obsah mannuronové kyseliny vede k vyšší kapacitě vazeb molekul léčiva a algináty bohaté na mannurovou kyselinu budou preferovány⁶.

Hydrofilní matricové tablety, ve kterých jsou algináty slisované, mají v porovnání s gelovými perlami uzavřenější strukturu a efekt prodlouženého uvolňování léčiva bude proto u tablet významnější. Studie zkoumající matricové tablety připravené přímým lisováním směsi léčivo-alginát ukázala, že léčiva dobře rozpustná ve vodě jsou uvolňována značně rychleji v

simulované žaludeční tekutině než v simulované střevní tekutině, zatímco opačný efekt může být pozorován u léčiv s nízkou rozpustností ve vodě. Tento jev je vysvětlován ovlivněním hydratace polymeru a reologie alginátového gelu v závislosti na hodnotě pH okolního prostředí^{6,15}. Se stoupající koncentrací vodíkových kationtů dochází k významnějšímu přechodu karboxylátových aniontů (alginát sodný) na volné karboxylové skupiny (alginová kyselina). Zatímco v prostředí neutrálních hodnot pH je alginát sodný rozpustný a po jeho hydrataci dochází k tvorbě viskózního roztoku, při poklesu hodnoty pH pod 3 dochází k tvorbě alginové kyseliny, která ve vodě bobtná, aniž by se rozpouštěla¹⁵. Významným faktorem ovlivňujícím uvolňování léčiva z matricových tablet s algináty je také rozpustnost inkorporované léčivé látky. Ve vodě rozpustná léčiva jsou uvolňována primárně difuzí rozpuštěných molekul léčiva přes gelovou vrstvu, zatímco ve vodě špatně rozpustná léčiva jsou uvolňována především mechanismem eroze^{6,15}.

Matricové tablety z alginátů se při většině studií připravují metodou přímého lisování. Během jedné z nich byl zkoumán vliv lisovací síly a porozity na uvolňování léčiva z matricových tablet s alginátem sodným. Pro studii bylo zvoleno ve vodě dobře rozpustné léčivo chlorfeniramin maleát. Mezi tabletami o rozdílné porozitě nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v disolučních profilech. Uvolňování léčiva je závislé na porozitě hydratované gelové vrstvy, která není ovlivněna porozitou suché matricové tablety. Minimální vliv lisovací síly na disoluci léčiva z matricových tablet je popisován i ve starších studiích. Studie matricových tablet s hypromelósou přinesly podobné výsledky¹³.

Při studiu vlivu změny pH na prodloužené uvolňování léčiva byly použity tablety připravené přímým lisováním, které obsahovaly 49 % alginátu sodného, 20 % léčiva, 30,25 % laktosy a 0,75 % stearanu hořečnatého. Porózní, tuhá struktura, která se tvořila na povrchu matricové tablety při pH 1,2, měla jiné mechanické vlastnosti než viskózní gelová vrstva, která vznikala při pH 7,5. Chlorfenamin maleát, což je léčivá látka dobře rozpustná ve vodě, byl v kyselém pH uvolňován především mechanismem difuze, zatímco v neutrálním pH se ukazoval znatelný přínos jiných mechanismů uvolňování léčiva, např. eroze. Léčivo je dobře rozpustné v obou pufrech, a rozdíly v uvolňování léčiva tak byly výsledkem změny kvality a celistvosti gelové bariéry v kyselých podmínkách. K rychlejšímu uvolňování ve vodě rozpustného léčiva v kyselém pH docházelo díky zvýšené porozitě gelové vrstvy, čímž byla umožněna rychlejší disoluce. Hydrochlorothiazid je léčivo špatně rozpustné ve vodě a jeho uvolňování je závislé především na povrchové erozi. Ačkoli rozpustnost léčiva je lehce vyšší v kyselém pH, jeho uvolňování bylo výrazně rychlejší v neutrálním prostředí. Mechanické vlastnosti tuhé vrstvy,

kteřá vznikala v kyselém pH, zajistily odolnost matrice vůči erozi, což vedlo k velmi opožděnému a limitovanému uvolňování hydrochlorothiazidu v kyselém pH. V simulované střevní tekutině docházelo k tvorbě vnější vrstvy viskózního gelu, která byla méně odolná, matrice tak postupně erodovala a umožnila rapidní uvolňování léčiva v neutrálním pH¹⁵.

Možnost ovlivnění parametrů uvolňování léčiva byla zkoumána u tablet, jejichž plnivem byly částice laktosy a alginátu sodného připravené sprejovým sušením. Uvolňování acetaminofenu probíhalo u takovýchto tablet pomaleji v kyselém prostředí a rychleji v neutrálním prostředí, oba procesy se projeví výrazněji než u konvenčních matricových tablet s alginátem sodným. Jedním z možných vysvětlení by mohlo být, že sprejově sušené částice mají mnohem menší rozměr částic než běžné částice alginátu sodného, což vede k větší efektivitě gelové sítě, a tím pádem i ke vzniku účinnější bariéry⁶. Snížení velikosti částic alginátu vedlo k pomalejšímu uvolňování léčiva i v jiných studiích¹³.

Studován byl také vliv koncentrace Ca²⁺ iontů na prodloužené uvolňování léčiva z matricových tablet s alginátem sodným. Jako zdroj Ca²⁺ iontů se při formulaci používá glukonát vápenatý, octan vápenatý či chlorid vápenatý. U tablet připravených přímým lisováním bylo dokázáno zrychlení uvolňování ketoprofenu při použití vyšší koncentrace glukonátu vápenatého. Se zvyšující se koncentrací chloridu nebo glukonátu vápenatého naopak docházelo ke zpomalení uvolňování theofylinu. Vznikl předpoklad, že vlhká granulace by mohla zlepšit gelaci mezi alginátem sodným a vápenatými ionty, což povede k vylepšenému prodlouženému uvolňování léčiva z tablet. Použitým léčivem v této studii byl diltiazem hydrochlorid, který je ve vodě dobře rozpustný. S rostoucí koncentrací chloridu vápenatého se uvolňování léčivé látky z tablet připravených vlhkou granulací zpomalovalo¹⁶.

Možný je také přídavek modifikátoru viskozity, například hydroxypropylmethylcelulosity nebo karbomery, které mohou poskytnout lepší profil prodlouženého uvolňování léčiva, což bylo prokázáno u formulací s obsahem theofylinu a ketoprofenu¹⁶.

Alginát vápenatý a vápenato-sodný se používají při formulaci lékových forem s řízeným uvolňováním s obsahem léčivých látek sulindak, diklofenak, glibenklamid, insulin a ampicilin. Perly alginátu vápenatého se používají pro přípravu plovoucích dávkovacích systémů s obsahem amoxicilinu, furosemidu, meloxicamu a sulfátu barnatého. Bylo zjištěno, že inkorporace meloxicamu do alginátových perel může snížit riziko ulcerace a zánětu sliznice, které obvykle následuje po perorálním podání tohoto léčiva¹⁴.

Algináty tvoří komplexy s polykationty typu chitosanu, čehož se dá využít při vývoji lékových forem. Za účelem pokusu potlačit erozi gelové matrice alginátových perel byly tyto lékové formy ošetřeny chitosanovým potahem. Potahování alginátových perel chitosanem probíhá iontovou interakcí během přípravy. Výsledný profil uvolňování léčiva z takto připravených lékových forem závisí na pH. Mezipolymerní komplex mezi alginátem a chitosanem má při nízkém pH charakteristiku gelu, zatímco při neutrálním pH tento viskózní komplex bobtná, kvůli čemuž dochází k pomalé dezintegraci gelu a postupnému uvolnění léčiva. Rychlost disoluce závisí na stupni zesítnění mezi oběma polymery. Formulace s nitrofurantoinem a diklofenakem jako modelovými léčivy vykazovaly prodloužené uvolňování⁶. Použití alginátových perel zesítněných chitosanem zpomaluje uvolňování verapamilu a může být užitečné pro řízené uvolňování proteinových léčiv v gastrointestinálním traktu¹⁴.

4.3 Hypromelosa

Hypromelosa neboli hydroxypropylmethylcelulosa, zkráceně HPMC, je ve farmacii široce používaná pomocná látka v orálních, oftalmologických, nasálních a topických lékových formách. Jedná se o hygroskopickou látku bílé, žlutobílé, nebo šedobílé barvy, která má formu vláknitého či zrnitého prášku bez zápachu^{17,18}. Je rozpustná ve studené vodě za vzniku viskózního koloidního roztoku, zatímco v horké vodě, chloroformu, 95% ethanolu a etheru je prakticky nerozpustná^{10,17}. Chemicky se dá charakterizovat jako částečně *O*-methylovaná a *O*-(2-hydroxypropyl)ovaná celulóza^{10,18}.

Tento polosyntetický polymer je průmyslově vyráběn z celulosy, v přírodě nejhojněji se vyskytujícího polymeru^{4,17}. Čištěná celulóza se nechá zreagovat s roztokem hydroxidu sodného, a následně po reakci s chlormethanem a propylenoxidem dochází ke vzniku hydroxypropyl methyletheru celulosy. Vlákňitý reakční produkt se poté vyčistí a rozemele na jemný homogenní prášek nebo granulát. Na trhu je dostupných více typů toho produktu, které se liší ve viskozitě a míře substituce. Pro rozlišení typu HPMC se látka specifikuje uvedením hodnoty zdánlivé viskozity a definováním způsobu substituce. Zdánlivá viskozita se udává v jednotkách mPa.s, která se měří u 2% vodných roztoků při 20 °C. Substituce bývá upřesněna pomocí čtyřmístného čísla, které se udává ve formě dodatku za mezinárodním nechráněným názvem látky (tzv. INN). První dvě číslice odkazují na jmenovitý obsah methoxy skupin (-OCH₃), druhá dvojice číslic odkazuje na jmenovitý obsah hydroxypropoxy skupin (-OCH₂CH(OH)CH₃). Obě hodnoty jsou uváděny v hmotnostních procentech, počítáno pro bezvodou látku¹⁷.

V pevných perorálních lékových formách se hypromelosa používá především jako pojivo v tabletovinách, k potahování tablet a jako retardující složka v hydrofilních matricových systémech^{4,17}. K prodloužení uvolňování léčiva z monolitických matricových systémů se používá hypromelosa typu 2910 a 2208, a to v množství 10-80 %¹⁷. Z dostupných celulosových činidel pro řízené uvolňování léčiva je HPMC nejužívanější, jedná se totiž o dobře známou pomocnou látku s vynikajícím bezpečnostním profilem. Volba HPMC pro formulaci matricových tablet může díky velkému souboru dostupných dat potvrzujících spolehlivost a bezpečnost této pomocné látky urychlit vývoj lékové formy a také zkrátit schvalovací proces⁴.

Hypromelosa patří mezi ve vodě rozpustné polymery, na povrchu matricové tablety proto dochází k rychlé tvorbě gelové vrstvy. Síla gelu je řízena viskozitou polymeru a jeho koncentrací. Oproti ostatním derivátům celulosy vytváří silný, tuhý gel, díky kterému dochází k výraznějšímu prodloužení uvolňování léčiva než při použití stejného množství methylcelulosy, hydroxyethylcelulosy nebo karboxymethylcelulosy⁴.

Výhodou hypromelosy je také její neionogenní charakter, díky kterému jsou minimalizovány problémy s interakcemi při použití v kyselých, zásaditých, nebo dalších elektrolytových systémech^{3,4}. Vykazuje dobré výsledky s rozpustnými i nerozpustnými léčivy, nezávisle na jejich koncentracích⁴.

Hydroxypropylmethylcelulosa se užívá také při formulaci mukoadhezivních lékových forem, na trhu jsou například perorální přípravky nabízející prodloužené uvolňování glycerol trinitrátu (terapie anginy pectoris) nebo mikonazolu (léčba mykóz v dutině ústní)¹⁰.

4.3.1 Methocel™ K 15M

Methocel™ K je ochranná známka společnosti Dow Chemical Company, která označuje komerčně dostupnou hypromelosu splňující požadavky amerického, japonského i evropského lékopisu. Patří mezi nejužívanější typy Methocelu™. Součástí plného názvu konkrétního produktu jsou také další znaky. Kombinace čísla 15 a písmena M charakterizuje viskozitu produktu. M zastupuje násobení tisícem, viskozita tohoto konkrétního produktu tedy činí 15000 mPa.s (měřeno u 2% roztoku při 20 °C). Methocel™ K je vhodný pro použití ve formulacích s řízeným uvolňováním léčiv, především v hydrofilních matricových systémech. Nejjednodušší metodou přípravy matricových tablet je přímé lisování suché směsi léčiva, Methocelu™ K a dalších pomocných látek. Hypromelosa má dobré vlastnosti pro lisování, ačkoli u některých formulací je nutné použít také suché pojivo, aby se zvýšila pevnost tablet. Pro snížení lepivosti k tabletovací matici se využívá přídavek mazadla. První volbou bývá stearan hořečnatý, jeho

množství ale nesmí být příliš velké a musí se mísit pouze po omezenou dobu. Disoluční profil léčiva může být upraven kombinací Methocelu™ K s dalšími polymery. Nejčastější volbou bývá alginát sodný nebo sodná sůl karboxymethylcelulosity. Při nízkém pH dochází k protonizaci alginátu sodného, zatímco při vyšších hodnotách pH se stává rozpustnějším a více náchylným k erozi. Kombinace Methocelu™ K a alginátu sodného je vhodná pro formulace s léčivými, jejichž rozpustnost závisí na pH. Díky použití kombinace těchto pomocných látek dochází ke snížení této závislosti⁴.

4.4 Chitosan

Chitosan je polysacharid obsahující kopolymery glukosaminu a N-acetylglukosaminu. Vzniká částečnou deacetylací chitinu, po celulóze druhého nejrozšířenějšího polysacharidu, který se získává ze schránek korýšů^{10,19-21}. Po jejich namletí následuje odstranění proteinů pomocí zásad a zbavení se minerálů jako jsou uhličitany vápenatý a fosforečnan vápenatý pomocí kyselin. N-deacetylace chitinu se dosáhne pomocí 40-45% vodného roztoku hydroxidu sodného za teploty zvýšené na 110 °C. Termínem chitosan se označují deacetylované chitiny v různých stupních deacetylace a depolymerizace¹⁹. Stupeň deacetylace bývá udáván v procentech a obvykle se pohybuje v rozmezí 60-100 %²⁰. V kyselém prostředí funguje skvěle jako viskozifiant. Chová se jako pseudoplastický materiál. Viskozita roztoků chitosanu roste se zvyšující se koncentrací chitosanu, klesající teplotou a zvyšujícím se stupněm deacetylace¹⁹.

Komerčně je dostupných několik typů chitosanu, které se liší v hodnotě relativní molekulové hmotnosti, stupni deacetylace a viskozitě¹⁹. Tyto parametry mají vliv na fyzikálně-chemické vlastnosti vznikajícího gelu²². Chitosan se vyskytuje ve formě prášku nebo vloček, má bílou nebo smetanovou barvu a je bez zápachu¹⁹. Jakožto přírodní polymer má chitosan výborný bezpečnostní profil, není toxický, je biologicky odbouratelný a biokompatibilní. Má také celou řadu biologických účinků. Jeho hlavním potenciálem pro užití v oblasti farmacie je role biologicky odbouratelného nosiče léčiv²⁰. Ve farmaceutické technologii se chitosan uplatňuje jako pomocná látka v mnoha lékových formách, například s řízeným uvolňováním nebo se schopností mukoadheze¹⁹.

Chitosan je lineární polyelektrolyt s reaktivními hydroxylovými skupinami a aminoskupinami, díky kterým může tvořit soli a poskytovat chemické reakce¹⁰. Chitosanový polymer je těžce rozpustný ve vodě, ale protonace aminových skupin v kyselém prostředí jeho rozpustnost zlepšuje⁶. Je proto rozpustný v kyselých až neutrálních roztocích za tvorby polyelektrolytu. Díky svému kationtovému charakteru je schopný vazby na buněčný povrch, což napomáhá jeho

mukoadhezivním vlastnostem a následnému lepšímu vstřebávání účinné látky z lékové formy. Neutralizací aniontových oblastí v mezibuněčném prostoru uvnitř těsných spojů napomáhá také absorpci paracelulární cestou^{10,23}. Chitosan bývá často používán ve formulacích mukoadhezivních lékových forem nejen s obsahem účinné látky pro lokální léčbu dutiny ústní, ale také určených pro systémové podávání léčiva¹⁰.

4.4.1 Lisovatelnost chitosanu

Při vývoji lékových forem je oblíbenou metodou přípravy přímé lisování. Existuje velké množství pomocných látek vhodných pro tento proces²⁴. Výběr vhodné pomocné látky je klíčový pro vytvoření kvalitní lékové formy²¹. Aby se předešlo potenciálním problémům během výroby, je nutná základní znalost chování jednotlivých látek při lisování^{21,24}. Chitosan může být lisován přímo, nebo lze využít proces granulace¹⁹.

Při studii, která porovnávala lisovatelnost chitosanu s vlastnostmi běžně používaných farmaceutických pomocných látek pro přímé lisování, byl zkoumán chitosan odvozený od chitinu získaného ze schránek humrů. Jako mazadlo byl použit stearan hořečnatý. Chitosan prokazoval chování podobné ostatním pomocným látkám. Se zvyšující se lisovací silou se exponenciálně snižovala plasticita u všech zkoumaných materiálů. Čím vyšší byla použitá lisovací síla, tím větší pevnost vykazovaly výsledné tablety. Chitosan se ukázal být méně plastickým a více elastickým materiálem v porovnání s mikrokrystalickou celulosou. Oproti materiálu Emcompress[®], což je dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, se chitosan projevil jako více plastický i více elastický. Při přímém lisování chitosanu dochází k jeho plastické deformaci a elastické deformaci, je tedy možné jej přímo lisovat²⁴.

Některé studie ukázaly, že možnost použití chitosanu jako plniva tablet připravovaných přímým lisováním limituje především jeho nízká hustota, špatné tokové vlastnosti a nedostatečná lisovatelnost. Takové vlastnosti pomocné látky vedou ke vzniku tablet s velmi nízkou pevností. Bylo zjištěno, že tokové vlastnosti prachů obsahujících sférické částice jsou mnohem lepší než u těch, které obsahují prodloužené nebo nepravidelné částice, což platí právě pro chitosan. Tokové vlastnosti chitosanu se mohou dále zhoršovat s rostoucím obsahem relativní vlhkosti a zmenšující se velikostí částic. Kombinace se suchým pojivem, např. Avicelm[®] (MCC) nebo Prosolvem[®] SMCC, ale může zlepšit tokové i lisovací vlastnosti, díky čemuž dochází k lepšímu plnění tabletovací matrice a zvýšení pevnosti výsledné tablety. Optimální pevnost výsledné tablety patří mezi zásadní požadavky. Výrazný vliv na lisovatelnost chitosanu má kromě již zmíněných vlastností také stupeň deacetylce nebo molární hmotnost. S nižším stupněm

deacetylace se zlepšují mechanické vlastnosti chitosanu a s jeho snižující se molární hmotností se zlepšuje pevnost výsledných tablet. Možnost použití chitosanu jako multifunkční pomocné látky pro přímé lisování tablet může být zajištěna, pokud je chitosan spolupracován s dalšími pomocnými látkami²¹.

4.5 Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa

Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa je takzvaná „koprocesovaná“ pomocná látka⁸. Ve formulacích tablet se používá jako směsné suché pojivo a rozvolňovadlo²⁵. Jedná se o směs mikrokrystalické celulosy a koloidního oxidu křemičitého, kde obsah koloidního oxidu křemičitého tvoří 2 %. Průmyslově je vyráběna sprejovým sušením suspenze těchto dvou látek, díky čemuž je ve výsledném produktu koloidní oxid křemičitý homogenně distribuován^{25,26}. Koloidní oxid křemičitý je fyzikálně navázaný na povrchu a částečně uvnitř částic mikrokrystalické celulosy. Rozsáhlé studie užívající různé spektroskopické metody nedokázaly žádnou formu chemické interakce²⁵.

Při přípravě tablet metodou přímého lisování je nutné zvolit formulaci tak, aby byla zajištěna optimální pevnost tablet bez použití příliš vysoké lisovací síly a zároveň docházelo k požadovanému rozpadu tablety a disoluci léčiva. To může být problematické hlavně při vysokých koncentracích léčiva, kdy se může vyskytnout problém s pevností tablet nebo jejich oděrem, a kdy je možné přidat do formulace pouze omezené množství pomocných látek. Dříve bývala v tomto případě první volbou mikrokrystalická celulosa (MCC), což je suché pojivo pro přímé lisování, které poskytuje dobrou kompaktnost, na rozdíl od plniva, které se přidává pouze pro doplnění objemu tablety. Toto rozdělení není absolutní, což reflektuje i rozšířené užívání výrazu „*filler-binder*“ (plnivo-pojivo). Problém ale u mikrokrystalické celulosy nastává u formulací s mazadlem. Pokud se totiž na povrchu plasticky deformovatelného materiálu (např. MCC) vytvoří film mazadla, dochází k deformaci takových materiálů bez tvorby nových povrchů. Mazadla, především stearan hořečnatý, zasahují do tvorby vazeb, a v důsledku toho snižují pevnost tablet⁸.

Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa byla speciálně vyvinuta před více než 20 lety proto, aby se snížila citlivost na přídavek mazadla a minimalizoval se pokles v pevnosti tablet²⁶. V porovnání s klasickou mikrokrystalickou celulosou se při použití silicifikované mikrokrystalické celulosy zlepšuje lisovatelnost jak při vlhké granulaci, tak při přímém lisování tablet²⁵. Výsledný produkt má lepší tokové vlastnosti a snižuje se sklon tablet k víčkování při

vysoké rychlosti tabletování^{8,25}. Různé typy silicifikovaných mikrokrystalických celulos řady Prosolv[®] vyrábí firma JRS Pharma.

Komerčně dostupné produkty řady Prosolv[®] SMCC vykazují výbornou lisovatelnost a mají pětinasobně větší specifický povrch než klasická mikrokrystalická celuloza²⁶. Firma JRS Pharma nabízí více typů produktu Prosolv[®] SMCC. Ty jsou specifikovány průměrnou velikostí částic a sypnou hustotou. Prosolv[®] SMCC 50 vykazuje výbornou lisovatelnost. Průměrná velikost částic činí 65 μm , sypná hustota tohoto produktu se pohybuje mezi 0,25-0,37 g/ml²⁶. Kromě přímého lisování je využíván jako plnivo při suché i vlhké granulaci. O trochu nižší sypnou hustotu (0,20-0,30 g/ml) má Prosolv[®] SMCC 50 LD, jehož průměrná velikost částic činí 50 μm ²⁶. Nejvyšší sypnou hustotu, konkrétně 0,38-0,50 g/ml, vykazuje Prosolv[®] SMCC HD 90, který má výborné tokové vlastnosti. Prosolv[®] SMCC 90 LM (sypná hustota 0,27-0,39 g/ml) je produkt srovnatelné kvality jako Prosolv[®] SMCC 90 (sypná hustota 0,25-0,37 g/ml), obsah vlhkosti je u něj ale snížen pod 3 %²⁶⁻²⁷. Průměrná velikost částic 125 μm charakterizuje všechny tři zmíněné typy produktů řady Prosolv[®] SMCC 90²⁶.

Označení Prosolv[®] využila firma JRS Pharma také k pojmenování dvou typů speciálních kombinovaných pomocných látek. Řada produktů Prosolv[®] EASYtab představuje homogenní pomocné látky typu „*all-in-one*“ (vše v jednom) obsahující ve svém složení kromě mikrokrystalické celulosy a koloidního oxidu křemičitého také rozvolňovadlo a mazadlo²⁸. Prosolv[®] ODT G2 je pomocná látka určená pro formulace perorálních tablet dispergovatelných v ústech. Kromě mikrokrystalické celulosy a koloidního oxidu křemičitého obsahuje navíc mannitol, fruktosu a krospondon²⁹.

4.5.1 Prosolv[®] SMCC 90

Prosolv[®] SMCC 90 má formu bílého prášku, který je prakticky nerozpustný ve vodě. Hlavní využití nachází u přímo lisovatelných formulací, kde je potřeba dosáhnout optimální rovnováhy mezi tokovými vlastnostmi a lisovatelností²⁶⁻²⁷. Charakteristické hodnoty průměrné velikosti částic a sypné hustoty jsou uvedeny výše.

Mezi výhody látky Prosolv[®] SMCC 90 patří²⁶:

- vylepšené tokové vlastnosti,
- neprášivost,
- možnost přípravy tablet o menší velikosti,
- větší pevnost výsledných tablet,

- lepší obsahová stejnoměrnost výsledných tablet.

Použití této pomocné látky umožňuje vytvářet lékové formy s vyššími dávkami léčiv a zlepšuje lisovatelnost směsí se špatně lisovatelnými léčivými látkami²⁶.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Použité suroviny

Chitosan (JBiChem, Čína)

- Číslo šarže: JB-CH180703

Prosolv[®] SMCC 90 (JRS Pharma GMBH & Co. KG, SRN)

- Silicifikovaná mikrokrytalická celulosa
- Číslo šarže: P9S2404

Methocel[™] K 15M (Colorcon GmbH, SRN)

- Hypromelosa
- Číslo šarže: DT 366117

Sodná sůl kyseliny alginové (Product of UK, dodavatel Sigma Aldrich)

- Číslo šarže: LOT MKB Z 9710V

Stearan hořčnatý (Across Organics, New Jersey, USA)

- Číslo šarže: A 011241701

Indometacin (dodavatel Dr. Kulich Pharma s.r.o., Hradec Králové)

- Číslo šarže: 201606232008
- Vyhovuje požadavku Ph. Eur. 8.2

5.2 Použité přístroje a zařízení

Digitální váhy KERN 440-33N

- Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN
- Elektronické váhy typu laboratorních předvážek s externí kalibrací, maximální váživostí 200 g a přesností 10 mg.

Analytické váhy AND HR-120

- Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko
- Elektronické analytické váhy s maximální váživostí 120 g a přesností 0,1 mg.

Mísič Turbula T 2 F

- Výrobce: Maschinenfabrik, Švýcarsko
- Zařízení sloužící k 3D mísení práškovitých látek za účelem vytvoření homogenní směsi.
- Mísení probíhá přímo v uzavřené nádobě umístěné v míchacím koši, maximální objem nádoby 2 l, nastavitelná rychlost mísení.

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

- Výrobce: Zwick GmbH & Co., SRN
- Zařízení umožňující lisování tablet za použití dvouplášťové ocelové matrice s horním a dolním lisovacím trnem. Zatímco dolní část přístroje je stacionární, horní část je pohyblivá a umožňuje lisování.
- Zařízení je schopno vyvíjet sílu až 50 kN v tlaku i v tahu.
- Díky propojení s počítačovým programem testXpert V 9,01 je možné nastavit parametry lisování a vyhodnocovat výstupní hodnoty lisovacího procesu.

Schleunigerův přístroj pro měření rozměrů a pevnosti tablet Tablet Tester M8

- Výrobce: K. Schleuniger® Pharmaton, Švýcarsko
- Přístroj je poháněn motorem a tvoří jej dvě kovové čelisti postavené proti sobě tak, aby mezi ně mohla být vložena tableta. Během měření se jedna z čelistí pohybuje, druhá čelist je stacionární.
- Přístroj měří kromě standardních rozměrů (výška, průměr) také vyvinutou sílu potřebnou k rozdrcení tablety.

5.3 Postup práce

Nejprve byly za použití Turbula mísiče připraveny tabletoviny, z nichž byly poté pomocí testovacího přístroje T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell vylisovány tablety. Díky propojení přístroje s počítačovým systémem testXpert V 9,01 byl současně v průběhu lisování hodnocen energetický profil lisovacího procesu. U všech tablet byly zjištěny jejich rozměry, tedy jejich výška a průměr, destrukční síla potřebná k jejich rozdrčení a vypočtena pevnost tablet v tahu. Z hodnot pevnosti tablet v tahu byla dále vypočítána hodnota LSR. Získané údaje byly zaznamenány do tabulek a graficky a statisticky zpracovány pomocí počítačového programu Microsoft Office Excel 2013.

5.3.1 Příprava tabletovin

Každá z tabletovin o předepsaném složení byla připravena pomocí Turbula mísiče, do kterého byly postupně přidávány jednotlivé složky tabletoviny. Veškeré mísení probíhalo rychlostí 34 kmitů za minutu. Všechny tabletoviny byly připraveny v množství 10 g. Postup přípravy tabletovin lze souhrnně popsat následovně:

Nejprve byly do Turbula mísiče nasypany suroviny, které byly obsaženy ve všech tabletovinách, tedy Prosolv[®] SMCC 90 a chitosan, a to vždy v poměru 1:3. Mísení probíhalo po dobu 2 minut. Následně byla do Turbula mísiče přidána retardující složka tabletoviny, tedy buďto alginát sodný samotný, nebo společně s hydroxypropylmethylcelulosou v poměru 1:1. Toto mísení probíhalo po dobu 3 minut. U tabletovin obsahujících účinnou látku byl poté do Turbula mísiče přidán indometacin a směs byla mísená po dobu 2 minut. Nakonec bylo do některých tabletovin přidáno mazadlo, konkrétně stearan hořečnatý, a směs byla mísená po dobu dalších 2 minut.

Celkem bylo připraveno 20 tabletovin, jejichž složení uvádí tabulka č.1.

Tabulka č. 1 – Složení tabletovin

Tabletovina	CHIT [%]	P90 [%]	ALG [%]	HPMC [%]	IND [%]	MgSt [%]
F1	75	25	-	-	-	-
F2	52,5	17,5	30	-	-	-
F3	45	15	40	-	-	-
F4	37,5	12,5	50	-	-	-
F5	52,5	17,5	15	15	-	-
F6	45	15	20	20	-	-
F7	37,5	12,5	25	25	-	-
F1M	74,25	24,75	-	-	-	1
F2M	51,75	17,25	30	-	-	1
F3M	44,25	14,75	40	-	-	1
F4M	36,75	12,25	50	-	-	1
F5M	51,75	17,25	15	15	-	1
F6M	51,75	14,75	20	20	-	1
F7M	36,75	12,25	25	25	-	1
Find1	36,75	12,25	30	-	20	1
Find2	29,25	9,75	40	-	20	1
Find3	21,75	7,25	50	-	20	1
Find4	36,75	12,25	15	15	20	1
Find5	29,25	9,75	20	20	20	1
Find6	21,75	7,25	25	25	20	1

Vysvětlivky k tabulce č. 1:

FM – tabletoviny s mazadlem;

Find – tabletoviny s indometacinem;

CHIT – chitosan;

P90 – Prosolv[®] SMCC 90

ALG – alginát sodný;

HPMC – hypromelosa Methocel[™] K 15M;

IND – indometacin;

MgSt – stearan hořečnatý

5.3.2 Příprava tablet

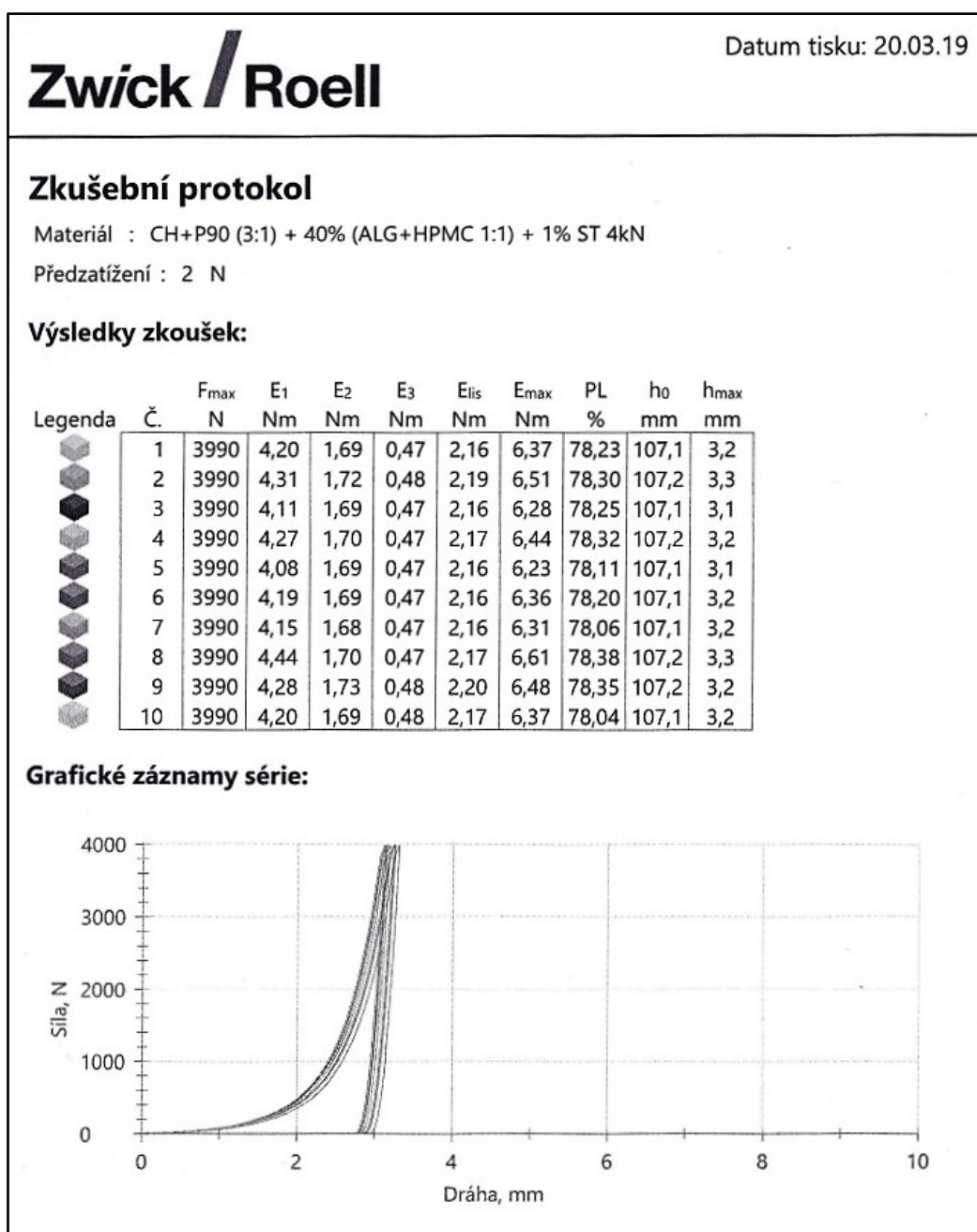
Tablety byly připraveny metodou přímého lisování za využití materiálového testovacího zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Navážka pro každou tabletu činila 0,1 g s přesností na 0,0010 g. Prakticky se navážka pohybovala mezi 0,0090 a 0,1010 g. Do spodní části matrice byl před každým plněním umístěn a upevněn dolní kovový trn. Navážka byla z karty za pomoci štětečku kvantitativně převedena do kovové matrice s vnitřním průměrem 7 mm. Po převedení navážky byl na matici nasazen horní kovový trn a celá matrice byla jednou lehce sklepnuta malým nárazem o pracovní desku laboratorního stolu. Poté byla matrice umístěna na dané místo spodní čelisti lisu. Před spuštěním samotného lisovacího procesu byly nejprve nastaveny požadované parametry lisování včetně lisovací síly. Každé lisování probíhalo rychlostí 40 mm.min⁻¹. Předzatížení bylo pro všechna lisování nastaveno na 2 N a jeho rychlost činila 2 mm.s⁻¹. Tabletoviny bez obsahu mazadla a účinné látky byly lisovány lisovacími silami 3 kN, 3,5 kN a 4 kN. Od každé lisovací síly bylo připraveno 10 tablet z každé tabletoviny. Tabletoviny s obsahem mazadla nebo účinné látky byly lisovány lisovací silou 4 kN a vždy bylo touto silou připraveno 10 tablet z každé tabletoviny.

Po ukončení lisovacího procesu byla matrice odebrána ze spodní čelisti lisu. Po odjištění a odejmutí dolního trnu matrice byla zatlačením na horní trn matrice uvolněna hotová tableta, která byla poté umístěna do plastové tuby. Kovová matrice byla vždy před dalším naplněním očištěna od možné ulpívající tabletoviny pomocí suché gázy a štětce.

5.3.3 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Jak už bylo zmíněno výše, materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell umožňuje při lisování tablet díky propojení s počítačovým programem testXpert V 9,01 zaznamenávat průběh lisovacího procesu a vyhodnocovat energetický profil lisování. Po každém provedeném vylisování deseti tablet byl vytisknut programem vytvořený výstupní protokol. Ten obsahoval naměřené číselné hodnoty pro každou tabletu, statistické vyhodnocení pro všech deset tablet a grafický záznam lisovacího procesu typu „síla-dráha“. Příklad protokolu uvádí obrázky č. 4a-4b.

Obrázek č. 4a - Zkušební protokol energetického profilu lisování (str. 1/2)



Obrázek č. 4b - Zkušební protokol energetického profilu lisování (str. 2/2)

Série		F _{max}	E ₁	E ₂	E ₃	E _{lis}	E _{max}	PL	h ₀	h _{max}
		N	Nm	Nm	Nm	Nm	Nm	%	mm	mm
n =	10									
\bar{x}		3990	4,22	1,70	0,47	2,17	6,40	78,22	107,1	3,2
s		0,800	0,11	0,01	0,00	0,01	0,11	0,12	0,1	0,1
v [%]		0,02	2,53	0,77	0,61	0,68	1,79	0,15	0,06	1,78

Mezi sledované parametry patřily^{30,31}:

- E1 – energie předlisování; hodnota vyjadřující energii, která byla během lisování vynaložena na tření,
- E2 – energie plastické deformace; hodnota vyjadřující energii, která zůstává v tabletě po vylisování,
- E3 – energie elastické deformace; hodnota vyjadřující energii, která se z tablety uvolňuje po lisování,
- E_{max} – celková energie lisovacího procesu; je dána součtem hodnot E1, E2 a E3,
- E_{lis} – energie lisování; je dána součtem hodnot E2 + E3,
- PL – plasticita, udává se v %, je možné ji vypočítat dle vzorce č. 1³¹.

$$PL = 100 \cdot E2 / (E2 + E3) \quad [1]$$

5.3.4 Měření destrukční síly

Druhý den po vylisování byly vylisované tablety podrobeny testu odolnosti proti rozdrčení pomocí Schleunigerova přístroje pro měření rozměrů a pevnosti tablet (Tablet Tester M8). Měření pevnosti tablet probíhalo lékopisnou zkušební metodou³². Každá tableta byla nejprve umístěna mezi dvě kovové čelisti přístroje tak, aby mohla být změřena její výška. Musela být tedy postavena na svou úzkou hranu tak, aby horní a dolní kruhové plochy tablety byly rovnoběžné s plochami kovových čelistí přístroje. Umístěním co nejbližší stacionární čelisti přístroje se předešlo možnému překlopení tablety během měření. Po zaznamenání hodnoty výšky tablety byla tableta umístěna mezi čelisti přístroje tak, aby bylo možno změřit její průměr. Tableta proto byla položena naležato mezi čelisti přístroje. Po změření průměru tablety byla tableta přístrojem rozdrčena a tímto způsobem byla změřena destrukční síla v Newtonech. Po provedení měření byla plocha mezi čelistmi přístroje očištěna od rozdrčené tablety a uvolněného prachu pomocí štětce.

5.3.5 Výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR

Díky znalosti hodnot výšky a průměru každé tablety a také hodnoty destrukční síly pro každou tabletu bylo možné vypočítat hodnotu pevnosti tablet v tahu pomocí vzorce č. 2³³.

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

Vysvětlivky:

P – pevnost v tahu [MPa]

F – destrukční síla [N]

d – průměr tablety [mm]

h – výška tablety [mm]

Hodnotu LSR, „Lubricant sensitivity ratio,“ tedy citlivost na přídavek mazadla, bylo možné vypočítat díky znalosti hodnot pevnosti tablet v tahu. Stanovena byla pro formulace bez obsahu účinné látky indometacinu. Hodnota LSR byla vypočtena podle vzorce č. 3³⁴.

$$LSR = (CSu - CSI) / CSu \quad [3]$$

Vysvětlivky:

LSR – „lubricant sensitivity ratio“

CSu – pevnost tablet vylisovaných z tabletovin bez obsahu mazadla [MPa]

CSl – pevnost tablet vylisovaných z tabletovin s obsahem mazadla [MPa]

Čím více se výsledná hodnota blíží 1, tím více je tabletovina citlivá na přídavek mazadla. Citlivost na přídavek mazadla se projevuje u vylisovaných tablet poklesem pevnosti v tahu v porovnání s tabletami vylisovanými z tabletovin bez přídavku mazadla³⁵.

5.3.6 Statistické hodnocení výsledků

K vyhodnocení energetického profilu lisovacího procesu bylo využito softwaru testXpert V 9,01, který hodnotil testované tabletoviny během samotného lisování tablet. Statistické zpracování hodnot pevnosti tablet v tahu bylo provedeno v počítačovém programu Microsoft Office Excel 2013. V případě nejasnosti rozdílů naměřených hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6 TABULKY A GRAFY

6.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

ALG		alginát sodný
d	[mm]	průměr tablety
E1	[J]	energie předlisování
E2	[J]	energie plastické deformace
E3	[J]	energie elastické deformace
Elis	[J]	energie lisování
E _{max}	[J]	celková energie lisovacího procesu
F	[N]	destrukční síla
FM		tabletoviny s mazadlem
Find		tabletoviny s indometacinem
h	[mm]	výška tablety
HPMC		hydroxypropylmethylcelulosa
CHIT		chitosan
IND		indometacin
LS	[kN]	lisovací síla
LSR		hodnota „Lubricant sensitivity ratio“
MgSt		stearan hořčnatý
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
P90		Prosolv [®] SMCC 90
PL	[%]	plasticita
s		směrodatná odchylka pro průměr hodnot
Ø		průměr hodnot

6.2 Tabulky

6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tabulka č. 2 – Hodnoty energií E1, E2, E3 pro tabletoviny F1-F7

Tabletovina	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
		Ø E1	SE1	Ø E2	SE2	Ø E3	SE3
F1	3	3,36	0,07	1,60	0,03	0,29	0,01
	3,5	4,35	0,11	1,79	0,02	0,38	0,00
	4	4,98	0,11	1,99	0,04	0,47	0,01
F2	3	2,53	0,07	1,40	0,01	0,29	0,00
	3,5	2,96	0,10	1,60	0,01	0,37	0,00
	4	3,49	0,13	1,78	0,01	0,45	0,00
F3	3	2,21	0,09	1,34	0,01	0,29	0,00
	3,5	2,77	0,16	1,54	0,02	0,37	0,00
	4	3,28	0,08	1,73	0,01	0,45	0,00
F4	3	1,78	0,09	1,29	0,02	0,27	0,01
	3,5	2,13	0,06	1,49	0,01	0,35	0,00
	4	2,91	0,11	1,68	0,01	0,45	0,00
F5	3	3,11	0,10	1,49	0,01	0,30	0,00
	3,5	3,71	0,11	1,67	0,01	0,37	0,00
	4	4,36	0,09	1,84	0,01	0,46	0,00
F6	3	2,83	0,07	1,43	0,01	0,29	0,00
	3,5	3,55	0,09	1,62	0,02	0,37	0,00
	4	3,96	0,13	1,77	0,02	0,46	0,01
F7	3	2,52	0,09	1,38	0,01	0,28	0,00
	3,5	3,22	0,13	1,56	0,01	0,37	0,01
	4	3,97	0,12	1,73	0,01	0,47	0,00

Tabulka č. 3 – Hodnoty energií E1, E2, E3 pro tabletoviny s mazadlem a indometacinem, LS 4 kN

Tabletovina	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
	Ø E1	SE1	Ø E2	SE2	Ø E3	SE3
F1M	3,84	0,05	1,91	0,02	0,43	0,00
F2M	3,31	0,13	1,66	0,01	0,46	0,00
F3M	2,90	0,08	1,62	0,01	0,46	0,00
F4M	2,46	0,08	1,55	0,01	0,46	0,00
F5M	3,59	0,06	1,76	0,01	0,44	0,00
F6M	4,22	0,11	1,70	0,01	0,47	0,00
F7M	3,81	0,10	1,65	0,01	0,47	0,00
Find1	2,57	0,12	1,39	0,01	0,42	0,00
Find2	2,31	0,11	1,29	0,01	0,42	0,00
Find3	2,19	0,13	1,21	0,01	0,42	0,00
Find4	3,51	0,15	1,50	0,01	0,44	0,00
Find5	3,21	0,14	1,44	0,01	0,44	0,00
Find6	2,83	0,08	1,38	0,01	0,44	0,00

Tabulka č. 4 – Hodnoty energií Elis, Emax a plasticity pro tabletoviny F1-F7

Tabletovina	LS [kN]	Elis [J]		Emax [J]		PL [%]	
		Ø Elis	SElis	Ø Emax	SEmax	Ø PL	SPL
F1	3	1,89	0,04	5,24	0,07	84,58	0,42
	3,5	2,17	0,02	6,52	0,12	82,33	0,17
	4	2,46	0,04	7,44	0,13	80,88	0,22
F2	3	1,70	0,01	4,23	0,08	82,62	0,21
	3,5	1,97	0,02	4,92	0,10	81,28	0,18
	4	2,23	0,01	5,72	0,14	79,69	0,18
F3	3	1,63	0,01	3,85	0,10	82,31	0,24
	3,5	1,91	0,02	4,68	0,18	80,83	0,15
	4	2,18	0,01	5,46	0,08	79,38	0,14
F4	3	1,56	0,02	3,35	0,10	82,45	0,31
	3,5	1,84	0,01	3,97	0,06	80,96	0,20
	4	2,13	0,01	5,04	0,12	79,00	0,15
F5	3	1,79	0,01	4,90	0,10	83,38	0,20
	3,5	2,04	0,01	5,75	0,12	81,87	0,20
	4	2,30	0,01	6,66	0,09	80,00	0,13
F6	3	1,72	0,01	4,56	0,08	83,09	0,19
	3,5	1,99	0,02	5,54	0,10	81,29	0,19
	4	2,23	0,02	6,19	0,14	79,22	0,30
F7	3	1,67	0,01	4,19	0,09	83,01	0,20
	3,5	1,93	0,01	5,15	0,14	80,67	0,25
	4	2,20	0,01	6,17	0,13	78,78	0,11

Tabulka č. 5 – Hodnoty energií Elis, Emax a plasticity pro tabletoviny s mazadlem a indometacinem, LS 4kN

Tabletovina	Elis [J]		Emax [J]		PL [%]	
	Ø Elis	SElis	Ø Emax	SEmax	Ø PL	SPL
F1M	2,33	0,02	6,17	0,05	81,70	0,13
F2M	2,12	0,01	5,43	0,14	78,18	0,15
F3M	2,08	0,01	4,97	0,09	77,99	0,14
F4M	2,01	0,02	4,46	0,09	77,22	0,24
F5M	2,20	0,02	5,79	0,07	79,89	0,18
F6M	2,17	0,01	6,40	0,11	78,22	0,12
F7M	2,12	0,01	5,93	0,11	77,92	0,18
Find1	1,81	0,02	4,38	0,12	76,53	0,17
Find2	1,71	0,01	4,02	0,12	75,19	0,23
Find3	1,63	0,01	3,81	0,14	74,05	0,15
Find4	1,94	0,02	5,45	0,16	77,47	0,17
Find5	1,88	0,01	5,09	0,15	76,60	0,21
Find6	1,82	0,01	4,65	0,09	75,90	0,16

6.2.2 Pevnost tablet v tahu

Tabulka č. 6 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1), LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,36	28	1,0852	<p>ØP = 1,1575 SP = 0,1021</p>
2,40	29	1,1068	
2,34	33	1,2899	
2,34	30	1,1727	
2,29	29	1,1600	
2,37	31	1,1981	
2,35	25	0,9731	
2,35	29	1,1304	
2,36	29	1,1256	
2,34	34	1,3329	

Tabulka č. 7 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1), LS 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,29	42	1,6728	<p>ØP = 1,6947 SP = 0,1096</p>
2,29	45	1,8000	
2,19	45	1,8849	
2,29	40	1,6023	
2,29	39	1,5622	
2,25	40	1,6308	
2,28	42	1,6898	
2,24	45	1,8428	
2,25	40	1,6308	
2,25	40	1,6308	

Tabulka č. 8 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1), LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,25	42	1,7099	ØP = 1,9094 SP = 0,1599
2,26	48	1,9455	
2,24	53	2,1704	
2,24	45	1,8402	
2,23	43	1,7663	
2,22	49	2,0247	
2,24	49	2,0066	
2,17	49	2,0714	
2,21	41	1,6994	
2,22	45	1,8594	

Tabulka č. 9 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG, LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,26	21	0,8512	ØP = 0,7591 SP = 0,0564
2,27	19	0,7645	
2,25	21	0,8537	
2,28	18	0,7211	
2,26	19	0,7679	
2,25	18	0,7307	
2,28	17	0,6800	
2,29	18	0,7179	
2,25	19	0,7724	
2,25	18	0,7317	

Tabulka č. 10 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG, LS 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,24	25	1,0194	ØP = 0,9925 SP = 0,0620
2,21	25	1,0347	
2,16	25	1,0587	
2,20	23	0,9563	
2,20	26	1,0825	
2,21	21	0,8692	
2,19	24	1,0024	
2,20	23	0,9563	
2,21	23	0,9519	
2,21	24	0,9933	

Tabulka č. 11 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,16	29	1,2280	ØP = 1,3124 SP = 0,0682
2,13	32	1,3761	
2,12	31	1,3375	
2,16	31	1,3127	
2,16	28	1,1857	
2,16	31	1,3127	
2,14	31	1,3250	
2,16	30	1,2704	
2,15	33	1,4060	
2,14	32	1,3697	

Tabulka č. 12 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG, LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,27	18	0,7253	<p>ØP = 0,6845 SP = 0,0491</p>
2,35	17	0,6607	
2,35	16	0,6228	
2,26	16	0,6466	
2,26	17	0,6870	
2,27	18	0,7253	
2,27	19	0,7645	
2,30	16	0,6363	
2,25	18	0,7317	
2,27	16	0,6447	

Tabulka č. 13 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG, LS 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,18	25	1,0489	<p>ØP = 1,0207 SP = 0,0650</p>
2,21	28	1,1622	
2,17	23	0,9709	
2,20	24	0,9993	
2,19	23	0,9620	
2,16	24	1,0163	
2,19	25	1,0457	
2,19	23	0,9620	
2,19	23	0,9620	
2,21	26	1,0776	

Tabulka č. 14 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,12	29	1,2530	ØP = 1,3015 SP = 0,0791
2,13	31	1,3331	
2,16	29	1,2280	
2,13	30	1,2901	
2,12	31	1,3414	
2,14	30	1,2823	
2,15	35	1,4955	
2,17	29	1,2241	
2,11	29	1,2590	
2,17	31	1,3086	

Tabulka č. 15 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG, LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,24	13	0,5301	ØP = 0,5258 SP = 0,0260
2,35	13	0,5045	
2,25	13	0,5285	
2,23	13	0,5332	
2,25	14	0,5691	
2,27	12	0,4835	
2,25	13	0,5285	
2,25	13	0,5285	
2,40	13	0,4955	
2,30	14	0,5568	

Tabulka č. 16 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG, LS 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,20	18	0,7495	ØP = 0,7332 SP = 0,0525
2,15	17	0,7232	
2,19	16	0,6673	
2,13	19	0,8171	
2,18	16	0,6713	
2,20	17	0,7068	
2,17	16	0,6744	
2,13	18	0,7730	
2,13	18	0,7730	
2,12	18	0,7766	

Tabulka č. 17 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,10	25	1,0905	ØP = 0,9986 SP = 0,0771
2,09	24	1,0504	
2,12	22	0,9492	
2,13	23	0,9877	
2,10	23	1,0032	
2,09	20	0,8753	
2,10	21	0,9147	
2,15	24	1,0225	
2,12	26	1,1250	
2,08	22	0,9675	

**Tabulka č. 18 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG+HPMC (1:1),
LS 3 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,32	36	1,4234	ØP = 1,3679 SP = 0,0257
2,33	35	1,3779	
2,31	35	1,3899	
2,32	35	1,3839	
2,31	34	1,3502	
2,31	34	1,3502	
2,31	34	1,3502	
2,33	34	1,3386	
2,37	35	1,3566	
2,30	34	1,3580	

**Tabulka č. 19 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG+HPMC (1:1),
LS 3,5 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,24	42	1,7200	ØP = 1,7612 SP = 0,0389
2,23	43	1,7688	
2,25	44	1,7965	
2,28	42	1,6922	
2,20	42	1,7538	
2,24	44	1,8045	
2,24	44	1,8019	
2,24	43	1,7635	
2,26	44	1,7885	
2,24	42	1,7225	

**Tabulka č. 20 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG+HPMC (1:1),
LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,19	51	2,1393	ØP = 2,1292 SP = 0,0357
2,19	50	2,0974	
2,19	52	2,1844	
2,18	51	2,1491	
2,17	50	2,1167	
2,17	49	2,0744	
2,18	50	2,1070	
2,19	50	2,1004	
2,20	52	2,1745	
2,18	51	2,1491	

**Tabulka č. 21 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG+HPMC (1:1),
LS 3 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,24	36	1,4764	ØP = 1,4170 SP = 0,0613
2,30	36	1,4379	
2,24	35	1,4354	
2,24	34	1,3944	
2,23	34	1,4006	
2,27	36	1,4569	
2,29	32	1,2818	
2,26	37	1,5040	
2,25	34	1,3882	
2,24	34	1,3944	

Tabulka č. 22 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG+HPMC (1:1), LS 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,21	42	1,7458	ØP = 1,6944 SP = 0,0454
2,19	39	1,6336	
2,24	42	1,7225	
2,20	40	1,6679	
2,20	40	1,6679	
2,24	43	1,7609	
2,21	40	1,6603	
2,21	42	1,7458	
2,23	41	1,6866	
2,22	40	1,6528	

Tabulka č. 23 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG+HPMC (1:1), LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,17	43	1,8177	ØP = 1,9299 SP = 0,0914
2,15	44	1,8773	
2,17	43	1,8177	
2,19	48	2,0106	
2,19	50	2,0943	
2,18	46	1,9356	
2,19	46	1,9268	
2,17	48	2,0320	
2,16	45	1,9111	
2,20	45	1,8763	

**Tabulka č. 24 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG+HPMC (1:1),
LS 3 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,27	35	1,4144	ØP = 1,2950 SP = 0,0631
2,26	31	1,2583	
2,31	32	1,2707	
2,27	31	1,2527	
2,24	31	1,2695	
2,24	31	1,2677	
2,27	34	1,3740	
2,25	31	1,2620	
2,23	33	1,3575	
2,25	30	1,2231	

**Tabulka č. 25 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG+HPMC (1:1),
LS 3,5 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,20	37	1,5405	ØP = 1,5337 SP = 0,0358
2,23	39	1,6043	
2,18	35	1,4728	
2,20	37	1,5405	
2,22	36	1,4854	
2,20	37	1,5428	
2,20	37	1,5405	
2,22	37	1,5267	
2,19	37	1,5498	
2,21	37	1,5336	

Tabulka č. 26 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG+HPMC (1:1), LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,17	44	1,8573	ØP = 1,8162 SP = 0,0496
2,20	42	1,7512	
2,18	44	1,8515	
2,17	42	1,7729	
2,18	43	1,8094	
2,16	42	1,7837	
2,19	42	1,7592	
2,18	45	1,8935	
2,16	44	1,8686	
2,17	43	1,8151	

Tabulka č. 27 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 1 % MgSt, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,26	46	1,8644	ØP = 1,8847 SP = 0,0355
2,24	45	1,8428	
2,24	45	1,8428	
2,24	47	1,9247	
2,24	45	1,8428	
2,23	47	1,9334	
2,25	47	1,9162	
2,22	46	1,9008	
2,22	46	1,9035	
2,25	46	1,8754	

**Tabulka č. 28 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG + 1 % MgSt,
LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,13	22	0,9461	ØP = 0,9733 SP = 0,0505
2,18	22	0,9244	
2,18	22	0,9244	
2,17	22	0,9287	
2,17	23	0,9709	
2,16	25	1,0602	
2,16	22	0,9330	
2,14	24	1,0273	
2,14	24	1,0288	
2,13	23	0,9891	

**Tabulka č. 29 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG + 1 % MgSt,
LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,13	17	0,7300	ØP = 0,7323 SP = 0,0286
2,13	17	0,7300	
2,14	17	0,7266	
2,14	18	0,7705	
2,13	18	0,7730	
2,13	17	0,7300	
2,10	17	0,7405	
2,14	16	0,6849	
2,21	18	0,7461	
2,12	16	0,6913	

Tabulka č. 30 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG + 1 % MgSt, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,12	10	0,4308	ØP = 0,4708 SP = 0,0239
2,11	11	0,4762	
2,13	11	0,4717	
2,13	12	0,5146	
2,13	11	0,4724	
2,10	11	0,4791	
2,10	11	0,4791	
2,12	11	0,4746	
2,11	10	0,4335	
2,11	11	0,4762	

Tabulka č. 31 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG+HPMC (1:1) + 1 % MgSt, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,20	37	1,5450	ØP = 1,6170 SP = 0,0667
2,19	41	1,7223	
2,19	39	1,6383	
2,18	36	1,5192	
2,19	40	1,6803	
2,20	38	1,5913	
2,21	38	1,5841	
2,17	40	1,6958	
2,22	38	1,5747	
2,16	38	1,6185	

**Tabulka č. 32 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG+HPMC (1:1)
+ 1 % MgSt, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,19	37	1,5543	ØP = 1,5638 SP = 0,0230
2,19	37	1,5543	
2,19	37	1,5543	
2,20	38	1,5867	
2,17	36	1,5262	
2,19	37	1,5543	
2,14	37	1,5906	
2,18	38	1,6036	
2,18	37	1,5614	
2,19	37	1,5520	

**Tabulka č. 33 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG+HPMC (1:1)
+ 1 % MgSt, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,16	34	1,4460	ØP = 1,4918 SP = 0,0477
2,16	34	1,4460	
2,18	36	1,5170	
2,17	35	1,4817	
2,17	35	1,4817	
2,15	34	1,4548	
2,17	35	1,4838	
2,19	36	1,5101	
2,16	35	1,4885	
2,17	38	1,6087	

**Tabulka č. 34 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG + 20 % IND
+ 1 % MgSt, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,17	17	0,7145	ØP = 0,8188 SP = 0,0531
2,13	20	0,8576	
2,21	20	0,8278	
2,15	19	0,8083	
2,15	18	0,7647	
2,17	20	0,8418	
2,12	21	0,9074	
2,15	20	0,8521	
2,13	19	0,8159	
2,18	19	0,7983	

**Tabulka č. 35 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG + 20 % IND
+ 1 % MgSt, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,12	14	0,6040	ØP = 0,6114 SP = 0,0304
2,08	13	0,5725	
2,10	15	0,6552	
2,10	14	0,6098	
2,16	14	0,5946	
2,22	14	0,5777	
2,17	15	0,6323	
2,17	14	0,5901	
2,08	15	0,6615	
2,22	15	0,6163	

**Tabulka č. 36 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG + 20 % IND
+ 1 % MgSt, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,11	11	0,4762	ØP = 0,4304 SP = 0,0212
2,10	10	0,4362	
2,19	10	0,4171	
2,22	10	0,4120	
2,27	10	0,4012	
2,15	10	0,4242	
2,09	10	0,4376	
2,19	10	0,4165	
2,06	10	0,4434	
2,08	10	0,4398	

**Tabulka č. 37 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 30 % ALG+HPMC (1:1)
+ 20 % IND + 1 % MgSt, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,14	38	1,6289	ØP = 1,6343 SP = 0,0379
2,14	39	1,6742	
2,24	41	1,6790	
2,14	37	1,5860	
2,17	38	1,6064	
2,16	38	1,6138	
2,17	40	1,6909	
2,16	39	1,6563	
2,16	38	1,6138	
2,13	37	1,5935	

**Tabulka č. 38 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 40 % ALG+HPMC (1:1)
+ 20 % IND + 1 % MgSt, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,18	35	1,4706	ØP = 1,4966 SP = 0,0905
2,15	33	1,4060	
2,16	35	1,4864	
2,15	35	1,4933	
2,14	35	1,5003	
2,23	33	1,3536	
2,19	35	1,4639	
2,22	39	1,6069	
2,14	39	1,6718	
2,18	36	1,5127	

**Tabulka č. 39 – Pevnost tablet v tahu: CHIT+P90 (3:1) + 50 % ALG+HPMC (1:1)
+ 20 % IND + 1 % MgSt, LS 4 kN**

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
2,13	36	1,5504	ØP = 1,4769 SP = 0,0755
2,13	33	1,4212	
2,15	35	1,4933	
2,12	34	1,4669	
2,18	34	1,4286	
2,16	33	1,3994	
2,13	32	1,3781	
2,14	38	1,6289	
2,19	36	1,5079	
2,21	36	1,4943	

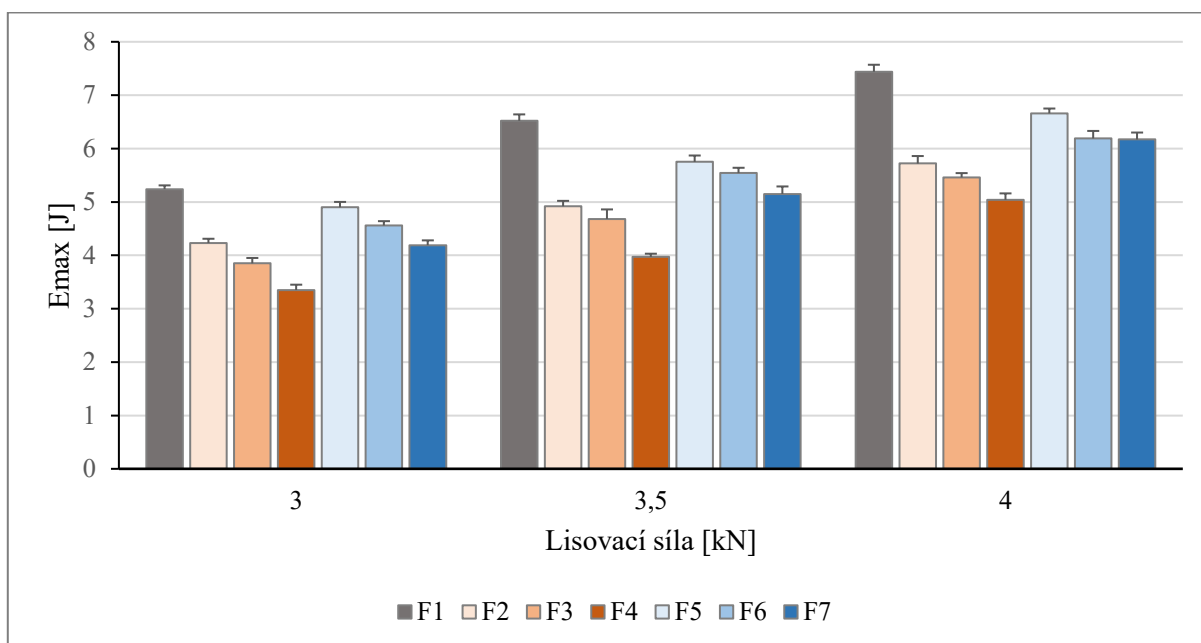
6.2.3 Citlivost na přídavek mazadla

Tabulka č. 40 – Hodnoty LSR

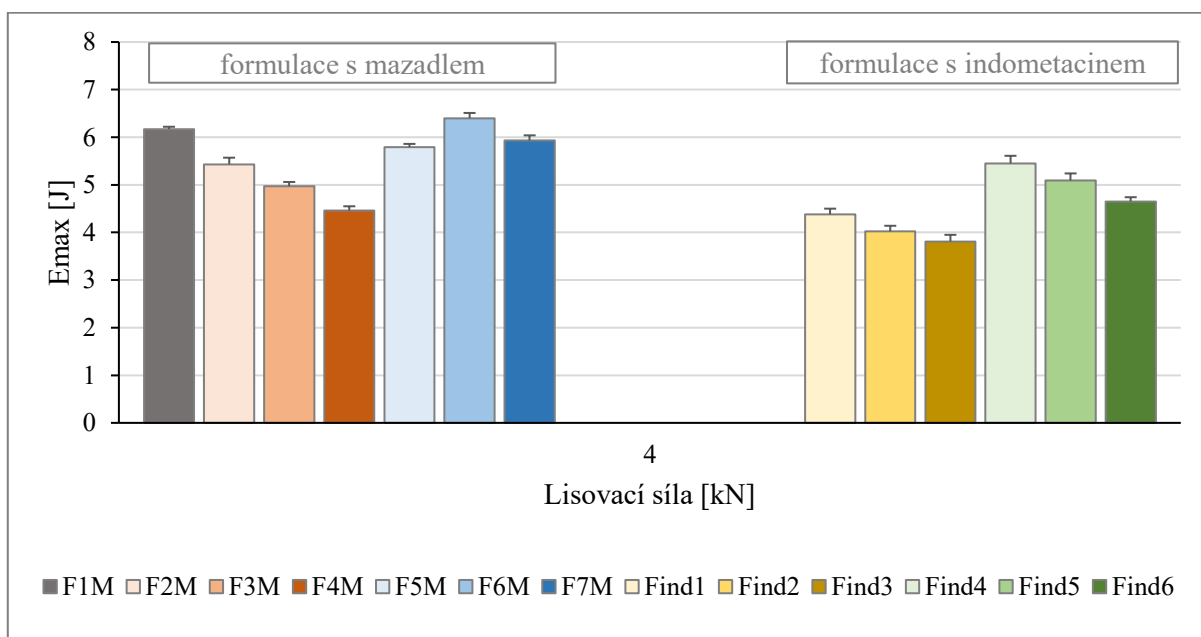
Tabletovina	LSR ± SD
F1	0,01 ± 0,03
F2	0,26 ± 0,02
F3	0,44 ± 0,01
F4	0,53 ± 0,01
F5	0,24 ± 0,01
F6	0,19 ± 0,01
F7	0,18 ± 0,01

6.3 Grafy

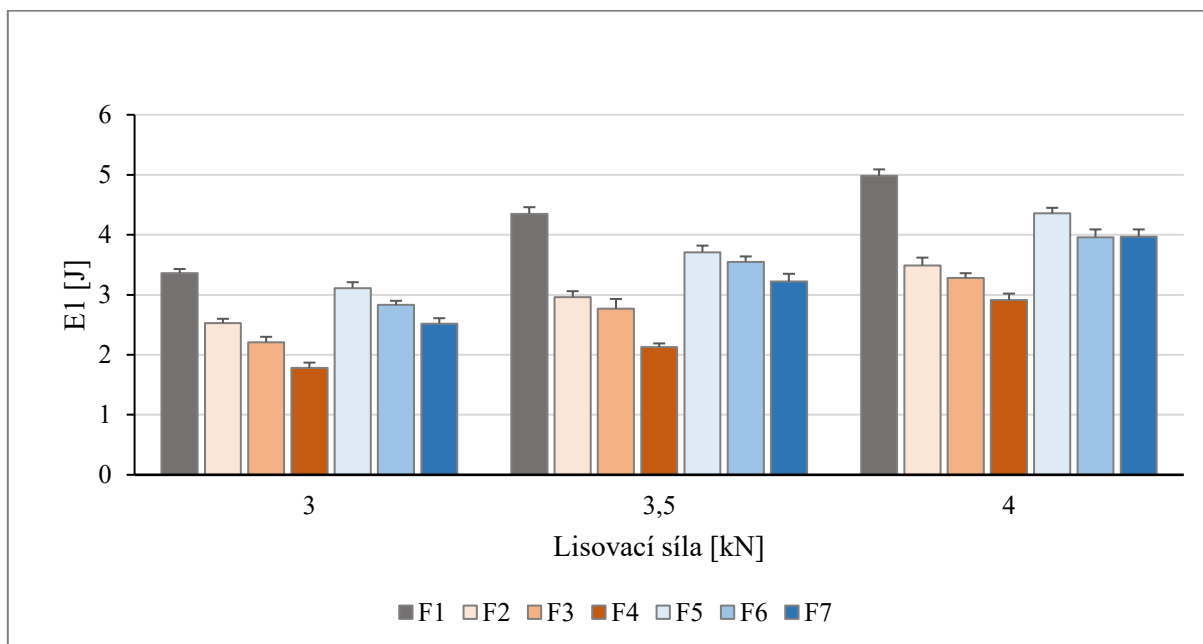
Graf č. 1 - Závislost E_{max} na lisovací síle



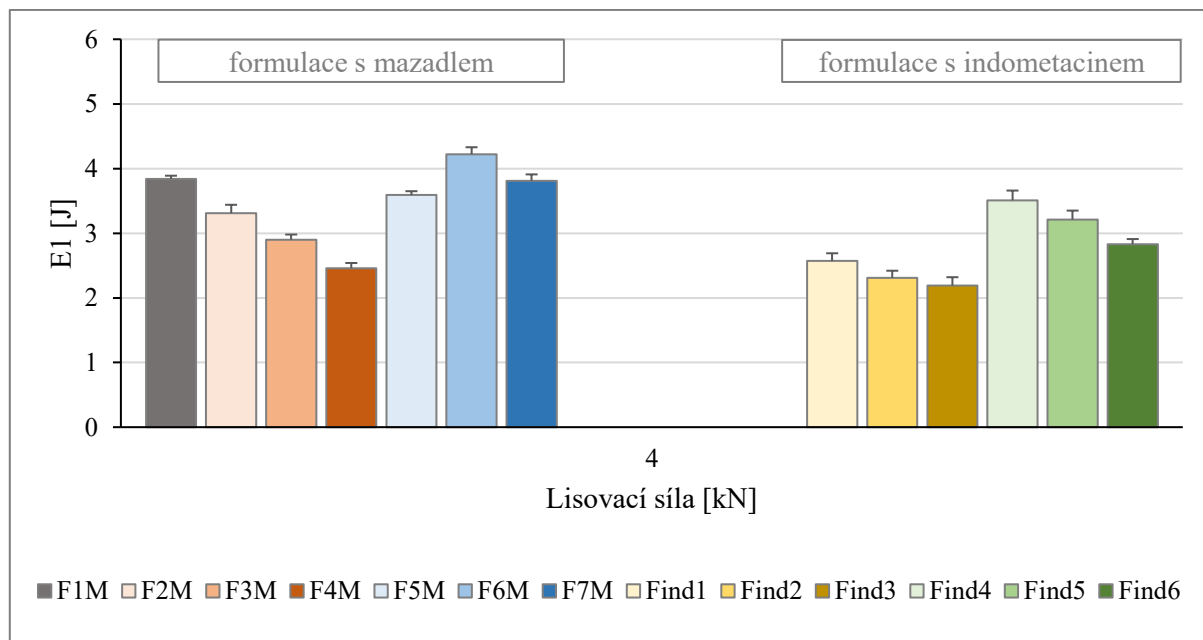
Graf č. 2 - Hodnoty E_{max} při lisovací síle 4 kN



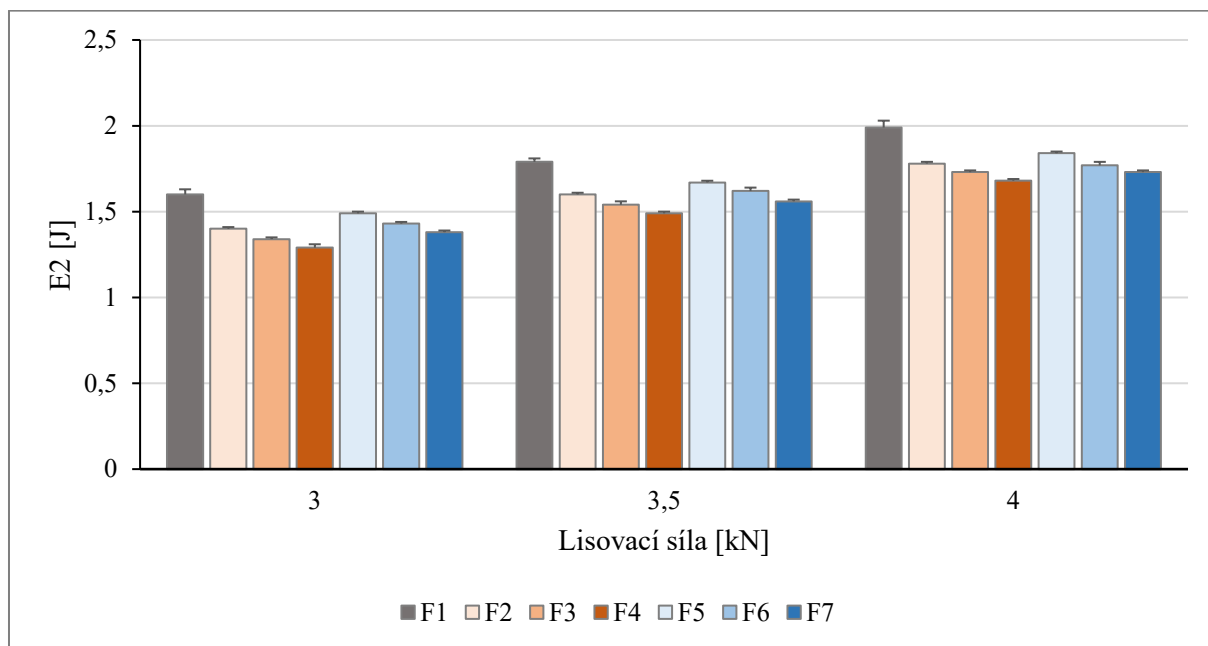
Graf č. 3 - Závislost E1 na lisovací síle



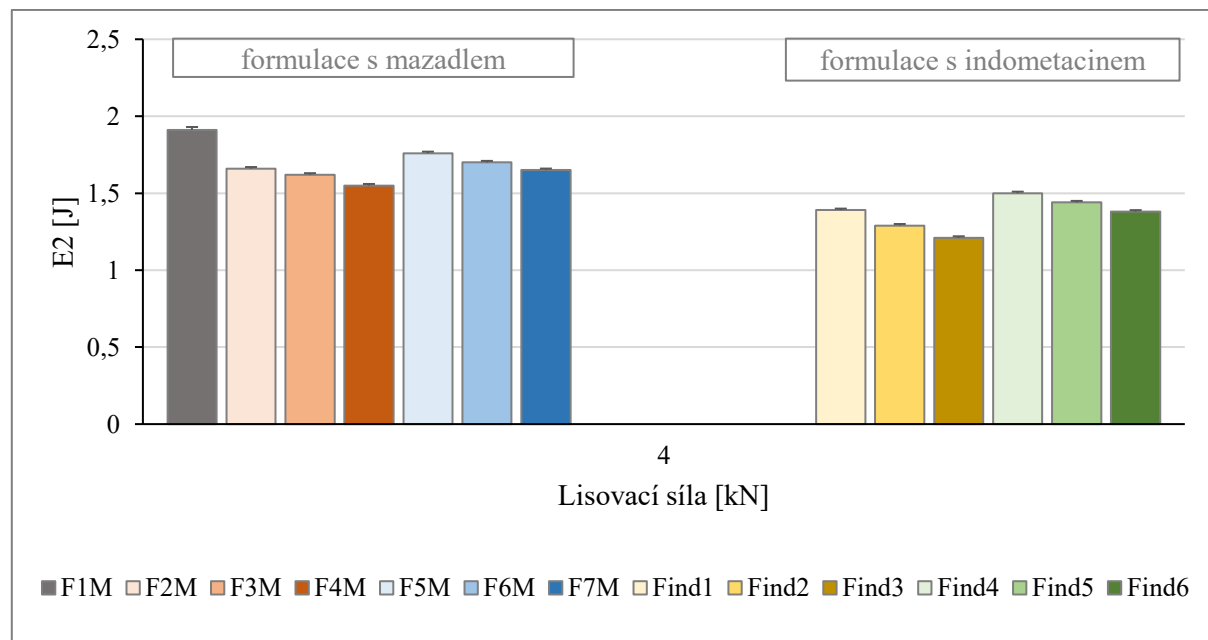
Graf č. 4 - Hodnoty E1 při lisovací síle 4 kN



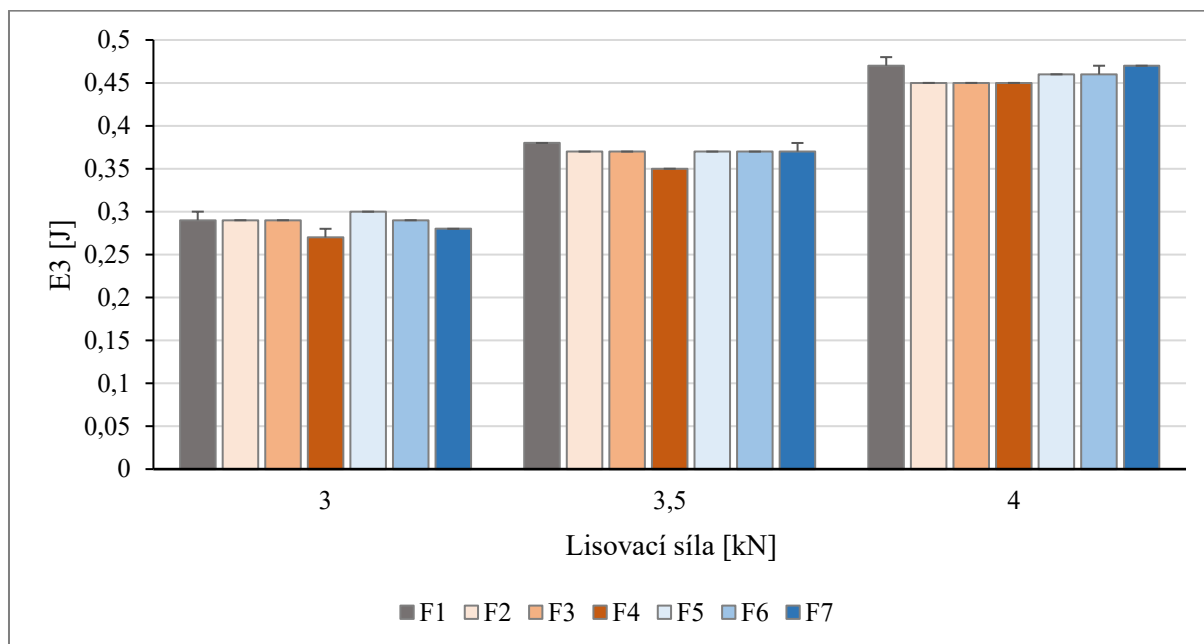
Graf č. 5 - Závislost E2 na lisovací síle



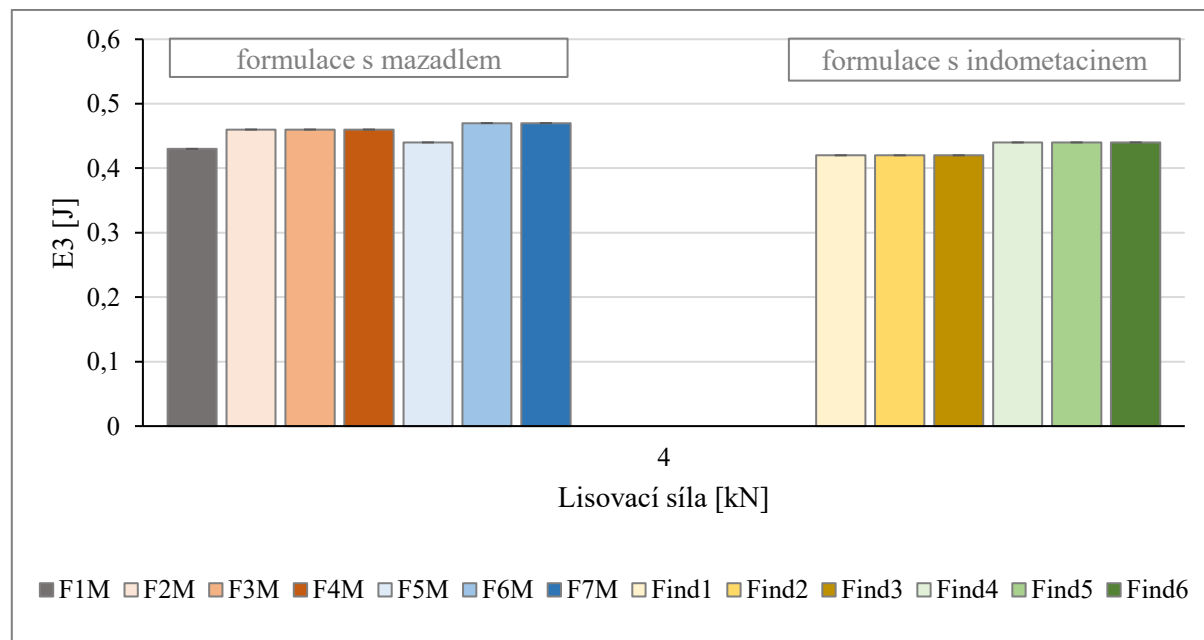
Graf č. 6 - Hodnoty E2 při lisovací síle 4 kN



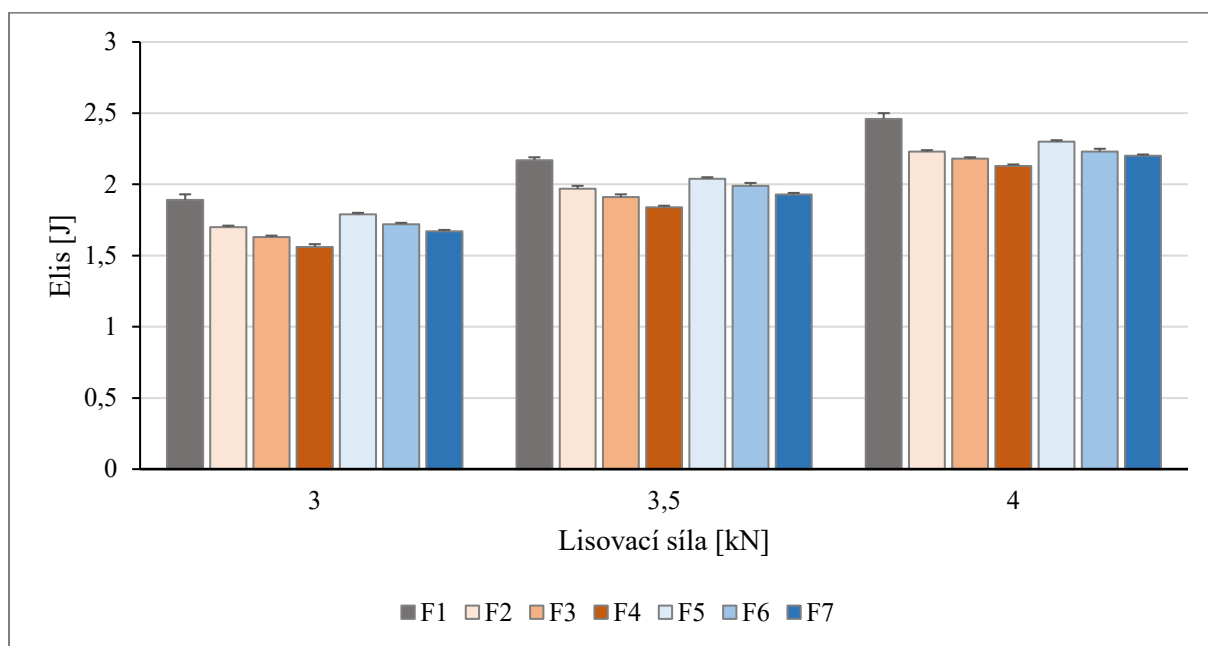
Graf č. 7 - Závislost E3 na lisovací síle



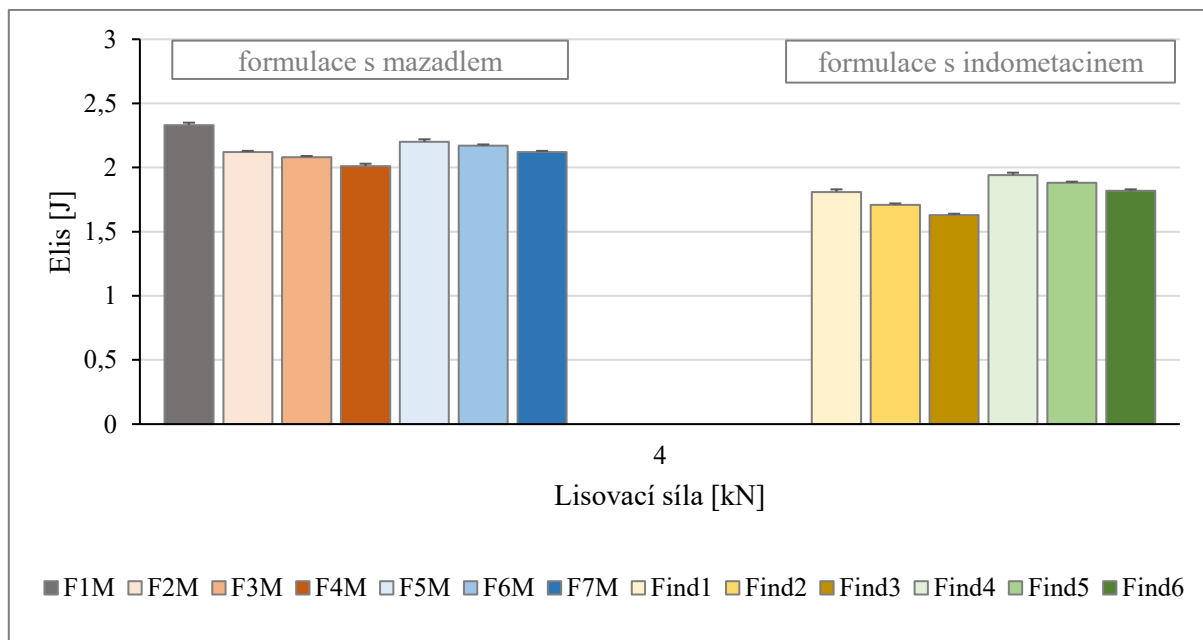
Graf č. 8 - Hodnoty E3 při lisovací síle 4 kN



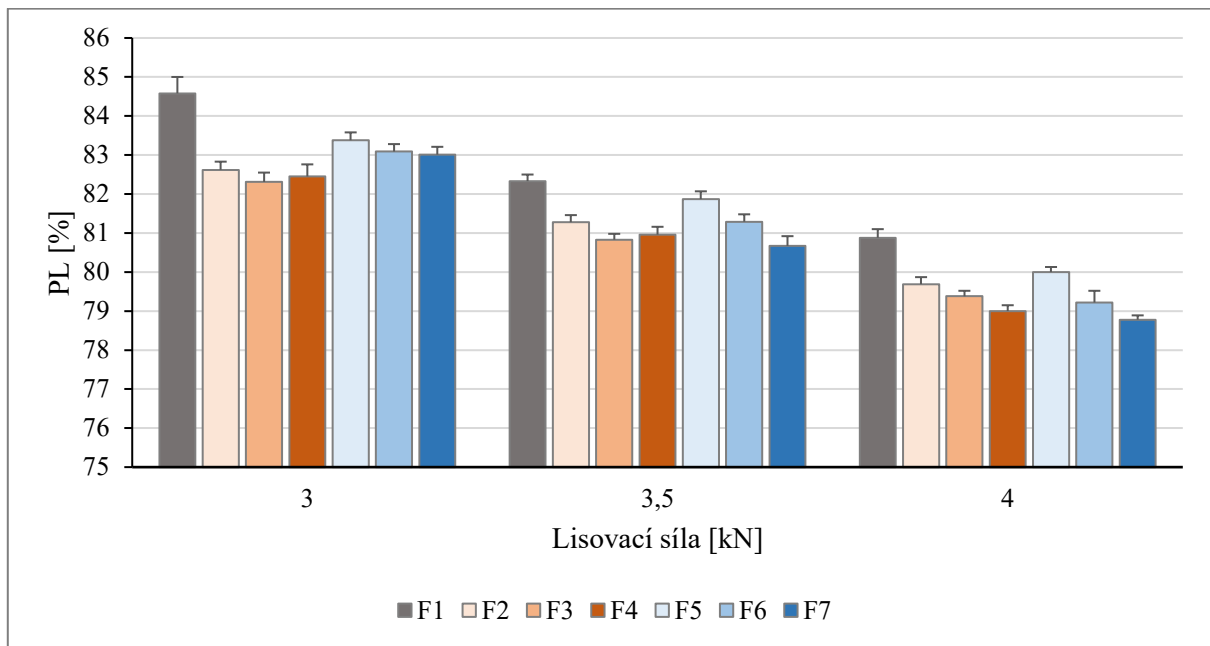
Graf č. 9 - Závislost Elis na lisovací síle



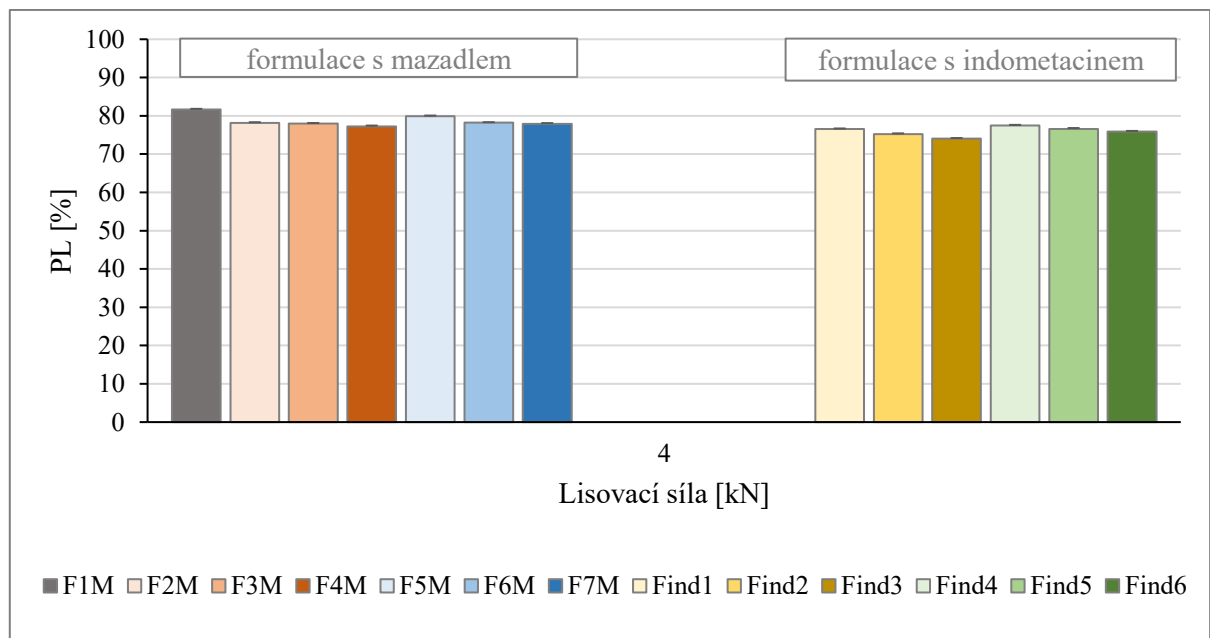
Graf č. 10 - Hodnoty Elis při lisovací síle 4 kN



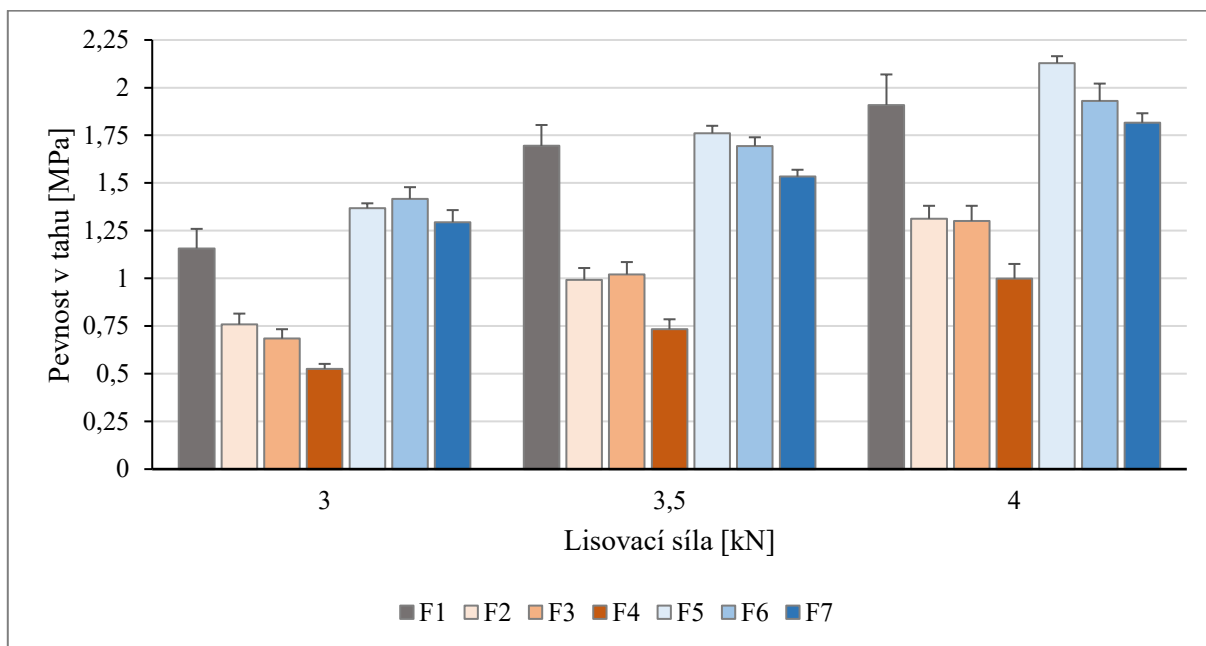
Graf č. 11 - Závislost plasticity na lisovací síle



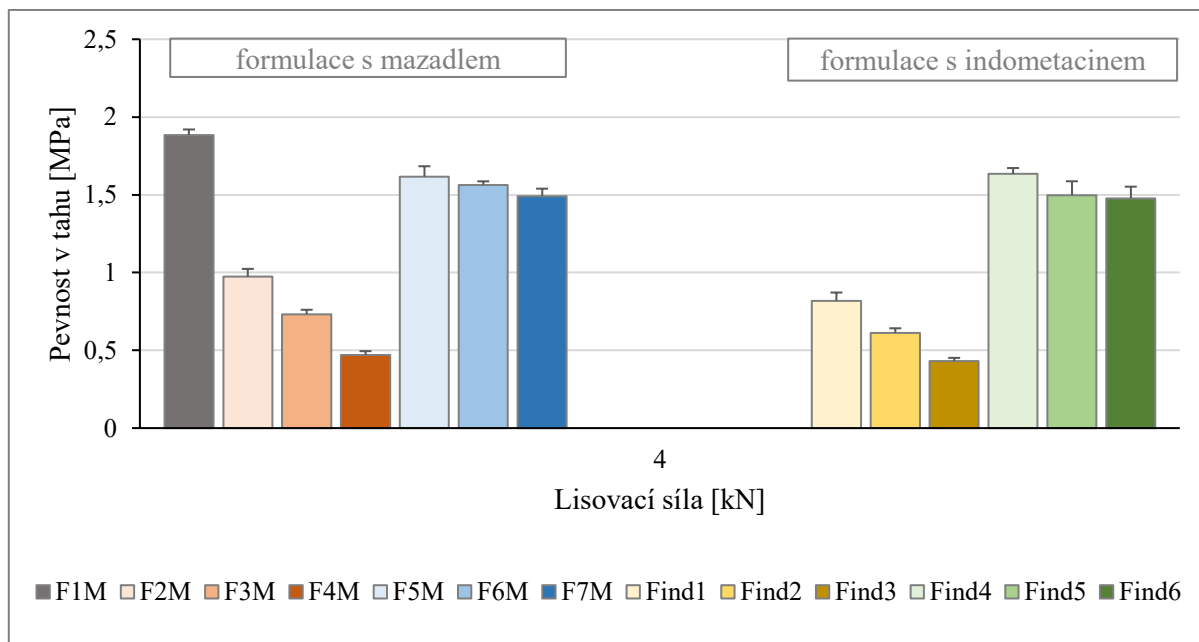
Graf č. 12 - Hodnoty plasticity při lisovací síle 4 kN



Graf č. 13 - Závislost pevnosti v tahu na lisovací síle



Graf č. 14 - Hodnoty pevnosti v tahu při lisovací síle 4 kN



7 DISKUZE

Cílem této práce bylo hodnocení lisovatelnosti tabletovin a pevnosti tablet obsahujících chitosan a Prosolv[®] SMCC 90 v poměru 3:1. Prosolv[®] SMCC 90 je směsné suché pojivo silicifikovaná mikrokrytalická celuloza, která obsahuje 98 % mikrokrytalické celulosy a 2 % koloidního oxidu křemičitého. Dále byly použity dvě varianty retardační složky v různých koncentracích. Jednalo se buď o alginát sodný v koncentracích 30, 40 a 50 %, anebo dále o kombinaci alginátu sodného a hypromelosy Methocel[™] K 15M v poměru 1:1 ve stejných koncentracích. Pro možnost porovnání byla hodnocena také tabletovina bez obsahu retardační složky. Pro hodnocení citlivosti tabletovin na přídavek mazadla byl jako mazadlo použit stearan hořčnatý v koncentraci 1 %. Hodnoceny byly i tabletoviny s modelovou léčivou látkou, kterou byl indometacin v koncentraci 20 %. Všechny tablety byly připraveny metodou přímého lisování. Lisovací síly byly zvoleny tak, aby se pevnost tablet v tahu ze samostatné směsi chitosan a Prosolv[®] SMCC 90 v poměru 3:1 pohybovala v rozsahu 1–2 MPa. Tabletoviny F1-F7 byly lisovány lisovací silou 3, 3,5 a 4 kN, pro lisování tabletovin s obsahem mazadla (F1M-F7M) a s obsahem indometacinu (Find1-Find6) byla použita pouze nejvyšší lisovací síla, a to 4 kN, jelikož byl předpokládán pokles pevnosti tablet.

Lisovatelnost tabletovin byla studována pomocí energetického profilu lisovacího procesu, dále byla hodnocena pevnost tablet v tahu. U tabletovin bez obsahu modelového léčiva byla také hodnocena citlivost na mazadlo pomocí hodnot LSR. Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 2-40 a v grafech č. 1-14.

7.1 Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Průměrné hodnoty a směrodatné odchylky jednotlivých energií a plasticity jsou uvedeny v tabulkách č. 2-5. Závislost těchto průměrných hodnot na lisovací síle uvádí grafy č. 1, 3, 5, 7, 9 a 11. V grafech č. 2, 4, 6, 8, 10 a 12 jsou uvedeny hodnoty jednotlivých parametrů lisování při lisovací síle 4 kN pro formulace s mazadlem a indometacinem.

Graf č. 1 znázorňuje závislost celkové energie lisování na lisovací síle. Celková energie lisování roste s lisovací silou. Její nejvyšší hodnoty vykazuje samotná směs chitosanu a Prosolvu[®] SMCC 90 v poměru 3:1. Přídavek alginátu sodného a jeho směsi s hypromelósou 15M v poměru 1:1 hodnoty této energie snižují, více s jejich rostoucí koncentrací. V případě samotného alginátu je pokles hodnot výraznější. Přídavek mazadla stearanu hořčnatého hodnoty celkové energie lisování snižuje s výjimkou tabletovin s obsahem 40 % kombinace

alginátu sodného a hypromelosy 15M, jak je patrné z grafu č. 2. Přídavek léčiva tyto hodnoty dále snižuje.

Na grafu č. 3 je uvedena závislost hodnot energie předlisování na lisovací síle. Hodnoty rostou s lisovací silou, vlivem přídavku retardujících složek klesají s jejich rostoucí koncentrací. Větší pokles je opět zaznamenán vlivem přídavku samotného alginátu sodného. Mazadlo stearan hořečnatý energii předlisování snižuje u všech tabletovin s výjimkou formulace s kombinací alginátu sodného a hypromelosy 15M v koncentraci 40 %. K největšímu poklesu hodnot vlivem přídavku mazadla dochází v případě tabletovin s obsahem samotné směsi chitosanu a Prosolvu[®] SMCC 90. Přídavek indometacinu hodnoty energie předlisování dále snižuje vyjma tabletovin s 30 % kombinace retardujících složek (graf č. 4).

Graf č. 5 zobrazuje závislost energie plastické deformace na lisovací síle. Závislost je opět rostoucí pro všechny tabletovin. Nejvyšší hodnoty této energie vykazuje samotná směs chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90 v poměru 3:1. Hodnoty klesají s rostoucí koncentrací obou retardujících složek a v rámci stejné koncentrace jsou lehce vyšší v případě tabletovin se směsí alginátu sodného a hypromelosy 15M. Vlivem mazadla dochází ke snížení hodnot energie plastické deformace u všech tabletovin. Indometacin hodnoty dále snižuje a hodnoty klesají s rostoucí koncentrací retardujících složek (graf č. 6).

Graf č. 7 uvádí závislost energie elastické deformace na lisovací síle, tato závislost je rostoucí pro všechny tabletovin. Porovnání hodnot se liší v rámci jednotlivých lisovacích sil. U lisovací síly 3 kN jsou patrné nižší hodnoty pro tabletovinu s 50 % alginátu sodného a tabletovin se směsí alginátu sodného a hypromelosy 15M v koncentracích 40 a 50 %. Mezi hodnotami pro ostatní tabletovin není statisticky významný rozdíl. Při lisovací síle 3,5 kN je patrný pokles hodnoty opět v případě tabletovin s 50 % alginátu sodného. Mezi hodnotami pro ostatní tabletovin není statisticky významný rozdíl. V případě lisovací síly 4 kN vykazuje nejvyšší hodnotu samotná směs chitosanu a Prosolvu[®] SMCC 90, mezi hodnotami pro ostatní tabletovin není statisticky významný rozdíl. Stearan hořečnatý hodnoty energie elastické deformace snižuje v případě směsi chitosan a Prosolv[®] SMCC 90, což neplatí pro ostatní tabletovin. Mezi hodnotami pro tabletovin s alginátem sodným není statisticky významný rozdíl. Indometacin tyto hodnoty lehce snižuje, ale v rámci použitých koncentrací retardujících složek nejsou mezi hodnotami statisticky významné rozdíly (graf č. 8).

Energie lisování je součet energie elastické a plastické deformace. Její závislost na lisovací síle zobrazuje graf č. 9. Porovnání hodnot pro jednotlivé tabletovin je prakticky shodné s

porovnáním hodnot energie plastické deformace, neboť mezi hodnotami energie elastické deformace nejsou významné rozdíly. Totéž platí pro vliv stearanu hořečnatého, který hodnoty této energie snižuje, a indometacinu na tuto energii (graf č. 10).

Hodnoty plasticity v závislosti na lisovací síle jsou uvedeny na grafu č. 11. Plasticita klesá s lisovací silou a její nejvyšší hodnoty vykazuje samotná směs chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90. Tabletoviny s retardujícími složkami vykazují nižší hodnoty plasticity, u lisovacích sil 3 a 3,5 kN vykazují nižší hodnoty tabletoviny s alginátem sodným. V případě tabletovin s kombinací alginátu s hypromelosou 15M je pokles hodnot výraznější s jeho rostoucí koncentrací. Pro alginát sodný toto platí jen u lisovací síly 4 kN. Příklad stearanu hořečnatého hodnoty plasticity vyrovnává pro všechny tabletoviny s retardujícími složkami. V případě směsi chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90 zůstává hodnota nejvyšší. U tabletovin s indometacinem jsou hodnoty plasticity vyrovnané a lehce nižší než u tabletovin se samotným mazadlem (graf č. 12).

7.2 Hodnocení pevnosti tablet v tahu a citlivosti na přídavek mazadla

Výsledky hodnocení pevnosti tablet v tahu jsou uvedeny v tabulkách č. 6-39. Na grafu č. 13 je uvedena závislost průměrných hodnot pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro tabletoviny bez mazadla a léčiva, graf č. 14 zobrazuje průměrné hodnoty pevnosti tablet pro tabletoviny s mazadlem a indometacinem.

Pevnost v tahu roste s lisovací silou. Nejvyšších hodnot pevnosti tablet v tahu dosahují tabletoviny s kombinací retardujících složek a se samotnou směsí chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90. Příklad alginátu sodného hodnoty pevnosti tablet výrazně snižuje, nejvíce při jeho 50 % koncentraci. Mezi hodnotami pro zbylé dvě koncentrace není statisticky významný rozdíl. Vlivem mazadla dochází ke snížení pevnosti tablet s obsahem alginátu i směsi retardujících složek. Pevnost tablet se samotnou směsí chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90 neklesá vlivem mazadla díky přítomnosti Prosolvu[®] SMCC 90, u něhož jsou vazebná místa pro stearan kompetitivně blokována přítomností koloidního oxidu křemičitého³⁶. Léčivo indometacin pevnost tablet snižuje v případě tabletovin s 30 a 40 % alginátu sodného.

Citlivost na přídavek mazadla stearanu hořečnatého pro lisovací sílu 4 kN kvantifikují hodnoty LSR, které jsou uvedeny v tabulce č. 40. Hodnoty se pohybují v rozmezí 0-1. Čím více se hodnota LSR blíží 1, tím více je tabletovina citlivá na přídavek mazadla³⁵. Nejnižší citlivost na mazadlo, a tedy i nejnižší hodnoty LSR vykazuje směs chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90.

Nejvyšší hodnoty vykazují tabletoviny s alginátem sodným, citlivost na mazadlo roste s jeho rostoucí koncentrací v tabletovině. V případě kombinace alginátu s HPMC 15M jsou hodnoty LSR nižší a nerostou se zvyšující se koncentrací kombinace retardujících složek.

8 ZÁVĚR

Závěry práce je lze shrnout do následujících bodů:

1. Celková energie lisování roste s lisovací silou. Její nejvyšší hodnoty vykazuje směs chitosanu a Prosolvu[®] SMCC 90 v poměru 3:1 bez přídavku retardantů. Přídavek alginátu sodného a jeho směsi s hypromelosou 15M hodnoty této energie snižují, více s jejich rostoucí koncentrací. Přídavek mazadla stearanu hořečnatého hodnoty celkové energie lisování snižuje vyjma tabletoviny s kombinací retardantů v koncentraci 40 %. Přídavek indometacinu hodnoty celkové energie lisování dále snižují. Totéž platí pro hodnoty energie předlisování. Porovnání je podobné i pro hodnoty energie plastické deformace, kde ale přídavek mazadla a indometacinu snižuje hodnoty u všech tabletovin. Porovnání hodnot energie elastické deformace se liší v rámci jednotlivých lisovacích sil.
2. Plasticita klesá s lisovací silou a její nejvyšší hodnoty vykazuje samotná směs chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90. Tabletoviny s retardujícími složkami vykazují nižší hodnoty plasticity. Přídavek mazadla a indometacinu hodnoty dále snižuje.
3. Pevnost v tahu roste s lisovací silou. Nejvyšších hodnot pevnosti tablet v tahu dosahují tabletoviny s kombinací retardujících složek a se samotnou směsí chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90. Přídavek alginátu sodného hodnoty pevnosti tablet výrazně snižuje, nejvíce při jeho 50% koncentraci. Vlivem mazadla dochází ke snížení pevnosti tablet s obsahem alginátu i směsi retardujících složek. Pevnost tablet se samotnou směsí chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90 neklesá. Indometacin snižuje pevnost tablet s alginátem sodným.
4. Nejnižší citlivost na mazadlo, a tedy i nejnižší hodnoty LSR vykazuje směs chitosanu s Prosolvem[®] SMCC 90. Nejvyšší hodnoty vykazují tabletoviny s alginátem sodným, citlivost na mazadlo roste s jeho rostoucí koncentrací v tabletovině. V případě kombinace alginátu s hypromelosou 15M jsou hodnoty LSR nižší a nerostou se zvyšující se koncentrací kombinace retardujících složek.

9 LITERATURA

- 1) TAPASWI, R. D., PANKAJ, V. Matrix Tablets: An Approach towards Oral Extended Release Drug Delivery. *IJPRR*. 2013, 2(2), s. 12-24. ISSN 2278-6074 [online]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/256663537_Matrix_Tablets_An_Approach_towards_Oral_Extented_Release_Drug_Delivery [cit. 2020-03-13].
- 2) RABIŠKOVÁ, M., FRIČOVÁ, V. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Prakt. lékáren*. 2008, 4(4), s. 186-190. ISSN 1803-5329 [online]. Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/lek/2008/04/09.pdf> [cit. 2020-03-15].
- 3) NOKHODCHI, A., RAJA, S., PATEL, P., ASARE-ADDO, K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts*. 2012, 2(4), s. 175-187. ISSN 2228-5652 [online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3648939/> [cit. 2020-04-04].
- 4) The Dow Chemical Company: Using METHOCEL Cellulose Ethers for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems. *Firemní literatura*. 2000, s. 1-36 [online]. Dostupné z: <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/download/677/2063/34?method=view> [cit. 2020-03-20].
- 5) RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia*. 2007, 17(2), s. 188-192. ISSN 2336-3541 [online]. Dostupné z: <http://www.remmedia.cz/Clanky/Lekove-formy/Peroralni-matricove-tablety-s-rizenym-uvolnovanim-leciva/6-H-hD.magarticle.aspx> [cit. 2020-03-15].
- 6) TØNNESEN, H. H., KARLSEN, J. Alginate in Drug Delivery Systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2002, 28(6), s. 621-630. ISSN 1520-5762 [online]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1081/DDC-120003853> [cit. 2020-03-28].
- 7) PAL, K., PAULSON, A. T., ROUSSEAU, D. Biopolymers in Controlled-Release Delivery Systems. In: EBNESAJJAD, S. *Handbook of Biopolymers and Biodegradable*

Plastics. Waltham, MA: Elsevier/William Andrew, 2013, s. 329-363. ISBN 9781455728343.

- 8) CARLIN, B. Direct Compression and the Role of Filler-binders. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 2*. New York: Informa Healthcare USA, 2008, s. 173-216. ISBN 978-0-8493-9015-9.
- 9) DEEPIKA, B., SAMEEN, S., NAZNEEN, N., MADHAVI, A., et. al. Matrix Drug Delivery System: A Review. *EJPMR*. 2018, 5(1), s. 150-154. ISSN 2394-3211 [online]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/323006062_MATRIX_DRUG_DELIVERY_SYSTEM_A_REVIEW [cit. 2020-04-05].
- 10) GAJDZIOK, J., VETCHÝ, D. Mukoadhezivní polymery v lékových formách. *Chem. Listy*. 2012, 106(7), s. 632-638. ISSN 1213-7103 [online]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2012_07_632-638.pdf [cit. 2020-03-30].
- 11) PATIL, H., PARK, J. B., REPKA, M. A. Alginate. In: SHESKEY, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 47-50. ISBN 978-0-85711-271-2.
- 12) CABLE, C. G. Sodium Alginate. In: SHESKEY, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 837-840. ISBN 978-0-85711-271-2.
- 13) LIEW, C. V., CHAN, L. W., CHING, A. L., HENG P. W. S. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 2006, 309(1-2), s. 25-37. ISSN 0378-5173 [online]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851730500760X> [cit. 2020-04-04].

- 14) QUINN, M. E. Calcium Alginate. In: SHESKEY, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 135-137. ISBN 978-0-85711-271-2.
- 15) HODSDON, A. C., MITCHELL, J. R., DAVIES, M. C, MELIA, C. D. Structure and behavior in hydrophilic matrix sustained release dosage forms: 3. The influence of pH on the sustained-release performance and internal gel structure of sodium alginate matrices. *J. Control. Release*. 1995, 33(1), s. 143-152. ISSN 1873-4995 [online]. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0168365994000767> [cit. 2020-04-04].
- 16) MANDAL, S., BASU, S., SA, B. Sustained Release of a Water-Soluble Drug from Alginate Matrix Tablets Prepared by Wet Granulation Method. *AAPS PharmSciTech*. 2009, 10(4), s. 1348-1356. ISSN 1530-9932 [online]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/38087364_Sustained_Release_of_a_Water-Soluble_Drug_from_Alginate_Matrix_Tablets_Prepared_by_Wet_Granulation_Method [cit. 2020-04-04].
- 17) ROGERS, T. L. Hypromellose. In: SHESKEY, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 373-376. ISBN 978-0-85711-271-2.
- 18) KOLEKTIV AUTORŮ. Český lékopis 2017. Praha: Grada Publishing, 2017. 3. díl, s. 2288-2290. ISBN 978-80-271-0500-7.
- 19) JONES, D. S. Chitosan. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., COOK, W. G., FENTON, M. E., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, London: Pharmaceutical Press, 6th ed., 2009, s. 159-161. ISBN 978-1-58212-135-2
- 20) VAVŘÍKOVÁ, E., VINŠOVÁ, J. Chitosan a jeho farmaceutické aplikace. *Chem. Listy*. 2009, 103, s. 56-65. ISSN 1213-7103 [online]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2009_01_56-65.pdf [cit. 2020-04-06].

- 21) BADWAN, A. A., RASHID, I., OMARI, M. M., DARRAS, F. H. Chitin and Chitosan as Direct Compression Excipients in Pharmaceutical Applications. *Mar. Drugs*. 2015, 13(3), s. 1519-1547. ISSN 1660-3397 [online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4377997/> [cit. 2020-04-06].
- 22) YADU, N. V. K., RAGHVENDRAKUMAR, M., ASWATHY, V., PARVATHY, P., SUNIJA, S., NEELAKANDAN, M. S., NITHEESHA, S., VISHNU, K. A. Chitosan as Promising Materials for Biomedical Application: Review. *Res. Dev. Material Sci*. 2017, 2(4), s. 1-16. ISSN 2576-8840 [online]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/324043925_Chitosan_as_Promising_Materials_for_Biomedical_Application_Review [cit. 2020-04-06].
- 23) RABIŠKOVÁ, M., DVOŘÁČKOVÁ, K., KOFROŇOVÁ, L. Stability testing of alginate-chitosan films. *Čes. slov. Farm.* 2012, 61(1-2), s. 26-33. ISSN 1805-4439 [online]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/224853174_Stability_testing_of_alginate-chitosan_films [cit. 2020-04-12].
- 24) GARCIA, V., HEINÄMÄKI, J., ANTIKAINEN, O., REVOREDO, O., COLARTE, A., NIETO, O., YLIRUUSI, J. Direct compression properties of chitin and chitosan. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, 69(3), s. 964-968. ISSN 0939-6411 [online]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/5446767_Direct_compression_properties_of_chitin_and_chitosan [cit. 2020-04-06].
- 25) MORETON, R. C. Cellulose, Silicified Microcrystalline. In: SHESKEY, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharmaceutical Press, 8th ed., 2017, s. 149-151. ISBN 978-0-85711-271-2.
- 26) JRS. Prosolv[®] SMCC, Silicified Microcrystalline Cellulose. *Firemní literatura* [online]. Dostupné z: <http://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/PROSOLV-SMCC.pdf> [cit. 2020-03-15].

- 27) JRS. Prosolv[®] SMCC, High Functionality Excipient. *Firemní literatura* [online]. Dostupné z: https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/prosolv-smcc_gb_1809.pdf [cit. 2020-04-25]
- 28) JRS. Prosolv[®] EASYtab. *Firemní literatura* [online]. Dostupné z: https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/prosolv-easytab_gb_1809.pdf [cit. 2020-04-25]
- 29) JRS. Prosolv[®] ODT G2. *Firemní literatura* [online]. Dostupné z: <https://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/PROSOLV-ODT-G2.pdf> [cit. 2020-04-25]
- 30) RAGNARSSON, G. Force-displacement and network measurements. In: ALDERBORN, G., NYSTRÖM, C., eds. *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York, Basel and Honkong, Marcel Decker, Inc, 1st ed, 1996, Vol. 4, s. 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.
- 31) STAMM, A., MATHIS, C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm. Technol. Suppl.* 1976, 22, s. 7-16. ISBN 978-3-7692-0396-7.
- 32) KOLEKTIV AUTORŮ. Český lékopis 2017. Praha: Grada Publishing, 2017. 1. díl, s. 383. ISBN 978-80-271-0500-7.
- 33) 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 00223549.
- 34) BOS, C. E., VROMANS, H., LERK, C. F. Lubricant sensitivity in relation to bulk density for granulations based on starch or cellulose. *Int. J. Pharm.* 1991, 67(1), s. 39-49. ISSN 03785173.
- 35) BOS, C. E., BOLHUIS, G. K., VAN DOORNE, H., LERK, C. F.: Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl. Sci. Ed.* 1987, 9(4), s. 274-282. ISSN 0031-6911.

36) BOLHUIS, G. K., HÖLZER, A. W. Lubrication issues in direct compaction. In: CELIK, M., ed. *Pharmaceutical powder compaction technology*. London: Informa Healthcare, 2nd ed., 2011, 9, s. 205-234. ISBN 978-1-4200-8917-2.