

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet s chitosanem.

A study of directly compressible tableting materials and tablets with chitosan.

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

V Hradci Králové 14. 5. 2020

Eliška Fleglová

„Ráda bych poděkovala doc. PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D. za odborné vedení při psaní této diplomové práce, poskytnutí odborné literatury, za její věcné připomínky, ochotu pomoci, trpělivost a čas, který mi tímto věnovala. Dále mé poděkování patří paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při vypracování experimentální části.“

OBSAH

1	Abstrakt, abstract.....	6
2	Zadání	8
3	Úvod	9
4	Teoretická část.....	10
4.1	Matricové tablety.....	10
4.1.1	Hydrofilní gelové matrice	11
4.2	Polymery v hydrofilních matricových tabletách	11
4.2.1	Přírodní polymery jako látky prodlužující uvolňování léčiva	12
4.2.2	Polosyntetické polymery jako látky prodlužující uvolňování léčiva	15
4.3	Chitosan	17
4.3.1	Výroba a chemické vlastnosti	17
4.3.2	Využití a aplikace chitosanu	19
4.3.3	Polyelektrolytové komplexy s chitosanem	21
4.3.4	Chitosan v přímém lisování tablet.....	23
5	Experimentální část	26
5.1	Použité suroviny	26
5.2	Použité přístroje a zařízení.....	27
5.3	Postup práce	29
5.3.1	Příprava tabletovin.....	29
5.3.2	Lisování tablet a hodnocení lisovacího procesu.....	31
5.3.3	Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu.....	33
5.3.4	Výpočet hodnot LSR	33
5.3.5	Statistické zpracování výsledků	34
6	Tabulky a grafy	35
6.1	Vysvětlivky	35
6.2	Tabulky	36

6.2.1	Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	36
6.2.2	Pevnost tablet v tahu - formulace bez léčiva.....	39
6.2.3	Pevnost tablet v tahu - formulace s léčivem	53
6.2.4	Hodnoty LSR	56
6.3	Grafy.....	57
7	Diskuze	64
7.1	Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu	64
7.2	Hodnocení pevnosti tablet v tahu a citlivosti na přídavek mazadel	66
8	Závěr	67
9	Literatura.....	68

1 ABSTRAKT, ABSTRACT

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutická technologie

Student Eliška Fleglová

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

Název diplomové práce Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet s chitosanem.

Tato práce se zabývá studiem lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin s chitosanem, jejich citlivosti na přídavek mazadla a pevnosti tablet v tahu. Dalšími složkami tabletovin jsou alginát sodný v koncentracích 30, 40 a 50 % nebo kombinace alginátu sodného a hypromelosity 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 %. Tablety bez mazadla a léčiva jsou lisovány lisovacími silami 4, 4,5 a 5 kN, tablety s mazadlem a léčivem lisovací silou 4 kN na materiálovém testovacím zařízení T1-FRO 50 Zwick/Roell. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu, citlivost na přídavek mazadel pomocí hodnot „lubricant sensitivity ratio“.

Celková energie lisování roste s lisovací silou. Nejvyšších hodnot dosahuje u samotného chitosanu. Přídavek retardujících složek její hodnoty snižuje. Plasticita klesá s lisovací silou a její hodnoty jsou vyrovnané. Pevnost tablet v tahu je nejvyšší v případě samotného chitosanu a jeho směsí s kombinací alginátu sodného a hypromelosity 15M. Stearan hořečnatý snižuje pevnost tablet v tahu v případě všech tabletovin, nejvíce u samotného chitosanu, který má tak nejvyšší citlivost na přídavek mazadla. Nejnižší citlivost na mazadlo vykazují tabletoviny obsahující chitosan s 30 a 40 % směsí alginátu sodného a hypromelosity 15M.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department Pharmaceutical Technology

Student Eliška Fleglová

Consultant doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Diploma Thesis A study of directly compressible tableting materials and tablets with chitosan.

This thesis deals with the study of compressibility of directly compressible tableting materials with chitosan, their lubricant sensitivity and tensile strength of tablets. Other components of tableting materials are sodium alginate in a concentrations of 30, 40 and 50 %, or the combinations of sodium alginate and hypromellose 15M in the 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 lubricant and without drug are compressed by compression forces 4, 4,5 and 5 kN, tablets with lubricant and with drug by compression force 4 kN using the material testing equipment T1-FRO 50 Zwick/Roell. The compressibility is evaluated by the energy profile of the compression process, sensitivity to lubricants by values lubricant sensitivity ratio.

The total energy of compression increases with the compression force. It is the highest for chitosan alone. The addition of retardants decreases its values. The value of plasticity decreases with the compression force and its values are balanced. The tensile strength of the tablets is highest for chitosan alone and for its mixtures with a combination of sodium alginate and hypromellose 15M. Magnesium stearate reduces the tensile strength of the tablets, most for chitosan alone, which has the highest sensitivity to lubricant addition. The lowest lubricant sensitivity show tableting materials containing chitosan with 30 % and 40 % of a 1: 1 mixture of sodium alginate and hypromellose 15M.

2 ZADÁNÍ

Cílem práce bylo studium přímo lisovatelných tabletovin a matricových tablet na bázi chitosanu. Dalšími složkami některých tabletovin byl alginát sodný v koncentracích 30, 40 a 50 %, dále kombinace alginátu sodného a hypromelosity v poměru 1:1 ve stejných koncentracích. Jako mazadlo byl použit stearan hořčnatý. Testovány byly i tablety s léčivou látkou indometacin v koncentraci 20 %. U tabletovin byla studována lisovatelnost pomocí energetického profilu lisovacího procesu, u tablet pak pevnost v tahu a citlivost na mazadla.

3 ÚVOD

Řízené uvolňování léčiv se stalo rychle se rozvíjejícím trendem ve vývoji nových lékových forem. Nejčastěji jsou u pacientů preferovány perorální lékové formy typu tablet, proto je výzkum z velké části zaměřen právě na tuto oblast. Významné jsou matricové tablety, což jsou pevné lékové formy, které fungují tak, že je léčivá látka dispergována v matrici, a ta slouží jako regulátor rychlosti uvolňování. Tyto matricové systémy přinášejí řadu výhod, jako je např. udržení terapeutické hladiny léčiva po žádanou dobu, snížení frekvence dávkování a výskytu nežádoucích účinků^{1,2}.

Fyzikálně - chemické vlastnosti pomocných látek používaných v těchto lékových formách jsou stěžejní pro konečné vlastnosti celého matricového systému. Mají zejména vliv na rychlost uvolňování léčivé látky. Polymerů, které se využívají pro tento typ matric, je celá řada, ať už přírodní, polysyntetické či syntetické. Matricové tablety se nejčastěji vyrábí metodou přímého lisování^{1,7}.

Náplní této práce je studium tabletovin a tablet obsahujících chitosan, alginát sodný, hypromelosu a stearan hořečnatý, dále kombinace s účinnou látkou indometacin. Je hodnocen energetický profil lisovacího procesu a dále pevnost tablet v tahu a citlivost na přídavek mazadla. Tablety jsou připraveny přímým lisováním.

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 Matricové tablety

Matricové tablety se definují jako perorální pevné lékové formy, ve kterých je léčivá látka homogenně dispergována v hydrofilní nebo hydrofobní matrici, která slouží jako regulátor rychlosti uvolňování léčivé látky. Jedná se o nejjednodušší a nejběžnější lékovou formu pro řízené uvolňování léčiva^{2,5}.

Matricové tablety se staly v 2. polovině 20. století novou perorální lékovou formou. Možností podání léčiv do organismu je celá řada, ale perorální podání je nejrozšířenější a preferenční mezi pacienty, proto byla výzkumu těchto nových lékových forem věnována značná pozornost. Nabízejí možnost prodlouženého uvolňování léčiva z lékové formy. Matrice je složena z nosné pomocné látky, ve které je dispergované léčivo. Mohou být obalené i neobalené. Rozlišují se polymerní nerozpustné, lipofilní, hydrofilní gelové a směsné matricové tablety⁵.

Rychlost uvolňování je možné ovlivnit jak podmínkami výroby, tak i složením tablety. Důležité jsou vlastnosti nosného polymeru, léčivé látky a jejich interakce vzájemné, popř. i s dalšími pomocnými látkami². Nevýhodou je, že rychlost uvolňování léčivé látky se postupně snižuje, což je zapříčiněno zmenšujícím se povrchem tablety. Zpočátku se nabobtnalá vrstva zvětšuje, vzniká gel a hydratuje se suché jádro tablety, výlisek se pomalu zmenšuje, až úplně zanikne^{1,2}.

Výhody matricových tablet jsou následující^{1,5,6}:

- snížení výkyvů hladin léčiva, což má za následek udržení terapeutické hladiny po delší dobu
- nižší výskyt nežádoucích účinků
- lepší compliance pacienta
- nižší frekvence dávkování, zejména výhodné u chronicky nemocných pacientů, např. léčba bolesti v noci
- ekonomické důvody, kdy na léčbu je potřeba méně tablet, než pokud by byla užívána konvenční tableta

4.1.1 Hydrofilní gelové matrice

Matrice byly na trhu představeny již na počátku 60. let 20. století a od té doby prošly značným vývojem. Našly rozsáhlé uplatnění ve farmaceutické technologii nejen díky nízké toxicitě, ale především biokompatibilitě a biodegradovatelnosti¹.

Hydrofilní matricové tablety jsou perorální lékové formy s prodlouženým uvolňováním léčiva. Jako retardanty se používají polosyntetické, syntetické, ale i přírodní polymery⁷. Vyrábějí se technologií přímého lisování nebo lisováním granulátu. Významný parametr při výrobě je lisovací síla, která ovlivňuje pevnost, porozitu, a někdy i rychlost uvolňování⁸.

Základ tvoří bobtnající hydrofilní polymery, např. celulosové deriváty (hydroxypropylmethylcelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosa, hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, methylcelulosa), modifikované škroby, deriváty karbomerů, povidonu, kyselina alginová, přírodní gummy, galaktomanan guar, pektiny a další^{2,7}.

V matrici po styku s vodným prostředím gastrointestinálního traktu dochází ke zvlhčení a uvolnění počáteční dávky léčiva, čímž se navodí požadovaná terapeutická hladina v krevní plazmě. Polymer se na povrchu tablety hydratuje a dochází k vytvoření gelové vrstvy, což umožňuje vodě pomalu pronikat do tablety, aniž by došlo k jejímu rozpadu^{2,6}. Látky se z těchto tablet uvolňují difuzí, erozí nebo kombinací obou dějů. Tento typ matricových tablet našel široké uplatnění na trhu zejména pro finanční nenáročnost, jednoduchost výroby a přijatelnou cenu nosných pomocných látek⁶.

4.2 Polymery v hydrofilních matricových tabletách

V hydrofilních matricových tabletách našla uplatnění celá řada polymerních látek, jak polysyntetických, tak přírodních. Výhodou přírodních polymerních látek je jejich bezpečnost, relativně nízká cena a snadná dostupnost. Jsou to přírodní makromolekulární látky, kdy ale při jejich získávání může dojít ke kolísání chemického složení. Tyto faktory mají vliv na fyzikálně - chemické vlastnosti. Důsledkem je např. nepravidelná či nestejněměrná hydratace polymeru. Další možnou nevýhodou je mikrobiální kontaminace. Řešením těchto nevýhod je např. výroba polysyntetických polymerů, jako jsou ethery celulosy⁷.

4.2.1 Přírodní polymery jako látky prodlužující uvolňování léčiva

Kyselina alginová

Kyselina alginová se získává z hnědých mořských řas. V přírodě se vyskytuje jako stavební jednotka buněčných stěn, čímž zajišťuje řasám pevnost a pružnost. Chemicky se jedná o lineární polymer skládající se z D - mannuronové kyseliny a zbytků kyseliny L - glukuronové. Složení polymeru závisí mimo jiné na době sklizně řas a druhu řasy. Algináty existují také jako různé směsi solí Mg^{2+} , Ba^{2+} a Na^+ . Ve vodném prostředí tvoří gel s dvojmocnými a vícemocnými kationty zesíťováním⁹.

V potravinářském, kosmetickém i farmaceutickém průmyslu našly široké uplatnění. Využívají se např. pro výrobu implantátů. Dále jako doplňky stravy na podporu hubnutí. Kyselina alginová našla uplatnění jako antacidum při léčbě gastroezofageálního refluxu, kdy vytváří na sliznici jícnu a žaludku ochranný film. Ve vodě bobtná až na 200 - 300 násobek své hmotnosti⁹.

Alginát sodný

Nejvyužívanější a nejvíce prostudovaný je alginát sodný, netoxická a biokompatibilní sodná sůl kyseliny alginové. Tvoří vysoce viskózní gel ve vodném prostředí. Ve farmaceutickém průmyslu našel uplatnění jako stabilizátor emulzí, rozvolňovadlo, pojivo a nosný polymer při výrobě hydrofilních matric⁷. Alginát sodný má značný vliv při řízeném uvolňování léčiva, zejména perorálních lékových forem. Má dobré mukoadhezivní vlastnosti a využívá se do kombinace s chitosanem, se kterým vytváří polyelektrolytový komplex⁴. Využívá se jako nosič pro léčiva charakteru proteinů, kdy pozitivně nabitý protein reaguje s karboxylovými skupinami alginátů, což vede k denaturaci proteinu. Aby se předešlo ztrátě aktivity proteinového léčiva, přidávají se různá aditiva, nejčastěji kyselina polyakrylová, která má ochrannou funkci pro protein⁸.

Alginát sodný je rovněž využíván v terapii gastroezofageálního refluxu v kombinaci s H_2 - inhibitory a také jako hemostatická látka při traumatech. Novější systémy pro řízené uvolňování využívají schopnost alginátu tvořit gel in situ při oční aplikaci, tzv. oční mukoadhezivní systémy a intraokulární implantáty^{3,11,12}.

Agar

Agar se získává z červených řas, převážně rodu *Gelidium*. Je to usušený sliz, vyrábí se extrakcí stélek řas horkou vodou. Je tvořen dvěma odlišnými polysacharidy, agarózou, která vytváří gel, a agaropektinem. Agar ve studené vodě bobtná, v horké se rozpouští. Je složen z jednotek β - D - galaktopyranózy a 3,6 - anhydro - α - L - galaktopyranózy. V dávce 5 - 10 g se používá jako projímadlo, v gastrointestinálním traktu na sebe váže tekutinu, bobtná a zvyšuje svým objemem peristaltiku střeva. Ve farmaceutické technologii se využívá jako emulgační činidlo, pomocná látka pro systémy s prodlouženým uvolňováním, látka zvyšující viskozitu, pojivo pro tablety a také jako látka k přípravě bakteriologických pūd¹³.

Karagenan

Karagenan je přírodní vysokomolekulární sulfonovaný polysacharid získávaný z červených řas. Chemicky se jedná o lineární polymer složený z D - galaktózy a 3,6 - anhydro - D - galaktózy částečně esterifikované kyselinou sírovou. Hydrofobní vlastnosti jsou podpořeny 3,6 - anhydro - D - galaktózou a snižují tak rozpustnost ve vodě. Sulfátové zbytky naopak přispívají k hydrofilním vlastnostem a rozpustnost ve vodě zvyšují. Lokálně působí jako ochrana sliznice, čehož se využívá při léčbě peptidických vředů a ulcerózní kolitidy. Má výborné mukoadhezivní vlastnosti využívané u bukalního podání léčiv¹⁴.

Běžně se používá v potravinářství a kosmetice. Ve farmacii se využívá při výrobě gelů, krémů, emulzí, suspenzí, očních kapek, čípků, tobolek a tablet. Karagenan našel uplatnění v kombinaci s alginátem sodným a chitosanem při výrobě pelet, jako pomocná látka vytvářející hydrogel. Bylo zjištěno, že karagenanové sloučeniny blokují infekce virem herpes simplex, lidským cytomegalovirem, lidským papillomavirem a HIV. V kombinaci s chitosanem, agarem a polyvinylpyrrolidonem karagenan tvoří ve vodě nerozpustný komplex, který je schopen absorbovat velká množství tělních tekutin a používá se jako účinný obvaz na rány¹⁴.

Arabská guma

Arabská guma (klovatina) je sušený exudát, který je možné získat samovolně vytékáním, nebo nařezáním kůry dřevin *Acacia senegal* z čeledi Fabaceae. Chemicky je tvořena kyselinou arabinovou, což je polysacharid z D - galaktózy, L - arabinózy,

L - rhamnózy a kyseliny D - glukuronové. Vzhledem jsou to nažloutlé vločky, prášek nebo granule. Polymer je dobře rozpustný ve vodě, vytváří slabě kyselé roztoky. Použití našel jako stabilizátor emulzí a suspenzí, dále jako pojivo při výrobě pastilek a tablet a jako nosný polymer pro tablety s řízeným uvolňováním, převážně pro prodloužené uvolňování^{7,15}.

Pektin

Pektin je polysacharid v buněčných stěnách rostlin. Chemicky se jedná o polymer kyseliny α - D - galaktouronové. Získává se vylisováním z oplodí citrusových plodů a jablek⁷. Má mukoadhezivní vlastnosti. Využívá se jako stabilizátor emulzí a suspenzí, látka zvyšující viskozitu a také při výrobě hydrofilních matricových tablet⁵. Uplatnění našel také jako pomocná gelotvorná látka při výrobě intranasálních lékových forem s modifikovaným uvolňováním. V kombinaci s chitosanem a hydroxypropylmethylcelulosou se využívá jako filmotvorná látka k potažení tablet pro řízené uvolňování. Využívá se i jako doplňková terapie při obezitě¹⁶.

Galaktomanan guar

Galaktomanan guar se získává z rostliny *Cyamopsis tetragonoloba* z čeledi Fabaceae. Chemicky ho tvoří polysacharidy složené z D - galaktózy a D - manózy. Vzhledem je to bílý až žlutobílý prášek bez zápachu a chuti. Výhodou je, že je netoxický a biokompatibilní. Rozpuštěním ve vodě vzniká viskózní roztok, který je mírně zakalený z důvodu výskytu vlákniny v droze. Ve farmacii našel využití jako stabilizátor emulzí a suspenzí, pojivo, rozvolňovadlo, látka zvyšující viskozitu a k výrobě hydrofilních matricových tablet. Kombinace guaru a chitosanu se projevuje větší pevností gelové vrstvy a lepší mukoadhezivitou. Perorálně se využívá jako antidiabetikum, snižuje vstřebávání cukru a také snižuje hladinu cholesterolu. V žaludku bobtná a navozuje pocit plnosti, čehož se využívá při redukci hmotnosti. Na druhou stranu jeho nadměrná konzumace může způsobit flatulenci, průjem nebo nauzeu^{7,17}.

Xantanová guma

Tento polysacharid je fermentačním produktem gramnegativních aerobních bakterií *Xanthomonas campestris*. Chemicky je to směs glukózy, manózy a kyseliny glukuronové¹⁰.

Je to bílý prášek, rozpustný ve studené i teplé vodě. Už při nízké koncentraci vznikají vysoce viskózní roztoky, čehož se využívá v perorálních i topických přípravcích jako látka zvyšující viskozitu⁷.

Xantanová guma našla uplatnění v matricových systémech s řízeným uvolňováním v kombinaci s dalšími polymery, jako jsou chitosan, guar a alginát sodný. Využívá se synergické vlastnosti polymerů zvyšovat viskozitu a tvořit gel v takových lékových formách, kde je to žádoucí pro zlepšení vlastností a uvolňování léčivé látky. V gastrointestinálním traktu interaguje s mucinem, což má za následek prodloužené setrvání lékové formy ve střevě a tím i zvýšenou biodostupnost léčivé látky. Docílilo se snížení nežádoucích účinků na žaludek, výskytu ulcerací, krvácení a poškození střevní stěny. Xantanová guma je studována pro řízené oční systémy a také pro schopnost zvyšovat bioadhezivitu vaginálních lékových forem. V kombinaci s Carbopolem našla uplatnění pro přípravu bukálních lékových forem s řízeným uvolňováním. Pro transdermální systémy byla xantanová guma ve studiích kombinována s alginátem sodným. Další využití našla jako základ pro mikrobiální kultury jak samotná, tak i v kombinaci s agarem¹⁸.

Kolagen

Kolagen je protein, který se vyskytuje v pojivové tkáni u savců. Strukturně se jedná o pravotočivou trojšroubovici polypeptidů stabilizovanou vodíkovými můstky. Molekuly kolagenu tvoří svazky, které se dále dělí na vlákna, jež jsou základní stavební jednotkou. Tvoří je převážně aminokyseliny jako prolin, glycin a hydroxyprolin. Kolagenové matricové tablety jsou široce využívány v systémech řízeného uvolňování léčiv. Využívají se jako nosiče antimikrobiálních látek přímo na povrch rány k inhibici mikrobů, např. ciprofloxacin. Další využití našel kolagen např. jako látka zastavující krvácení z rány⁸.

4.2.2 Polosyntetické polymery jako látky prodlužující uvolňování léčiva

Celulosové deriváty

Celulosa je polysacharid skládající se z β - glukózových jednotek spojených β - (1 - 4) glykosidickými vazbami. Jedná se o lineární polymer, jehož krystalická forma tvoří rozsáhlé intramolekulární vodíkové vazby. Deriváty celulosy jako metylcelulosa a hydroxypropylmethylcelulosa mohou tvořit gel. Estery celulosy mají zanedbatelnou

cytotoxicitu, jsou stabilní, vysoce rozpustné ve vodě a vyznačují se kompatibilitou s mnoha bioaktivními látkami⁸.

Metylcelulosa je chemicky O - metylovaná celulóza. Jedná se o hydrofobický bílý až šedý prášek. Ve vodě tvoří koloidní roztok, v horké vodě je prakticky nerozpustná. Zahřátím roztoku a jeho následným ochlazením dojde ke vzniku gelu. Disperze s obsahem metylcelulózy nad 6 % má charakter gelu, do 2 % slizu. Využití našla v mnoha topických a perorálních přípravcích. Používá se jako pomocná látka při výrobě hydrofilních matricových tablet, kdy zajišťuje stálé uvolňování léčivé látky, aby se docílilo postupného uvolňování, dále jako pojivo při vlhké granulaci¹⁹. Má schopnost prodloužit délku setrvání antacid v žaludku, což vede k lepším terapeutickým výsledkům. Mimo výše uvedené našla uplatnění i v oftalmologických přípravcích jako vehikulum pro oční kapky¹⁰.

Hydroxypropylmetylcelulosa (HPMC, hypromelosa) je etherový derivát celulózy. Chemicky se jedná o částečně O - metylovanou a O-hydroxypropylovanou celulózu. Vzhledem je bílý až nažloutlý prášek, který je za suchého stavu hydrofobický. Rozpouští se ve studené vodě a vytváří koloidní roztok. Existuje v několika viskozitních stupních např. 4M, 15M, 100M. Gely tvořené hypromelósou jsou stabilní při pH 3-11, ale citlivé na mikrobiální kontaminaci. Pro tvorbu gelu se využívá koncentrace 2-10 %⁸. Je to polosyntetický polymer, který se nejčastěji využívá k výrobě hydrofilních matricových systémů. Po styku s roztokem vytváří gelovou vrstvu na povrchu tablety a zabraňuje tak jejímu rozpadu. Rozpad tablety se prodlužuje s vyšším zastoupením polymeru. Poté se kapalina dostává do struktury polymeru, což zapříčiní rozpad polymerních řetězců, který je ale zpomalen dostatečným objemem kapaliny v polymeru, protože dojde k vytvoření gelové vrstvy. Viskozitu gelu lze ovlivnit teplotou, což následně změni propustnost a hydrataci. Další využití je jako pojivo při vlhké i suché granulaci a jako filmotvorná látka. Vyskytuje se v perorálních, vaginálních, očních i dalších přípravcích. Využívá se schopnosti rychlé hydratace, dobré lisovatelnosti a možnosti tvorby mukoadhezivní vrstvy. Vykazuje dobré vlastnosti pro použití v přímém lisování matricových tablet, kde mimo jiné plní funkci plniva a pojiva²⁰. Ve srovnání s metylcelulósou vodné roztoky hypromelózy jsou využívanější pro oční přípravky z důvodu větší čistoty. Terapeuticky se používají na syndrom suchého oka, kdy hypromelosa na povrchu rohovky a spojivky vytváří dočasný ochranný film, čímž zvlhčuje vnější povrch oka a slouží jako náhrada při nedostatečné tvorbě slz⁸.

4.3 Chitosan

Chitosan je přírodní polysacharidový polymer. Přípravuje se deacetylací přirozeně se vyskytujícího chitinu buď za alkalických podmínek, nebo enzymatickou hydrolyzou enzymem chitin - deacetylázou²¹.

Chitin je polysacharid složený z β - (1 - 4) vázané N - acetyl - p - glukosaminové jednotky. Je to nejhojnější přírodní aminopolymer a podpurný materiál korýšů a hmyzu²². Chitin je v mnoha rozpouštědlech nerozpustný, je obtížné ho izolovat, a protože by byl tento proces ekonomicky náročný, je hojně využíván jeho derivát chitosan²³.

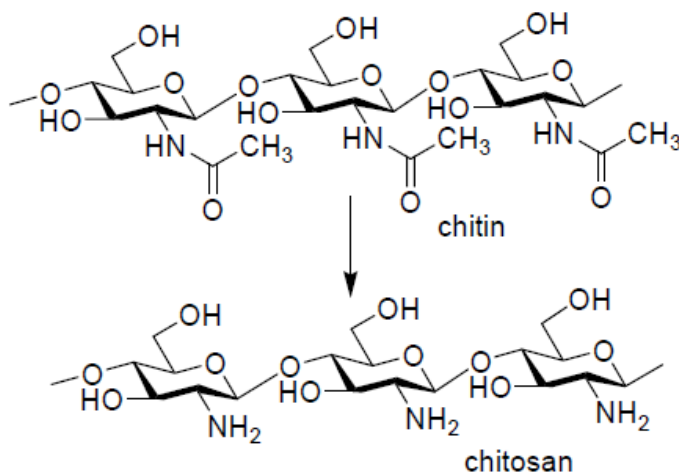
Chitosan je považován za netoxický a neirující materiál, kompatibilní s lidským tělem a infikovanou pokožkou. Výhodou je jeho biodegradovatelnost. Skládá se z kopolymerů glukosaminu a N - acetylglukosaminu. Jako hlavní zdroj se využívá chitin, ale můžeme se s ním setkat i u některých hub rodu *Aspergillus* a *Mucor*, a to ve velmi malém množství²⁴.

4.3.1 Výroba a chemické vlastnosti

Získává se z krust korýšů, jako jsou např. krabi a krevety. Ulity jsou deproteinovány pomocí 3 - 5% vodného roztoku hydroxidu sodného. Výsledný produkt je neutralizován, vápník je odstraněn pomocí 3 - 5% kyseliny chlorovodíkové. Tento proces probíhá za pokojové teploty za účelem precipitace chitinu. K získání chitosanu je nutná alkalická N-deacetylace chitinu, používá se 40 - 45% vodný roztok hydroxidu sodného při 110 °C, precipitát je následně promyt vodou. Surový produkt je rozpuštěn ve 2% kyselině octové a nerozpuštěný materiál je odstraněn. Výsledný roztok je neutralizován hydroxidem sodným až do vzniku čistě bílého precipitátu chitosanu. Produkt může být dále upravován do podoby prášku nebo granulí^{23,25-27}.

Je komerčně dostupný v několika typech, v závislosti na molekulových hmotnostech od 10 000 - 1 000 000 a stupních deacetylace. Stupeň deacetylace je udáván v procentech, nejčastěji v rozmezí 60 -100 %. Je jedním z důležitých faktorů, které ovlivňují rozpustnost, zesíťování, velikost a tvar částic, degradaci chitosanu a uvolňování léčivé látky^{23,26}. Molekulová hmotnost chitosanu má značný vliv na uvolňování léčiva. Změna molekulové hmotnosti může změnit hodnotu pKa, která může pozměnit protonizační schopnost, náboj a stabilitu²⁵.

Chemicky se jedná o kationtový polymer (1 - 4) - 2 - amino - 2 - deoxy - β - D-glukan. Chemický vzorec je zobrazen na obrázku č. 1. Oproti chitinu disponuje větší chemickou a biologickou reaktivitou. Dosud byly objeveny 4 krystalické polymorfy. Tři hydratované, které vytvářejí ve vodě rozpustné soli s organickými a minerálními kyselinami. Jeden nehydratovaný, jehož krystaly jsou v kyselinách nerozpustné a s kovovými ionty netvoří komplexy a také nemají funkci biomateriálu^{23,26}.



Obr. č. 1: Chemická struktura chitosanu²⁶.

Molekula chitosanu má tři reaktivní centra, primární aminoskupinu, primární a sekundární hydroxyskupinu. Aminoskupina lehce podléhá kvarternizaci, což zvyšuje rozpustnost ve vodě a tvorbu komplexů s ionty kovů. Primární hydroxyskupina je využívána jako místo pro vazbu aktivní složky, ať léčiva nebo skupiny, která je zodpovědná za cílení léčiva, tak i ke zvýšení rozpustnosti ve vodě. Sekundární hydroxyskupina se modifikuje za účelem zvýšení rozpustnosti ve vodě²⁶.

Chitosan je mírně rozpustný ve vodě, prakticky nerozpustný v 95% etanolu, dalších organických rozpouštědlech, neutrálních i alkalických roztocích o pH vyšším než 6,5. Rozpustný je v koncentrovaných roztocích organických kyselin. Při protonizaci aminové skupiny vzniká pozitivně nabitý polysacharid neboli chitosanová sůl, která je rozpustná ve vodě. Čím vyšší je iontová síla, tím je rozpustnost nižší, což vede k precipitaci chitosanu v roztoku. Viskozita roztoku chitosanu stoupá se stoupající koncentrací, klesající teplotou a zvyšujícím se stupněm deacetylce²³.

Vzhledem je to bílý prášek nebo vločky bez zápachu, při precipitaci tvoří vlákna připomínající bavlnu. Chitosanový prášek je stabilní za pokojové teploty, ačkoli je hygroskopický po vysušení. Uchovávání by mělo být v uzavřené nádobě na studeném a suchém místě (dle doporučení PhEur 9.2) při 2 - 8 °C, chráněno před vlhkostí a světlem²³.

4.3.2 Využití a aplikace chitosanu

Pro své vlastnosti je chitosan a jeho deriváty využíván v oblastech biomedicíny, kosmetického průmyslu, agrochemie a dále např. fyzikální chemie²⁸.

Chitosan zahrnuje širokou škálu možností využití v praxi. Je přirozenou alternativou chemických hnojiv a postřiků, které mohou být škodlivé pro člověka a životní prostředí. Dále ho lze použít jako fungicid na postřik ovoce a zeleniny, spouští obranné mechanismy v rostlinách. V současné době se používá pro úpravu pitné a odpadní vody, neboť je schopen navázat kovové ionty, pesticidy, fenoly či radioizotopy. Dále ho lze použít při výrobě fotografického papíru jako složku zlepšující pevnost, mimo jiné i na povrchové úpravy buničiny a papíru. V kosmetice se s ním můžeme setkat v mnoha přípravcích, má schopnost vytvářet na povrchu pokožky ochranný hydratační film, který na sebe může vázat další látky kladně ovlivňující pokožku. Dnes je chitosan nezbytnou součástí krémů, pleťových vod, šamponů, laků na vlasy apod.^{24,27}.

Využití našel jako potravní doplněk pro snížení hladiny cholesterolu a redukci hmotnosti. Mechanismus účinku spočívá v navázání tuků a cholesterolu na chitosan a odvodu ze zažívacího traktu dříve, než dojde k jejich zpracování. Pro obsah vlákniny se používá ke zmírnění pocitu hladu, snížení hmotnosti a ke zlepšení funkce tlustého střeva²⁵.

Dále vykazuje vlastnosti, které podporují regeneraci tkáně při hojení ran. Chitosan má schopnost aktivovat makrofágy, které jsou nutné právě při procesu reparace poškozené tkáně. Aktivace má za následek spuštění imunitních dějů, jako je syntéza růstových faktorů, cytokinů, zvýšení metabolické aktivity, a tak i zvýšení aktivity fagocytů. Chitosan a jeho karboxymetyl deriváty našly uplatnění jako obvazový materiál, který je tak netoxický, nevyvolává alergické reakce a je snadno odstranitelný z rány. Takový obvazový materiál zároveň slouží jako výborná bariéra před mikrobiální kontaminací rány patogeny, čehož lze využít např. při hojení popálenin nebo hemostatických ran^{27,29}.

Chitosan má antimikrobiální vlastnosti proti mnoha gram-pozitivním (Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermis, Bacillus subtilis) i gram-negativním bakteriím (Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris) při pH nižším než 6. Mechanismus účinku není plně znám, ale předpokládá se, že dochází k interakci kladně nabitých aminoskupin chitosanu a negativně nabitých skupin na povrchu mikrobiálních buněčných membrán, buňka mění propustnost a dochází k úniku intracelulárního obsahu a následně k rozpadu buňky²⁵. Další teorií antibakteriální aktivity chitosanu je jeho vlastnost chelatace stopových prvků potřebných pro růst mikrobu^{26,29}.

Chitosan lze využít i při oční infekci. Antivirová látka acyklovir využívaná při léčbě infekcí oka vykazuje špatnou biodostupnost. V kombinaci s chitosanem se zvyšuje a tím i terapeutické účinky acykloviru²⁹.

Ve farmaceutickém průmyslu je chitosan využíván jako systém pro transport léčiv, především pro řízené uvolňování a cílení léčiv. Hlavní využití je jako nosič léčiv. Proléčivo se skládá z polymerního nosiče, biodegradovatelné vazby mezi nosičem a léčivem a dále ze specifické skupiny, která zajišťuje umístění na cílovou buňku. Makromolekula se nejlépe dostane do buňky pomocí endocytózy, kdy je celý konjugát pohlcen v lysosomech a působením enzymů se pomalu uvolňuje léčivo^{26,27}.

Mezi další možnosti uplatnění ve farmaceutické technologii patří užití jako bioadhezivní materiál, filmotvorný materiál a viskozitu zvyšující látka. Je jedním z řady polymerů polosyntetického původu, který se používá jako základ pro hydrofilní matricové systémy. Dále našel využití jako nosič pro protinádorová a protizánětlivá léčiva. V medicíně se používá při nádorech žaludku, tlustého střeva a močového měchýře²⁴.

Byly zkoumány formulace s chitosanem pro řízené uvolňování jako nosiče léčiv peptidového charakteru, systémy pro podání léčiv do tlustého střeva, nosič pro léky využívané v genové terapii. Po zpracování byl využit v několika různých formách jako gel, film, mikrosféry, tablety a další. Technologicky se do lékových forem zpracovává několika technikami, např. sušením rozprašováním, koacervací, přímým lisováním nebo granulací^{10,29}.

4.3.3 Polyelektrolytové komplexy s chitosanem

Polyelektrový komplex je tvořen dvěma hydrofilními polymery s opačnými náboji. Může být tvořen i polykationtovými a polyaniontovými makromolekulami nebo polyelektrolyty a povrchově aktivními látkami s opačným nábojem. Kombinace obou složek má vliv na velikost pórů a komplexnost vznikající gelové sítě³⁰.

Mezi výhody těchto komplexů patří³¹:

- dobré hydrofilní vlastnosti
- lepší bobtnavost
- nízké mezifázové napětí
- vysoká propustnost
- biodegradovatelnost zejména v tlustém střevě
- biokompatibilita
- schopnost tvorby filmu
- základ pro různé lékové formulace, jako jsou filmy, tobolky, mikrokapsle, mikročástice nebo nanočástice

Polyelektrolytový komplex chitosan – alginát sodný

Anionický alginát a kationický chitosan vytváří polyelektrolytový komplex, jehož výhodou je zvýšená schopnost řízeného uvolňování, a dále zlepšení vlastností závislých na pH. Jde o kombinaci filmotvorné látky a hydrofilního gelového systému. Chitosan - alginátový komplex byl studován pro vývoj perorálních lékových forem pro řízené uvolňování léčiv na bázi proteinů a peptidů. Alginát se při vyšším pH rozpouští, zatímco chitosan při nižším pH, při vyšším pH je nerozpustný. Alginát tak chrání chitosan před rozpuštěním v prostředí, kde nízké pH je. Naopak chitosan zabraňuje rozpuštění alginátu při vyšším pH. Po smísení obou polymerů spolu reagují karboxylové skupiny alginátu a amino skupiny chitosanu. Komplex redukuje porozitu alginátu a zpomaluje uvolnění obaleného léčiva hydrofilní maticí^{4,30,32,33}.

Tohoto komplexu se využívá pro vysoce rozpustná léčiva ve vodě. V žaludeční šťávě se matrice obsahující alginát sodný a hydrofilní léčivo uvolňuje rychle, po přidání chitosanu se rychlost uvolňování snižuje^{4,34}.

Kombinace alginátu sodného a chitosanu byla využita pro eradikaci *Helicobacter pylori*, bakterie, která je hlavním původcem peptických vředů. Léčivo amoxicilin bylo enkapsulováno do kuliček z alginátu sodného a ty byly potaženy chitosanem. Vykazovaly výborné plovoucí schopnosti v žaludeční tekutině, silnou mukoadhezi, což umožnilo setrvání amoxicilinu déle než 6 hodin v žaludku¹⁰.

Polyelektrolytový komplex chitosan – pektin

Kombinace chitosanu s pektinem lze využít pro cílený transport léčiv do tlustého střeva. Dochází k reakci mezi aniontovými a kationtovými skupinami polymerů, což vede k vytvoření nerozpustného komplexu při pH 3-6, čímž v horní části trávicího traktu dochází ke zpomalení uvolňování léčivé látky. Při zvýšení pH se hydrogel rozpouští a proteinové léčivo se uvolňuje^{7,30}.

Polyelektrolytový komplex chitosan – karagenan

Tento komplex byl studován pro řízené uvolňování léčiv v porovnání s komplexem chitosan-alginát sodný. Ukázalo se, že komplex chitosan - alginát vykazuje lepší vlastnosti pro prodloužené uvolňování. Karagenan umožňuje vstup velkého množství vody do matrice, mechanismus řízeného uvolňování je zde založen na desintegraci matrice³⁰.

Další kombinace chitosanu

Pro oční řízené systémy je chitosan využíván v kombinaci s N-isopropylakrylamidem nebo 2 - hydroxyethylmetakrylátem. Tyto kopolymery byly použity při lisování tablet, kde matrice obsahovaly např. chloramfenikol, atropin, norfloxacin nebo pilokarpin⁸.

4.3.4 Chitosan v přímém lisování tablet

Znalosti o chování pomocných látek určených pro přímé lisování jsou stěžejní pro zlepšení a kontrolu kvality konečných vyrobených tablet a pro vývoj celého procesu. Při výrobě je žádoucí minimalizovat počet pomocných látek, protože mohou vzájemně interagovat, což může vést k nestabilitě výsledného produktu. Další z důležitých aspektů při přímém lisování jsou mechanické vlastnosti prášku. Jen málo pomocných látek může být přímo stlačeno do tablet vzhledem k nevyhovujícím fyzikálním vlastnostem, jako je např. špatná stlačitelnost a tok prášku. Výhodou přímého lisování je jednoduchost formulace a výroby, nižší náklady na výrobu a možnost použití látek citlivých na vlhkost^{22,31}.

V přímém lisování plní chitosan funkci suchého pojiva. Jako rozvolňovadlo účinkuje díky vysoké absorpční kapacitě vody při koncentraci pod 70 %^{22,31}.

4.3.4.1 Vliv fyzikálně - chemických vlastností na lisování chitosanu

Vlhkost

Vlhkost je jeden z parametrů ovlivňujících výsledné vlastnosti tablety. Tablety se sníženým obsahem vlhkosti vykazují nižší pevnost v tahu v porovnání s tabletami obsahujícími chitosan, které jsou skladovány za běžných atmosférických podmínek. Zvýšení obsahu vlhkosti snižuje poréznost a tím se zvyšuje pevnost. Na druhé straně nadměrná vlhkost vyvolává narušení vazebné síly mezi částicemi, což má za následek snížení pevnosti tablet v důsledku absorbované vody uvnitř částice nebo kondenzované vody na povrchu. Chitosan jako rozvolňovadlo působí tak, že zvyšuje pórovitost a poskytuje tak prostor pro průnik vody do tablety³¹.

Stupeň deacetylce

Stupeň deacetylce zásadně určuje vlastnosti polymeru včetně schopnosti interagovat s anionickými polymery. Dochází k ovlivnění počtu aminových skupin, které podléhají protonizaci¹⁰. Chitosan s nízkým stupněm deacetylce vykazuje lepší mechanické vlastnosti ve srovnání s chitosanem s vyšší stupněm deacetylce. K získání rozpustného produktu je třeba stupeň deacetylce 80 - 85 %²³. Tablety obsahující chitin vykazují vyšší pevnost v tahu, než tablety obsahující chitosan. Deacetylce chitinu tak snižuje pevnost tablet³¹.

Molekulová hmotnost

Celková délka polymeru je důležitou vlastností molekuly. Z tohoto důvodu je molekulová hmotnost klíčová pro jeho funkční vlastnosti³¹.

Tablety obsahující chitosan s nižší molekulovou hmotností mají vyšší pevnost v tahu. V důsledku toho lze chitosany s nízkou molekulovou hmotností použít k úpravě uvolňování léčiva ve větší míře než chitosany s vysokou molekulovou hmotností²².

Technologický postup při výrobě chitosanových částic je také důležitým faktorem, který ovlivňuje rychlost uvolňování léčiva. Při úpravě chitosanových částic sprejovým sušením částice zvětšují velikost se zvyšující se molekulovou hmotností. Čím vyšší je tak molekulová hmotnost, tím jednotnější se tvoří sférické částice^{22,31}.

Bobtnání je také ovlivněno molekulovou hmotností. Čím nižší molekulová hmotnost, tím více se projeví schopnost bobtnání a tvorby gelu. Chitosan s nižší molekulovou hmotností má vyšší rychlost difuze na rozdíl od vyšší molekulové hmotnosti¹⁰.

Mukoadhezivní vlastnosti chitosanu také závisí na molekulové hmotnosti, s vyšší se projeví významněji než u chitosanu s nižší molekulovou hmotností³⁰.

4.3.4.2 Lisovací charakteristiky chitosanu

Tokové vlastnosti

Tokové vlastnosti práškové směsi jsou důležité pro zajištění rovnoměrné hmotnosti tablety. Chitosan se neřadí mezi volně tekoucí prášky, což může způsobovat problémy při plnění matrice tabletovacího lisu. To je způsobeno nepravidelností částic, které tvoří vysoce porézní strukturu, protože částice nepravidelné a podlouhlé se vzájemně zaplétají a mechanicky blokují. Vysoký obsah vlhkosti také negativně ovlivňuje tok chitosanu. Naopak po přidání kluzných látek k chitosanu se zlepšuje tok prášku³¹.

Stlačitelnost

Kompresní vlastnosti určují schopnost prášku být stlačen do tablet. Tyto vlastnosti udělují tvar tablety, pórovitost a pevnost.

Čistý chitosan vykazuje špatné kompresní charakteristiky, špatnou stlačitelnost a tokové vlastnosti, což má za následek tablety s nízkou pevností a relativně vysokou drobitostí. Důvodem je vysoká poréznost chitosanu, hmotnost chitosanu v matrici je tak poměrně nízká a tabletovací lis nemůže dostatečně snížit objem materiálu. Další nevýhodou kompresních vlastností chitosanu jsou relativně tenké výlisky³¹.

Kombinace chitosanu s jinými polymery se využívá ke zlepšení stlačitelnosti chitosanu. Vzhledem k tomu, že sušení rozprašováním nabízí prostředky k získání prášků s předem stanovenou velikostí a tvarem částic, byla většina zpracování chitosanu sušením rozprašováním prováděna hlavně za účelem zlepšení toku prášku, což dále zlepšuje i stlačitelnost²¹.

Plasticita

Faktor plasticity určuje rozsah plastické deformace při určité kompresní síle. Plasticita klesá se zvyšováním koncentrace chitosanu. Snížení plasticity však má za následek nižší kontaktní povrchovou plochu, a tudíž nižší pevnost v tahu^{22,31}.

Mechanická pevnost

Mechanická pevnost tablet, které se vyrábějí přímým lisováním, je jedním z nejdůležitějších parametrů. Pevnost tablet v tahu obsahující chitosan je ovlivněna jeho plastickou deformací, kdy dochází ke zmenšení objemu a snížení počtu pórů, což má za následek vyšší pevnost tablet^{22,31}. Chitosan se kombinuje s mikrokrystalickou celulosou nebo laktosou za účelem nárůstu pevnosti tablet³¹.

Pevnost tablet se snižuje přidáním mazadla k tabletovině, která vytváří okolo částic tenký film, mezi částicemi se tak zvětšuje vzdálenost a oslabují se vazby. Nejčastěji se využívá stearan hořčnatý^{22,31}.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 Použité suroviny

- **Chitosan** (JBICHEM Čína)
č. šarže: JB - CH 180703
stupeň deacetylace: 82 %

- **Methocel K15M** (Colorcon GmbH, SRN)
Hypromelosa.
č. šarže: DT 366117
viskozita 2% Ø: 13 275 – 24 780 mPa.s

- **Sodná sůl kyseliny alginové** (Product of UK, dodavatel Sigma Aldrich)
č. šarže: LOT MKB Z 9710V
viskozita (1% Ø) : 5 - 40 mPa.s

- **Stearan hořečnatý** (Across Organics, New Jersey, USA)
č. šarže: A 011241701
specifický povrch: 1,6083 m²/g

- **Indometacin** (dodavatel Dr. Kulich Pharma s.r.o., Hradec Králové)
č. šarže: 201606232008
Vyhovuje požadavku Ph. Eur. 9.2.

5.2 Použité přístroje a zařízení

- **Analytické váhy AND HR-120**

(A & D Company, Limited, Japonsko)

citlivost 0,0001g

váživost do 120 g

- **Digitální váhy KERN 440-33N**

(GOTT KERN & SOHN GmbH, SRN)

citlivost 0,01g

váživost do 200g

- **Turbula mísič**

(Maschinenfabrik Švýcarsko)

Zařízení, které umožňuje 3D mísení přímo v mísící nádobě s maximálním objemem 2 litry (obr. č. 2). Zařízení umožňuje mísení třemi rychlostmi.



Obr. č. 2: Turbula.

- **Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 Zwick/Roell**

(Zwick GmbH & Co, SRN)

Zařízení (obr. č. 3) bylo využito k lisování tablet. Je tvořeno dolní stacionární a horní pohyblivou lisovací čelistí. Díky pohonné jednotce dochází k pohybu horního příčnicku směrem k dolnímu a tím k vyvíjení tlaku na lisovací trn. Tablety jsou lisovány ve speciální matrici (Adamus HT, Machine factory group, Polsko) z vysokopevnostní oceli, jejíž součástí je dolní a horní trn, jenž je zajištěn čepem proti vypadnutí (obr. č. 4). Matrice s tabletovinou se pokládá na dolní čelist lisovacího zařízení. Pro záznam dat je celý přístroj napojený na počítač. K získání základních dat popisujících lisovací proces byl použit řídicí software lisu TestXpert v9.01 (Zwick/Roell, SRN).



Obr. č. 3: Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 Zwick/Roell.



Obr. č. 4: Matrice vložená do lisovacího zařízení.

- **Přístroj pro měření pevnosti tablet Schleuniger Tablet Tester 8M**
(DR. SCHLEUNIGER® PHARMATRON, Švýcarsko)

Zařízení pro měření drtící síly, výšky a průměru tablet. Skládá se ze dvou čelistí, z nichž jedna se pohybuje směrem ke druhé, která je stacionární (obr. č. 5).



Obr. č. 5: Přístroj pro měření pevnosti tablet Schleuniger

5.3 Postup práce

Experimentální část této práce probíhala v několika krocích. Nejdříve byly připraveny tabletoviny, následně vylisovány tablety, kdy při procesu lisování byl vyhodnocen energetický profil lisovacího procesu. U tablet byla následně hodnocena pevnost v tahu. Naměřené hodnoty byly statisticky a graficky zpracovány.

5.3.1 Příprava tabletovin

Pro tuto práci bylo připraveno celkem 20 tabletovin, jejichž složení je uvedeno v tabulce č. 1. Tabletoviny byly připraveny pomocí turbula mísiče. Rychlost otáčení byla 34 otáček/min. Množství připravených tabletovin bylo vždy 10 g. Chitosan s retardujícími složkami byl mísen po dobu 3 minut. Složitější formulace byly připraveny stupňovitým mísením.

Indometacin byl přidán k chitosanu s retardujícími složkami na dobu mísení 2 minuty. Stearan hořečnatý byl do tabletovin přidáván vždy nakonec, na dobu mísení 2 minuty.

Tab. č. 1: Složení tabletovin [%]

Formulace	Chitosan	ALG	HPMC	Indometacin	Mgst
F1	100				
F2	70	30			
F3	60	40			
F4	50	50			
F1M	99				1
F2M	69	30			1
F3M	59	40			1
F4M	49	50			1
F5	70	15	15		
F6	60	20	20		
F7	50	25	25		
F5M	69	15	15		1
F6M	59	20	20		1
F7M	49	25	25		1
Find1	49	30		20	1
Find2	39	40		20	1
Find3	29	50		20	1
Find4	49	15	15	20	1
Find5	39	20	20	20	1
Find6	29	25	25	20	1

ALG - sodná sůl kyseliny alginové

HPMC - hypromelosa 15M

Mgst - stearan hořčnatý

FxM - formulace s mazadlem

Find - formulace s indometacinem

5.3.2 Lisování tablet a hodnocení lisovacího procesu

Z lékárenské karty byla štětečkem kvantitativně přemístěna navážená tabletovina do matrice o průměru 7 mm, poté byl vložen horní trn a celá matrice byla umístěna mezi čelisti lisovacího zařízení. Samotné lisování bylo spuštěno na počítači v programu TestExpert v9.01. Hmotnost navážky byla $0,1000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ tabletoviny. Před vlastním lisováním byly nastaveny parametry lisování, což byla rychlost lisování 40 mm/min, předzatížení 2 N, rychlost předzatížení 2 mm/s a lisovací síla.

Lisovací síly pro chitosan a chitosan s retardujícími složkami bez mazadla byly 4, 4,5 a 5kN. Formulace obsahující stearan hořečnatý a indometacin byly lisovány při jedné lisovací síle 4kN. Od každé lisovací síly bylo připraveno 10 tablet.

Po ukončení lisování byla matrice vyjmuta, došlo k odstranění čepu a tableta se opatrně vysunula z matrice. Matrice i lisovací trny byly po každém lisovacím procesu důkladně očištěny gázou.

Počítačový program průběžně zaznamenával energetický profil lisovacího procesu a zároveň vyčíslil jeho jednotlivé parametry³⁵:

E1	[J]	energie předlisování, energie spotřebovaná na tření mezi částicemi a také mezi stěnami matrice a částicemi
E2	[J]	energie plastické deformace, energie akumulovaná tabletou po vylisování
E3	[J]	energie elastické deformace, energie uvolněná během dekomprese
E _{max}	[J]	celková energie lisování (E1 + E2 + E3)
E _{lis}	[J]	energie lisování (E2 + E3)
Pl	[%]	plasticita, dle vzorce (1) ³⁶ :

$$Pl = \frac{100 \cdot E_2}{E_2 + E_3} \quad (1)$$











Příklad záznamu energetického profilu lisování je uveden na obrázku č. 6.

Zkušební protokol

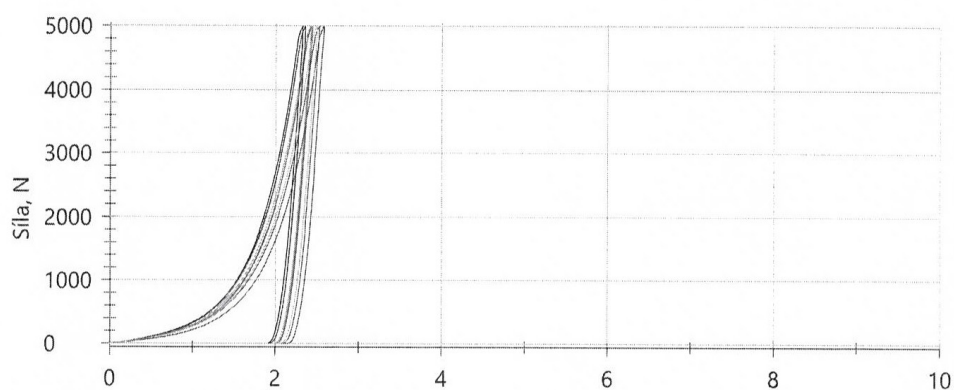
Typ vzorku : Chitosan+40%RET 5kN

Předzatížení : 2 N

Výsledky zkoušek:

Legenda	Č.	F _{max} N	E ₁ Nm	E ₂ Nm	E ₃ Nm	E _{lis} Nm	E _{max} Nm	PL %	h ₀ mm	h _{max} mm
	1	4990	3,54	1,83	0,69	2,52	6,06	72,54	106,2	2,4
	2	4990	3,36	1,84	0,67	2,52	5,88	73,23	106,1	2,4
	3	4990	3,32	1,81	0,67	2,48	5,80	73,11	106,1	2,3
	4	4990	3,43	1,91	0,70	2,61	6,04	73,09	106,3	2,4
	5	4990	3,51	1,87	0,69	2,56	6,07	73,17	106,3	2,4
	6	4990	3,85	1,89	0,69	2,58	6,43	73,29	106,4	2,6
	7	4990	3,48	1,92	0,68	2,61	6,08	73,73	106,3	2,4
	8	4990	3,63	1,98	0,69	2,67	6,30	74,06	106,5	2,5
	9	4990	3,31	1,89	0,68	2,57	5,88	73,51	106,2	2,4
	10	4990	3,58	1,95	0,69	2,64	6,23	73,89	106,4	2,5

Grafické záznamy série:



Statistika:

Série	F _{max} N	E ₁ Nm	E ₂ Nm	E ₃ Nm	E _{lis} Nm	E _{max} Nm	PL %	h ₀ mm	h _{max} mm
n = 10									
\bar{x}	4990	3,50	1,89	0,69	2,58	6,08	73,36	106,3	2,4
s	0,957	0,16	0,05	0,01	0,06	0,20	0,45	0,1	0,1
v [%]	0,02	4,66	2,77	1,46	2,27	3,26	0,61	0,11	3,26

Obr. č. 6: Záznam protokolu.

5.3.3 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Každé měření destrukční síly probíhalo na Schleunigerově přístroji nejméně 24 hodin od vylisování tablet z důvodu možnosti relaxace tablety. Tableta byla umístěna na stojato mezi dvě čelisti. Přístroj tak změřil nejprve výšku tablety, poté se tableta položila radiálně a byl změřen průměr tablety. Následně došlo k rozdrcení tablety a ke změření destrukční síly. Rozdrcená tableta se štětečkem odstranila do odpadní nádoby. Síla potřebná k rozdrcení tablety byla využita k výpočtu pevnosti tablet v tahu dle vzorce (2)³⁷.

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

P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
F	[N]	destrukční síla
d	[mm]	průměr tablet
h	[mm]	výška tablet

5.3.4 Výpočet hodnot LSR

Citlivost plniv vůči mazadlu je vyjádřena hodnotou LSR („Lubricant sensitivity ratio“), která se vypočítá dle vzorce (3)³⁸:

$$LSR = \frac{C_{su} - C_{sl}}{C_{su}} \quad (3)$$

C_{su} vyjadřuje pevnost tablet bez mazadla a C_{sl} pevnost tablet s mazadlem. Čím více se hodnota LSR blíží hodnotě 1, tím je citlivost látky k mazadlům větší a pevnost tablet nižší³⁸. V této práci byly použity hodnoty pevnosti tablet v tahu, které jsou přesnější, neboť zahrnují i rozměry tablet.

5.3.5 Statistické zpracování výsledků

Hodnoty energií statisticky vyhodnotil v podobě protokolu počítačový program testXpert v9.01 přímo během lisování. Získané hodnoty pevnosti tablet byly statisticky zpracovány pomocí počítačového programu MS Excel. V případě nejasnosti rozdílu hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6 TABULKY A GRAFY

6.1 Vysvětlivky

ALG		sodná sůl kyseliny alginové
d	[mm]	průměr tablety
E1	[J]	energie předlisování, spotřebovaná na tření
E2	[J]	energie plastické deformace, akumulovaná tabletou po vylisování
E3	[J]	energie elastické deformace, uvolněná během dekomprese
Elis	[J]	energie lisování (E2 +E3)
E _{max}	[J]	celková energie lisování (E1+E2+E3)
F	[N]	destrukční síla
F _{xM}		formulace tabletoviny s mazadlem
F _{ind}		formulace tabletoviny s indometacinem
h	[mm]	výška tablety
HPMC		hypromelosa (Methocel K15M)
LS	[kN]	lisovací síla
LSR		„Lubricant sensitivity ratio“
Mgst		stearan hořečnatý
n		číslo vzorku
Ø		průměr
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
Pl	[%]	plasticita
s		směrodatná odchylka pro průměr hodnot

6.2 Tabulky

6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 2: Energetické hodnocení lisovacího procesu - hodnoty E1, E2, E3

Formulace bez léčiva

Formulace tabletoviny	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
		Ø E1	sE1	Ø E2	sE2	Ø E3	sE3
F1	4,0	4,07	0,44	1,76	0,05	0,48	0,01
	4,5	4,22	0,35	1,90	0,11	0,58	0,01
	5,0	4,35	0,54	2,02	0,12	0,69	0,01
F2	4,0	2,34	0,26	1,68	0,12	0,47	0,01
	4,5	2,65	0,17	1,17	0,10	0,56	0,01
	5,0	2,95	0,25	1,82	0,17	0,66	0,01
F3	4,0	1,84	0,20	1,54	0,18	0,46	0,01
	4,5	2,36	0,21	1,80	0,14	0,56	0,01
	5,0	2,59	0,34	1,84	0,20	0,66	0,01
F4	4,0	1,90	0,20	1,71	0,17	0,46	0,01
	4,5	2,04	0,29	1,75	0,20	0,55	0,01
	5,0	2,49	0,26	1,95	0,21	0,65	0,01
F1M	4,0	3,09	0,16	1,62	0,08	0,49	0,02
F2M		2,11	0,10	1,47	0,05	0,47	0,00
F3M		1,73	0,14	1,41	0,04	0,46	0,00
F4M		1,58	0,18	1,39	0,05	0,46	0,01
F5	4,0	2,63	0,26	1,59	0,13	0,48	0,01
	4,5	3,19	0,26	1,78	0,11	0,59	0,01
	5,0	3,72	0,37	1,89	0,14	0,70	0,02
F6	4,0	2,73	0,18	1,61	0,08	0,48	0,01
	4,5	3,21	0,33	1,81	0,05	0,58	0,01
	5,0	3,50	0,16	1,89	0,05	0,69	0,01
F7	4,0	2,63	0,22	1,62	0,07	0,47	0,01
	4,5	2,95	0,22	1,79	0,08	0,57	0,01
	5,0	3,55	0,32	1,90	0,06	0,68	0,01
F5M	4,0	2,77	0,22	1,53	0,06	0,48	0,01
F6M		2,78	0,20	1,56	0,04	0,48	0,00
F7M		2,63	0,19	1,55	0,06	0,48	0,00

Tab. č. 3: Energetické hodnotenie lisovacieho procesu - hodnoty Emax, Elis, PI

Formulace bez léčiva

Formulace tabletoviny	LS [kN]	Emax [J]		Elis [J]		PI [%]	
		ØEmax	sEmax	Ø Elis	sElis	Ø PI	sPI
F1	4,0	6,31	0,44	2,24	0,06	78,66	0,52
	4,5	6,69	0,44	2,48	0,12	76,55	0,80
	5,0	7,06	0,64	2,71	0,13	74,46	0,93
F2	4,0	4,50	0,37	2,16	0,12	78,05	0,91
	4,5	4,92	0,21	2,27	0,11	75,24	0,81
	5,0	5,44	0,42	2,48	0,18	73,17	1,44
F3	4,0	3,84	0,39	2,00	0,18	77,03	1,78
	4,5	4,72	0,34	2,36	0,14	76,27	1,18
	5,0	5,08	0,53	2,50	0,21	73,42	2,00
F4	4,0	4,07	0,37	2,17	0,18	78,68	1,25
	4,5	4,34	0,50	2,30	0,21	76,09	1,77
	5,0	5,09	0,47	2,61	0,22	74,88	1,67
F1M	4,0	5,21	0,25	2,12	0,09	76,63	0,62
F2M		4,05	0,14	1,94	0,05	75,82	0,54
F3M		3,60	0,17	1,87	0,04	75,42	0,53
F4M		3,43	0,23	1,85	0,06	75,31	0,52
F5	4,0	4,70	0,40	2,07	0,14	76,72	1,30
	4,5	5,55	0,37	2,37	0,12	75,11	1,07
	5,0	6,31	0,51	2,59	0,15	72,91	1,07
F6	4,0	4,81	0,25	2,09	0,08	77,10	0,69
	4,5	5,60	0,37	2,39	0,06	75,79	0,45
	5,0	6,08	0,20	2,58	0,06	73,36	0,45
F7	4,0	4,72	0,27	2,09	0,08	77,32	0,63
	4,5	5,32	0,27	2,36	0,08	75,65	0,69
	5,0	6,13	0,37	2,58	0,06	73,60	0,53
F5M	4,0	4,79	0,26	2,02	0,07	76,19	0,68
F6M		4,83	0,24	2,05	0,04	76,48	0,45
F7M		4,66	0,20	2,03	0,06	76,36	0,10

Tab. č. 4: Energetické hodnocení lisovacího procesu - hodnoty E1, E2, E3

Formulace s léčivem

Formulace tabletoviny	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
		Ø E1	sE1	Ø E2	sE2	Ø E3	sE3
Find 1	4,0	1,62	0,08	1,27	0,03	0,43	0,00
Find 2		1,38	0,10	1,20	0,04	0,43	0,00
Find 3		1,27	0,19	1,14	0,03	0,42	0,00
Find 4		2,26	0,14	1,38	0,02	0,44	0,00
Find 5		2,10	0,25	1,33	0,05	0,44	0,00
Find 6		1,95	0,18	1,30	0,03	0,44	0,01

Tab. č. 5: Energetické hodnocení lisovacího procesu - hodnoty Emax, Elis, PI

Formulace s léčivem

Formulace tabletoviny	LS [kN]	Emax [J]		Elis [J]		PI [%]	
		Ø Emax	sEmax	Ø Elis	sElis	Ø PI	sPI
Find 1	4,0	3,32	0,33	1,70	0,03	74,56	0,33
Find 2		3,02	0,14	1,64	0,04	73,61	0,58
Find 3		2,83	0,21	1,56	0,03	72,78	0,59
Find 4		4,09	0,15	1,82	0,03	75,63	0,27
Find 5		3,88	0,30	1,77	0,05	75,07	0,67
Find 6		3,69	0,18	1,74	0,03	74,75	0,38

6.2.2 Pevnost tablet v tahu - formulace bez léčiva

Tab. č. 6: Pevnost tablet v tahu - F1; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,95	2,27	33	1,3316	ØP=1,2119 sp= 0,0724
2	6,94	2,24	29	1,1876	
3	6,95	2,26	29	1,1754	
4	6,94	2,23	28	1,1518	
5	6,96	2,25	33	1,3415	
6	6,95	2,38	30	1,1546	
7	6,94	2,25	28	1,1416	
8	6,95	2,36	32	1,2420	
9	6,96	2,33	31	1,2170	
10	6,95	2,26	29	1,1754	

Tab. č. 7: Pevnost tablet v tahu - F1; LS 4,5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,95	2,45	37	1,3833	ØP=1,3919 sp=0,0330
2	6,95	2,30	36	1,4337	
3	6,95	2,22	34	1,4029	
4	6,95	2,35	35	1,3643	
5	6,95	2,24	34	1,3904	
6	6,95	2,46	36	1,3405	
7	6,94	2,20	34	1,4177	
8	6,95	2,36	37	1,4361	
9	6,95	2,29	35	1,4000	
10	6,94	2,31	34	1,3502	

Tab. č. 8: Pevnost tablet v tahu - F1; LS 5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,94	2,21	38	1,5773	ØP=1,5424 sp=0,0710
2	6,94	2,15	39	1,6640	
3	6,95	2,22	36	1,4854	
4	6,95	2,13	35	1,5052	
5	6,94	2,11	34	1,4781	
6	6,95	2,25	39	1,5877	
7	6,95	2,21	36	1,4921	
8	6,94	2,24	40	1,6381	
9	6,95	2,17	34	1,4352	
10	6,95	2,23	38	1,5609	

Tab. č. 9: Pevnost tablet v tahu - F2; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,96	2,49	20	0,7347	ØP=0,6823 sp=0,0352
2	6,95	2,43	19	0,7162	
3	6,95	2,27	17	0,6860	
4	6,96	2,17	16	0,6744	
5	6,95	2,31	17	0,6741	
6	6,95	2,25	15	0,6107	
7	6,96	2,39	17	0,6506	
8	6,95	2,40	19	0,7252	
9	6,95	2,21	16	0,6632	
10	6,96	2,26	17	0,6880	

Tab. č. 10: Pevnost tablet v tahu - F2; LS 4,5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,97	2,20	17	0,7058	ØP=0,7620 sp=0,0428
2	6,96	2,05	17	0,7585	
3	6,98	2,07	18	0,7931	
4	6,96	2,13	20	0,8589	
5	6,97	2,19	18	0,7507	
6	6,96	2,10	18	0,7840	
7	6,97	2,12	17	0,7324	
8	6,97	2,06	16	0,7094	
9	6,97	2,08	17	0,7465	
10	6,96	2,11	18	0,7803	

Tab. č. 11: Pevnost tablet v tahu - F2; LS 5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,97	2,06	18	0,7981	ØP=0,8386 sp=0,0758
2	6,97	2,04	20	0,8955	
3	6,97	1,98	18	0,8303	
4	6,96	2,14	22	0,9403	
5	6,96	2,00	18	0,8232	
6	6,97	2,11	19	0,8225	
7	6,96	2,13	23	0,9877	
8	6,97	2,07	18	0,7942	
9	6,96	2,03	17	0,7660	
10	6,96	2,01	16	0,7281	

Tab. č. 12: Pevnost tablet v tahu - F3; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,99	1,91	10	0,4768	ØP=0,5542 sp=0,0544
2	6,98	2,14	14	0,5967	
3	6,99	2,19	14	0,5822	
4	6,98	2,11	11	0,4755	
5	6,98	2,09	13	0,5673	
6	6,99	2,12	15	0,6444	
7	6,99	2,17	13	0,5456	
8	6,99	2,14	14	0,5958	
9	6,98	2,13	12	0,5138	
10	6,98	2,18	13	0,5439	

Tab. č. 13: Pevnost tablet v tahu - F3; LS 4,5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,99	2,14	13	0,5533	ØP=0,6511 sp=0,0960
2	6,98	2,20	17	0,7048	
3	6,99	2,19	19	0,7902	
4	6,98	2,21	19	0,7841	
5	6,98	2,17	16	0,6725	
6	6,98	2,06	12	0,5313	
7	6,99	2,16	15	0,6325	
8	6,98	2,09	13	0,5673	
9	6,99	2,10	13	0,5638	
10	6,98	2,18	17	0,7112	

Tab. č. 14: Pevnost tablet v tahu - F3; LS 5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,98	2,13	17	0,7279	ØP=0,6275 sp=0,0583
2	6,98	2,1	15	0,6515	
3	6,99	2,12	16	0,6874	
4	6,98	2,10	14	0,6080	
5	6,98	2,09	12	0,5237	
6	6,98	2,14	14	0,5967	
7	6,99	2,07	13	0,5720	
8	6,98	2,12	15	0,6453	
9	6,98	2,09	14	0,6110	
10	6,98	2,10	15	0,6515	

Tab. č. 15: Pevnost tablet v tahu - F4; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,99	2,15	9	0,3812	ØP=0,4836 sp=0,0532
2	6,98	2,17	11	0,4623	
3	6,98	2,19	12	0,4998	
4	6,99	2,21	12	0,4945	
5	6,98	2,18	11	0,4602	
6	6,98	2,17	10	0,4203	
7	6,99	2,19	13	0,5406	
8	6,98	2,20	13	0,5389	
9	6,99	2,19	12	0,4990	
10	6,98	2,20	13	0,5389	

Tab. č. 16: Pevnost tablet v tahu - F4; LS 4,5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,99	2,12	11	0,4726	ØP=0,5218 sp=0,0501
2	6,98	2,37	16	0,6157	
3	6,98	1,88	11	0,5337	
4	6,99	2,31	14	0,5520	
5	6,99	2,20	12	0,4968	
6	6,98	2,00	10	0,4560	
7	6,98	2,25	13	0,5270	
8	6,99	2,51	15	0,5443	
9	6,98	2,29	14	0,5576	
10	6,98	2,17	11	0,4623	

Tab. č. 17: Pevnost tablet v tahu - F4; LS 5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,98	1,98	13	0,5988	ØP=0,6672 sp=0,0398
2	6,99	2,28	17	0,6791	
3	6,98	2,15	15	0,6363	
4	6,99	2,46	20	0,7405	
5	6,98	2,31	18	0,7107	
6	6,98	2,27	17	0,6830	
7	6,98	2,21	16	0,6603	
8	6,98	1,86	13	0,6375	
9	6,99	2,20	16	0,6624	
10	6,99	2,06	15	0,6632	

Tab. č. 18: Pevnost tablet v tahu - F1M; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,96	2,27	18	0,7253	ØP=0,7297 sp=0,0470
2	6,96	2,44	20	0,7497	
3	6,96	2,42	19	0,7181	
4	6,95	2,39	18	0,6899	
5	6,96	2,37	17	0,6561	
6	6,96	2,33	18	0,7066	
7	6,95	2,41	19	0,7222	
8	6,95	2,43	21	0,7916	
9	6,96	2,29	18	0,7190	
10	6,96	2,46	22	0,8180	

Tab. č. 19: Pevnost tablet v tahu - F2M; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,95	2,13	12	0,5161	ØP=0,4764 sp=0,0367
2	6,96	2,26	12	0,4857	
3	6,96	2,18	11	0,4615	
4	6,95	2,15	12	0,5113	
5	6,96	2,21	13	0,5380	
6	6,95	2,18	10	0,4202	
7	6,96	2,29	12	0,4793	
8	6,96	2,20	11	0,4573	
9	6,96	2,24	11	0,4492	
10	6,96	2,26	11	0,4452	

Tab. č. 20: Pevnost tablet v tahu - F3M; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,96	2,00	9	0,4116	ØP=0,4071 sp=0,0201
2	6,96	2,1	9	0,3920	
3	6,97	2,12	10	0,4308	
4	6,96	1,99	8	0,3677	
5	6,97	2,16	10	0,4229	
6	6,96	2,10	9	0,3920	
7	6,97	2,21	10	0,4133	
8	6,97	2,19	10	0,4171	
9	6,96	2,09	9	0,3939	
10	6,96	2,13	10	0,4294	

Tab. č. 21: Pevnost tablet v tahu - F4M; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,97	2,18	6	0,2514	ØP=0,3410 sp=0,0591
2	6,97	2,14	8	0,3414	
3	6,97	2,05	7	0,3119	
4	6,96	2,10	8	0,3485	
5	6,97	2,01	7	0,3181	
6	6,96	2,21	10	0,4139	
7	6,96	2,18	11	0,4615	
8	6,96	2,12	8	0,3452	
9	6,97	2,09	7	0,3059	
10	6,97	2,05	7	0,3119	

Tab. č. 22: Pevnost tablet v tahu - F5; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,94	2,28	30	1,2070	ØP=1,2185 sp=0,0708
2	6,94	2,21	33	1,3698	
3	6,94	2,23	30	1,2341	
4	6,94	2,23	32	1,3163	
5	6,95	2,28	29	1,1651	
6	6,94	2,11	27	1,1738	
7	6,94	2,21	28	1,1622	
8	6,94	2,20	27	1,1258	
9	6,94	2,23	30	1,2341	
10	6,95	2,22	29	1,1966	

Tab. č. 23: Pevnost tablet v tahu - F5; LS 4,5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,94	2,23	34	1,3986	ØP=1,3833 sp=0,0518
2	6,95	2,15	34	1,4486	
3	6,95	2,28	35	1,4061	
4	6,94	2,26	35	1,4206	
5	6,94	2,21	31	1,2867	
6	6,94	2,20	34	1,4177	
7	6,94	2,28	35	1,4082	
8	6,95	2,26	33	1,3375	
9	6,94	2,24	34	1,3924	
10	6,94	2,09	30	1,3167	

Tab. č. 24: Pevnost tablet v tahu - F5; LS 5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,93	2,21	36	1,4964	ØP=1,5240 sp=0,0439
2	6,93	1,83	31	1,5562	
3	6,94	2,07	35	1,5510	
4	6,94	1,99	32	1,4751	
5	6,93	2,06	33	1,4716	
6	6,94	2,19	38	1,5917	
7	6,93	2,13	34	1,4664	
8	6,93	2,19	37	1,5520	
9	6,94	2,30	39	1,5555	
10	6,93	2,29	38	1,5244	

Tab. č. 25: Pevnost tablet v tahu - F6; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,94	2,32	31	1,2257	ØP=1,2121 sp=0,0707
2	6,94	2,19	26	1,0891	
3	6,93	2,28	33	1,3296	
4	6,94	2,19	31	1,2985	
5	6,94	2,14	29	1,2431	
6	6,94	2,26	30	1,2177	
7	6,93	1,96	25	1,1717	
8	6,94	2,19	27	1,1309	
9	6,94	2,27	31	1,2527	
10	6,94	2,21	28	1,1622	

Tab. č. 26: Pevnost tablet v tahu - F6; LS 4,5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,94	2,17	32	1,3527	ØP=1,3994 sp=0,0608
2	6,94	2,18	34	1,4307	
3	6,94	2,32	36	1,4234	
4	6,94	2,30	37	1,4757	
5	6,94	2,29	34	1,3620	
6	6,94	2,26	36	1,4612	
7	6,94	2,21	33	1,3698	
8	6,94	2,16	31	1,3165	
9	6,94	2,24	36	1,4743	
10	6,94	2,28	33	1,3277	

Tab. č. 27: Pevnost tablet v tahu - F6; LS 5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,94	2,14	36	1,5432	ØP=1,6134 sp=0,0736
2	6,94	2,06	36	1,6031	
3	6,94	2,19	40	1,6755	
4	6,94	2,08	37	1,6318	
5	6,94	2,24	42	1,7200	
6	6,94	2,14	37	1,5860	
7	6,94	2,10	39	1,7036	
8	6,93	2,05	33	1,4788	
9	6,94	2,16	38	1,6138	
10	6,94	2,15	37	1,5786	

Tab. č. 28: Pevnost tablet v tahu - F7; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,93	2,34	31	1,2170	ØP=1,2185 sp=0,0746
2	6,93	2,17	29	1,2277	
3	6,93	2,12	28	1,2133	
4	6,93	2,20	29	1,2109	
5	6,94	2,17	30	1,2682	
6	6,93	2,20	30	1,2527	
7	6,93	2,12	25	1,0833	
8	6,93	2,20	32	1,3362	
9	6,93	2,07	25	1,1095	
10	6,93	2,25	31	1,2657	

Tab. č. 29: Pevnost tablet v tahu - F7; LS 4,5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,95	2,30	36	1,4337	ØP=1,3354 sp=0,1093
2	6,94	2,39	38	1,4585	
3	6,95	2,25	34	1,3842	
4	6,94	2,10	31	1,3541	
5	6,95	2,16	28	1,1874	
6	6,95	2,14	29	1,2413	
7	6,94	2,10	29	1,2668	
8	6,94	2,18	36	1,5148	
9	6,94	2,27	31	1,2527	
10	6,94	2,11	29	1,2608	

Tab. č. 30: Pevnost tablet v tahu - F7; LS 5kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,95	2,23	34	1,3966	ØP=1,4904 sp=0,0907
2	6,95	2,10	31	1,3522	
3	6,94	2,18	37	1,5569	
4	6,94	2,12	35	1,5144	
5	6,94	2,15	34	1,4506	
6	6,94	2,14	39	1,6718	
7	6,95	2,06	35	1,5563	
8	6,94	2,03	32	1,4460	
9	6,94	2,16	35	1,4864	
10	6,94	2,18	35	1,4728	

Tab. č. 31: Pevnost tablet v tahu - F5M; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,94	2,14	22	0,9430	ØP=0,9729 sp=0,0556
2	6,94	2,31	26	1,0325	
3	6,93	2,03	20	0,9051	
4	6,94	2,16	24	1,0192	
5	6,93	2,30	24	0,9586	
6	6,94	2,09	21	0,9217	
7	6,93	2,22	26	1,0759	
8	6,94	2,21	24	0,9962	
9	6,93	2,28	23	0,9267	
10	6,93	2,32	24	0,9503	

Tab. č. 32: Pevnost tablet v tahu - F6M; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,94	2,23	23	0,9461	ØP=0,9822 sp=0,0454
2	6,94	2,17	21	0,8877	
3	6,94	2,26	24	0,9741	
4	6,94	2,25	25	1,0192	
5	6,94	2,28	26	1,0461	
6	6,94	2,34	25	0,9800	
7	6,93	2,18	24	1,0114	
8	6,93	2,17	23	0,9737	
9	6,94	2,19	23	0,9634	
10	6,93	2,25	25	1,0207	

Tab. č. 33: Pevnost tablet v tahu - F7M; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,94	2,30	25	0,9971	ØP=0,8882 sp=0,0621
2	6,95	2,23	22	0,9037	
3	6,94	2,25	23	0,9377	
4	6,94	2,24	20	0,8190	
5	6,95	2,28	22	0,8839	
6	6,94	2,13	19	0,8183	
7	6,94	2,42	25	0,9476	
8	6,94	2,39	21	0,8060	
9	6,94	2,30	22	0,8774	
10	6,95	2,26	22	0,8917	

6.2.3 Pevnost tablet v tahu - formulace s léčivem

Tab. č. 34: Pevnost tablet v tahu - Find 1; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,97	2,20	13	0,5397	ØP=0,5377 sp=0,0468
2	6,97	2,16	13	0,5497	
3	6,97	2,23	14	0,5734	
4	6,96	2,13	14	0,6012	
5	6,97	2,18	14	0,5866	
6	6,96	2,09	11	0,4814	
7	6,96	2,19	12	0,5012	
8	6,96	2,18	13	0,5455	
9	6,97	2,22	11	0,4526	
10	6,96	2,18	13	0,5455	

Tab. č. 35: Pevnost tablet v tahu - Find 2; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,97	2,12	10	0,4308	ØP=0,4046 sp=0,0282
2	6,97	2,19	9	0,3754	
3	6,97	2,24	9	0,3670	
4	6,97	2,22	10	0,4114	
5	6,96	2,29	10	0,3994	
6	6,96	2,15	9	0,3829	
7	6,97	2,13	10	0,4288	
8	6,97	2,20	11	0,4567	
9	6,97	2,13	9	0,3859	
10	6,97	2,24	10	0,4078	

Tab. č. 36: Pevnost tablet v tahu - Find 3; LS 4k N

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,97	2,17	7	0,288	ØP=0,2364 sp=0,0478
2	6,97	2,16	6	0,2561	
3	6,97	2,27	7	0,2854	
4	6,96	2,21	4	0,1671	
5	6,96	2,08	5	0,2117	
6	6,96	2,15	7	0,2964	
7	6,97	2,11	4	0,1646	
8	6,96	2,19	6	0,2428	
9	6,97	2,17	6	0,2447	
10	6,96	2,09	5	0,2069	

Tab. č. 37: Pevnost tablet v tahu - Find 4; LS 4k N

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,95	2,22	20	0,8252	ØP=0,9291 sp=0,0999
2	6,95	2,14	19	0,8133	
3	6,96	2,24	26	1,0617	
4	6,96	2,19	21	0,8771	
5	6,96	2,16	21	0,8893	
6	6,96	2,16	20	0,8469	
7	6,95	2,22	22	0,9077	
8	6,95	2,26	27	1,0943	
9	6,95	2,24	25	1,0223	
10	6,95	2,21	23	0,9533	

Tab. č. 38: Pevnost tablet v tahu - Find 5; LS 4kN

n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,95	2,15	21	0,8947	ØP=0,9608 sp=0,0634
2	6,95	2,13	23	0,9891	
3	6,95	2,20	25	1,0409	
4	6,96	2,22	20	0,8240	
5	6,96	2,22	23	0,9476	
6	6,96	2,24	23	0,9392	
7	6,95	2,15	23	0,9799	
8	6,95	2,31	25	0,9913	
9	6,96	2,15	24	1,0210	
10	6,95	2,15	23	0,9799	

Tab. č. 39: Pevnost tablet v tahu - Find 6; LS 4kN

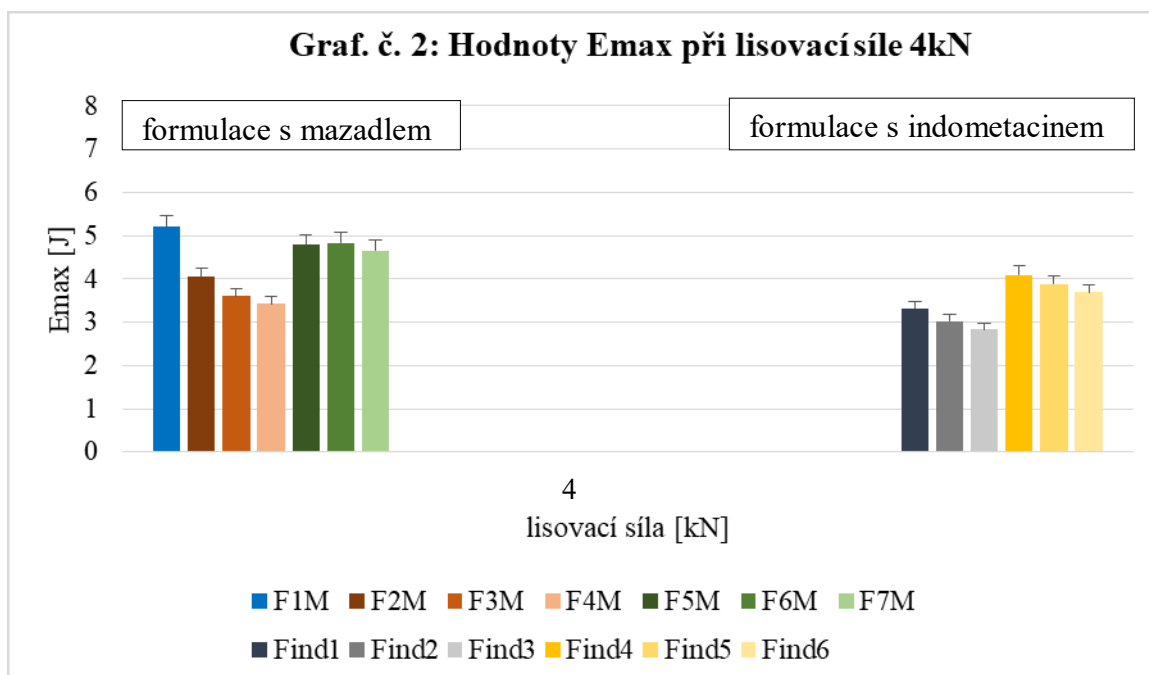
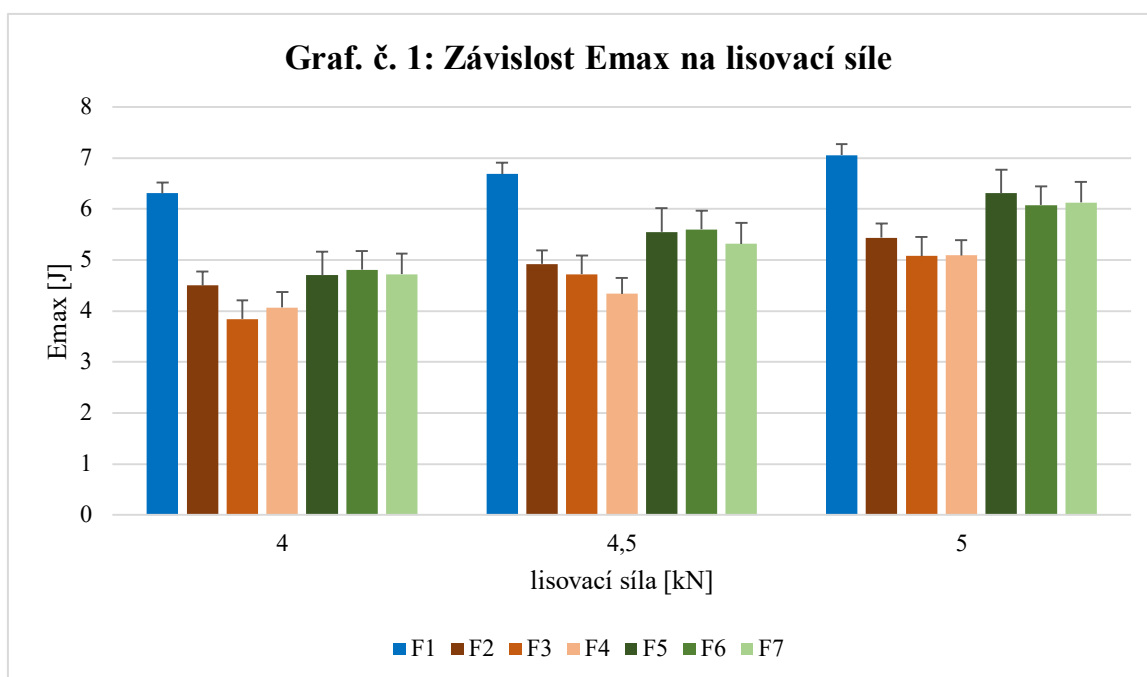
n	d [mm]	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
1	6,96	2,19	26	1,0859	ØP=1,0659 sp=0,1193
2	6,96	2,20	28	1,1641	
3	6,95	2,12	25	1,0802	
4	6,96	2,31	27	1,0691	
5	6,96	2,15	28	1,1912	
6	6,96	2,12	20	0,8629	
7	6,95	2,14	20	0,8561	
8	6,96	2,29	26	1,0385	
9	6,95	2,15	27	1,1503	
10	6,95	2,21	28	1,1605	

6.2.4 Hodnoty LSR

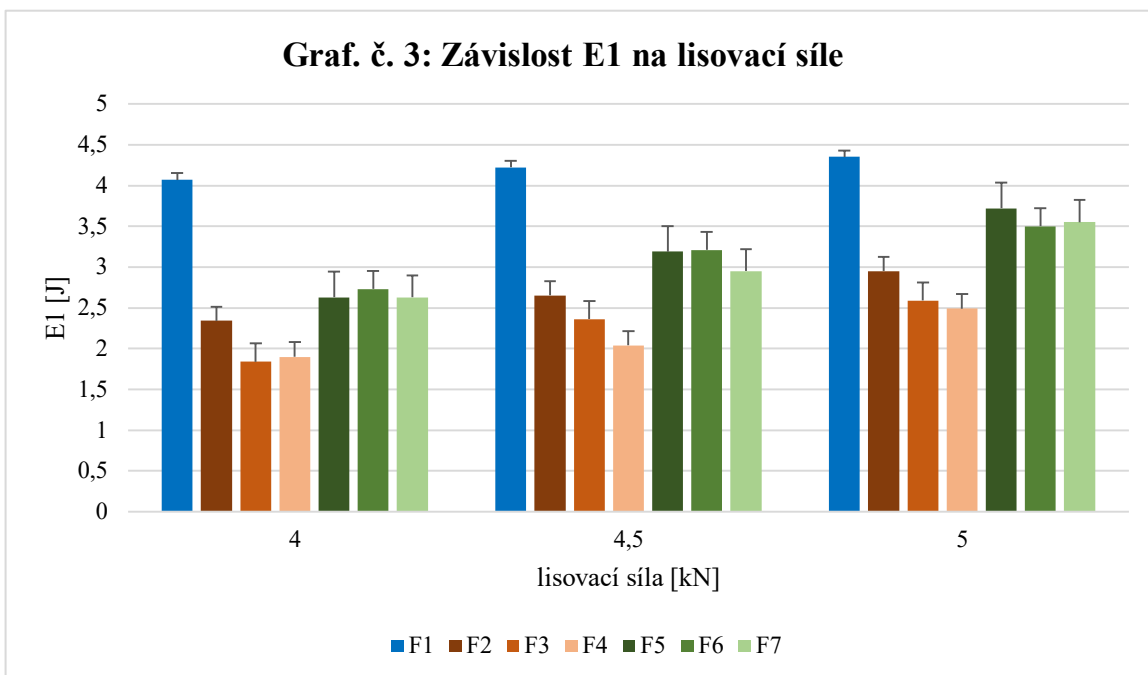
Tab. č. 40: Hodnoty LSR

Typ tabletoviny	hodnota LSR	sLSR
F1	0,40	0,05
F2	0,30	0,06
F3	0,27	0,08
F4	0,29	0,14
F5	0,20	0,07
F6	0,19	0,06
F7	0,27	0,07

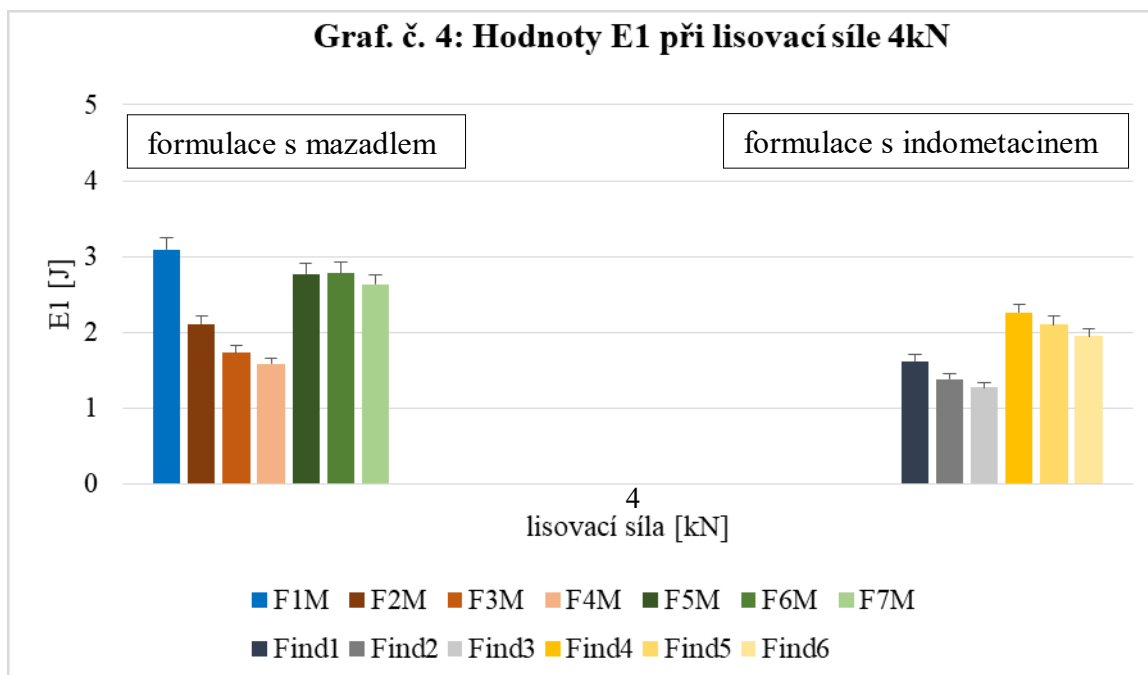
6.3 Grafy



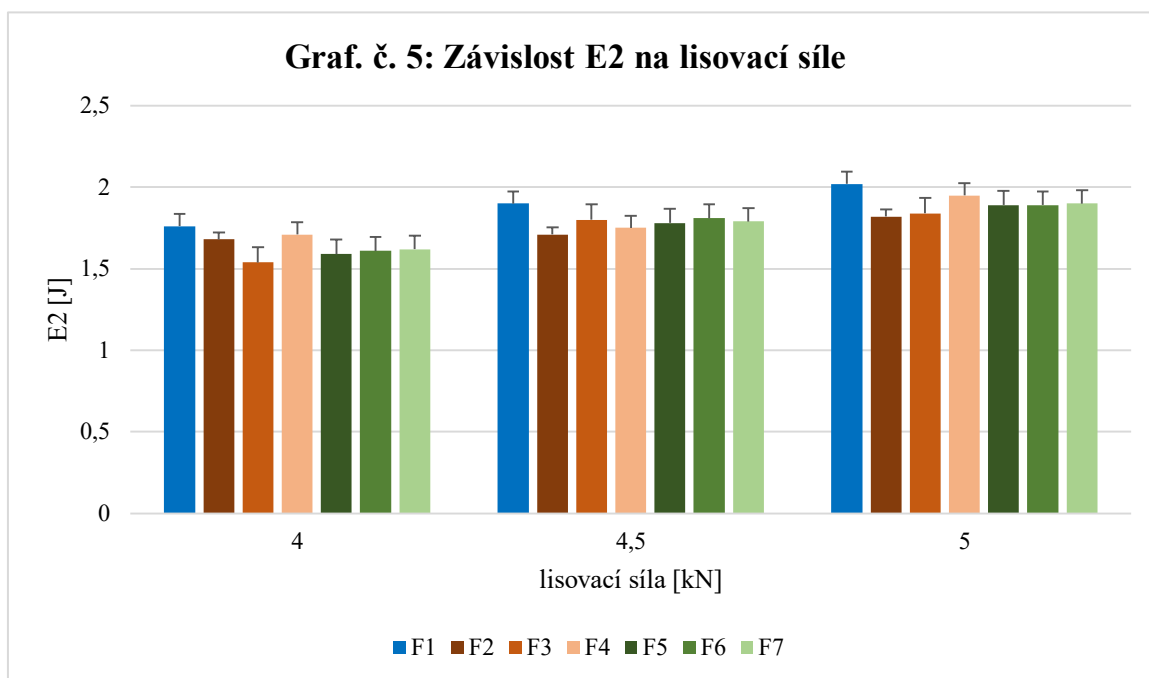
Graf. č. 3: Závislost E1 na lisovací síle



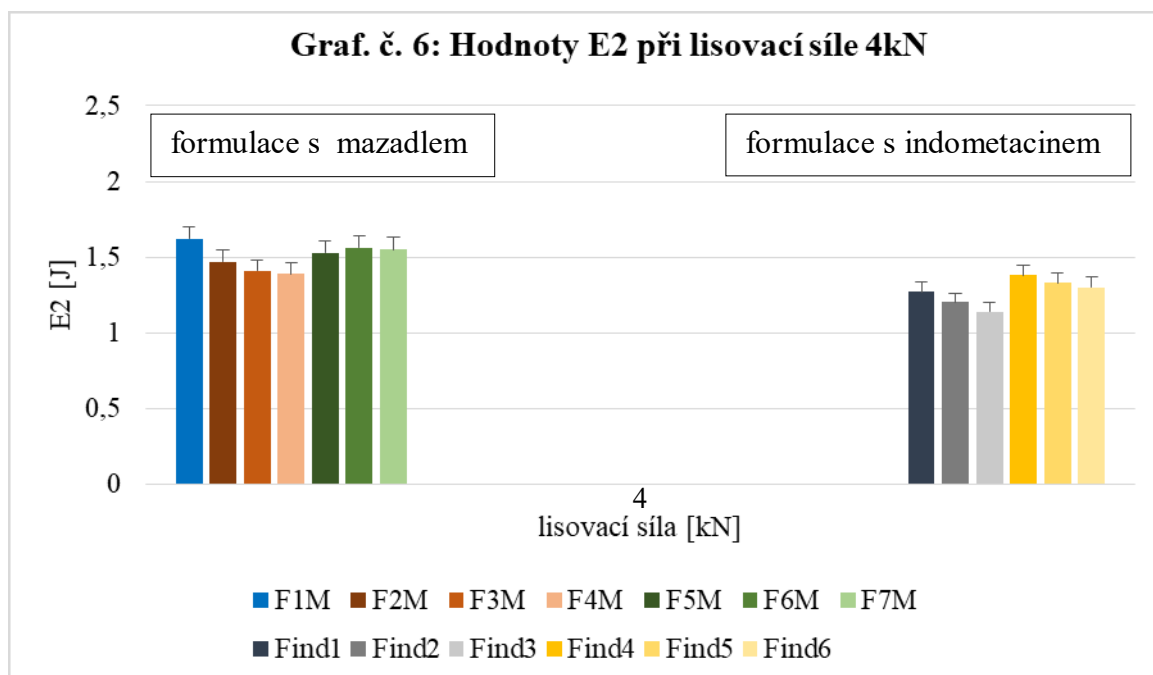
Graf. č. 4: Hodnoty E1 při lisovací síle 4kN



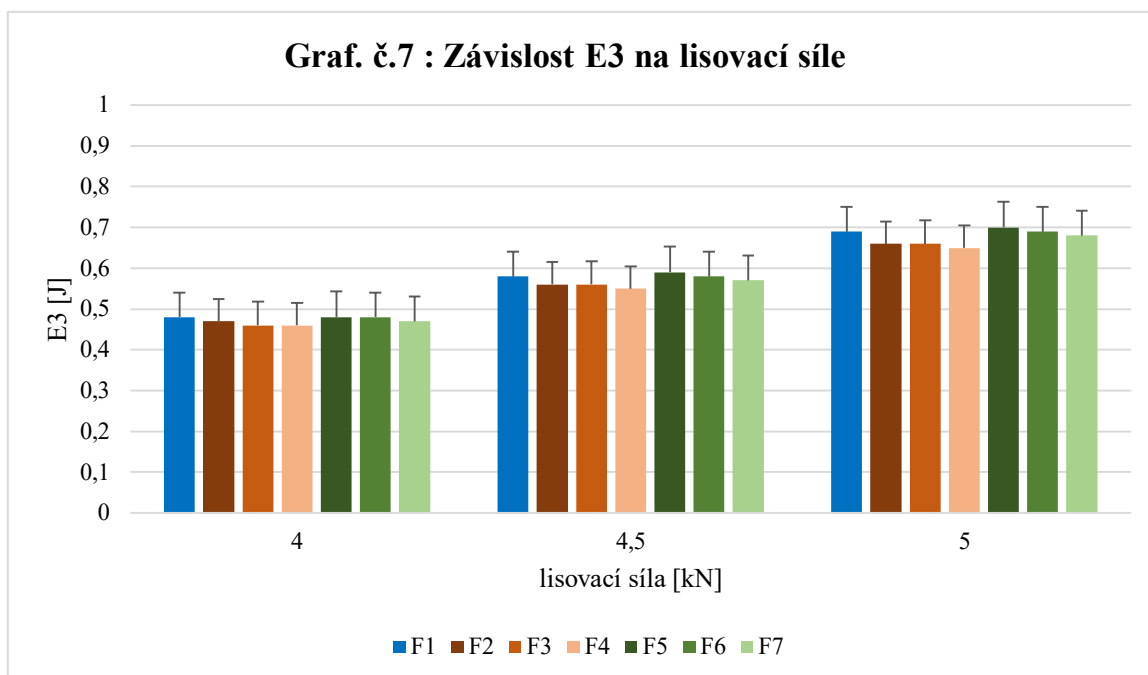
Graf. č. 5: Závislost E2 na lisovací síle



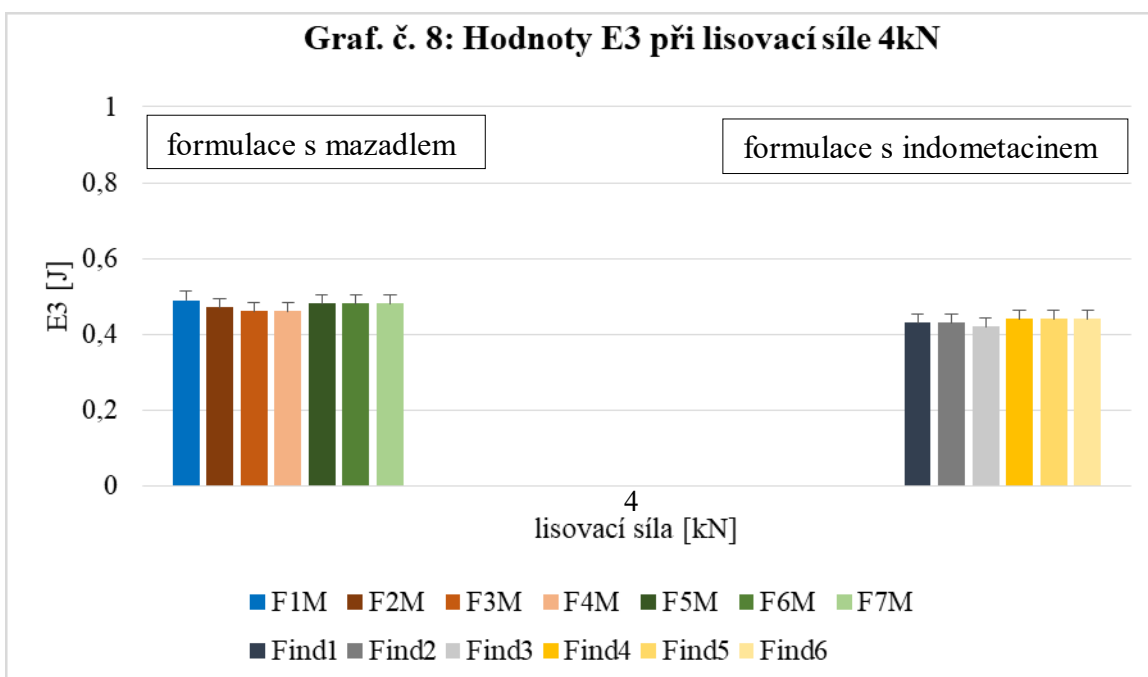
Graf. č. 6: Hodnoty E2 při lisovací síle 4kN



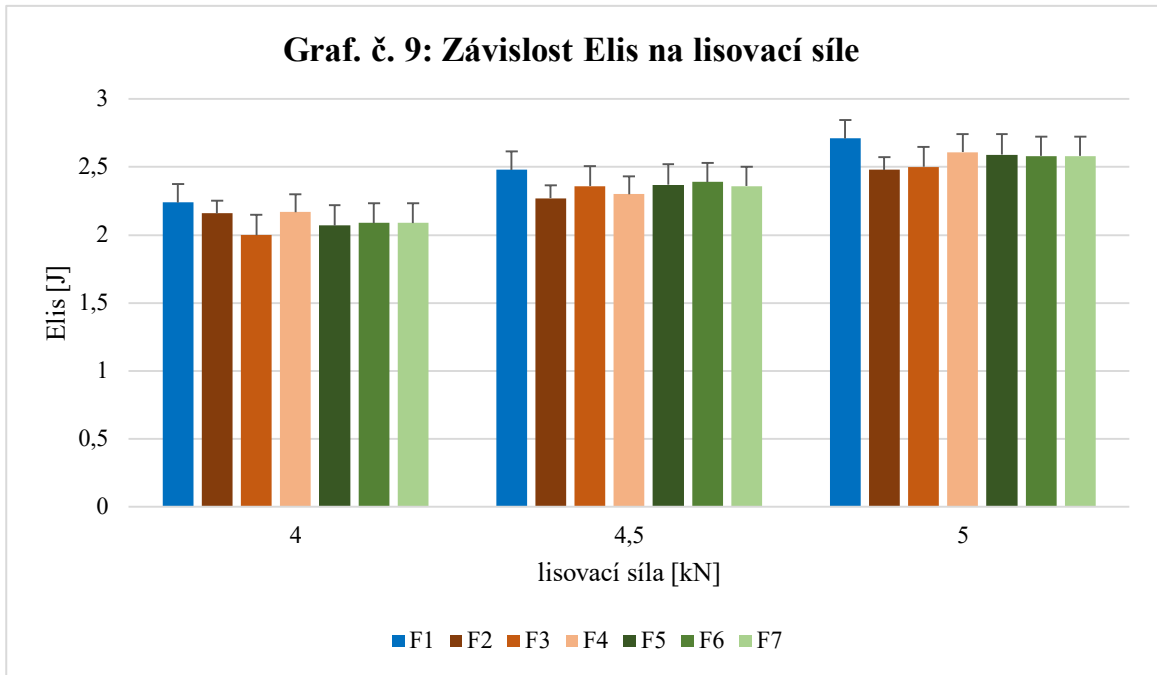
Graf. č.7 : Závislost E3 na lisovací síle



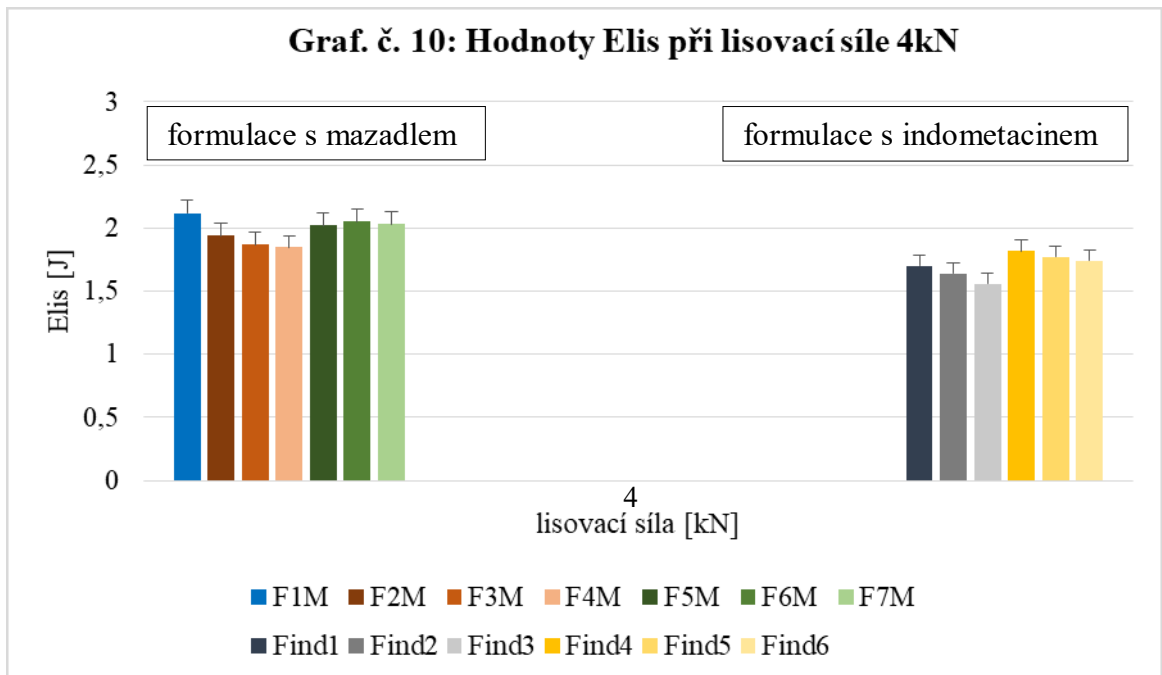
Graf. č. 8: Hodnoty E3 při lisovací síle 4kN



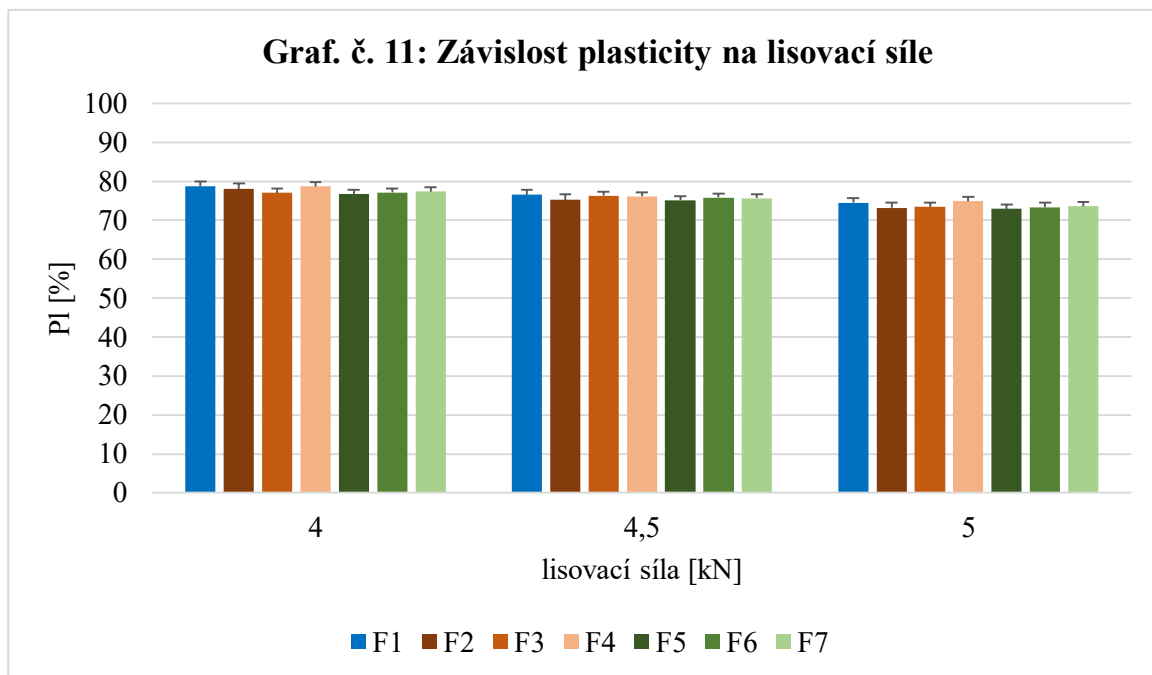
Graf. č. 9: Závislost Elis na lisovací síle



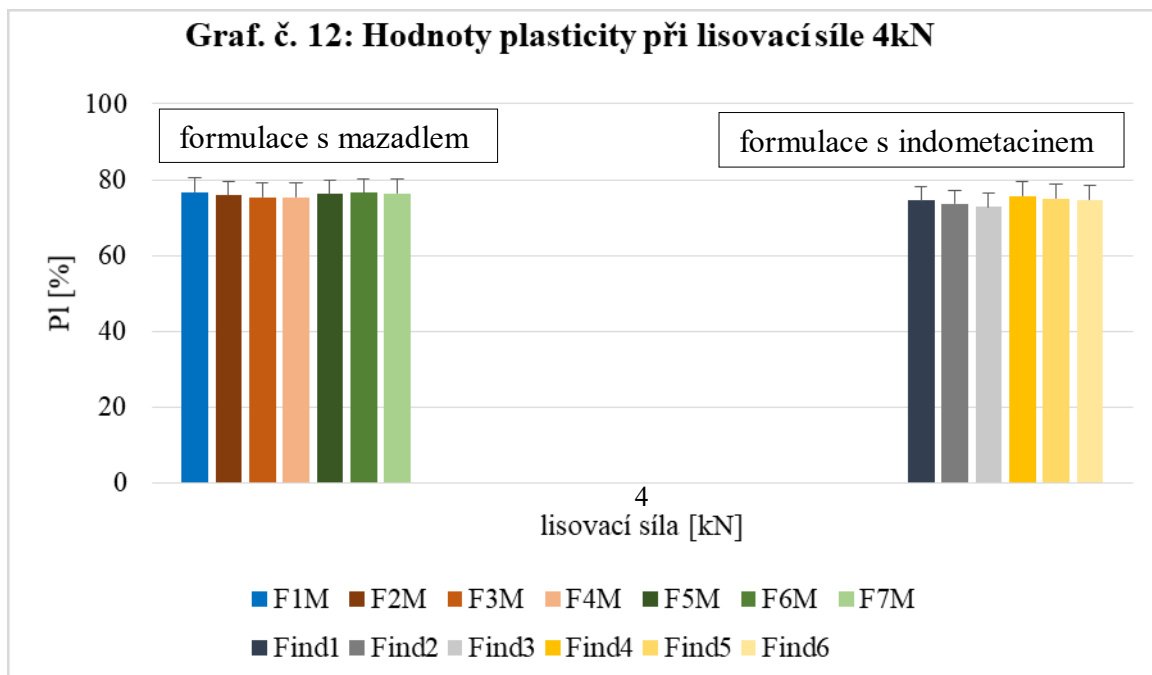
Graf. č. 10: Hodnoty Elis při lisovací síle 4kN



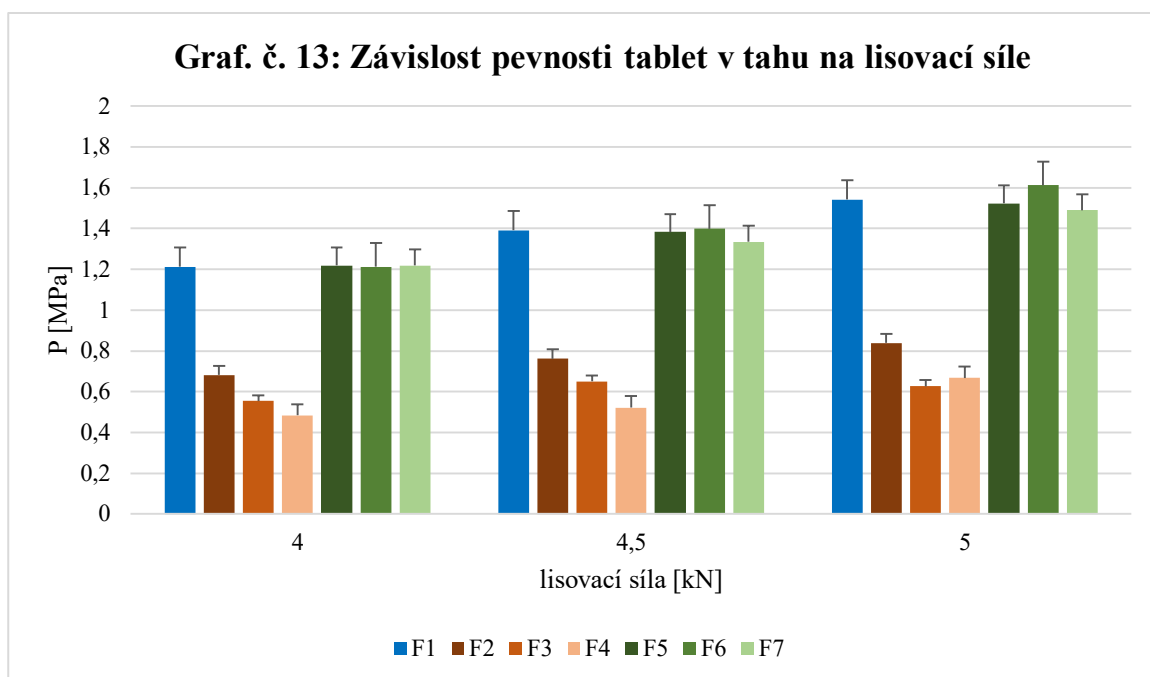
Graf. č. 11: Závislost plasticity na lisovací síle



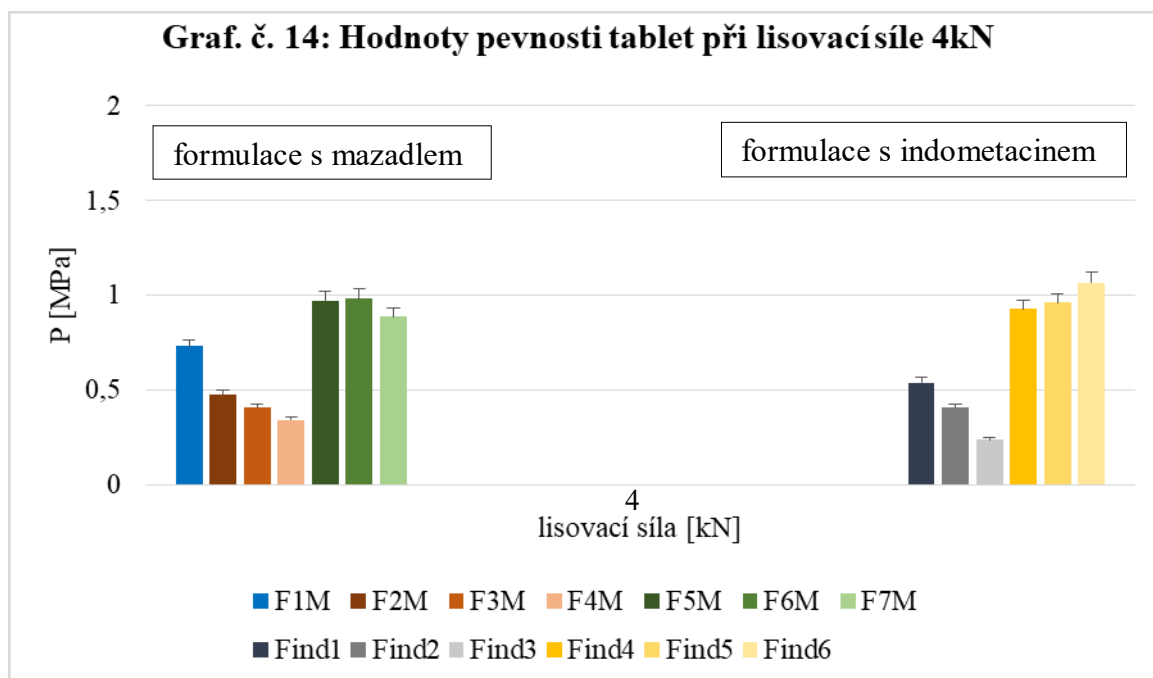
Graf. č. 12: Hodnoty plasticity při lisovací síle 4kN



Graf. č. 13: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle



Graf. č. 14: Hodnoty pevnosti tablet při lisovací síle 4kN



7 DISKUZE

Cílem této práce bylo studium lisovatelnosti tabletovin s obsahem chitosanu. Některé tabletoviny obsahovaly dále alginát sodný v koncentracích 30, 40 a 50 %, některé také hypromelosu viskozitního typu 15M kombinovanou s alginátem sodným v poměru 1:1. Hodnocena byla také pevnost tablet v tahu a citlivost na přídavek mazadla stearanu hořečnatého v koncentraci 1 %. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu, citlivost na přídavek mazadla pomocí hodnot LSR („lubricant sensitivity ratio“). Hodnoceny byly i tabletoviny s modelovým léčivem indometacinem.

Tabletoviny bez mazadla a léčiva byly lisovány třemi lisovacími silami - 4 kN, 4,5 kN a 5 kN. Lisovací síly byly zvoleny tak, aby se pevnost tablet v tahu pohybovala co nejvíce v rozmezí optimálních hodnot, tedy 0,56 - 1,12 MPa³⁹. Tablety s mazadlem a léčivem byly získány lisovací silou 4 kN. Výsledky práce jsou zaznamenány 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 - 12.

V grafu č. 1 je znázorněna závislost celkové energie lisování na lisovací síle. Celková energie lisování roste s lisovací silou. Nejvyšších hodnot dosahuje u samotného chitosanu. Přídavek alginátu sodného a jeho směsi s hypromelosou 15M v poměru 1:1 její hodnoty snižuje, více v případě samotného alginátu, nejméně v jeho nejnižší koncentraci, tedy 30 %. V případě směsí obsahujících retardující složky je pokles hodnot celkové energie lisování nižší a rozdíl hodnot je statisticky nevýznamný v rámci použitých koncentrací. Jak je patrné z grafu č. 2, přídavek mazadla stearanu hořečnatého hodnoty celkové energie lisování snižuje s výjimkou tabletovin s hypromelosou 15M. Přídavek léčiva tyto hodnoty dále snižuje, a to již i v případě tabletovin s hypromelosou 15M. Hodnoty klesají s rostoucí koncentrací retardujících složek.

Graf č. 3 popisuje závislost hodnot energie předlisování na lisovací síle. Hodnoty rostou s lisovací silou. Je zde zaznamenán výrazný pokles energie předlisování vlivem přídavku retardujících složek k chitosanu a to více v případě přídavku alginátu sodného, kdy hodnoty klesají i vlivem jeho vyšší koncentrace. V případě tabletovin se směsí alginátu

sodného a HPMC 15M není zaznamenán statisticky významný rozdíl hodnot v rámci obsažené koncentrace. Mazadlo stearan hořečnatý energii předlisování snižuje nejvíce v případě samotného chitosanu, dále pak u tabletoviny s 30 % alginátu sodného. Přídavek indometacinu hodnoty energie předlisování dále snižuje v případě všech tabletovin s retardujícími složkami, pokles hodnot je výraznější s jejich rostoucí koncentrací (graf č. 4).

Na grafu č. 5 je uvedena závislost energie plastické deformace na lisovací síle. Závislost je rostoucí pro všechny tabletoviny. Nejvyšší hodnoty této energie jsou zaznamenány u samotného chitosanu. Mezi hodnotami pro tabletoviny s kombinací alginátu sodného a HPMC 15 není statisticky významný rozdíl. Po přidání mazadla k tabletovinám dochází k poklesu hodnot energie plastické deformace v případě chitosanu a jeho směsí s alginátem sodným. Indometacin hodnoty dále snižuje a hodnoty klesají vlivem rostoucí koncentrace retardujících složek (graf č. 6).

Graf č. 7 zobrazuje závislost energie elastické deformace na lisovací síle, tato závislost je rostoucí pro všechny tabletoviny. Jinak mezi hodnotami této energie nejsou mezi tabletovinami statisticky významné rozdíly v rámci jednotlivých lisovacích sil. Mazadlo neovlivňuje hodnoty energie elastické deformace. Indometacin tyto hodnoty lehce snižuje, z hlediska porovnání jednotlivých tabletovin nejsou mezi hodnotami statisticky významné rozdíly (graf č. 8).

Energie lisování je součet energie elastické a plastické deformace. Její závislost na lisovací síle uvádí graf č. 9. Porovnání hodnot pro jednotlivé tabletoviny je prakticky shodné s porovnáním hodnot energie plastické deformace, neboť mezi hodnotami energie elastické deformace nejsou významné rozdíly. Totéž platí pro vliv stearanu hořečnatého a indometacinu na tuto energii (graf č. 10).

Plasticita vlivem snižování pórů ve výlisku klesá s lisovací silou, což je vidět na grafu č. 11. Mezi tabletovinami nejsou výraznější rozdíly. Přídavek mazadla plasticitu lehce snižuje v případě všech tabletovin a mezi hodnotami nejsou opět statisticky významné rozdíly. Totéž platí pro vliv přídavku indometacinu (graf č. 12).

7.2 Hodnocení pevnosti tablet v tahu a citlivosti na přídavek mazadel

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

Pevnost v tahu roste s lisovací silou s výjimkou tabletoviny se 40 % alginátu sodného. Nejvyšších hodnot pevnosti tablet v tahu dosahují chitosan a jeho směsi s kombinací alginátu sodného a HPMC 15M v poměru 1:1. Přídavek alginátu sodného hodnoty pevnosti tablet výrazně snižuje. Vlivem mazadla dochází k dalšímu snížení pevnosti tablet v případě všech tabletovin, nejvíce ale u samotného chitosanu. Léčivo indometacin pevnost tablet snižuje pouze v případě tabletoviny s 50 % alginátu sodného.

Citlivost na přídavek mazadla stearanu hořečnatého pro lisovací sílu 4 kN kvantifikují hodnoty LSR, které jsou uvedeny v tabulce č. 40. Tyto hodnoty jsou počítány dle Bose³⁸ a nabývají hodnot 0 - 1. Čím více se hodnota LSR blíží 1, tím více je tabletovina citlivá na přídavek mazadla. Ze zjištěných hodnot tedy vyplývá, že nejvyšší citlivost vykazuje samotný chitosan, který vykazuje čistě plastickou deformaci³¹. Přídavek alginátu sodného citlivost snižuje, což znamená, že změknutí tablet vlivem mazadla je nižší. Přídavek HPMC tuto citlivost dále snižuje, ovšem v případě přídavku 50 % kombinace alginátu sodného a HPMC 15M v poměru 1:1 už je citlivost opět vyšší, neboť narůstá celková koncentrace alginátu, která je v těchto tabletách 25 %. Nejnižší citlivost na mazadlo tak vykazuje chitosan s 30 a 40 % směsí alginátu sodného a HPMC v poměru 1:1, kdy je tedy v tabletách 15 a 20 % hypromelosity a stejné množství alginátu sodného.

8 ZÁVĚR

Výsledky diplomové práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Celková energie lisování rostla s lisovací silou v případě všech studovaných tabletovin. Přídavek retardujících složek, mazadla stearanu hořečnatého a léčiva indometacinu její hodnoty snižoval.
2. Hodnoty energie předlisování a energie plastické deformace rostly s lisovací silou v případě všech tabletovin. Vlivem přídavku retardujících složek, mazadla a indometacinu došlo k jejich poklesu. Hodnoty energie elastické deformace také rostly se zvyšující se lisovací silou. Přídavek mazadla je neovlivnil, indometacin je lehce snížil.
3. Hodnoty plasticity klesaly u všech tabletovin s rostoucí lisovací silou a mezi tabletovinami nebyly výraznější rozdíly. Přídavek mazadla i indometacinu plasticitu lehce snížil u všech tabletovin.
4. Pevnost tablet v tahu se zvyšovala s rostoucí lisovací silou. Nejvyšší pevnost vykazovaly tablety ze směsi chitosanu a jeho kombinace s alginátem sodným a HPMC 15M v poměru 1:1. Vlivem mazadla došlo ke snížení pevnosti tablet v případě všech tabletovin, nejvíce u samotného chitosanu. Léčivo indometacin pevnost tablet snížilo pouze v případě tabletovin s 50 % alginátu sodného.
5. Nejvyšší citlivost na přídavek mazadla vykazoval samotný chitosan. Přídavkem alginátu sodného se citlivost na mazadlo snížila, přídavkem HPMC došlo k dalšímu snížení citlivosti. Nejnižší citlivost na mazadlo vykazoval chitosan s 30 a 40 % směsí alginátu sodného a HPMC v poměru 1:1.

9 LITERATURA

1. **Rabišková, M.** Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia*. 2007, 17(2), s. 188-197. ISSN 0862-8947.
2. **Rabišková, M., Fričová, V.** Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva. *Prakt. lékáren*. 2008, 4(4), s. 186-190. ISSN 1801-2434.
3. **Gajdziok, J., Vetchý, D.** Mukoadhezivní polymery v lékových formách. *Chem. Listy*. 2012, 106, s. 632-638. ISSN 0009-2770.
4. **Li, L., a další.** Drug release characteristic from chitosan-alginate matrix tablets based on the theory of self-assembled film. *Int. J. Pharm.* 2013, 450(1-2), s. 197-207. ISSN: 1873-3476.
5. **Dash T. R., Verma P.** Matrix Tablets: An Approach toward Oral Extended Release Drug Delivery. *IJPRR*. 2013, 2(2), s. 12-24. ISSN 2248-9207.
6. **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.
7. **Sedláková, M., Rabišková, M., Spilková, J.** Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních matricových tablet. *Čes. slov. Farm.* 2006, 55, s. 4-11. ISSN 1210-7816.
8. **Kunal, P., Paulson A. T., Rousseau D.** Biopolymers in controlled - Release Delivery Systems. In: Ebnesajjad S. Ed., *Handbook of biopolymers and biodegradable plastics*. Plastic design library: Elsevier, Imprint William Andrew, 2013, str. 329-363. ISBN 978-4557-2834-3.
9. **Šnejdrová, E., Černá, I., Sajková, D.** Přírodní polymery v magistraliter přípravě. *Prakt. lékáren*. 2015, 11(5), s. 175–179. ISSN 1801-2434.
10. **Kaushik, A. Y., Tiwari, A. K., Gaur, A.** Role of excipients and polymeric advancements in preparation of floating drug delivery systems. *IJPI*. 2015, 5(1), s. 1-12. ISSN 2230-9713.

11. **Cable, CG.** *Sodium Alginate*. In: Sheskey P. J., Quinn M. E., Rowe R. C., Handbook of pharmaceutical excipients, London: Pharmaceutical Press, 6th ed. 2009, s. 712-715. ISBN 9780853697.
12. **Deng, W., Repka, MA., Singh, A.** *Alginic Acid*, In: Sheskey P. J., Quinn M. E., Rowe R. C., Handbook of pharmaceutical excipients, London: Pharmaceutical Press, 6th ed. 2009, s. 23-25. ISBN 9780853697.
13. **Gupta, VK.** *Agar*, In: Sheskey P. J., Quinn M. E., Rowe R. C., Handbook of pharmaceutical excipients, London: Pharmaceutical Press, 6th ed. 2009, s. 15-17. ISBN 9780853697.
14. **Shah, HC., Singh, KK.** *Carrageenan*, In: Sheskey P. J., Quinn M. E., Rowe R. C., Handbook of pharmaceutical excipients, London: Pharmaceutical Press, 6th ed. 2009, s. 130-134. ISBN 9780853697.
15. **Kibbe, AH.** *Acacia*, In: Sheskey P. J., Quinn M. E., Rowe R. C., Handbook of pharmaceutical excipients, London: Pharmaceutical Press, 6th ed. 2009, s. 1-3. ISBN 9780853697.
16. **Cook, W.** *Pectin*, In: Sheskey P. J., Quinn M. E., Rowe R. C., Handbook of pharmaceutical excipients, London: Pharmaceutical Press, 6th ed. 2009, s. 543-545. ISBN 9780853697.
17. **Kibbe, AH.** *Guar Gum*. In: Sheskey P. J., Quinn M. E., Rowe R. C., Handbook of pharmaceutical excipients, London: Pharmaceutical Press, 6th ed. 2009, s. 341-343. ISBN 9780853697.
18. **Shah, HC., Singh, KK.** *Xanthan Gum*. In: Sheskey P. J., Quinn M. E., Rowe R. C., Handbook of pharmaceutical excipients, London: Pharmaceutical Press, 6th ed. 2009, s. 897-900. ISBN 9780853697.
19. **Bajerová, M.** Polosyntetické deriváty celulosy jako základ hydrofilních gelových systémů. *Čes. slov. Farm.* 2008, 57(2), s. 63-69. ISSN 1210-7816.
20. **Li, C. L., Martini, L.G., Ford, J. L., Roberts, M.** The use of hypromellose in oral drug delivery. *J.Pharm. Pharmacol.* 2005, 57(5), s. 533-546. ISSN 2042-7158.
21. **Rege, P. R., Shukla, D. J., Block, L. H.** Chitosans as tableting excipients for modified release delivery system. *Int. J. Pharm.* 1999, 181, s. 49-60. ISSN 1873-3476.

22. **Mir, V. G. a další.** Direct compression properties of chitin and chitosan. *Eur. J. Phram. Biopharm.* 2008, 69, s. 964-968. ISSN: 0939-6411.
23. **Jones, DS.** *Chitosan.* In: Sheskey P. J., Quinn M. E., Rowe R. C., Handbook of pharmaceutical excipients, London: Pharmaceutical Press, 6th ed. 2009, s. 159-161. ISBN 9780853697.
24. **Yadu, N., a další.** Chitosan as promising material for biomedical application: review. *RDMS.* 2017, 2(4). ISSN: 2576-8840.
25. **Safdar, R., a další.** Potential of chitosan and its derivates for controlled drug release applications - A review. *JDDST.* 2019, 49, s. 642-659. ISSN: 1773-2247.
26. **Vavříková, E., Vinšová, J.** Chitosan a jeho farmaceutická aplikace. *Chem. Listy.* 2009, 103, s. 56-65. ISSN 0009-2770.
27. **Shariatinia, Z.** Pharmaceutical applications of chitosan. *Adv. Colloid Interface Sci.* 2019, 263, s. 131-194.
28. **Kumar, Majeti N. V. Ravi.** A review of chitin and chitosan applications. *React. Funct. Polym.* 2000, 46, s. 1-27, ISSN: 13815148.
29. **Tripathi K., Singh A.** Chitin, chitosans and their pharmacological activities: A review. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2018, 9 (7), s. 2320-5148, ISSN: 0975-8232.
30. **Meera, G., Abraham., E. T.** Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chiotosan - a review. *J.Control. Release.* 2006, 14, s. 1-14. ISSN 0168-3659.
31. **Badwan, A., a další.** Chitin and chitosan as direct compression excipients in pharmaceutical application. *Mar. Drugs.* 2015, 13. s. 1519-1547, ISSN: 1660-3397.
32. **Shao, Y., a další.** Evaluation of chitosan-anionic polymers based tablets for extended-release of highly water soluble drugs. *AJPS.* 2015, 10, s. 24-30. ISSN: 1818-0876.
33. **Li, L., a další.** Effect of formulation variables on in vitro release of a water soluble drug from chitosan-sodium alginate matrix tablets. *AJPS.* 2015, 10, s. 314-321. ISSN: 1818-0876.

34. **Hernandéz, D. R. O., Giraud, L. F. Z., Sánchez, G. G.** Current Applications of Chitosan and Chito-Oligosaccharides. A review. *JDDR*. 2017, 4(2), s. 1039. ISSN 2379-089X.
35. **Ragnarson, G.** Force-Displacement and Network measurements. In: Alderborn, G., Nyström, C., eds. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. New York, Basel and Hongkong: Marcel Dekker, Inc., 1996, 4, s. 77-97, ISBN 0-8247-9376-5.
36. **Stamm, A., Mathis, C.** Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttab-lettierung. *Acta Pharm. Technol.* 1976, 22, s. 7-16, ISSN 0340-3157.
37. **Fell, J. T., Newton, J. M.** Determination of tablet strength by diametral - compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59(5), s. 688-691. ISSN 1520-6017.
38. **Bos, C. E., a další.** Native starch in tablet formulation: properties and compaction. *Pharm. Weekbl. Sci.* 1987, 9, s. 274-282. ISSN 0031-6811.
39. **Belousov, V. A.** K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovana pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Chim. Farm. Zh.* 1976, 10(3), s. 105-111.