

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie

Studium vlastností tablet z dihydrátu
hydrogenfosforečnanu vápenatého
(diplomová práce)

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Děkuji své školitelce PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D. za trpělivé, odborné vedení a cennou pomoc při vypracování této diplomové práce.

Obsah

1. Úvod	5
2. Teoretická část	6
2.1. <i>Tablety (Tabulettae, Compressi)</i>	6
2.1.1. Výroba přes granulaci	9
2.1.2. Přímé lisování – výhody, nevýhody	10
2.1.2.1. Granulace versus přímé lisování.....	12
2.1.2.2. Suchá pojiva.....	12
2.1.3. Mazadla - funkce, dělení.....	24
2.1.3.1. Stearan hořečnatý.....	25
2.1.3.2. Stearyl fumarát sodný	27
2.1.4. Pevnost tablet.....	28
2.1.4.1. Ovlivnění pevnosti tablet přítomností mazadel	28
3. Cíl	31
4. Experimentální část	32
4.1. <i>Použité suroviny</i>	32
4.2. <i>Použité přístroje a zařízení</i>	33
4.3. <i>Postup práce</i>	34
4.3.1. Příprava tabletoviny	34
4.3.2. Příprava tablet	35
4.3.3. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR	35
4.3.4. Měření doby rozpadu	36
5. Tabulky a grafy	37
5.1. <i>Pevnost tablet v tahu</i>	38
5.2. <i>Statistické údaje pro pevnost tablet v tahu a hodnoty LSR</i>	53
5.3. <i>Doba rozpadu tablet</i>	55
5.4. <i>Statistické údaje pro dobu rozpadu tablet</i>	66
5.5. <i>Grafy</i>	68

6. Diskuse	73
7. Závěr	76
8. Literatura	77
9. Abstrakt	80

1. Úvod

Nejvíce využívaná suchá pojiva anorganického původu jsou vápenaté fosforečnany. Jsou dostupné v několika formách, ale nejčastěji jako nemletý dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého známý pod firemním názvem Emcompress[®] nebo Di Tab[®]. Tato látka má dobrou sypnost a dobré pojivové vlastnosti. Mechanismus lisování je převážně fragmentací částic, proto nedochází vlivem mazadla, jehož přidání je nezbytné, ke snížení pevnosti tablet. Pozitivní vlastností je nehygroskopicitá až do vlhkosti 80 %. Po ponoření tablety do vody dochází k její rychlé penetraci do tablety, která se však nerozpadá, neboť látka je ve vodě nerozpustná. Naopak je ale dobře rozpustná v kyselém médiu jako je například prostředí žaludku [1],[2]. Pro zlepšení lisovatelnosti je vhodné kombinovat Emcompress[®] s mikrokrystalickou celulosou [3], která je ale hygroskopická a její mechanismus lisování plastické deformace vede ke snížení pevnosti tablet vlivem přidávaných mazadel.

V této práci jsou studovány vlastnosti tablet z Emcompressu[®] a jeho směsí se silicifikovanou mikrokrystalickou celulosou Proslovem SMCC[®] 90.

2. Teoretická část

2.1. *Tablety (Tabletæ, Compressi) [4], [5]*

Jedná se o pevné přípravky obsahující jednu dávku léčivé látky nebo látek v jedné tabletě. Vedle léčivých látek mohou obsahovat také pomocné látky, jako jsou plniva, pojiva, vlhčiva, rozvolňovadla, látky ovlivňující tokové vlastnosti, kluzné látky, látky ovlivňující uvolňování léčiv, korigencia chuti a vůně a barviva schválená oprávněnou autoritou. Nejčastěji se podávají perorálně, přičemž některé se polykají celé, jiné se žvýkají, některé je nutné před užitím rozpustit či dispergovat ve vodě či volně rozpustit v ústech. Jinými aplikačními cestami je podávání rektálně, vaginálně atd.

Jejich tvar závisí na aplikační cestě, v případě perorálního podání se však nejčastěji jedná o ploché, válcovité nebo čočkovité přípravky, hrany mohou být zkosené. Případné dělení mohou usnadňovat dělicí rýhy, identifikaci pak umožňují různé nápisy či značky.

V současné době jsou nejrozšířenější lékovou formou, a to zejména díky svým nesporným výhodám, kterými jsou levná výroba a možnost její automatizace, maskování nepříjemné chuti a zápachu, možnost modifikace uvolňování léčiv, vysoká mechanická odolnost, přesnost dávkování, snadná adjustace do obalů, vysoká stabilita přípravků.

Jako vše mají i tablety své nedostatky, spočívající v pomalejším nástupu účinku oproti tekutým lékovým formám, problematické aplikaci u pediatrických a geriatrických pacientů, stejně tak jako u lidí trpících poruchami trávicího traktu nebo pacientů v bezvědomí.

Podle Českého lékopisu 2009 [4] se tablety dělí na:

Neobalené tablety (tablettæ non obductæ)

jednovrstevné a vícevrstevné tablety vznikající postupným lisováním částic různého složení. Na lomu lze pozorovat buď stejnoměrnou strukturu (jednovrstevné tablety), nebo vrstevnatou v případě vícevrstevných avšak bez známek obalování.

Obalené tablety (tablettae obductae, syn. obalované tablety, dražé, potahované tablety)

jsou tvořeny jádrem a jednou či více vrstvami směsí látek (pryskyřice, gumy, cukry, želatina, plniva, změkčovadla, vosky, chuťová a aromatická korigencia, barviva, léčivé látky). Obalování se provádí nanášením roztoků nebo suspenzí výše zmíněných látek a to za podmínek umožňujících odpaření rozpouštědla.

Šumivé tablety (tablettae effervescentes)

neobalené, většinou obsahují kyselé látky a uhličitany, které v kontaktu s vodou uvolňují oxid uhličitý a je třeba je před podáním rozpustit či dispergovat ve vodě.

Tablety pro přípravu roztoku (tablettae pro solutione, syn. rozpustné tablety)

neobalené či filmem potažené přípravky, které je nutné před užitím rozpustit.

Dispergovatelné tablety (tablettae pro dispersione, syn. tablety pro přípravu disperze)

vytváří ve vodě homogenní disperzi, jedná se o neobalené či filmem potažené tablety.

Perorální tablety dispergovatelné v ústech (tablettae perorales pro dispersione)

neobalené po vložení do úst rychle se dispergující přípravky.

Enterosolventní tablety (tablettae enterosolventes, syn. acidorezistentní tablety)

jedná se o tablety se zpožděným uvolňováním, které jsou odolné vůči kyselému prostředí žaludečních šťáv a k uvolnění léčiva dochází teprve ve střevě. Tato jejich vlastnost je daná tím, že se vyrábí z granulí nebo částic potažených acidorezistentním obalem nebo jsou tímto obalem opatřeny až finální tablety.

Tablety se řízeným uvolňováním (tablettae cum liberatione modificata)

obalované i neobalované tablety, kde je řízené liberace dosaženo použitím vybraného typu pomocných látek nebo výrobního postupu, případně kombinací obojího, aby se dospělo k vhodné rychlosti, místu či času uvolnění léčivé látky. Do této skupiny spadají tablety s prodlouženým, zpožděným a pulzním uvolňováním.

Orální tablety (tablettae orales, syn. tablety působící v dutině ústní)

zpravidla neobalené, pomocné látky použité při přípravě mají zajistit pomalé uvolňování a lokální účinek léčiva nebo uvolnění a vstřebání v definované části úst.

Perorální lyofilizáty (lyophilisata peroralia)

pevné přípravky, které se před podáním dispergují ve vodě nebo se jen vloží do úst. Připravují se lyofilizací.

Tablety lze vyrobit dvěma základními způsoby. Prvním z nich je lisování granulátu připraveného suchou či vlhkou cestou, druhým přímé lisování.

Tablety musí vyhovovat lékopisným zkouškám mezi které patří: zkouška na stejnoměrnost dávkových jednotek, obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost, disoluci, rozpadavost a také mechanické zkoušky jako jsou oděr neobalených tablet a pevnost.

Jak již bylo zmíněno výše, všechny tablety vznikají lisováním, přičemž se jednotlivé metody liší v podstatě tím, co je lisováno [5],[6].

Ať už se jedná o přímé lisování či lisování předem připraveného granulátu, celý proces začíná přípravou tabletoviny (směs tvořená léčivými a pomocnými látkami).

Zařízení používaná k samotné výrobě tablet se označují jako tabletovací lisy, kdy rozeznáváme dva základní typy: výstředníkový a rotační lis. Vlastním nástrojem lisování jsou matrice a trny.

Tabulka 1: Rozdíly mezi typy lisů [5]

Znak	Výstředníkový lis	Rotační lis
Stavba	Pevná matrice, pohyblivá násypka, zhušťování horním razidlem. Vyšší hlučnost	Rotující stůl s 6-30 maticemi, pevná násypka, zhušťování na obou razidlech stejné, možnost 1-3 plnicích a lisovacích míst.
Mechanická odolnost výlisku	Tablety jsou tvrdší na straně dolního razidla, mají větší tendenci k víčkování.	Tvrdość je z obou stran stejná, menší sklon k víčkování.
Výrobní kapacita	4000 - 15 0000 tbl/hod	200 000 – 600 000 tbl/hod
Maximální průměr výlisku	100 mm	20 mm
Ekonomická charakteristika	Levnější při nákupu, menší náklady na obsluhu a údržbu, ale malá výrobnost.	Dražší, provozní náklady jsou vyšší, podstatně vyšší výrobnost.

Lisování probíhá v následujících krocích: [5]

- **Plnění:** spodní trn jde dolů, do vzniklého prostoru se z přijíždějící násypky u výstředníkového lisu sype granulát či prášek, v případě rotačního lisu se násypka nepohybuje, rotující stůl s maticemi naopak přijíždí k násypce a dochází k jejich plnění (poloha spodního trnu určuje hmotnost tablety).
- **Vlastní lisování:** vzdálenost mezi trny se zmenšuje (u výstředníkového lisu vlivem klesajícího horního trnu, dolní se nehýbe; u rotačního vzájemným pohybem trnů proti sobě). U výstředníkového lisu tomuto kroku předchází odjetí plnicí násypky.
- **Vysunutí tablety:** Oba trny se pohybují nahoru, přičemž spodní vytlačí hotovou tabletu z matrice a přijíždějící násypka u výstředníkového lisu ji odtlačí pryč.

Z teoretického hlediska lze rozdělit celý proces na čtyři stadia:

- **Počáteční stadium:** tabletovina je nasypána do matric.
- **Stadium zhutnění:** částice mění svou polohu, začínají vyplňovat prostory mezi sebou, snižuje se vzdálenost mezi nimi. U velmi dobře lisovatelných látek může dojít k vylisování soudržných výlisků s nedostatečnou pevností.
- **Stadium elastické (vratné) deformace:** po vyplnění interpartikulárních prostor již částice nemají kam ustoupit, což vede k započatí jejich zmenšování. Částice získávají potenciální energii a to až do hodnoty napětí, kterou označujeme jako takzvanou hranici elasticity. Pro tuto fázi je charakteristické, že po ukončení působení síly se částice vrátí do výchozí polohy.
- **Stadium plastické (nevratné) deformace:** dochází k překonání hranice elasticity a zafixování tvaru tablet. Je často doprovázena drcením částic a tvorbou nových mezipovrchů. Právě na jejich vytvoření a změnu krystalické mřížky se spotřebovává dodávaná energie.

2.1.1. Výroba přes granulaci [6],[7]

Nejčastěji užívanou metodou při výrobě tablet je jejich výroba zahrnující přípravu granulátu a to buď vlhkou či suchou cestou. Častěji využívaná je právě vlhká, a to i přesto, že je časově a energeticky náročnější.

Prvním krokem přípravy granulátu je smísení účinné látky a plniva v různých typech mísících zařízení. Aby byla zajištěna homogenita výsledného produktu, je třeba

přidávat jednotlivé složky přibližně v poměru 1:1. Mísení by nemělo právě z důvodu zachování homogenity trvat déle než 10 minut, jinak hrozí segregace.

Následuje vlhčení roztokem pojiva, kterým může být například roztok methylcelulosity, polyvinylpyrrolidonu či želatiny. Další fází je vlastní granulace, kdy se vytváří zrna požadované velikosti, tohoto můžeme dosáhnout protlačováním či vystíráním vlhké granuloviny přes síto s danou velikostí ok. Po granulaci přichází na řadu sušení granulátu, které má za úkol zafixovat tvar a velikost zrn. Příprava granulátu je zakončena prosátím kvůli oddělení splených zrn. K hotovému granulátu se přidávají kluzné látky eventuálně rozvolňovadla potřebná k výrobě tablet a slisují se za vzniku tablet.

I přesto, že je vlhká granulace hlavní metodou lisování tablet, je v některých případech nutné zvolit jiný postup, jedním z důvodů přípravy granulátu suchou cestou je riziko hydrolytického rozkladu léčiva, které je ještě zvýšeno teplem, jež má za úkol odstranění kapaliny z granulátu.

U této metody jsou všechny budoucí složky granulátu slisovány za sucha, a to i v případě, kdy je zapotřebí dodat pojivo.

První fází je primární lisování, které může probíhat dvěma způsoby, jednak s využitím běžného tabletovacího lisu, ten označujeme jako „briketovačku“. Vzniklé brikety jsou rozbity na granulát a po prosetí opětovně slisovány za vzniku tablet odpovídající kvality. Jinou cestou je využití válcového kompaktoru, kdy je mezi dvěma proti sobě se otáčejícími válci vytvořen plát, který bude stejně jako v předchozím případě rozdrcen na granulát a znovu slisován. V obou případech je doporučeno přidávat mazadlo před prvním lisováním a to z důvodu jeho celkově menší spotřeby.

Poté následuje již zmíněné rozemletí na granulát s požadovanou velikostí částic, prosetí, smísení s kluznými látkami a slisování do výsledných tablet.

2.1.2. Přímé lisování – výhody, nevýhody [2],[8],[9]

Tento způsob výroby spočívá v pouhém slisování jednotlivých předem smíchaných složek tabletoviny. bez předchozí úpravy do granulátu. Téměř vždy je však nutné přidat mazadlo, zatímco kluzné látky a rozvolňovadla jen v případě, že je to potřeba.

Zcela jasnou předností je snížení počtu jednotlivých výrobních operací, které sebou přinášejí nejen úspory z hlediska nákladů na výrobního zařízení, množství pomocných látek, ale rovněž menší časové a energetické nároky. Příkladem je

skutečnost, že proces nezahrnuje vlhčení, což nejenže vede k výše zmíněným výhodám, ale i možnost využití této metody při tabletování látek citlivých na vodu a termolabilních. U některých léčiv (např. norfloxacin) bylo také prokázáno jejich rychlejší uvolňování při výrobě tablet ve srovnání s využitím metody zahrnující přípravu granulátu. Tento jev lze vysvětlit tím, že na rozdíl od granulátu se takto vyrobené tablety rozpadají na primární částice, což vede ke zvětšení povrchu a tím pádem i k rychlejšímu uvolňování aktivní látky.

Zásadními nedostatky jsou naopak vysoká cena přímo lisovatelných pojiv a požadavek na jejich lisovatelnost a tokové vlastnosti. Z tohoto důvodu nemůžeme použít metodu přímého lisování při výrobě tablet z látek málo účinných, které se podávají ve vysokých dávkách (např. paracetamol, kyselina acetylsalicylová), kde by potřebné množství plniva vedlo ke vzniku příliš velké tablety. Dalším problémem je možnost segregace – jev založený na rozdílné velikosti částic léčivých a pomocných látek a také na skutečnosti, že na rozdíl od vlhké granulace se při přímém lisování chovají částice jako jednotlivé celky. V neposlední řadě je pak nutné zmínit možnost vzniku statického náboje na částicích vedoucímu ke vzniku aglomerátů.

2.1.2.1. Granulace versus přímé lisování [1]

Zjednodušeně lze srovnat tyto dvě metody následujícím způsobem:

Tabulka 2: Srovnání metod

	Granulace suchá/vlhká	Přímé lisování
Lisovatelnost	pevné tablety i ze špatně lisovatelných látek (vlhká)	možný problém při použití vyšších lisovacích tlaků u špatně lisovatelných léčiv
Tok	v mnoha případech výborný nebo zlepšený granulací (suchá/vlhká)	mnoho látek může vyžadovat kluzné látky
Velikost částic	větší částice (suchá/vlhká)	menší
Obsahová stejnoměrnost	zajištěna procesem granulace	možnost segregace
Míchání	vysoká rychlost může zhoršovat uvolňování léčivé látky	vysoké otáčky mohou zmenšit velikost částic
Lubrikace	menší citlivost k mazadlům (vlhká)	minimalizace stříhu a doby mísení díky mazadlu
Rozpad	dochází k redukci účinku rozvolňovačů díky negativním účinkům vlhké granulace (nejméně ovlivňuje croskarmelosa)	nedochází k redukci funkce rozvolňovačů vlhčením či sušením
Rozpustnost	při vlhké granulaci dochází k vlhčení látek a stávají se hydrofilnějšími; pomalejší rozpustění granul při skladování zejména tam, kde nebyly použita intragranulární rozpouštědla (vlhká > suchá)	látky nejsou vlhčeny, je možné, že bude třeba využít povrchově aktivních látek
Cena	větší náklady na přístroje, validace a provoz a energetické náklady, časové nároky (vlhká > suchá)	vyšší cena pomocných látek
Citlivost k různorodosti výchozího materiálu	někdy dochází k zakrytí vlastností výchozích látek (vlhká > suchá)	nezakrývá vlastnosti výchozích látek
Stabilita	snížení stability pro termo a hydrolabilní léčiva	stabilita termo a hydrolabilních látek není ovlivněna
Tabletovací rychlost	vyšší	redukce rychlosti při horších tokových vlastnostech
Prašnost	menší prašnost	větší prašnost
Barva	syté nebo pastelové (vlhká)	pouze pastelové

2.1.2.2. Suchá pojiva [2],[10],[11]

Při přímém lisování plní plnivo v podstatě dvě funkce. Tou první je jednak doplnění objemu léčiva na požadovanou hmotnost výsledné tablety. Druhou pak

zajištění spojení částic léčiva a pomocných látek. I díky tomu používáme raději termín plnivo-pojivo nebo suché pojivo.

Plniva-pojiva můžeme dělit dle různých kritérií.

Dle **druhu tablet**, v kterých jsou užita rozeznáváme plniva-pojiva pro rozpustné, polykací, žvýkací a jiné tablety.

Dle **chemického složení** rozeznáváme škrob a jeho deriváty, polyoly, směsná pojiva, sacharidy, celuloza a její modifikace a anorganické soli.

Stejně jako jiné látky používané k přípravě pevných lékových forem, musí i plniva-pojiva splňovat jisté podmínky. I když je známo, že ideální plnivo-pojivo prozatím neexistuje, jsou jeho vlastnosti následující:

- dobré tokové vlastnosti a sypanost
- výborná lisovatelnost
- fyziologická inertnost
- kompatibilita se všemi druhy léčiv
- vysoký diluční potenciál
- stabilita na vzduchu, při kontaktu s vlhkostí a teplem
- žádné projevy fyzikálních ani chemických změn v průběhu stárnutí
- bezbarvé, bez chuti
- rovnoměrně barvitelné
- cenově dostupné
- velikost částic srovnatelná s velikostí částic léčiva
- nemělo by ovlivňovat biologickou dostupnost léčiva
- možnost jeho úpravy bez ztráty lisovatelnosti a tokových vlastností
- dobrý poměr potřebného tlaku k lisování a následné pevnosti tablet

2.1.2.2.1. Suchá pojiva anorganická

Kromě organických pojiv jsou při výrobě tablet využívána i anorganická pojiva. Patří mezi ně následující látky.

Dihydrát síranu vápenatého [2]

- není běžně používanou látkou v léčivých přípravcích
- na trhu je dostupná například pod názvem Compactrol®

- je levný
- má dobré tokové vlastnosti, ale špatnou lisovatelnost
- při zrychlených stabilitních testech se ukázalo, že došlo ke snížení pevnosti tablet vyrobených z Compactrolu, zatímco doba rozpadu a disoluce zůstaly téměř nezměněny

2.1.2.2.1.1. Vápenaté fosforečnany [15]

I když se vápenaté fosforečnany používaly v minulosti v USA především ve vitaminových a minerálních preparátech, v současnosti nacházejí stále širší uplatnění i v takzvaných etických lécích. Naopak v Evropě stále ještě nedosáhly oblíbenosti pomocných látek jakými jsou laktosa či škrob, ke kterým se evropský trh z důvodu dlouholetých zkušeností stále vrací.

Dnes používané látky této skupiny jsou:

- Bezvodý dihydrogenfosforečnan vápenatý
- Monohydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého
- Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
- Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
- Hydroxid-fosforečnan vápenatý
- Fosforečnan vápenatý

Výroba fosforečnanů vyžaduje použití oxidu vápenatého, hydroxidu vápenatého nebo uhličitanu vápenatého (zdroje vápníku) a kyseliny fosforečnou. Pokud se smísí ve správném poměru za určitých podmínek, dojde k precipitaci příslušného fosforečnanu.

Všechny vápenaté fosforečnany jsou bílé látky, bez chuti a zápachu, jsou nerozpustné ve vodě, ale rozpustné v minerálních kyselinách, kam patří i žaludeční kyselina. Jejich vodné roztoky mají neutrální pH. Při správné výrobě a skladování jsou chemicky stabilní.

O lisovatelnosti fosforečnanů byla napsána řada prací, většina z nich se však týká dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého. Při hodnocení lisovatelnosti je proto důležité vzít v potaz tato kritéria:

- pevnost tablet
- tokové vlastnosti

- kompatibilita s jinými složkami
- síla potřebná k vysunutí tablety
- rozpad tablet a uvolňování léčiva

Vápenaté fosforečnany jsou jako krystalické látky poměrně drsné a je proto téměř nemožné je tabletovat bez mazadla. Přidáním stearanu hořečnatého lze výrazně snížit sílu potřebnou k vytlačení tablety z matrice.

Pro posouzení lisovatelnosti je potřeba mimo jiné zhodnotit i tokové vlastnosti lisovaných látek. Ty jsou důležité proto, že plnění matrice probíhá objemově a mohou pozitivně i negativně ovlivnit hmotnostní a objemovou stejnoměrnost tablet.

Mezi faktory, které ovlivňují tokové vlastnosti patří například:

- průměrná velikost částic
- zdánlivá hustota
- vlhkost
- povrch částic

Jak již bylo řečeno, vápenaté fosforečnany jsou nerozpustné ve vodě, při jejich ponoření do vody (bez látek usnadňujících rozpuštění) nebyl pozorován rozpad ani rozpouštění. Díky malému povrchu se tablety v minerálních kyselinách rozpouští velmi pomalu. Po smísení tabletoviny a rozvolňovadlem se doba rozpadu tablet zkrátí v závislosti na množství dodaného rozvolňovadla. Při jeho přidávání je však třeba vzít v potaz i požadavek na pevnost tablet.

V rámci těchto sloučenin rozeznáváme dva typy, kterými jsou di- a tri-vápenaté sloučeniny.

Dihydrát hydrogenfosforečnan vápenatý [3],[16]

Je bílý prášek nebo krystalická látka bez chuti a zápachu.

Patří mezi di-vápenaté sloučeniny.

Synonymum:	Emcompress [®] , Di-Tab [®]
Empirický vzorec:	CaHPO ₄ ·2H ₂ O
Molekulová hmotnost:	172,09
Strukturní vzorec:	CaHPO ₄ ·2H ₂ O

Hustota (skutečná):	2,35 g/cm ³
Zdánlivá hustota (sypná):	0,86 g/cm ³
Zdánlivá hustota (setřesná):	0,93 g/cm ³
Bod tání:	klesá pod 100° C při ztrátě vody
Rozpustnost:	prakticky nerozpustný ve vodě a 95 % ethanolu, ale rozpustný ve zředěných kyselinách.

Připravuje se obvykle reakcí kyseliny fosforečné a hašeného vápna. V závislosti na použité koncentraci lze Emcompress použít jako suché pojivo v tabletách (20 - 70 %), plnivo (10 – 80 %) nebo plnivo v tobolkách (10 - 50 %).

Vzhledem k výborným tokovým a lisovacím vlastnostem jej lze využít nejen při vlhké granulaci, ale i při přímém lisování. Jediným problémem je abrazivita látky, která vede k možnosti zadření matrice, což lze snadno vyřešit přidáním mazadla. Při experimentech, kdy byl jako mazadlo použit stearan hořečnatý, bylo zjištěno, že optimální koncentrace pro Emcompress je přibližně 0,5 %. Nespornou výhodou fosforečnanu je skutečnost, že přidání mazadla se téměř neprojeví na jeho pojivových vlastnostech.

Při umístění tablet z fosforečnanu do vody, dochází k rychlé a kompletní penetraci tekutinou, důvodem je hydrofilita Emcompressu a vysoká porozita tablety. Jelikož je téměř nerozpustný ve vodě, nedochází k desintegraci, proto je třeba dodat rozvolňovadlo (např. škrob, povidon).

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého je často používán jako zdroj vápníku a fosforu v minerálních a vitaminových preparátech nebo v zubních pastách, kde se využívá jeho abrazivních vlastností. I přestože je považován za netoxický a nedráždivý, konzumace většího množství může vést k zažívacím obtížím.

Emcompress je inkompatibilní s tetracyklinem a indomethacinem. Neměl by se používat v kombinaci s léčivými látkami citlivými na přítomnost bazických látek (např. kyselina askorbová).

Při stárnutí tablet z Emcompressu dochází k nežádoucím změnám fyzikálních vlastností jako je pevnost, doba rozpadu či doba disoluce.

Tri-vápenaté fosforečnany [2]

Obdobně jako di-vápenaté sloučeniny patří i tri-vápenaté mezi přímo lisovatelné látky, jejich chemická struktura ale není dosud přesně známa. Používají se jako plniva-pojiva při přímém lisování a plnivo u vlhké granulace. Oproti di-vápenatým fosforečnanům mají vyšší obsah vápníku a jsou proto velmi vhodné jako součást vitaminových tablet.

Na trhu jsou dostupné například pod názvy Tri-Tab[®], Tri-Compress[®] nebo TRI-CAFOS S[®].

TRI-CAFOS S[®] je vyráběn sprejovým sušením, zatímco Tri-Tab granulací nebo lisováním. Oba produkty tvoří velmi jemné, porézní částice se střední velikostí 2,2 a 1,5 μm . TRI-CAFOS S[®] je lépe lisovatelný než různé typy DI-CAFOS[®] a Tri-Tab[®].

Lisovatelnost tri-vápenatých fosforečnanů je výrazně ovlivněna obsahem vlhkosti, optimální je okolo 4 - 5 %. Při vyšším či nižším obsahu vody hrozí víčkování nebo zhoršení pojivových vlastností.

Na rozdíl od di-vápenatých solí má na jejich lisovatelnost přidání stearanu hořečnatého vliv. Při smísení se 2 % mazadla již není možné tablety vylisovat.

Velkou nevýhodou tri-vápenatých solí je vysoká lepivost na matrici a lisovací trny, která vede ke zvyšování síly, jež je zapotřebí k vysunutí vylisované tablety.

Dalším podstatným nedostatkem je změna pevnosti či doby rozpadu tablet při vystavení nízké nebo vysoké vlhkosti.

2.1.2.2.2. Suchá pojiva organická

Škroby a jejich deriváty [10]

Díky dobře známým vlastnostem a bezpečnosti jsou různé druhy škrobů a jejich obvyklé deriváty velmi často využívány při přímém lisování a to i přes špatné tokové vlastnosti a vysokou citlivost k mazadlům, které vykazují přírodní škroby. Z těchto důvodů se provádí různé chemické, mechanické a fyzikální úpravy, jejichž úkolem je zlepšit vlastnosti škrobů pro účely přímého lisování.

Starch 1500[®] [8]

- bílý nebo špinavě bílý, středně hrubý prášek, jehož tokové vlastnosti a lisovatelnost byly vylepšeny předbobtnáním

- tvořen 5 % volné amylosy (působí jako rozvolňovadlo), 15 % volného amylopektinu (díky němu je rozpustný ve studené vodě, funguje jako pojivo) a 80 % nemodifikovaného škrobu
- extrémně citlivý vůči mazadlům typu alkalických stearanů, z toho důvodu je potřeba se jejich použití vyhnout nebo nepřekročit množství stearanu hořečnatého, převyšující 0,5 % (w/w). V opačném případě dochází k výraznému zhoršení pevnosti tablet a prodloužení doby disoluce.

C*Pharm DC 93000® [10]

- tvořen částečně zbobtnalými aglomeráty škrobových zrn. Má dobré tokové vlastnosti.
- doporučován jako plnivo-pojivo, rozvolňovadlo jak u vlhké a suché granulace, tak u přímého lisování.

Acetáty škrobu [10]

- vznikají částečnou esterifikací hydroxylových skupin přírodního ječmenného škrobu s anhydridem kyseliny octové
- přes relativně malé částice má tokové vlastnosti vhodné pro přímé lisování
- lisovatelnost roste se stupněm polymerizace (má 4 stupně - 0,34; 1,19; 2,1; 2,9)
- tablety obsahující acetáty se stupněm polymerizace 0,34 nebo 1,19 se kompletně rozpadnou během několika minut a rychle uvolňují léčivo, zatímco acetáty s vyšším stupněm se nikdy zcela nerozpadnou a tablety z nich vyrobené lze označit jako lékové formy s modifikovaným uvolňováním.

Maltodextriny [10]

- tvořeny ve vodě rozpustnými glukosovými polymery získanými částečnou hydrolýzou škrobu kyselinou a/nebo enzymy
- dávají vzniknout pevným tabletám, ale jsou velmi citlivé k přítomnosti mazadel
- rozpad tablet je díky gelové vrstvě, kterou kolem tablet maltodextriny vytváří, výrazně prodloužen
- příkladem komerčně dostupného produktu je Maltrin®

Polyoly [10]

V současnosti se tyto látky těší u výrobců tablet vzrůstajícímu zájmu. Důvodem je nejen jejich sladká chuť, snížený obsah energie a nekariogenní vlastnosti, ale rovněž možnost používání diabetiky bez toho, že by došlo v jejich těle ke zvýšení hladiny glukosy, insulinu nebo koncentrace kyseliny mléčné jako je tomu po konzumaci sacharosy, glukosy či laktosy.

Lactitol [8]

- vzniká katalytickou hydrogenací laktosy
- používá se jako granulovaný
- dobře rozpustný ve vodě a má poměrně dobré tokové vlastnosti
- mnohem lépe lisovatelný než jiné přímo lisovatelné sacharidy
- formulace tablet nevyžaduje přídavek kluzných látek
- dostupný jako Finlac[®]DC

Sorbitol [8]

- bílá, krystalická látka s příjemnou sladkou, chladivou chutí
- získává se vysokotlakou hydrogenací glukosy katalyzovanou mědí či niklem
- existují čtyři různé typy krystalického sorbitolu (α , β , γ , δ), ale je známý i ve své amorfní podobě
- tabletové vlastnosti závisí na distribuci velikosti částic a jejich struktuře, stejně jako na zdánlivé hustotě.
- používá se zejména k výrobě žvýkacích a sublinguálních tablet
- nevýhodou je jeho hygroskopičnost, která urychluje rozklad látek citlivých na vlhkost a zvyšování tvrdosti tablet v průběhu jejich stárnutí (způsobeno rekrystalizací sorbitolu, lze tomu zabránit přidáním předbobtnalého škrobu)
- dostupný pod označením Sorbitab[®] nebo Neosorb[®]

Mannitol [8]

- dostupný jako bílý krystalický prášek nebo v podobě zrněk
- vyskytuje se v α , β , γ , δ modifikaci
- prodává se například pod označením Mannogem[®]

- na rozdíl od sorbitolu není hygroskopický, takže jej lze užít i pro látky citlivé na vlhkost
- nezvyšuje hladinu cukru v krvi a je tedy vhodný i pro diabetiky

Sacharidy [10]

Pomocné látky této skupiny se podobně jako předchozí skupina těší velké oblibě kvůli bezpečnosti a příjemné chuti. Tradičně jsou využívány při formulaci žvýkacích, ačkoli začínají být stále častěji používány i u rozpustných tablet.

Laktosa [10]

Dostupná v několika různých typech lišících se fyzikálními vlastnostmi:

- sprejově sušená
 - byla prvním úspěšně používaným plnivem-pojivem pro přímé lisování
 - známá také jako produkt Pharmatose[®] DCL 14
 - obsahuje 80 – 85 % krystalického α -monohydrátu laktosy a 15 – 20 % amorfní laktosy
 - přítomnost amorfní laktosy může způsobit problémy při skladování látky v otevřených nádobách při relativní vlhkosti přesahující 50 %, důvodem je přechod amorfní části na α -monohydrát laktosy (výsledkem je zhoršení lisovatelnosti).
- aglomerovaná
 - její lepší pojivové vlastnosti jsou výsledkem přeměny α -monohydrátu laktosy do granulované podoby
 - první aglomerovaná laktosa byla uvedena na trh pod názvem Tablettose[®], která je dnes dostupná ve třech typech s odlišnou velikostí částic

Maltosa [10]

- nehygroskopická látka využívaná v potravinářství i farmaceutickém průmyslu
- vykazuje výbornou lisovatelnost a nedochází u ní k víčkování ani při použití vyšších lisovacích sil a je málo citlivá k mazadlům

- pokud je smíchána s jinými plnivy-pojivy jako jsou celuloza, mikrokrystalická celuloza či mannitol zlepšuje jejich lisovatelnost a tokové vlastnosti a snižuje riziko víčkování.
- dostupná pod názvem Advantose®

Celuloza a její modifikace [10]

Prášková celuloza a její deriváty [10]

- v porovnání s mikrokrystalickou celulosou má horší pojivové vlastnosti, dnes však existuje několik jejích modifikací, které jsou v tomto ohledu vylepšeny – např. **LCPC** (low crystallinity powdered cellulose)
 - vyrábí se dekrystalizací a depolymerací celulosy kyselinou fosforečnou
 - doba rozpadu tablet je výrazně kratší oproti tabletám z mikrokrystalické celulosy
- dalším příkladem je **UICEL**
 - získává se reakcí práškové celulosy a vodného roztoku hydroxidu sodného a následnou precipitací ethanolem
 - ve srovnání s Avicelm PH® má větší hustotu, ale horší lisovatelnost

Prášková celuloza potažená koloidním oxidem křemičitým [10]

- dostupná na trhu jako Vitacel® M80K – prášková celuloza se 2 % koloidního oxidu křemičitého
- ve srovnání s Avicelm PH 101, vykazuje Vitacel® M80K menší rozdíly mezi hmotnostmi jednotlivých tablet, tablety jsou méně pevné, ale mají nižší oděr

Mikrokrystalická celuloza (MCC) [8],[10]

- je čištěná částečně depolymerizovaná celuloza
- její časté používání je připisováno výborné lisovatelnosti při nízkých lisovacích silách, vysokému dilučnímu potenciálu a dobrým rozvolňovacím vlastnostem
- její lisovatelnost klesá při snížení vlhkosti, na druhou stranu bylo ale zjištěno, že pokud obsažená vlhkost přesáhla 7 % měly vzniklé tablety větší sklon k víčkování
- je chemicky inertní a kompatibilní s řadou léčiv

- špatné tokové vlastnosti jsou kompenzovány smísením mikrokrystalické celulosy s jinými plnivy s lepším tokem jako je například α -monohydrát laktosy nebo dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

Směsná suchá pojiva [10]

V poslední době patří směsná pojiva mezi látky, které jsou ve velké míře využívány při výrobě tablet přímým lisováním a to zejména díky svým výborným tabletovacím vlastnostem. Vyrábí se zpracováním dvou látek v jednom výrobním procesu, přičemž se jedná například o dvě suchá pojiva nebo suché pojivo a rozvolňovadlo a podobně. Jedna látka je obvykle plastická a druhá křehká. Většina směsných pojiv obsahuje velké množství křehké a malé množství látky plastické, jejíž částice jsou fixovány mezi nebo na částicích křehké látky. Plasticita látky je důležitá pro tvorbu velké kontaktní plochy potřebné ke vzniku vazeb. Na druhou stranu je její přítomnost spojena s vysokou citlivostí k mazadlům a k rychlosti lisování a je rovněž příčinou ukládání elastické energie, která vede po ukončení působení lisovací síly k rozbití vazeb a vzrůstu porozity tablet, jež má za následek snížení pevnosti tablet. Z důvodu zabránění tomuto nežádoucímu jevu je zde důležitá přítomnost křehké látky.

Příkladem takovýchto pojiv jsou:

Ludipress[®] [8],[10]

- složen ze tří látek, vystupujících jako plnivo (93,4 % α -monohydrát laktosy), pojivo (3,2 % polyvinylpyrrolidon) a rozvolňovadlo (3,4 % crospovidon)
- díky sférickému tvaru částic tvořených velkým počtem malých krystalů s hladkým povrchem má výborné tokové vlastnosti

StarLac[®] [10]

- sprejově sušené pojivo tvořené 85 % α -monohydrátu laktosy a 15 % kukuřičného škrobu.
- má horší lisovací vlastnosti než směs sprejově sušené laktosy a kukuřičného škrobu, ale lepší tokové vlastnosti, dobu rozpadu a disoluce

UNI – PURE[®] LD [10]

- je kukuřičný škrob smíchaný s maltodextrinem ze ságové palmy

- používá se ke zvýšení pevnosti tablet a omezení víčkování
- malá velikost částic a nízká hustota jsou důvodem jeho špatných tokových vlastností

MicroceLac[®] 100 [10]

- obsahuje 75 % α -monohydrátu laktosy a 25 % mikrokystalické celulosy
- ve srovnání s jinými pojivy obsahujícími laktosu a mikrokystalickou celulosu bylo prokázáno, že má lepší tokové a pojivové vlastnosti

Prosolv SMCC

- bude podrobněji popsán v následující kapitole

2.1.2.2.2.1. Silicifikovaná mikrokystalická celuloza (SMCC) [8],[10],[12],[13],[14]

- směsné plnivo-pojivo, tvořené 98 % mikrokystalické celulosy a 2 % koloidního oxidu křemičitého, obě látky jsou společně sprejově sušeny za vzniku shluků mikrokystalů, které vznikají v důsledku silných fyzikálních vazeb mezi jednotlivými složkami
- byla vytvořena s cílem zmírnit nedostatky klasické mikrokystalické celulosy a lze ji využít nejen při přímém lisování, ale i při přípravě tablet vlhkou granulací
- dostupná je ve dvou formách lišících se velikostí částic: SMCC 50 (doporučuje se při vlhké granulaci. Ale lze ji užít i při přímém lisování, a to buď samotnou nebo v kombinaci s SMCC 90, ke snížení rizika segregace) a SMCC 90 (používána zejména při přímém lisování), v porovnání s SMCC 50 má SMCC 90 lepší tokové vlastnosti, a to kvůli větší velikosti částic a vyšší hustotě
- se vzrůstajícím množstvím použitého mazadla, kterým byl stearan hořečnatý, se u SMCC 50 snížila směrodatná odchylka lisovací síly a hmotnosti tablet a jejich pevnost. Naopak při delší době mísení s mazadlem došlo ke vzrůstu směrodatné odchylky hmotnosti a zvýšení pevnosti tablet. Při rostoucí lisovací rychlosti se zvýšila směrodatná odchylka lisovací síly a hmotnosti tablet, dále ejekční síla, což je síla potřebná k vytlačení tablety z matrice, zatímco pevnost tablet se snížila
- u SMCC 90 došlo při zvýšení obsahu mazadla ke snížení směrodatné odchylky lisovací síly a pevnosti tablet a zvýšení ejekční síly, při prodloužení doby mísení

s mazadlem došlo opět ke zvýšení ejekční síly. Nárůst lisovací rychlosti vedl ke nárůstu směrodatné odchyly lisovací síly a ke zvýšení ejekční síly

- při silicifikaci částic MCC 50 a MCC 90 (při srovnatelném obsahu oxidu křemičitého) byla pevnost tablet v tahu podobná. Kromě toho se ukázalo, že větší přínos z hlediska pevnosti měla tato úprava pro větší částice, toto zvýšení pevnosti pravděpodobně souvisí s větším pokrytím větších částic oproti částicím menším
- SMCC umožňuje, aby i špatně lisovatelná léčiva ve vysokých koncentracích byla slisována přímo bez předchozí granulace
- při vlhké granulaci poskytuje SMCC oproti MCC tvrdší tablety a nedochází u ní ke ztrátě porozity
- bylo prokázáno, že při přímém lisování je SMCC přibližně o 10 – 40 % lépe lisovatelná než běžná MCC
- lepší tokové vlastnosti SMCC oproti MCC vedou ke zlepšení hmotnostní stejnoměrnosti a obsahové stejnoměrnosti tablet
- další výhodou je skutečnost, že koloidní oxid křemičitý, který je obsažen v této látce nepráší narozdíl od samostatného koloidního oxidu křemičitého, díky tomu může být SMCC použita k zajištění kluznosti a případně zrušení nebo omezení potřeby a obtíží zacházení s koloidním oxidem křemičitým ve velkém měřítku
- velkým problémem při formulaci pevných lékových forem může být citlivost řady látek na přítomnost mazadla. Velmi často používaným mazadlem je stearan hořečnatý, který při kontaktu s některými látkami může vést ke snížení jejich lisovatelnosti a může tak ovlivnit rovněž rozpad tablety a s tím související uvolňování léčivé látky. Předností SMCC je v porovnání s MCC nižší citlivost vůči stearanu

2.1.3. Mazadla - funkce, dělení [17],[18]

Jako mazadla označujeme látky, jejichž úkolem je snížit třecí sílu, která vzniká při kontaktu dvou povrchů, v našem případě stěnou lisovací matrice a tabletou. Důvodem pro použití mazadla je skutečnost, že stále rostoucí lisovací síla se částečně mění na sílu působící na stěnu matrice, a tak dochází i ke zvýšení třecí síly. Zjednodušeně lze říci, že mazadlo působí tak, že vytvoří film mezi dvěma po sobě se pohybujícími vrstvami. Pokud není při lisování použit vhodný typ mazadla či jeho koncentrace může dojít k obtížnému vysouvání tablety stoupajícími spodními lisovacími

trnem, často doprovázené škrábavým zvukem a na bocích tablet mohou být viditelné rýhy. V extrémních případech po vysunutí z matrice může dojít k radiálnímu rozepnutí, jež má za následek porušení vazeb mezi částicemi vedoucí ke zhoršení struktury tablet.

Ačkoli dnes stále ještě neexistuje ideální mazadlo, mělo by se vyznačovat následujícími vlastnostmi:

- musí být schváleno k medicínskému užití
- mělo by podstatně snižovat tření
- mělo by být účinné již v nízkých koncentracích bez výrazného zvětšení objemu tablety
- nemělo by mít nežádoucí vliv na formulaci nebo vlastnosti tablet
- mělo by být chemicky inertní
- z hlediska organoleptických vlastností by mělo být bílé, bez chuti a zápachu
- nemělo by být ovlivnitelné změnou při výrobě
- deklarovaná kvalita
- cenově přijatelné

Dnes používaná mazadla lze rozdělit z chemického hlediska na vyšší alkoholy, mastné kyseliny, estery a soli mastných kyselin; dále látky jako škrob a talek. Jiným kritériem je dělení z hlediska rozpustnosti.

Ve vodě rozpustná:

laurylsulfát sodný, kyselina fumarová, benzoan sodný, polyethylenglykol 4000 a 6000

Ve vodě nerozpustná:

stearan hlinitý, stearan vápenatý, kyselina stearová, kyselina palmitová, minerální oleje, talek, škroby, ricinový olej a jiné rostlinné oleje

2.1.3.1. Stearan hořečnatý [18],[19]

Je bílý, jemně rozemletý nebo precipitovaný prášek slabě zapáchající po kyselině stearové, charakteristické chuti. Na omak je mastný a dobře přilnavý. Americký lékopis 24 (USP 24) jej popisuje jako sloučeninu hořčíku a směsi pevných

organických kyselin, kterými jsou zejména stearan a olean hořečnatý v různých poměrech.

Empirický vzorec:	$C_{36}H_{70}MgO_4$
Molekulová hmotnost:	591,34
Strukturní vzorec:	$[CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$
Hustota (skutečná):	1,092 g/cm ³
Zdánlivá hustota (sypná):	0,159 g/cm ³
Zdánlivá hustota (setřesná):	0,289 g/cm ³
Teplota tání:	117 – 150 °C (komerční vzorky) 126 – 130 °C (velmi čistý)
Rozpustnost:	téměř nerozpustný v ethanolu, 95% ethanolu i vodě, slabě v teplém benzenu a 95% ethanolu
Sypnost:	špatně sypný, kohezivní prášek

Lze jej vyrobit reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo oxidem, hydroxidem nebo uhličitanem hořečnatým a kyselinou stearovou za zvýšené teploty.

Z důvodů prokázaných inkompatibilit jej nelze používat se silnými kyselinami, bazemi a solemi kovů, neměli by být v přípravcích se silně oxidačními složkami, kyselinou acetylsalicylovou, některými vitamíny a většinou solí alkaloidů.

I když je používán jako mazadlo při výrobě tablet, jeho použití je mnohem širší – kosmetika, potravinářství. Je zcela bezpečný, i když při požití většího množství, může vzhledem k obsahu hořčičku dráždit sliznice nebo vyvolat průjem.

Vyskytuje se v několika různých modifikacích, jednak jako krystalicky a to v podobě

tri- ,di- a anhydrátu, dále pak jako amorfní látka. Zatím není zcela známo, která z těchto forem má nejlepší lubrikační vlastnosti.

Při používání stearanu jako mazadla mohou nastat dva problémy. Prvním z nich je, že stearan může vytvořit vodu odpuzující vrstvu na povrchu tablet, ale také na pórech, což má za následek zhoršení penetrace tablety tekutinou, které vede k prodloužení doby rozpadu a pomalejšímu uvolňování léčiva. Další nevýhodou je možné snížení pevnosti tablet, opět vyvolané tím, že stearan vytvoří kolem každé

částice tenkou vrstvou, následkem toho se zvýší vzdálenost mezi nimi a na místo vytvoření vazby substrát-substrát, se vytvoří vazba mazadlo-mazadlo.

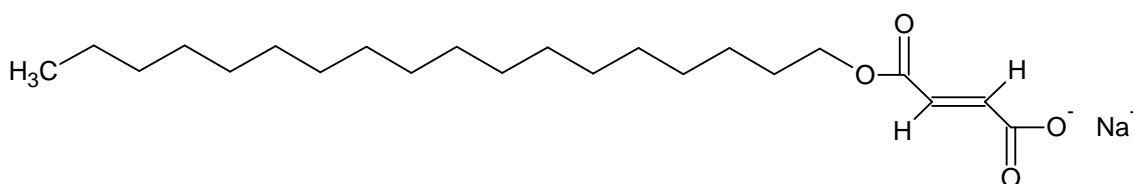
2.1.3.2. Stearylfumarát sodný [20]

Je jemný, bílý prášek se shluky kulatých částic. Dostupný pod obchodním názvem Pruv[®].

Empirický vzorec: $C_{22}H_{39}NaO_4$

Molekulová hmotnost: 390,5

Strukturní vzorec:



Hustota (skutečná): 1,107 g/cm³

Zdánlivá hustota (sypná): 0,2 – 0,35 g/cm³

Zdánlivá hustota (setřesná): 0,3 – 0,5 g/cm³

Bod tání: 224 – 245 °C

Rozpustnost: prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu, ethanolu, slabě rozpustný v methanolu; ve vodě: 1 g v 5 g vody při 90 °C, 1 g v 10 g při 80 °C a 1 g v 20 000 g při 25 °C.

Stearylfumarát sodný vzniká reakcí stearylalkoholu s anhydrátem kyseliny maleinové, výsledek této reakce následně podléhá izomerizaci a tvorbě soli. Je inkompatibilní s chlorhexidinem acetátu.

Využívá se v technologii jako mazadlo při výrobě tablet (v koncentraci 0,5 – 2 %), kromě toho našel uplatnění také v potravinářství jako stabilizátor. Toto použití je možné díky všeobecnému přesvědčení o jeho netoxicitě a nedráždivosti.

Je méně hydrofobní než stearan hořečnatý a méně zpomaluje uvolňování léčiva.

2.1.4. Pevnost tablet [21],[22]

Ačkoli se pevnost tablet v tahu užívala k popisu pevnosti výlisků, není sama o sobě dostačující k úplnému popisu mechanických vlastností materiálu. Lze ji však použít k měření tvrdosti a pevnosti tablet.

Stanovování pevnosti tablet se provádí z několika důvodů:

- kontrola pevnosti v průběhu výroby výlisků k zajištění dostatečné odolnosti při transportu, ale k zachování biodostupnosti
- pomáhá získat základní znalosti o mechanismu lisování
- pomáhá charakterizovat mechanické vlastnosti lisovaného materiálu

Podle Českého lékopisu 2009 se pevnost tablet stanovuje pomocí radiálního tlakového testu. Při této zkoušce se měří síla potřebná k rozdrčení tablety. Přístroj potřebný k provedení testu se skládá ze dvou proti sobě postavených čelistí, kdy jedna je nepohyblivá a druhá se pohybuje proti ní. Povrchy čelistí jsou hladké, kolmé ke směru pohybu a větší než je plocha kontaktu mezi čelistí a tabletou. Při zkoušce se testovaná tableta položí mezi čelisti s ohledem na tvar, dělicí rýhu a značení. Jednotlivé tablety se orientují identicky vzhledem ke směru působící síly. Zkouška se provádí s deseti tabletami, před každým následujícím měřením je nutné odstranit zbytky rozdrčené tablety. Výsledná pevnost se u této zkoušky se uvádí v Newtonech.[21]

Pro přesné vyjádření je možné pevnost tablet v tahu vyjádřit pomocí vzorce:

$$P = \frac{2F}{\pi dh}$$

kde se bere v úvahu i průměr tablet a jejich výška. Zde je pevnost vyjádřena v MPa.[29]

2.1.4.1. Ovlivnění pevnosti tablet přítomností mazadel [23]

Přes nesporný přínos mazadel z hlediska zvýšení komfortu lisování tablet, mohou tyto látky bohužel také negativně ovlivňovat vlastnosti tablet.

Po přidání suchého pojiva k tabletovací směsi a následném mísení, dochází k jeho rozdělení na volnou frakci nebo v případě, že má sklon k deaglomeraci a následnému rozvrstvení, ke vzniku povrchové vrstvičky na nosiči. Při delším mísení dochází k přechodu většího množství mazadla z volné frakce do povrchového filmu. Pokles pevnosti tablet v souvislosti s dobou míchání tabletoviny s mazadlem je způsoben tvorbou vrstvičky mazadla, která ovlivňuje spojení částic. Pokles pevnosti je

přisuzován slabším vazbám po lisování mezi částicemi, částicemi mazadla a plniva spíše než silným vazbám mezi částicemi plniva.

Účinek mazadla, jako je například stearan hořečnatý, na pojivové vlastnosti silně závisí na úplnosti filmu mazadla při tvorbě vazeb v průběhu lisování. Úplnost závisí na možnosti a rychlosti jeho vzniku při mísení a lisování, která je ovlivněna:

- původem a vlastnostmi mazadel
- původem a vlastnostmi nosičové látky
- přítomností jiných látek
- dobou a intenzitou míchání
- typem, velikostí a obsahem mixéru

Původ a vlastnosti mazadla

Při srovnávání pevnosti tablet vyrobených ze Starch 1500 s přídavkem mazadel, kterými byly kyselina stearová, různá mýdla kovů kyseliny stearové a polytetrafluorethylen (PTFE), bylo dokázáno, že na rozdíl od stearanů a kyseliny stearové, neovlivňuje PTFE pevnost tablet, protože nemá laminární strukturu a nemůže tedy tvořit film okolo částic pomocných látek.

Kromě původu mazadla hrají důležitou roli i jeho vlastnosti. Bylo například zjištěno, že při použití malé koncentrace stearanu hořečnatého bez změny podmínek mísení, vznikal film pomaleji a tedy i pokles pevnosti byl pomalejší při dané době mísení, ve srovnání s vyšší koncentrací daného mazadla. Podobně je tomu i při zvětšování velikosti částic mazadla, při míchání dalších látek s velkými částicemi stearanu se zpomalí vznik filmu ve srovnání s použitím mazadla s malými částicemi. Při testování tří šarží stearanu hořečnatého s různým specifickým povrchem bylo zjištěno, že důležitějším faktorem je specifický povrch mazadla než jeho koncentrace, což vedlo k předpokladu, že přidání mazadla by mělo probíhat vzhledem ke specifickému povrchu tabletoviny, nikoli jejímu množství. [24]

Původ a vlastnosti nosičové látky

Nezbytnou podmínkou pro vznik filmu mazadla na nosičové látce je rozložení částic mazadla na nosičové látce. Z toho vyplývá, že velikost částic a tokové vlastnosti částic nosičové látky ovlivňují rychlost vzniku filmu. Pokud jsou tokové vlastnosti nosičové látky velmi špatné rozdělení částic mazadla je v průběhu mísení velmi pomalé

a pevnost tablet je větší než by tomu bylo u látek s lepším tokem. Kvantitativním vyjádřením citlivosti tabletované látky k přítomnosti mazadla je LSR (lubricant sensitivity ratio), kterou lze vypočítat ze vzorce:

$$LSR = \frac{C_{su} - C_{s1}}{C_{su}},$$

kde C_{su} je pevnost tablety bez mazadla a C_{s1} pevnost tablety s mazadlem. Čím více se hodnota LSR blíží k 1, tím je citlivost suchého pojiva k přidanému mazadlu vyšší a pevnost tablet je naopak nižší. [25]

S citlivostí k mazadlům souvisí rovněž sypná hustota. Nízká sypná hustota vyjadřuje špatné tokové vlastnosti, což může vést k již zmíněnému zpomalení nebo dokonce zabránění vzniku povrchového filmu mazadla při míchání. Kromě ní je citlivost k mazadlům ovlivněna i chováním ostatních látek při lisování a způsobu spojení materiálu. Zatímco pojivové vlastnosti látek jako dihydrát dihydrogenfosforečnanu vápenatého, který se při lisování drtí a dochází u něj k tvorbě nových povrchů je velmi těžko mazadlem ovlivnitelný, látky podléhající plastické deformaci jsou velmi citlivé na přítomnost mazadla. [26]

Přítomnost dalších látek v tabletovině

Na vznik filmu během mísení může mít vliv další přidaná složka. Vzájemné působení mezi stearanem hořečnatým a koloidním oxidem křemičitým ovlivňuje nejen pojivové vlastnosti pomocných látek, ale také dobu rozpadu, rychlost disoluce a vlastnosti mazadla.

Doba a intenzita míchání

Pevnost tablet klesá u některých suchých pojiv nepřímo úměrně vzrůstu rychlosti míchání, obdobně je to i s dobou míchání. [27]

Typ, velikost a obsah mixéru

Při použití průmyslových mixérů byl pozorován větší pokles pevnosti tablet než při použití laboratorních mixérů. [28]

3. Cíl

Cílem práce bylo studium pevnosti a doby rozpadu tablet z dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého v závislosti na lisovací síle, přidavku dvou typů mazadel, stearanu hořečnatého a stearylfumarátu sodného, v koncentraci 1 % a rozvolňovadla Vivasolu[®] v koncentracích 1 a 2 %. Dalším cílem bylo studium uvedených vlastností tablet u směsí Emcompressu[®] se silicifikovanou mikrokrytalickou celulosou Prosolvem[®] SMCC 90 v poměrech 1:1 a 3:1. Vlastnosti byly opět sledovány v závislosti na lisovací síle, přidavku dvou typů mazadel ve dvou koncentracích.

4. Experimentální část

4.1. Použité suroviny

Emcompress[®] (JRS PHARMA, GmbH + Co. KG, SRN), číslo šarže 7072

dihdrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

průměrná velikost částic: 180 μm

sypná hustota: 0,915 g/cm^3

setřesná hustota: 1,17 g/cm^3

obsah vlhkosti: 25,9%

Prosolv[®] SMCC 90 (JRS PHARMA, GmbH + Co. KG, SRN), číslo šarže P9S3047

silicifikovaná mikrokrytalická celulóza

průměrná velikost částic: 90 μm

sypná hustota: 0,33 g/cm^3

setřesná hustota: 0,46 g/cm^3

obsah vlhkosti: 2,1%

Vivasol[®] (JRS PHARMA, GmbH + Co. KG, SRN), číslo šarže 3201074206

sodná sůl kroskarmelosy

velikost částic: méně než 2 % obsahu jsou větší než 75 μm

méně než 10 % obsahu je větších než 45 μm

obsah vlhkosti: 5%

Stearan hořečnatý (Acros Organics, New Jersey, USA), číslo šarže A 011241701

specifický povrch: 1,6083 m^2/g

Pruv[®] (JRS PHARMA, GmbH + Co. KG, SRN), číslo šarže 31000303

stearyl fumarát sodný

specifický povrch: 1,2133 m^2/g

4.2. Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Ltd, Japonsko

Analytické váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,1 mg.

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN

Digitální váhy s váživostí do 200 g a citlivostí 0,01 g.

Mísící krychle KB 15S

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Krychle je vyrobena z nerezové oceli a umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,51 l, rychlost otáček je nastavitelná.

Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito zvláštního přípravku složeného z matrice (s dvojitým pláštěm a zajišťovacím kolíkem) a horního a dolního lisovacího trnu.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

Výrobce: K. Schleuniger and Co., Solothurn, Švýcarsko

Přístroj je poháněný motorem a využívá se k měření rozměrů tablety a síly potřebné k destrukci radiálně umístěné tablety s konstantním rychlostí zatěžování.

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu dle požadavků ČL 2005.

4.3. Postup práce

V rámci experimentální části byly nejprve připraveny tabletoviny, z nichž byly následně vylisovány tablety. K tomu byl využit materiálový testovací stroj Zwick/Roell. Po vylisování byly tablety podrobeny testování, při kterém byly změřeny rozměry, destrukční síla a doba rozpadu tablet. Hodnoty rozměrů tablet a destrukční síly byly použity k výpočtu pevnosti tablet v tahu a následně v některých případech hodnot LSR. Zjištěné hodnoty byly zapsány do tabulek a statisticky zpracovány. Pro lepší přehlednost byly sestrojeny grafy, které jsou součástí diplomové práce.

4.3.1. Příprava tabletoviny

V mísící krychli byl po dobu pěti minut mísen Emcompress[®] s Vivasolem[®]. K tabletovině se dodalo mazadlo v předepsaném množství a mísilo se dalších 5 minut.

V případě směsí s Prosolvem[®] se postupovalo obdobně, nejdříve se v mísící krychli pět minut mísil Emcompress[®] s Prosolvem[®], poté se přidalo mazadlo a tabletovina se mísila dalších 5 minut.

U směsí Emcompressu[®] s Vivasolem[®] bylo připraveno 40 g tabletoviny, zatímco u směsí s Prosolvem[®] pouze 30 g. Celkově bylo připraveno 14 tabletovin.

Tabletoviny:

Emcompress[®] (38,8 g) + 2 % Vivasolu[®] (0,8 g) + 1 % Pruvu[®] (0,4 g)

Emcompress[®] (38,8 g) + 2 % Vivasolu[®] (0,8 g) + 1 % stearanu hořečnatého (0,4 g)

Emcompress[®] (39,2 g) + 1 % Vivasolu[®] (0,4 g) + 1 % Pruvu[®] (0,4 g)

Emcompress[®] (39,2 g) + 1 % Vivasolu[®] (0,4 g) + 1 % stearanu hořečnatého (0,4 g)

Emcompress[®] (15,0 g) + Prosolv[®] (15,0 g) v poměru 1:1

Emcompress[®] (14,93 g) + Prosolv[®] (14,93 g) v poměru 1:1 + 0,5 % Pruvu[®] (0,15 g)

Emcompress[®] (14,93 g) + Prosolv[®] (14,93 g) v poměru 1:1 + 0,5 % stearanu hořečnatého (0,15 g)

Emcompress[®] (14,85 g) + Prosolv[®] (14,85 g) v poměru 1:1 + 1 % Pruvu[®] (0,15 g)

Emcompress[®] (14,85 g) + Prosolv[®] (14,85 g) v poměru 1:1 + 1 % stearanu hořečnatého (0,15 g)

Emcompress[®] (22,5 g) + Prosolv[®] (7,5 g) v poměru 3:1

Emcompress[®] (22,39 g) + Prosolv[®] (7,46 g) v poměru 3:1 + 0,5 % Pruvu[®] (0,15 g)

Emcompress[®] (22,39 g) + Prosolv[®] (7,46 g) v poměru 3:1 + 1 % stearanu hořečnatého (0,15 g)

Emcompress[®] (22,28 g) + Prosolv[®] (7,43 g) v poměru 3:1 + 1 % Pruvu[®] (0,3 g)

Emcompress[®] (22,28 g) + Prosolv[®] (7,43 g) v poměru 3:1 + 1 % stearanu hořečnatého (0,3 g)

4.3.2. Příprava tablet

Do matrice, v níž byl zasunut zajištěný spodní lisovací trn, byla přenesena tabletovina, poté byla mírně sklepána a zasunut horní lisovací trn. Pomocí počítače pak byly nastaveny parametry lisování jako je vzdálenost čelistí, rychlost zkoušky a lisovací síla. Takto připravená matrice byla umístěna mezi čelisti lisovacího zařízení. Poté byl spuštěn samotný lisovací proces, kdy se horní lisovací trn pohyboval proti spodnímu lisovacímu trnu a docházelo k vylisování tablety. Po skončení lisování se soustava vrátila do původní polohy. Matrice byla vyjmuta a po odjištění spodního lisovacího trnu bylo možné vyjmout spodní trn a tlakem na horní trn byla vysunuta hotová tableta. Před dalším lisováním bylo nutné matici vyčistit.

Rychlost lisování byla 40 mm/min. Vylisované tablety měly průměr 13,0 mm a hmotnost $0,7000 \pm 0,0010$ g u tablet Emcompressu[®] s Vivasolem[®] a $0,5000 \pm 0,0010$ g u tablet s Prosolvem[®].

Tablety obsahující Emcompress[®] a Vivasol[®] byly lisovány silami 10, 12 a 14 kN. Směsi s Emcompressu[®] s Prosolvem[®] pak při 6, 8, 10 kN. Z každé tabletoviny bylo vylisováno při daných lisovacích silách celkem 16 tablet, které byly využity ke zkouškám popsaným v kapitole 4.3.3. a 4.3.4. Tyto zkoušky byly prováděny 24 hodin po vylisování.

4.3.3. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR

Při této zkoušce bylo použito 10 tablet a testování se provádělo pomocí Schleunigerova přístroje.

Nejdříve byla u tablety změřena výška, poté se položila a byl změřen průměr tablety a následně i destrukční síla. Získané hodnoty pak byly využity k výpočtu pevnosti tablet v tahu ze vzorce (1) [29].

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad (1)$$

P.....pevnost tablet v tahu [MPa]

F.....destrukční síla [N]

d.....průměr tablety [mm]

h.....výška tablety [mm]

Průměrné hodnoty pevnosti pak byly v případě tabletovin s mazadly použity k výpočtu LSR (lubricant sensitivity ratio), která udává vyjadřuje citlivost látek k mazadlům. Vypočítá se ze vzorce (2) [25].

$$LSR = \frac{C_{su} - C_{s1}}{C_{su}} \quad (2)$$

C_{su}.....pevnost tablet bez mazadla

C_{s1}.....pevnost tablet s mazadlem

Čím více se hodnota LSR blíží k 1, tím je citlivost suchého pojiva k přidanému mazadlu vyšší a pevnost tablet je naopak nižší.[25]

4.3.4. Měření doby rozpadu

K této zkoušce byl použit přístroj Erweka ZT 301. Do každé ze šesti trubic závěsného košíčku byla vložena jedna tableta, poté byl košíček ponořen do kádinky s vodou, jejíž teplota byla předtím vytemperována na teplotu 36 ± 0,5 °C. Jakmile byl spuštěn košíček do vody, spustil se zároveň čas, který měřil dobu potřebnou k rozpadu tablet. Dle Českého lékopisu 2005 se za rozpadlé považují tablety pokud [30]:

- na síťce nezůstal žádný zbytek nebo
- zůstal měkký zbytek bez tvrdého nezvlhčeného jádra, nebo
- na síťce nebo přilepené ke spodní části disku zůstaly úlomky obalu obalovaných tablet.

Při zkoušce byla zvolena první možnost a zjištěné hodnoty byly zaznamenány do tabulek.

Ke zpracování dat byly u obou měření využity programy Microsoft Excel a QC Expert. V případě nejasnosti v rozdílech mezi hodnotami byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,95.

5. Tabulky a grafy

Vysvětlivky k tabulkám a grafům:

EMC.....	Emcompress®
STEA.....	stearan hořčnatý
P.....	pevnost tablet v tahu
d.....	průměr tablet
h.....	výška tablet
s.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
IS.....	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti
LSR.....	hodnota „lubricant sensitivity ratio“ vyjadřující citlivost pojiva na přídavek mazadla
s'.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot LSR
DR.....	doba rozpadu
s°.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot doby rozpadu
IS°.....	interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu
LS.....	lisovací síla

5.1. Pevnost tablet v tahu

Tabulka 3

EMC + 2% VIVASOLU + 1%stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,13	31	0,4850	$\bar{P} = 0,4996$ $s = 0,0150$ $IS = 0,0107$
3,10	31	0,4897	
3,09	33	0,5230	
3,10	31	0,4897	
3,08	32	0,5088	
3,10	30	0,4739	
3,07	32	0,5104	
3,07	32	0,5104	
3,08	32	0,5088	
3,06	31	0,4961	

Tabulka 4

EMC + 2% VIVASOLU + 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 12 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,01	38	0,6182	$\bar{P} = 0,6540$ $s = 0,0306$ $IS = 0,0219$
3,03	40	0,6465	
3,05	41	0,6583	
3,03	42	0,6788	
3,00	41	0,6693	
3,01	39	0,6345	
3,02	39	0,6324	
3,04	38	0,6121	
3,01	42	0,6833	
2,98	43	0,7066	

Tabulka 5

EMC + 2% VIVASOLU			
+ 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 14 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,99	49	0,8025	ØP = 0,7703 s = 0,0251 IS = 0,0182
3,00	48	0,7835	
3,00	45	0,7346	
3,01	49	0,7972	
3,02	45	0,7297	
2,98	47	0,7724	
2,98	46	0,7559	
2,98	48	0,7888	
2,95	47	0,7802	
2,97	46	0,7585	

Tabulka 6

EMC + 2% VIVASOLU			
+ 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,08	34	0,5406	ØP = 0,5257 s = 0,0147 IS = 0,0105
3,11	33	0,5196	
3,09	34	0,5388	
3,06	34	0,5441	
3,06	32	0,5121	
3,08	32	0,5088	
3,06	34	0,5441	
3,08	33	0,5247	
3,06	32	0,5121	
3,06	32	0,5121	

Tabulka 7

EMC + 2% VIVASOLU			
+ 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 12 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,00	38	0,6203	ØP = 0,6725 s = 0,0324 IS = 0,0209
3,03	43	0,6950	
3,01	42	0,6833	
3,02	41	0,6648	
3,05	39	0,6262	
3,02	43	0,6973	
3,00	44	0,7182	
3,01	40	0,6508	
3,01	43	0,6996	
3,00	41	0,6693	

Tabulka 8

EMC + 2% VIVASOLU			
+ 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 14 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,97	49	0,8079	ØP = 0,8070 s = 0,0252 IS = 0,0432
2,98	48	0,7888	
2,97	50	0,8244	
2,94	49	0,8162	
2,97	49	0,8079	
2,97	48	0,7914	
2,93	46	0,7688	
2,94	49	0,8162	
2,92	47	0,7882	
2,96	52	0,8603	

Tabulka 9

EMC + 1% VIVASOLU			
+ 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,08	24	0,4452	ØP = 0,4271 s = 0,0347 IS = 0,0248
3,08	28	0,3988	
3,07	25	0,4724	
3,11	30	0,3657	
3,08	23	0,4094	
3,23	27	0,4335	
3,05	27	0,4641	
3,06	29	0,4641	
3,05	25	0,4014	
3,06	26	0,4161	

Tabulka 10

EMC + 1% VIVASOLU			
+ 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 12 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,04	36	0,5513	ØP = 0,5500 s = 0,0296 IS = 0,0212
3,02	34	0,5224	
3,00	32	0,5351	
3,02	33	0,5532	
3,01	34	0,5876	
3,00	36	0,5857	
3,01	36	0,5675	
3,02	35	0,5675	
2,99	30	0,4913	
3,00	33	0,5387	

Tabulka 11

EMC + 1% VIVASOLU			
+ 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 14 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,95	40	0,5771	ØP = 0,6366 s = 0,0434 IS = 0,0311
2,97	35	0,6949	
2,96	42	0,6142	
2,95	37	0,6972	
2,95	42	0,6640	
2,95	40	0,6496	
2,94	39	0,6142	
2,95	37	0,6142	
2,96	40	0,6618	
2,96	35	0,5790	

Tabulka 12

EMC + 1% VIVASOLU			
+ 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,08	33	0,5247	ØP = 0,5179 s = 0,0141 IS = 0,0618
3,06	34	0,5441	
3,03	32	0,5172	
3,04	33	0,5316	
3,04	31	0,4994	
3,07	33	0,5264	
3,06	32	0,5121	
3,04	31	0,4994	
3,06	32	0,5121	
3,06	32	0,5121	

Tabulka 13

EMC + 1% VIVASOLU			
+ 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 12 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,03	39	0,6486	ØP = 0,6599 s = 0,0283 IS = 0,0202
3,02	40	0,6973	
3,02	43	0,6648	
3,02	41	0,6345	
3,01	39	0,6508	
3,01	40	0,6856	
3,00	42	0,6224	
2,99	38	0,6224	
3,00	42	0,6856	
2,99	42	0,6879	

Tabulka 14

EMC + 1% VIVASOLU			
+ 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 14 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,98	49	0,7968	$\bar{P} = 0,7966$ $s = 0,0267$ $IS = 0,0191$
2,95	48	0,7776	
2,96	47	0,7470	
2,95	45	0,7610	
2,96	46	0,8107	
2,96	49	0,8244	
2,97	50	0,8134	
2,95	49	0,8134	
2,97	50	0,8244	
2,95	48	0,7968	

Tabulka 15

EMC + PROS 1:1			
lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,07	81	1,2921	$\bar{P} = 1,2836$ $s = 0,0264$ $IS = 0,0189$
3,08	80	1,2720	
3,09	84	1,3312	
3,09	83	1,3154	
3,04	80	1,2887	
3,09	79	1,2520	
3,06	81	1,2963	
3,07	79	1,2602	
3,07	80	1,2761	
3,09	79	1,2520	

Tabulka 16

EMC + PROS 1:1			
lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,94	109	1,8156	$\bar{P} = 1,7485$ $s = 0,0429$ $IS = 0,0307$
2,94	109	1,8156	
2,95	106	1,7596	
2,96	102	1,6875	
2,95	106	1,7596	
2,87	103	1,7575	
2,93	103	1,7215	
2,90	101	1,7055	
2,89	103	1,7453	
2,88	101	1,7174	

Tabulka 17

EMC + PROS 1:1			
lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,91	140	2,3560	$\bar{P} = 2,3442$ $s = 0,0672$ $IS = 0,0481$
2,86	141	2,4143	
2,84	132	2,2761	
2,87	141	2,4059	
2,86	142	2,4314	
2,84	138	2,3796	
2,83	130	2,2495	
2,84	135	2,3278	
2,79	134	2,3520	
2,83	130	2,2495	

Tabulka 18

EMC + PROS 1:1			
+ 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,10	72	1,1374	$\bar{P} = 1,1624$ $s = 0,0388$ $IS = 0,0278$
3,05	71	1,1400	
3,06	76	1,2163	
3,06	74	1,1843	
3,02	68	1,1027	
3,07	77	1,2283	
3,04	72	1,1598	
3,03	70	1,1313	
3,06	72	1,1523	
3,01	72	1,1714	

Tabulka 19

EMC + PROS 1:1			
+ 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,91	97	1,6324	$\bar{P} = 1,6336$ $s = 0,0377$ $IS = 0,0269$
2,92	94	1,5765	
2,92	96	1,6100	
2,92	101	1,6939	
2,95	98	1,6268	
2,94	96	1,5990	
2,89	99	1,6775	
2,91	98	1,6492	
2,90	95	1,6042	
2,91	99	1,6660	

Tabulka 20

EMC + PROS 1:1			
+ 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,80	120	2,0987	ØP = 2,1405 s = 0,0766 IS = 0,0548
2,85	133	2,2853	
2,85	132	2,2681	
2,82	119	2,0665	
2,84	122	2,1037	
2,79	120	2,1063	
2,83	125	2,1630	
2,80	122	2,1337	
2,80	120	2,0987	
2,80	119	2,0813	

Tabulka 21

EMC + PROS 1:1			
+ 0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,07	71	1,1325	ØP = 1,1244 s = 0,0332 IS = 0,0238
3,05	70	1,1239	
3,08	69	1,0971	
3,04	71	1,1437	
3,03	70	1,1313	
3,03	68	1,0990	
3,04	68	1,0954	
3,00	66	1,0774	
3,05	74	1,1881	
3,01	71	1,1551	

Tabulka 22

EMC + PROS 1:1			
+ 0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,94	96	1,5990	ØP = 1,6179 s = 0,0360 IS = 0,0258
2,98	96	1,5776	
2,93	95	1,5878	
2,88	95	1,6154	
2,97	103	1,6983	
2,90	98	1,6549	
2,91	96	1,6155	
2,91	97	1,6324	
2,91	95	1,5987	
2,94	96	1,5990	

Tabulka 23

EMC + PROS 1:1			
+ 0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,84	125	2,1554	ØP = 2,1840 s = 0,0545 IS = 0,0389
2,88	128	2,1765	
2,89	124	2,1012	
2,84	130	2,2416	
2,83	122	2,1111	
2,84	128	2,2071	
2,82	125	2,1707	
2,82	131	2,2749	
2,83	126	2,1803	
2,80	127	2,2212	

Tabulka 24

EMC + PROS 1:1			
+ 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,17	63	0,9732	ØP = 1,0328 s = 0,0344 IS = 0,0246
3,15	65	1,0105	
3,12	66	1,0359	
3,17	70	1,0814	
3,10	65	1,0268	
3,10	67	1,0584	
3,09	64	1,0143	
3,13	68	1,0639	
3,08	67	1,0653	
3,09	63	0,9984	

Tabulka 25

EMC + PROS 1:1			
+ 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,99	86	1,4085	ØP = 1,4730 s = 0,0406 IS = 0,0290
2,98	90	1,4790	
2,98	90	1,4790	
2,95	91	1,5106	
2,96	86	1,4228	
2,94	88	1,4658	
2,94	90	1,4991	
2,89	90	1,5250	
2,90	89	1,5029	
2,88	84	1,4283	

Tabulka 26

EMC + PROS 1:1			
+ 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,86	109	1,8664	$\bar{P} = 1,8842$ $s = 0,0497$ $IS = 0,0343$
2,87	104	1,7745	
2,82	108	1,8755	
2,86	108	1,8492	
2,83	110	1,9035	
2,85	110	1,8901	
2,81	109	1,8996	
2,82	110	1,9102	
2,84	113	1,9485	
2,85	112	1,9245	

Tabulka 27

EMC + PROS 1:1			
+ 1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
3,13	66	1,0326	$\bar{P} = 1,0930$ $s = 0,0328$ $IS = 0,0235$
3,06	65	1,0402	
3,09	62	0,9826	
3,05	61	0,9794	
3,09	65	1,0301	
3,04	61	0,9826	
3,07	65	1,0368	
3,04	67	1,0793	
3,08	65	1,0335	
3,05	62	0,9955	

Tabulka 28

EMC + PROS 1:1			
+ 1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,95	90	1,4940	$\bar{P} = 1,4361$ $s = 0,0407$ $IS = 0,0291$
2,92	84	1,4087	
2,95	86	1,4276	
2,94	83	1,3825	
2,92	89	1,4926	
2,92	83	1,3920	
2,89	83	1,4064	
2,93	88	1,4708	
2,92	87	1,4591	
2,95	86	1,4276	

Tabulka 29

EMC + PROS 1:1			
+ 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,89	113	1,9148	$\bar{P} = 1,8647$ $s = 0,0472$ $IS = 0,0338$
2,89	109	1,8470	
2,86	110	1,8835	
2,89	106	1,7962	
2,80	112	1,9588	
2,86	107	1,8321	
2,84	108	1,8623	
2,84	109	1,8795	
2,85	106	1,8214	
2,83	107	1,8515	

Tabulka 30

EMC + PROS 3:1			
lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,74	38	0,6792	$\bar{P} = 0,6860$ $s = 0,0111$ $IS = 0,0078$
2,73	39	0,6996	
2,76	39	0,6920	
2,71	37	0,6686	
2,73	38	0,6816	
2,72	38	0,6842	
2,70	38	0,6892	
2,68	38	0,6944	
2,70	37	0,6711	
2,73	39	0,6996	

Tabulka 31

EMC + PROS 3:1			
lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,64	55	1,0202	$\bar{P} = 0,9588$ $s = 0,0380$ $IS = 0,0272$
2,62	54	1,0093	
2,60	53	0,9982	
2,59	50	0,9454	
2,56	48	0,9182	
2,61	49	0,9194	
2,53	50	0,9678	
2,59	49	0,9265	
2,59	50	0,9454	
2,56	49	0,9373	

Tabulka 32

EMC + PROS 3:1			
lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,57	71	1,3529	$\bar{P} = 1,2589$ $s = 0,0737$ $IS = 0,0528$
2,54	67	1,2917	
2,54	72	1,3881	
2,54	61	1,1761	
2,51	62	1,2096	
2,52	63	1,2243	
2,50	61	1,1949	
2,51	64	1,2487	
2,51	61	1,1901	
2,50	67	1,3124	

Tabulka 33

EMC + PROS 3:1			
+ 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,76	32	0,5678	$\bar{P} = 0,6026$ $s = 0,0195$ $IS = 0,0139$
2,78	34	0,5989	
2,79	35	0,6143	
2,75	33	0,5876	
2,75	33	0,5876	
2,76	34	0,6033	
2,73	33	0,5920	
2,75	35	0,6233	
2,73	35	0,6278	
2,75	35	0,6233	

Tabulka 34

EMC + PROS 3:1			
+ 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,64	47	0,8718	$\bar{P} = 0,8471$ $s = 0,0248$ $IS = 0,0177$
2,64	46	0,8533	
2,60	44	0,8287	
2,62	45	0,8411	
2,57	44	0,8384	
2,60	44	0,8287	
2,62	47	0,8785	
2,62	44	0,8224	
2,63	44	0,8193	
2,59	47	0,8887	

Tabulka 35

EMC + PROS 3:1			
+ 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,58	55	1,0440	ØP = 1,1020 s = 0,0310 IS = 0,0222
2,59	61	1,1534	
2,61	59	1,1070	
2,55	58	1,1138	
2,53	57	1,1033	
2,55	56	1,0754	
2,57	59	1,1242	
2,57	57	1,0861	
2,53	56	1,0839	
2,56	59	1,1286	

Tabulka 36

EMC + PROS 3:1			
+ 0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,78	33	0,5813	ØP = 0,5804 s = 0,0331 IS = 0,0237
2,72	31	0,5581	
2,74	33	0,5898	
2,75	34	0,6055	
2,77	31	0,5480	
2,77	34	0,6011	
2,75	31	0,5520	
2,75	32	0,5698	
2,78	37	0,6518	
2,69	30	0,5461	

Tabulka 37

EMC + PROS 3:1			
+ 0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,63	43	0,8007	ØP = 0,8458 s = 0,0414 IS = 0,0296
2,64	46	0,8533	
2,63	42	0,7820	
2,61	44	0,8256	
2,64	45	0,8347	
2,61	46	0,8631	
2,63	46	0,8565	
2,62	49	0,9159	
2,61	44	0,8256	
2,61	48	0,9006	

Tabulka 38

EMC + PROS 3:1			
+ 0,5% stearanu hořečnatého, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,53	60	1,1614	$\bar{P} = 1,1251$ $s = 0,0498$ $IS = 0,0357$
2,56	57	1,0904	
2,56	59	1,1286	
2,57	59	1,1214	
2,51	54	1,0536	
2,51	55	1,0731	
2,55	60	1,1523	
2,53	61	1,1807	
2,58	57	1,0819	
2,48	61	1,2045	

Tabulka 39

EMC + PROS 3:1			
+ 1% stearyl fumarátu sodného, lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,74	33	0,5898	$\bar{P} = 0,5718$ $s = 0,0131$ $IS = 0,0094$
2,71	31	0,5602	
2,72	31	0,5581	
2,66	31	0,5707	
2,72	32	0,5761	
2,74	32	0,5719	
2,73	33	0,5920	
2,66	30	0,5523	
2,68	31	0,5665	
2,70	32	0,5804	

Tabulka 40

EMC + PROS 3:1			
+ 1% stearyl fumarátu sodného, lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,65	44	0,8131	$\bar{P} = 0,7944$ $s = 0,0292$ $IS = 0,0209$
2,61	42	0,7880	
2,61	45	0,8443	
2,54	40	0,7712	
2,59	40	0,7563	
2,58	44	0,8352	
2,60	41	0,7722	
2,61	42	0,7880	
2,60	41	0,7722	
2,62	43	0,8037	

Tabulka 41

EMC + PROS 3:1			
+ 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,57	53	1,0990	$\bar{P} = 1,0117$ $s = 0,0282$ $IS = 0,0201$
2,56	51	0,9756	
2,57	55	1,0480	
2,53	54	1,0452	
2,56	53	1,0138	
2,55	52	0,9986	
2,57	51	0,9718	
2,55	52	0,9986	
2,53	52	1,0065	
2,52	54	1,0494	

Tabulka 42

EMC + PROS 3:1			
+ 1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 6 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,74	30	0,5362	$\bar{P} = 0,5998$ $s = 0,0307$ $IS = 0,0220$
2,76	34	0,6033	
2,74	35	0,6255	
2,73	32	0,5740	
2,70	33	0,5985	
2,73	33	0,5920	
2,72	33	0,5941	
2,72	36	0,6481	
2,74	35	0,6255	
2,69	33	0,6008	

Tabulka 43

EMC + PROS 3:1			
+ 1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 8 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,63	42	0,7820	$\bar{P} = 0,8063$ $s = 0,0398$ $IS = 0,0285$
2,61	45	0,8443	
2,57	41	0,7812	
2,58	40	0,7592	
2,62	43	0,8037	
2,62	48	0,8972	
2,58	43	0,8162	
2,60	42	0,7911	
2,58	41	0,7782	
2,60	43	0,8099	

Tabulka 44

EMC + PROS 3:1			
+ 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 10 kN			
h [mm]	F [N]	P [MPa]	
2,58	55	1,0440	$\bar{P} = 1,0554$ $s = 0,0316$ $IS = 0,0266$
2,56	55	1,0521	
2,55	56	1,0754	
2,53	51	0,9872	
2,51	57	1,1121	
2,50	54	1,0578	
2,51	55	1,0731	
2,53	54	1,0452	
2,49	54	1,0620	
2,53	54	1,0452	

5.2. Statistické údaje pro pevnost tablet v tahu a hodnoty LSR

Tabulka 45

EMC + 2% VIVASOLU				
mazadlo	lisovací síla [kN]	ØP [MPa]	s	IS
1% STEA	10	0,5257	0,0147	0,0105
	12	0,6725	0,0324	0,0209
	14	0,8070	0,0252	0,0432
1% PRUV	10	0,4996	0,0150	0,0107
	12	0,6540	0,0306	0,0219
	14	0,7703	0,0251	0,0182

Tabulka 46

EMC + 1% VIVASOLU				
mazadlo	lisovací síla [kN]	ØP [MPa]	s	IS
1% STEA	10	0,5179	0,0141	0,0618
	12	0,6599	0,0283	0,0202
	14	0,7966	0,0267	0,0191
1% PRUV	10	0,4271	0,0347	0,0248
	12	0,5500	0,0296	0,0212
	14	0,6366	0,0434	0,0311

Tabulka 47

EMC + PROS 1:1						
mazadlo	lisovací síla [kN]	ØP [MPa]	s	IS	LSR	s´
0%	6	1,2836	0,0264	0,0189		
	8	1,7485	0,0429	0,0307		
	10	2,3442	0,0672	0,0481		
0,5% STEA	6	1,1244	0,0332	0,0238	0,1250	0,0130
	8	1,6179	0,0360	0,0258	0,0743	0,0113
	10	2,1840	0,0545	0,0389	0,0684	0,0129
0,5% PRUV	6	1,1624	0,0388	0,0278	0,0938	0,0137
	8	1,6336	0,0377	0,0269	0,0686	0,0114
	10	2,1405	0,0766	0,0548	0,0855	0,0159
1% STEA	6	1,0193	0,0328	0,0235	0,2031	0,0152
	8	1,4361	0,0407	0,0291	0,1771	0,0144
	10	1,8647	0,0472	0,0338	0,2051	0,0152
1% PRUV	6	1,0328	0,0344	0,0246	0,1953	0,0154
	8	1,4730	0,0406	0,0290	0,1600	0,0139
	10	1,8842	0,0479	0,0343	0,1966	0,0151

Tabulka 48

EMC + PROS 3:1						
mazadlo	lisovací síla [kN]	ØP [MPa]	s	IS	LSR	s´
0%	6	0,6860	0,0111	0,0078		
	8	0,9588	0,0380	0,0272		
	10	1,2589	0,0737	0,0528		
0,5% STEA	6	0,5804	0,0331	0,0237	0,1594	0,0222
	8	0,8458	0,0414	0,0296	0,1146	0,0226
	10	1,1251	0,0498	0,0357	0,1032	0,0260
0,5% PRUV	6	0,6026	0,0195	0,0139	0,1304	0,0130
	8	0,8471	0,0248	0,0177	0,1146	0,0176
	10	1,1020	0,0310	0,0222	0,1270	0,0235
1% STEA	6	0,5998	0,0307	0,0220	0,1304	0,0194
	8	0,8063	0,0398	0,0285	0,1563	0,0238
	10	1,0554	0,0316	0,0226	0,1587	0,0248
1% PRUV	6	0,5718	0,0131	0,0094	0,1740	0,0106
	8	0,7944	0,0292	0,0209	0,1771	0,0206
	10	1,0117	0,0282	0,0201	0,1984	0,0255

5.3. Doba rozpadu tablet

Tabulka 49

EMC + 2% VIVASOLU + 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 0,13 s° = 0,02 IS° = 0,02
1	0,12	
2	0,13	
3	0,15	
4	0,10	
5	0,13	
6	0,15	

Tabulka 50

EMC + 2% VIVASOLU + 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 12 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 0,14 s° = 0,02 IS° = 0,02
1	0,12	
2	0,15	
3	0,17	
4	0,12	
5	0,15	
6	0,17	

Tabulka 51

EMC + 2% VIVASOLU + 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 14 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 0,13 s° = 0,02 IS° = 0,02
1	0,12	
2	0,13	
3	0,15	
4	0,10	
5	0,12	
6	0,13	

Tabulka 52

EMC + 2% VIVASOLU + 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 0,27 s° = 0,03 IS° = 0,03
1	0,23	
2	0,27	
3	0,30	
4	0,30	
5	0,23	
6	0,27	

Tabulka 53

EMC + 2% VIVASOLU + 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 12 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 0,18 s° = 0,02 IS° = 0,02
1	0,17	
2	0,18	
3	0,20	
4	0,15	
5	0,17	
6	0,20	

Tabulka 54

EMC + 2% VIVASOLU + 1% stearanu hořčnatého, lisovací síla 14 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 0,23 s° = 0,02 IS° = 0,02
1	0,22	
2	0,23	
3	0,25	
4	0,20	
5	0,22	
6	0,23	

Tabulka 55

EMC + 1% VIVASOLU + 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 0,33 s° = 0,02 IS° = 0,02
1	0,30	
2	0,32	
3	0,35	
4	0,33	
5	0,35	
6	0,35	

Tabulka 56

EMC + 1% VIVASOLU + 1% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 12 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 0,19 s° = 0,01 IS° = 0,01
1	0,18	
2	0,20	
3	0,20	
4	0,17	
5	0,18	
6	0,20	

Tabulka 57

EMC + 1% VIVASOLU + 1% stearylfumarátu lisovací síla 14 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 0,15 s° = 0,01 IS° = 0,01
1	0,13	
2	0,15	
3	0,17	
4	0,13	
5	0,15	
6	0,15	

Tabulka 58

EMC + 1% VIVASOLU + 1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 1,33 s° = 0,22 IS° = 0,23
1	1,03	
2	1,13	
3	1,23	
4	1,50	
5	1,53	
6	1,53	

Tabulka 59

EMC + 1% VIVASOLU + 1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 12 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 1,83 s° = 0,30 IS° = 0,31
1	1,38	
2	1,71	
3	1,68	
4	1,93	
5	2,11	
6	2,16	

Tabulka 60

EMC + 1% VIVASOLU + 1% stearanu hořečnatého, lisovací síla 14 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 1,39 $s^\circ = 0,36$ $IS^\circ = 0,37$
1	1,20	
2	1,46	
3	1,48	
4	1,68	
5	1,76	
6	0,80	

Tabulka 61

EMC + PROS 1:1 lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 0,73 $s^\circ = 0,03$ $IS^\circ = 0,03$
1	0,70	
2	0,73	
3	0,77	
4	0,70	
5	0,73	
6	0,75	

Tabulka 62

EMC + PROS 1:1 lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 1,60 $s^\circ = 0,16$ $IS^\circ = 0,17$
1	1,50	
2	1,75	
3	1,83	
4	1,42	
5	1,50	
6	1,58	

Tabulka 63

EMC + PROS 1:1 lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 3,42 $s^\circ = 0,22$ $IS^\circ = 0,23$
1	3,16	
2	3,38	
3	3,80	
4	3,25	
5	3,42	
6	3,50	

Tabulka 64

EMC + PROS 1:1 + 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 3,01 s° = 0,33 IS° = 0,35
1	2,46	
2	2,85	
3	2,95	
4	3,18	
5	3,25	
6	3,36	

Tabulka 65

EMC + PROS 1:1 + 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 8,77 s° = 0,39 IS° = 0,41
1	8,33	
2	8,33	
3	8,78	
4	8,88	
5	8,95	
6	9,33	

Tabulka 66

EMC + PROS 1:1 + 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 11,55 s° = 2,01 IS° = 2,11
1	8,72	
2	9,22	
3	13,00	
4	12,47	
5	12,88	
6	13,00	

Tabulka 67

EMC + PROS 1:1 + 0,5% stearanu hořčnatého, lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 2,75 s° = 0,35 IS° = 0,37
1	2,16	
2	2,55	
3	2,80	
4	2,83	
5	3,00	
6	3,16	

Tabulka 68

EMC + PROS 1:1 + 0,5% stearanu hořčnatého, lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 3,71 s° = 0,28 IS° = 0,30
1	3,33	
2	3,38	
3	3,78	
4	3,83	
5	3,88	
6	4,03	

Tabulka 69

EMC + PROS 1:1 + 0,5% stearanu hořčnatého, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 7,41 s° = 0,38 IS° = 0,40
1	6,80	
2	7,16	
3	7,38	
4	7,60	
5	7,66	
6	7,85	

Tabulka 70

EMC + PROS 1:1 + 1%stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 2,92 s° = 0,54 IS° = 0,56
1	2,33	
2	2,45	
3	2,66	
4	3,10	
5	3,25	
6	3,73	

Tabulka 71

EMC + PROS 1:1 + 1%stearylfumarátu sodného, lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 5,14 s° = 0,43 IS° = 0,45
1	4,73	
2	4,83	
3	4,86	
4	5,28	
5	5,28	
6	5,88	

Tabulka 72

EMC + PROS 1:1 + 1%stearyl fumarátu sodného, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 10,28 $s^\circ = 0,62$ $IS^\circ = 0,65$
1	9,83	
2	10,25	
3	11,00	
4	9,67	
5	9,83	
6	11,08	

Tabulka 73

EMC + PROS 1:1 + 1%stearanu hořčnatého, lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 1,51 $s^\circ = 0,12$ $IS^\circ = 0,13$
1	1,43	
2	1,50	
3	1,58	
4	1,33	
5	1,55	
6	1,68	

Tabulka 74

EMC + PROS 1:1 + 1%stearanu hořčnatého, lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 5,07 $s^\circ = 0,28$ $IS^\circ = 0,29$
1	4,70	
2	4,80	
3	5,08	
4	5,15	
5	5,25	
6	5,43	

Tabulka 75

EMC + PROS 1:1 + 1%stearanu hořčnatého, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 7,96 $s^\circ = 1,47$ $IS^\circ = 1,54$
1	6,00	
2	7,00	
3	9,5	
4	7,03	
5	9,00	
6	9,25	

Tabulka 76

EMC + PROS 3:1 lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 0,16 $s^\circ = 0,02$ $IS^\circ = 0,02$
1	0,13	
2	0,15	
3	0,17	
4	0,15	
5	0,17	
6	0,18	

Tabulka 77

EMC + PROS 3:1 lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 0,37 $s^\circ = 0,02$ $IS^\circ = 0,03$
1	0,33	
2	0,35	
3	0,38	
4	0,37	
5	0,38	
6	0,40	

Tabulka 78

EMC + PROS 3:1 lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 0,45 $s^\circ = 0,03$ $IS^\circ = 0,04$
1	0,42	
2	0,45	
3	0,48	
4	0,40	
5	0,43	
6	0,48	

Tabulka 79

EMC + PROS 3:1 + 0,5% stearyl fumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 3,63 $s^\circ = 0,59$ $IS^\circ = 0,62$
1	2,61	
2	3,40	
3	3,66	
4	3,75	
5	4,16	
6	4,21	

Tabulka 80

EMC + PROS 3:1 + 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 6,43 $s^\circ = 1,01$ $IS^\circ = 1,06$
1	5,46	
2	5,50	
3	6,05	
4	6,61	
5	6,75	
6	8,18	

Tabulka 81

EMC + PROS 3:1 + 0,5% stearylfumarátu sodného, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 10,09 $s^\circ = 1,35$ $IS^\circ = 1,42$
1	8,61	
2	8,93	
3	9,08	
4	11,03	
5	11,41	
6	11,50	

Tabulka 82

EMC + PROS 3:1 + 0,5% stearanu hořčnatého, lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 1,34 $s^\circ = 0,23$ $IS^\circ = 0,24$
1	1,03	
2	1,15	
3	1,26	
4	1,41	
5	1,56	
6	1,60	

Tabulka 83

EMC + PROS 3:1 + 0,5% stearanu hořčnatého, lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 3,30 $s^\circ = 0,45$ $IS^\circ = 0,74$
1	2,73	
2	3,00	
3	3,01	
4	3,56	
5	3,66	
6	3,86	

Tabulka 84

EMC + PROS 3:1 + 0,5% stearanu hořčnatého, lisovací síla 10 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 5,94 s = 0,49 IS° = 0,51
1	5,36	
2	5,58	
3	5,66	
4	6,13	
5	6,25	
6	6,65	

Tabulka 85

EMC + PROS 3:1 + 1%stearylfumarátu sodného, lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 31,68 s° = 2,63 IS° = 2,76
1	29,23	
2	29,33	
3	29,73	
4	32,98	
5	33,23	
6	35,56	

Tabulka 86

EMC + PROS 3:1 + 1%stearylfumarátu sodného, lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 37,67 s° = 3,22 IS° = 3,38
1	32,25	
2	36,06	
3	37,43	
4	39,10	
5	39,98	
6	41,18	

Tabulka 87

EMC + PROS 3:1 + 1%stearanu hořčnatého, lisovací síla 6 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	\emptyset DR = 26,13 s° = 2,12 IS° = 2,23
1	23,40	
2	24,73	
3	25,33	
4	26,05	
5	28,53	
6	28,71	

Tabulka 88

EMC + PROS 3:1 + 1%stearanu hořčnatého, lisovací síla 8 kN		
Tableta č.	Doba rozpadu [min]	Ø DR = 36,33 s°= 3,18 IS°=3,34
1	31,86	
2	34,43	
3	34,88	
4	37,38	
5	39,08	
6	40,36	

5.4. Statistické údaje pro dobu rozpadu tablet

Tabulka 89

EMC + 2% VIVASOLU				
mazadlo	lisovací síla [kN]	ØDR [min]	s°	IS°
1% STEA	10	0,27	0,03	0,03
	12	0,18	0,02	0,02
	14	0,23	0,02	0,02
1% PRUV	10	0,13	0,02	0,02
	12	0,14	0,02	0,02
	14	0,13	0,02	0,02

Tabulka 90

EMC + 1% VIVASOLU				
mazadlo	lisovací síla [kN]	ØDR [min]	s°	IS°
1% STEA	10	1,33	0,22	0,23
	12	1,83	0,30	0,31
	14	1,39	0,36	0,37
1% PRUV	10	0,33	0,02	0,02
	12	0,19	0,01	0,01
	14	0,15	0,01	0,01

Tabulka 91

EMC + PROS 1:1				
mazadlo	lisovací síla [kN]	ØDR [min]	s°	IS°
0%	6	0,73	0,03	0,03
	8	1,60	0,16	0,17
	10	3,42	0,22	0,23
0,5% STEA	6	2,75	0,35	0,37
	8	3,71	0,28	0,30
	10	7,41	0,38	0,40
0,5% PRUV	6	3,01	0,33	0,35
	8	8,77	0,39	0,41
	10	11,55	2,01	2,11
1% STEA	6	1,51	0,12	0,13
	8	5,07	0,28	0,29
	10	7,96	1,47	1,54
1% PRUV	6	2,92	0,54	0,56
	8	5,14	0,43	0,45
	10	10,28	0,62	0,65

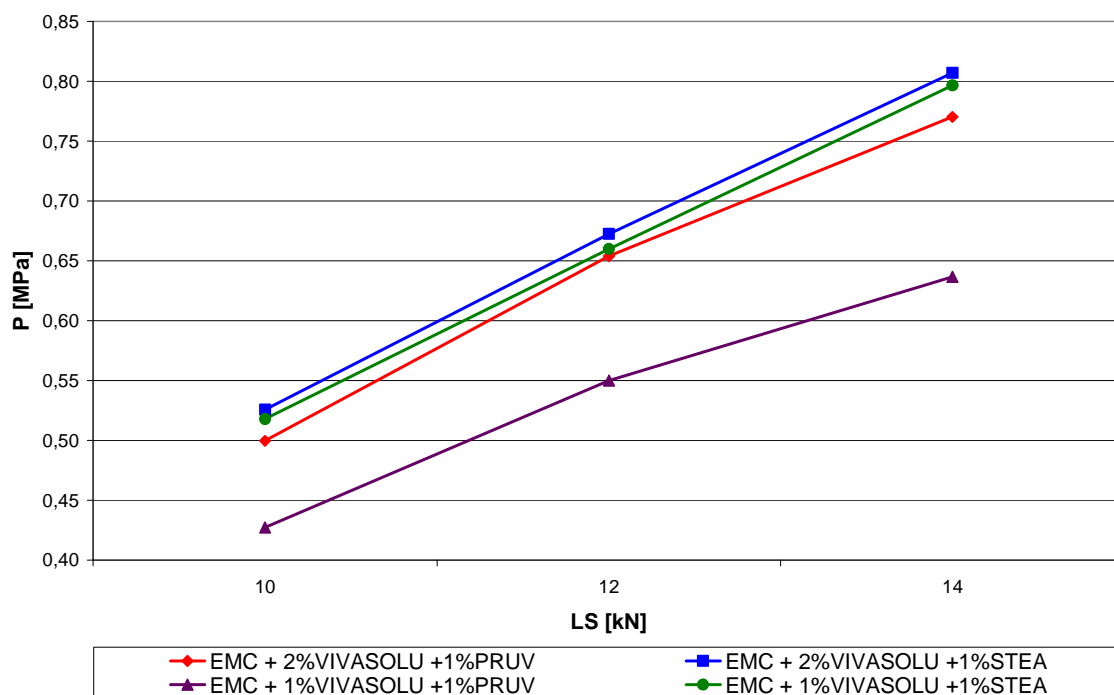
Tabulka 92

EMC + PROS 3:1				
mazadlo	lisovací síla [kN]	ØDR [min]	s°	IS°
0%	6	0,16	0,02	0,02
	8	0,37	0,02	0,03
	10	0,45	0,03	0,04
0,5% STEA	6	1,34	0,23	0,24
	8	3,30	0,45	0,74
	10	5,94	0,49	0,51
0,5% PRUV	6	3,63	0,59	0,62
	8	6,43	1,01	1,06
	10	10,09	1,35	1,42
1% STEA	6	26,13	2,12	2,23
	8	36,33	3,18	3,34
	10	> 60		
1% PRUV	6	31,68	2,63	2,76
	8	37,67	3,22	3,38
	10	> 60		

5.5. Grafy

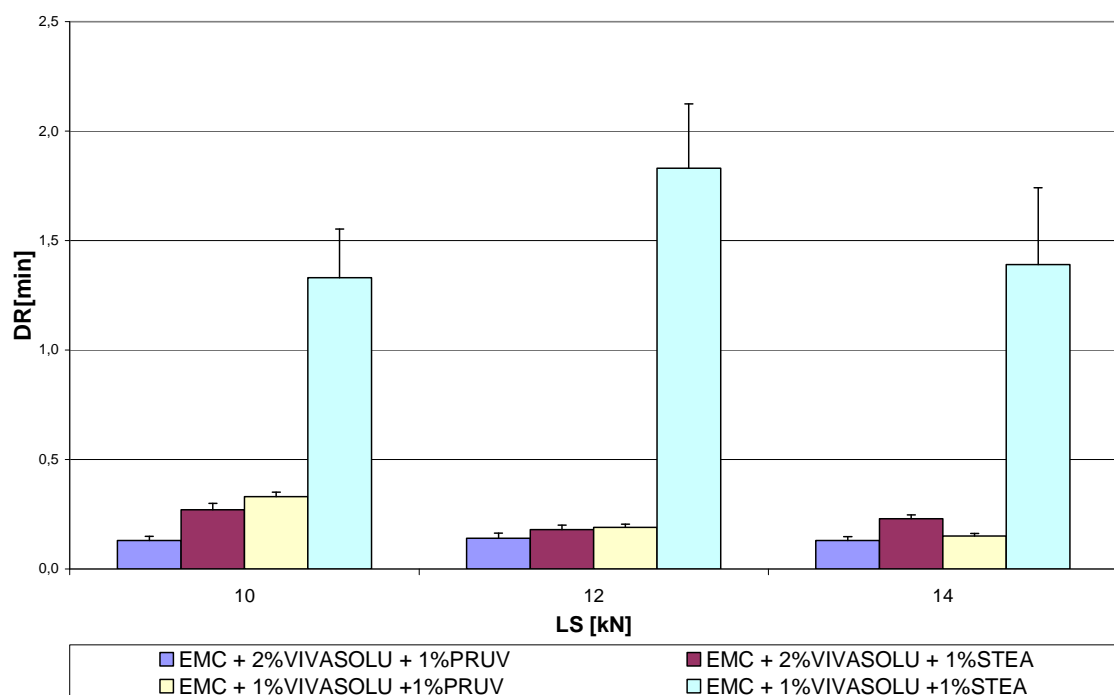
Graf 1: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle:

EMC + VIVASOL s mazadly

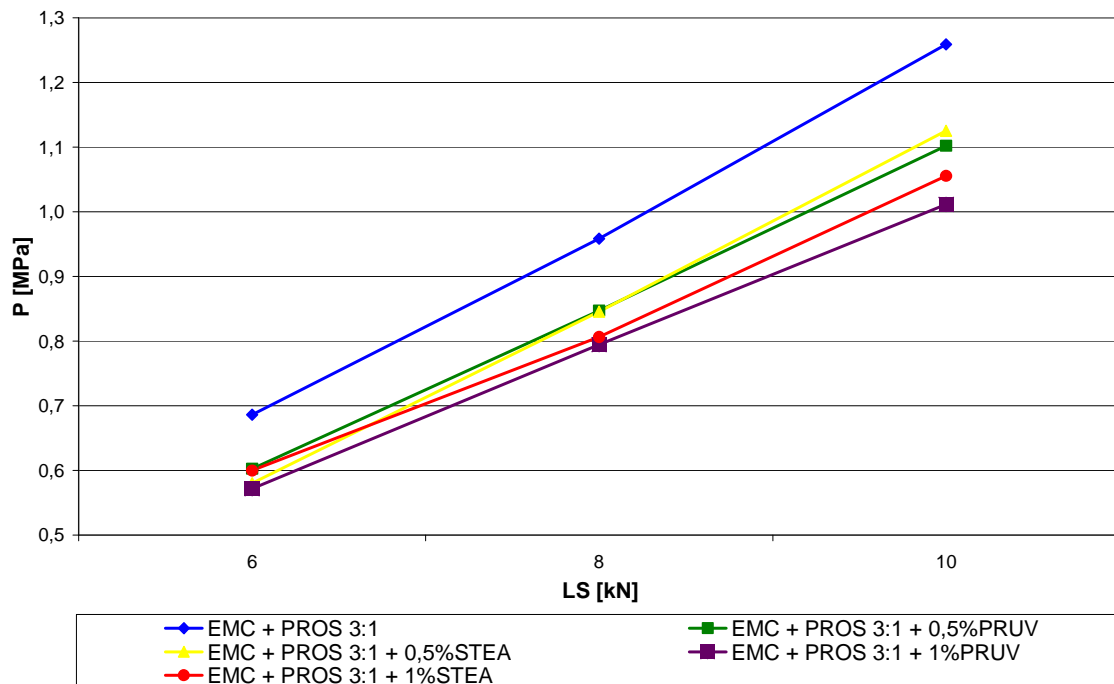


Graf 2: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle:

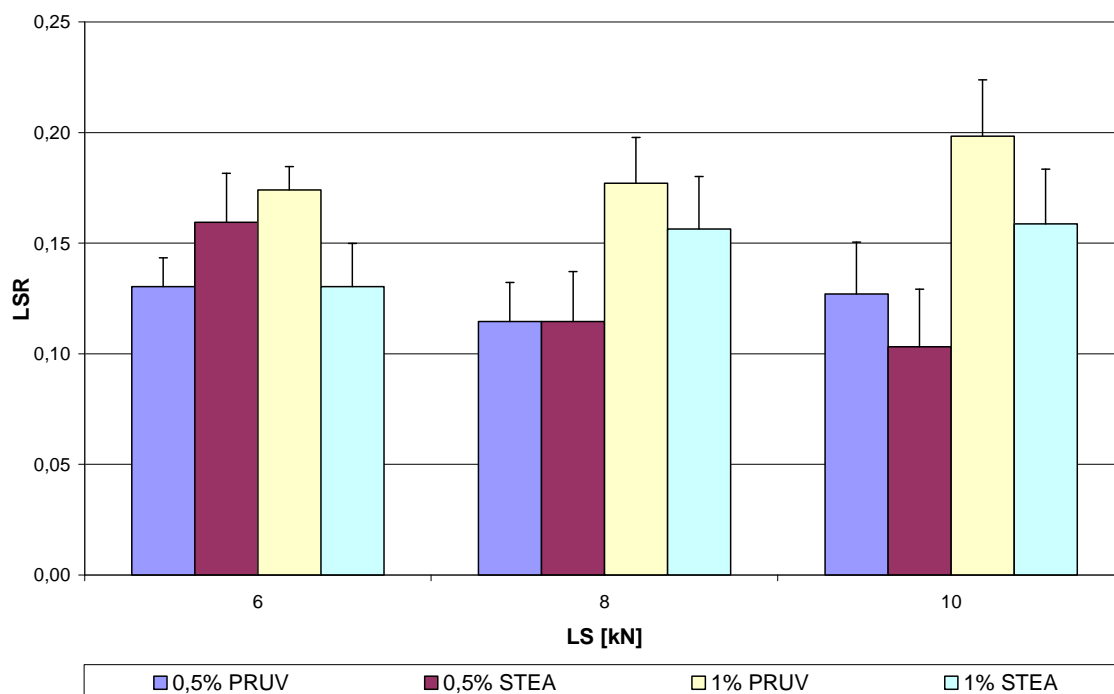
EMC + VIVASOL s mazadly



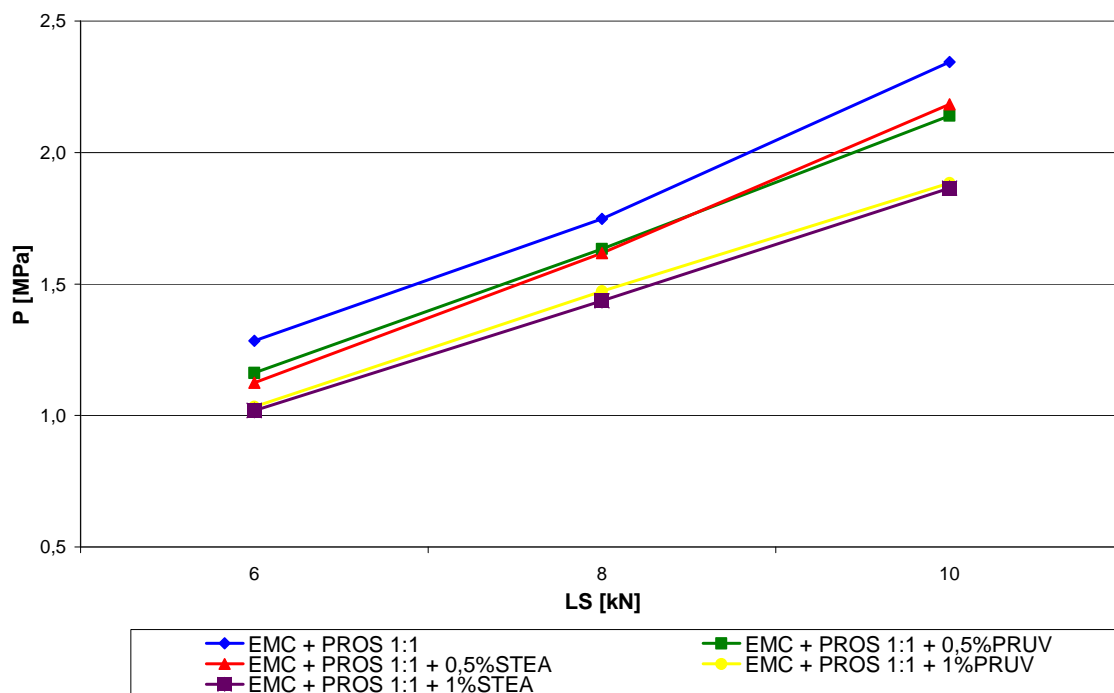
**Graf 3: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle:
EMC + PROS 3:1 bez a s mazadly**



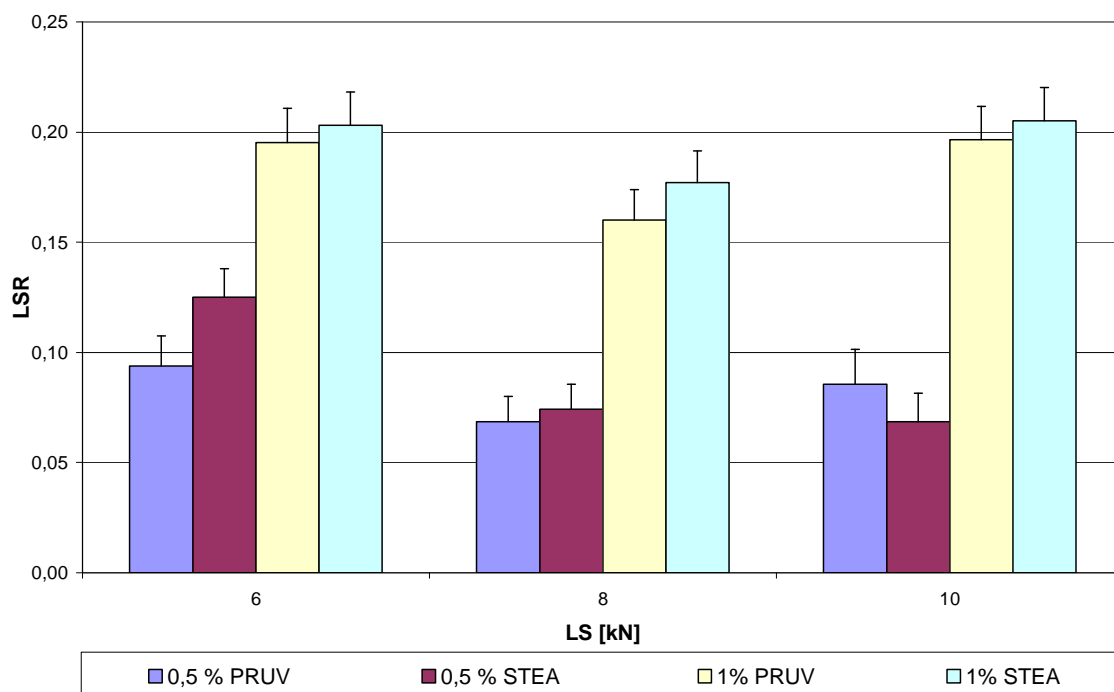
**Graf 4: Hodnoty LSR:
EMC + PROS 3:1**



**Graf 5: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle:
EMC + PROS 1:1 bez a s mazadly**

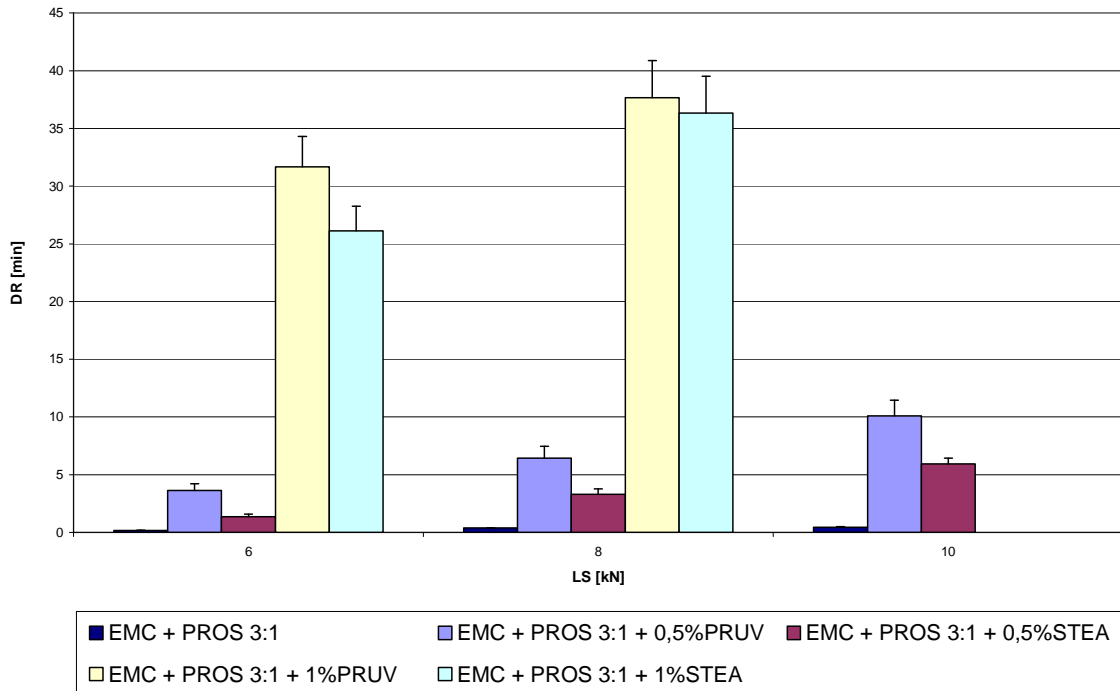


**Graf 6: Hodnoty LSR:
EMC + PROS 1:1**



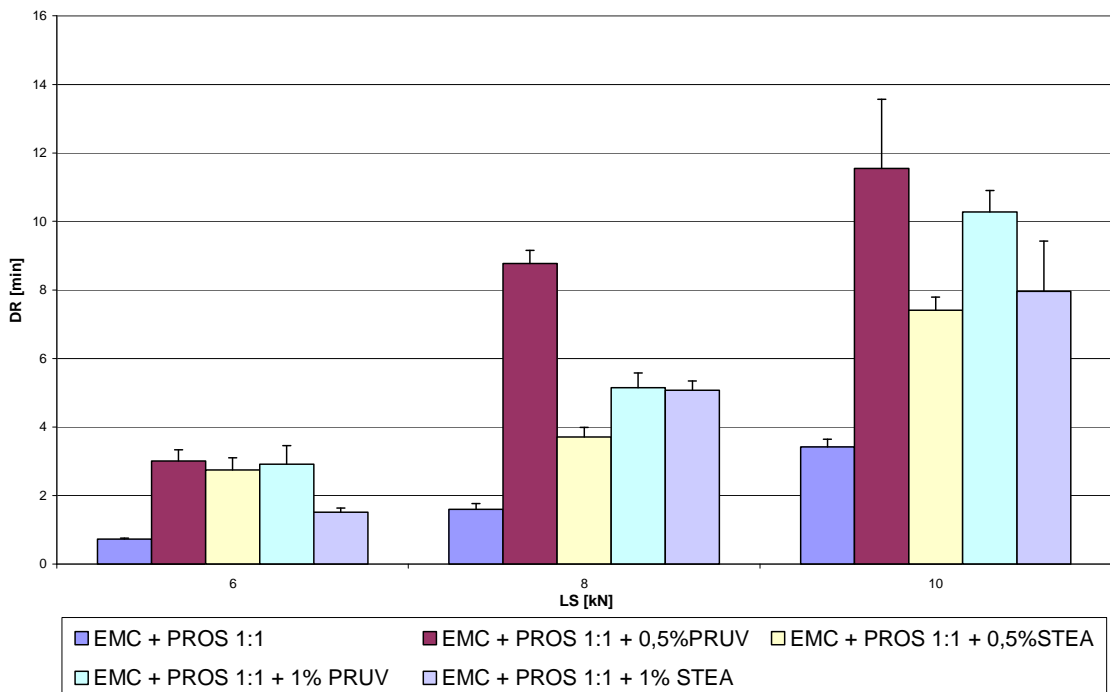
Graf 7: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle:

EMC + PROS 3:1 bez a s mazadly

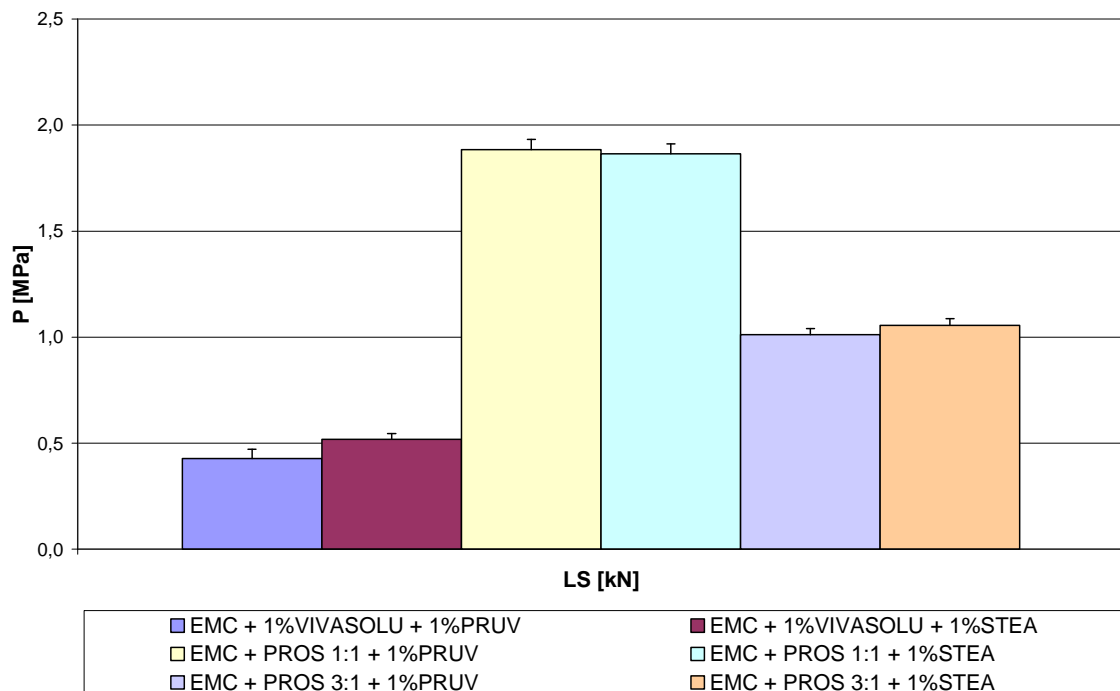


Graf 8: Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle:

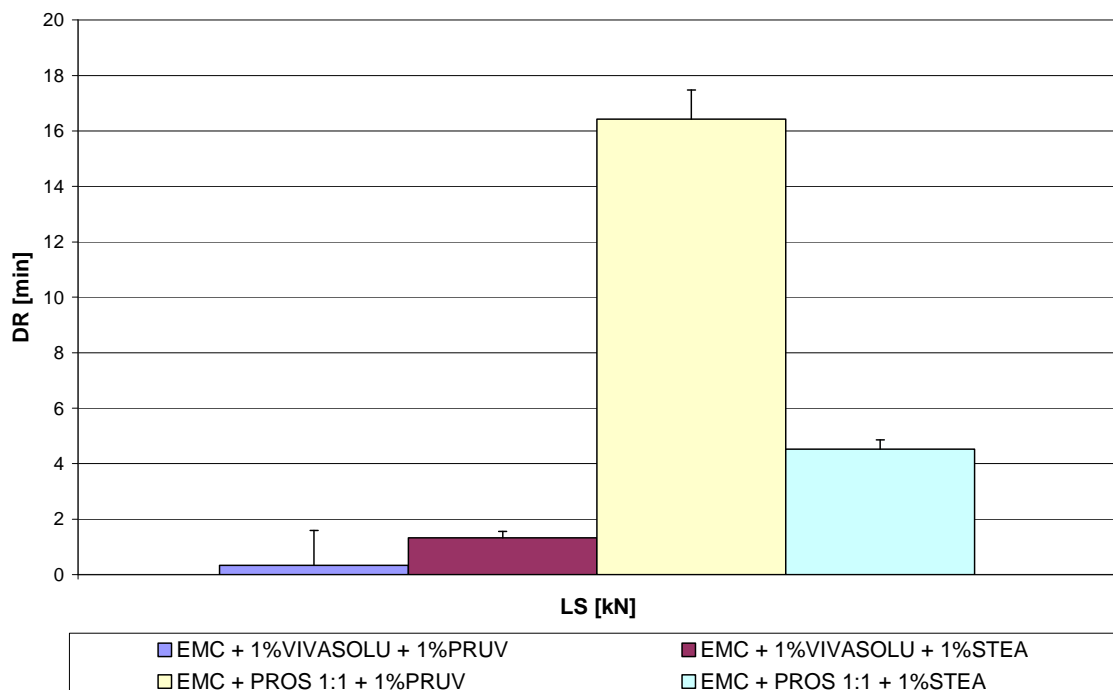
EMC + PROS 1:1 bez a s mazadly



**Graf 9: Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 10 kN:
EMC + VIVASOL s mazadly, EMC + PROS 1:1, 3:1 s mazadly**



**Graf 10: Doby rozpadu tablet při lisovací síle 10 kN:
EMC + VIVASOL s mazadly, EMC + PROS 1:1 s mazadly**



6. Diskuse

V práci se studovala pevnost a doba rozpadu výlisků z dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého v podobě látky Emcompress[®]. Dále se tyto vlastnosti studovaly také u směsí Emcompressu se silicifikovanou mikrokrystalickou celulosou Prosolv SMCC[®] 90 v poměrech 1:1 a 3:1. V případě čistého Emcompressu bylo nutné přidat do tabletoviny mazadlo v důsledku vysokého tření samotné látky. Mazadlo bylo přidáno v koncentraci 1 % a jednalo se o stearan hořčnatý nebo stearylfumarát sodný. Dále bylo nutné přidat rozvolňovadlo, aby bylo možné hodnotit dobu rozpadu, neboť Emcompress je nerozpustný ve vodě a tablety by se nerozpadly. Jako rozvolňovadlo byla přidána sodná sůl kroskarmelosy (Vivasol[®]) v koncentraci 1 a 2 %. Tabletoviny s Proslovem obsahovaly 0, 0,5 a 1 % mazadel. Prosolv měl zlepšit lisovatelnost a dále umožnit rozpad tablet bez přídavku rozvolňovadla, neboť sám má rozvolňovací účinky. Navíc má i mazací účinky, takže bylo možné lisovat směsi i bez mazadel a následně hodnotit vliv mazadel na pevnost tablet, která by se měla vlivem přítomnosti plasticky neformovatelného Proslovu snížit. Emcompress by neměl být jako fragmentující materiál při lisování citlivý na přídavek mazadel [26]. Jeho kombinace s mikrokrystalickou celulosou se z uvedených důvodů doporučuje.[3] Prosolv obsahuje kromě mikrokrystalické celulosy 2 % koloidního oxidu křemičitého, který zodpovídá za nižší pokles pevnosti vlivem mazadel než v případě čisté mikrokrystalické celulosy v důsledku kompetitivní inhibice vazebných míst pro mazadlo [31], proto byla tato látka zvolena místo čisté mikrokrystalické celulosy. Lisovací síly byly voleny tak, aby se pevnosti tablet pohybovaly cca v rozmezí hodnot optimální pevnosti (0,56 – 1,11 MPa) [32]. Emcompress bez Proslovu se lisoval lisovacími silami 10, 12 a 14 kN. Po přidání Proslovu, který lisovatelnost zvyšuje a tablety by měly extrémní pevnost, byly lisovací síly sníženy na hodnoty 6, 8 a 10 kN. Při jedné lisovací síle bylo tedy možné vlastnosti tablet porovnat (10 kN).

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č.3 – 92 a 10 grafech.

Na grafu č. 1 je uvedena závislost pevnosti tablet z Emcompressu s mazadly a Vivasolem na lisovací síle. Nejpevnější výlisky poskytuje směs Emcompressu s 2 % Vivasolem a 1 % stearanu hořčnatého, nejméně pevné jsou tablety z Emcompressu s 1 % Vivasolem a 1 % Pruvu. Rozdíly v hodnotách však nejsou velmi výrazné, neboť

u lisovacích sil 10 a 12 kN je tento rozdíl cca 0,1 MPa. Výsledek poukazuje také na to, že přídavek rozvolňovadla neovlivňuje negativně pevnost tablet. Ovlivnění pevnosti tablet rozvolňovadly jsou různé a specifické pro jednotlivé kombinace suchých pojiv a rozvolňovadel [33]. V rámci typu mazadla nebyl také zaznamenán významnější rozdíl v hodnotách pevnosti tablet.

Graf č. 2 znázorňuje závislost doby rozpadu tablet z Emcompressu s mazadly a Vivasolem na lisovací síle. Zde se již projevila vyšší koncentrace Vivasolu, výlisky se rozpadaly rychleji s výjimkou lisovací síly 14 kN, kde se rychleji rozpadaly výlisky s 1 % Vivasolu a s 1 % Pruvu než s 2 % Vivasolu a 1 % steraranu hořečnatého. Také se zde projevila hydrofobita stearanu hořečnatého, výlisky se rozpadaly pomaleji ve srovnání s tabletami s Pruvem. Výrazně delší dobu rozpadu měly tablety s 1 % Vivasolu a 1 % steraranu hořečnatého. Přesto tyto hodnoty nebyly nijak vysoké, neboť se pohybovaly v rozmezí 1 – 2 minut. Doba rozpadu nerostla s lisovací silou.

Na grafu č. 3 je uvedena závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro směs Emcompress a Prosolv 3:1 bez a s mazadly. Pevnost roste s lisovací silou. Z výsledku je patrná nejvyšší pevnost pro směs suchých pojiv bez mazadel a dále pokles pevnosti vlivem přidaných mazadel, který se prohlubuje s jejich rostoucí koncentrací a také rostoucí lisovací silou, neboť u lisovací síly 6 kN je rozdíl v hodnotách pevnosti v rámci typu mazadla i jeho koncentrace malý nebo zcela nevýznamný. Hodnoty LSR, který kvantifikují citlivost této tabletoviny na přídavek mazadel, jsou uvedeny v grafu č. 4. Z hodnot je patrné nejvyšší ovlivnění pevnosti přídavkem 1 % Pruvu.

Graf č. 5 znázorňuje závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro směs Emcompress a Prosolv 1:1 bez a s mazadly. Další přídavek Proslovu navyšuje pevnost tablet, která je téměř ve všech případech vyšší než horní hranice optimální pevnosti (1,11 MPa) [32]. Pevnost roste s lisovací silou. Zásah mazadel do pevnosti výlisku je hlubší v důsledku vyššího zastoupení plasticky neformovatelného Proslovu [26]. Pokles pevnosti roste s rostoucí koncentrací mazadel a v rámci jedné koncentrace není statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými mazadly. Citlivost směsi na přídavek mazadla opět kvantifikují hodnoty LSR, které jsou pro tuto směs uvedeny v grafu č. 6. hodnoty jsou vyšší než v případě směsi Emcompressu a Proslovu v poměru 3:1.

Graf č. 7 znázorňuje doby rozpadu tablet na lisovací síle pro směs Emcompress a Prosolv v poměru 3:1 bez a s mazadly. Doba rozpadu se zvyšuje s lisovací silou. Nejkratší dobu rozpadu mají tablety bez mazadel. Doba rozpadu roste výrazně s koncentrací mazadel a vždy je delší v případě přídavku Pruvu. Z teoretického hlediska

by se očekávala delší doba rozpadu spíše směsí se stearem, a to v důsledku jeho vyšší hydrofobity. V grafu nejsou zobrazeny hodnoty dob rozpadu tablet ze směsi s 1 % mazadel pro lisovací sílu 10 kN, protože tyto hodnoty přesahovaly dobu 60 minut, kdy se doba rozpadu přestala měřit.

Graf č. 8 uvádí stejnou závislost pro směs Emcompress a Prosolv v poměru 1:1. Doba rozpadu opět roste s lisovací silou. Nejkratší doba rozpadu byla zaznamenána opět u tablet z čisté směsi. Mazadla dobu rozpadu prodlužovala, ale neplatila zde jednoznačně rostoucí závislost doby rozpadu s koncentrací mazadel. Platilo to pouze v případě přídavku stearanu u lisovacích sil 8 a 10 kN. Nejdelší dobu rozpadu vykazovaly tablety s 0,5 % Pruvu a Pruv opět v obou koncentracích způsoboval delší doby rozpadu než stearan.

Na grafu č. 9 jsou uvedeny hodnoty pevnosti tablet v tahu pro Emcompress s Vivasolem, jeho směsi s proslovem, obojí v koncentraci 1 % mazadel při lisovací síle 10 kN, která jediná byla pro lisování Emcompressu i směsi shodná. V grafu jsou uvedeny hodnoty Emcompressu s 1 % Vivasolu, protože bylo zjištěno, že tato koncentrace rozvolňovala pro rozpad stačí a pevnost tablet s Vivasolem ovlivněna nebyla. Výlisky samotného Emcompressu jsou při této lisovací síle nejméně pevné, nedosahují ani dolní hranice optimální pevnosti (0,56 MPa) [32]. Výlisky se stearem jsou pevnější. Nejpevnější tablety poskytuje směs Emcompressu a Proslovu v poměru 1:1, jejich pevnost je až zbytečně vysoká, přesahuje horní hranici optimální pevnosti (1,11 MPa) [32]. Neoptimálnější pevnost mají výlisky ze směsi Emcompressu a Proslovu v poměru 3:1. U obou směsí nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla.

Graf č. 10 uvádí doby rozpadu výlisků z Emcompressu s 1 % Vivasolu a 1 % mazadel a ze směsi Emcompressu s Proslovem v poměru 1:1 s 1 % mazadel při lisovací síle 10 kN. V grafu měly být uvedeny i hodnoty pro směs suchých poživ v poměru 3:1, ale nadbytek Emcompressu způsobil, že hodnoty přesáhly 60 minut, kdy se doba rozpadu přestala měřit, proto nejsou uvedeny v grafu. Doba rozpadu byla delší v případě směsi látek v poměru 1:1, přičemž významně delší byla s 1 % Pruvu. Rychlý rozpad tablet z Emcompressu zajišťoval Vivasol a déle se rozpadaly tablety se stearem.

7. Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

- Pevnost tablet z Emcompressu rostla s lisovací silou a nezávisela významně na koncentraci přidaného rozvolňovadla Vivasolu, ani na typu přidaného mazadla.
- Doba rozpadu tablet z Emcompressu nerostla s lisovací silou, byla zkrácena vyšší koncentrací Vivasolu, velmi výrazně především v případě přídavku mazadla stearanu hořečnatého.
- Lisovatelnost Emcompressu byla zvýšena přídavkem Proslovu SMCC 90, pevnost tablet rostla s lisovací silou a byla vyšší v případě směsi Emcompressu a Prosolvu v poměru 1:1 než v poměru 3:1. Přítomnost mazadel pevnost tablet snížila, více v případě směsi suchých pojiv v poměru 1:1, kdy se pokles pevnosti zvyšoval s rostoucí koncentrací mazadel a v rámci jedné koncentrace nebyl statisticky významný rozdíl mezi mazadly.
- Doba rozpadu ze směsí suchých pojiv byla nejkratší u tablet bez mazadel a rostla s lisovací silou. U směsi Emcompress a Prosolv 3:1 rostla doba rozpadu výrazně s koncentrací mazadel a byla delší v případě přidaného Pruvu. U směsí suchých pojiv v poměru 1:1 neplatila jednoznačně rostoucí závislost doby rozpadu s koncentrací mazadel, doba rozpadu byla opět delší v případě tablet s Pruvem.
- Z porovnání výlisků z Emcompressu s 1 % Vivasolu a 1 % mazadel a ze směsí suchých pojiv s 1 % mazadel při lisovací síle 10 kN vyplynula neoptimálnější pevnost pro tablety ze směsi Emcompress a Prosolv SMCC 90 v poměru 3:1, kdy nebyl zaznamenán ani statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla. Doba rozpadu tablet z této směsi byla ale extrémně dlouhá (nad 60 minut), takže pro použití této směsi by bylo nutné přidat rozvolňovalo.

8. Literatura

- [1] Carlin, B.A.C.: Direct compression and the role of filler-binder. In: Pharmaceutical dosage forms: Tablets (Augsburger, L.L., Hoag, S.W.) Third Ed., Vol. 2, Informa Healthcare USA, Inc., 2008, 173-216.
- [2] Bolhuis, G.K., Chowman, Z.T.: Materials for direct compaction. In: Pharmaceutical powder compaction technology (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York & Basel & Hongkong, Marcel Dekker, 1996, 419-493.
- [3] JRS Pharma, GmbH & Co.KG: Emcompress. Technical Newsletter, September, 2005.
- [4] Český lékopis 2009, 1.díl, Grada Publishing, a.s., Praha, 2009, 827-829.
- [5] Chalabala, M., et al.: Technologie léků, 2. vydání, Galén, Praha, 2001, 239-248.
- [6] Armstrong, N.A.: Tablet manufacture. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Swarbrick, J.), Third edition, Vol.2, Informa Healthcare USA, Inc., 2007, 3654-3672.
- [7] Chalabala, M., et al.: Technologie léků, 2.vydání, Galén, Praha, 2001, 222-224.
- [8] Jivraj, M., Martini, L.G., Thomson, C.M.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. Pharm. Sci. Technol. Today, 3, 2, 2000, 58-62.
- [9] Armstrong, N.A.: Tablet manufacture by direct compression. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Swarbrick, J.), Informa Healthcare USA, Inc., 2007, 3673-3683.
- [10] Bolhuis, G.K., Armstrong, N.A.: Excipients for direct compaction. Pharm. Dev. Technol., 11, 2006, 111-124.
- [11] Armstrong, N.A.: Selection of excipients for direct compression tablet formulation. Pharm. Technol. Europ., September, 1997, 24-30.
- [12] Sherwood, B.E., Becker, J.W.: A new case of high-functionality excipients: Silicified microcrystalline Celulose. Pharm. Technol., October, 1998, 78-88.
- [13] Edge, S. et al.: The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. Int. J. Pharm., 200, 2000, 67-72.
- [14] Hwang, R, Peck, G.R.: A systematic evaluation of the compression and tablet characteristics of various types of microcrystalline cellulose. Pharm. Technol, March, 2001, 1-11.

- [15] Fischer, E.: Calcium phosphate excipients in the pharmaceutical industry. Speech of CPhI Exhibition, Milan, September, 1991
- [16] Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients, Third Edition, American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, 56-60.
- [17] Chalabala, M., et al.: Technologie léků, 2. vydání, Galén, Praha, 2001, 148.
- [18] Armstrong, N.A.: A lubricants, glidants and antiadherents. In: Pharmaceutical dosage forms: Tablets (Augsburger, L.L., Hoag, S.W.) Third Edition, Vol. 2, Informa Healthcare USA, Inc., 2008, 251-267.
- [19] Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients, Third Edition, American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, 305-307.
- [20] Kibbe, A.H.: Handbook of pharmaceutical excipients, Third Edition, American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, 505-507.
- [21] Český lékopis 2009, 1.díl, Grada Publishing,a.s., Praha, 2009, 336.
- [22] Davies, P.N., Newton, J.M.: Mechanical strength. In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn,G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, 165-189.
- [23] Bolhuis, G.K., Hölzer, A.W.: Lubricant sensitivity. In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn,G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, 517-560.
- [24] Frattini, C., Simioni, L.: Should magnesium stearate be assessed in the formulation of solid dosage forms by weight or by surface area?. Drug Dev. Ind. Pharm, 1984, 1117-1130.
- [25] Bos, C.E., Bolhuis, H., van Doorne, Lerk, C.F.: Native starch in tablet formulation properties on compaction. Pharm Weekbl. Sci., Edition 9, 1987, 274-282.
- [26] Jarosz, P.J., Parrott, E.L.: Effects of lubricants on tensile strength of tablet. Drug Dev. Ind. Pharm, 10, 2, 1984, 259-279.
- [27] Bolhuis G.K., de Jong, S.W., Lerk, C.F.: The effect of magnesium stearate admixing in different types of laboratory and industrial mixers on tablet crushing strength. Drug Dev. Ind. Pharm, 13, 1987, 1547-1567.

- [28] Bolhuis, G.K., de Jong, S.W., van Kamp, H.V., Dettmers, H.: The effect on tablet crushing strength of magnesium stearate admixing in different types of lab-scale and production-scale mixers. *Pharm. Technol*, 11, (3), 1987, 36-44.
- [29] Fell, J.T., Newton, J.M.: Determination of tablet strength by diametral compression test. *J. Pharm. Sci*, 59, 5, 1970, 688-691.
- [30] Český lékopis 2005, doplněk 2006, Grada Publishing,a.s., Praha, 2006, 3334-3337.
- [31] Edge, S. et al.: The location of silicon dioxide in silicified microcrystalline cellulose. *Pharm. Pharmacol. Commun.*, 5, 1999, 371-376.
- [32] Belousov, V.A.: K voprosu o vybore optimalnich davlenij pressovanija pri tabletirovani lekarstvennyh poroškov. *Chim. farm. Ž.*, 10, 3, 1976, 105-111.
- [33] Guyot-Hermann, A.M.: Tablet disintegration and disintegrating agents, *S.T.P. Pharma Sci.*, 2, 6, 1992, 445-462.

9. Abstrakt

V práci byly studovány vlastnosti tablet z dihydrátu hydrofosforečnanu vápenatého (Emcompress[®]) ve směsi s Vivasolem v koncentraci 1 a 2 % a mazadly v koncentraci 0,5 a 1 %. Dále byly studovány tablety ze směsí Emcompressu a Prosolvu SMCC[®] 90 v poměrech 1:1 a 3:1 bez a s 0,5 či 1 % mazadel. Použitá mazadla ve všech případech byla stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný. Tablety s Vivasolem byly lisovány silami 10, 12 a 14 kN, tablety s Proslovem 6, 8 a 10 kN. U všech tablet byla hodnocena pevnost tablet v tahu a doba rozpadu. Zatímco u tablet s Vivasolem rostla pevnost s lisovací silou nezávisle na rostoucí koncentraci Vivasolu nebo typu mazadla, doba rozpadu s lisovací silou nerostla a byla zkrácena vyšší koncentrací Vivasolu, zejména po přidání stearanu hořečnatého. Pevnost tablet ze směsí Emcompress a Prosolv 1:1 byla vyšší než u směsi 3:1 a rostla s lisovací silou. Mazadla snižovala pevnost výrazněji u směsi Emcompress-Prosolv 1:1 a to přímo úměrně rostoucí koncentraci mazadel. Nejkratší dobu rozpadu měly tablety ze směsí suchých pojiv bez mazadel, doba rostla s lisovací silou. Výrazně delší byla při rostoucí koncentraci mazadel u směsi Emcompress-Prosolv 3:1, u směsi v poměru 1:1 toto vždy neplatilo, v obou případech však byla delší při použití Pruvu. Při porovnání pevnosti tablet z Emcompressu s 1 % Vivasolu a 1 % mazadel a směsí suchých pojiv s 1 % mazadla při lisovací síle 10 kN měly neoptimálnější pevnost tablety ze směsi Emcompress-Prosolv 3:1, kdy nebyl zaznamenán rozdíl v rámci typu použitého mazadla. Doba rozpadu těchto tablet byla extrémně dlouhá.

Abstract

This thesis deals with the study of properties of the tablets from calcium hydrogen phosphate dihydrate (Emcompress[®]) with Vivasol in concentration 1 or 2 % and lubricants, their concentration was 0,5 or 1 %. Then the properties of tablets from Emcompress with Prosolv in ratio 1:1 and 3:1 without or with 0,5 or 1 % of lubricants were studied. The lubricants were magnesium stearate and sodium stearyl fumarate (Pruv). The tablets with Vivasol were compressed with a force of 10, 12 and 14 kN, the others with a force of 6, 8 and 10 kN. The tensile strength and the disintegration time were tested. Whereas tensile strength of tablets with Vivasol was increased with increasing compression force, independently on concentration or type of

lubricant, the disintegration time did not increase with compression force and it was shorter with increasing concentration of Vivasol, mainly when magnesium stearat was added. The tensile strenght of tablets from Emcompress-Prosolv 1:1 was higher than of tablets from Emcompress-Prosolv 3:1 and it increased with compression force. The lubricants decreased tensile strenght much more for tablets from Emcompress-Prosolv 1:1 directly proportional with increasing concentration of lubricants. The shortest disintegration time had the tablets from mixture of dry binders, without lubricant, time increased with compression force, it was significantly longer with increasing concentration of lubricant for mixture of Emcompress-Prosolv 3:1. This was not always true in case of tablets from mixture Emcompress-Prosolv 1:1. In both cases the disintegration time was longer by using Pruv. When it was compared the tensile strenght of the tablets from Emcompress and 1 % Vivasol with 1% lubricants and and tablets from mixture of dry binders with 1% lubricants with a compression force at the 10 kN, it was the most optimal for tablet from mixture Emcompress-Prosolv 3-1. There were no significant differences for these mixtures in using lubricants. The disintegration time of these tablets was extremely long.