

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium směsných suchých pojiv s laktosou a mikrokrytalickou
celulosou

Hradec Králové 2015

Andrea Nezbedová

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

Za odborné vedení, pomoc a příjemnou spolupráci při vypracování diplomové práce děkuji PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D.

V Hradci Králové, 4. 5. 2015

Andrea Nezbedová

OBSAH

1.	ABSTRAKT, ABSTRACT	5
2.	ZADÁNÍ	7
3.	ÚVOD	8
4.	TEORETICKÁ ČÁST	9
4.1.	Suchá pojiva	9
4.1.1.	Laktosa a celulosa	12
4.1.2.	Směsná suchá pojiva – charakterizace, výhody, nevýhody	15
4.1.2.1.	Směsná suchá pojiva s laktosou a celulosou	17
4.2.	Energetický profil lisovacího procesu	21
4.3.	Pevnost tablet	23
4.3.1.	Citlivost suchých pojiv na přídavek mazadel	26
4.4.	Rozpad tablet	28
5.	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	31
5.1.	Použité suroviny	31
5.2.	Použité přístroje a zařízení	33
5.3.	Postup práce	35
5.3.1.	Hodnocení suchých pojiv	35
5.3.1.1.	Hodnocení sypnosti	35
5.3.1.2.	Hodnocení sypné a setřesné hustoty	35
5.3.1.3.	Sítová analýza	36
5.3.2.	Příprava tabletovin	37
5.3.3.	Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu	37
5.3.4.	Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu	38
5.3.5.	Zkouška doby rozpadu tablet	39
5.3.6.	Statistické zhodnocení výsledků	39

6.	TABULKY A GRAFY	40
6.1.	Vysvětlivky k tabulkám a grafům	40
6.2.	Tabulky	42
6.2.1.	Hodnocení práškových vlastností směsných suchých poživ	42
6.2.1.1.	Sypnost – sypný úhel	42
6.2.1.2.	Sypnost – rychlost vytékání otvorem.....	42
6.2.1.3.	Sypná hustota	43
6.2.1.4.	Setřesná hustota.....	43
6.2.1.5.	Hausnerův poměr	44
6.2.1.6.	Sítová analýza.....	44
6.2.2.	Energetické hodnocení lisovacího procesu	45
6.2.3.	Pevnost tablet v tahu.....	47
6.2.4.	Doba rozpadu tablet	58
6.2.	GRAFY.....	62
7.	DISKUSE	70
7.1.	Hodnocení práškových charakteristik.....	70
7.2.	Hodnocení energetického profilu lisování	71
7.3.	Hodnocení vlastností tablet	72
8.	ZÁVĚR	73
9.	LITERATURA.....	75

1. ABSTRAKT

Práce porovnává dvě směsná suchá pojiva totožného složení MicroceLac[®] 100 a Disintequik[™] MCC 25. Látky obsahují α -laktosu monohydrát a mikrokrytalickou celulosu v poměru 3:1. Hodnoceny byly z hlediska práškových vlastností, lisovatelnosti, mechanických vlastností vylisovaných tablet, a to pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu. Vlivovými faktory byly lisovací síla a přidavek mazadel stearanu hořečnatého a stearyl fumarátu sodného v koncentraci 1 %.

Disintequik[™] MCC 25 vykazoval vyšší sypnost a vyšší sypnou a setřesnou hustotu než MicroceLac[®] 100. Všechny hodnocené energie rostly s lisovací silou, plasticita klesala. Vyšší hodnoty celkové energie lisování a energie na tření vykazovaly tabletoviny s látkou MicroceLac[®] 100. Vyšší hodnoty energie plasticity jako i energie lisování a plasticity vykazoval Disintequik[™] MCC 25. Energie elasticity byla u obou látek srovnatelná. Přídavek mazadel testované energie ani plasticitu neovlivňoval. Pevnost tablet a doba rozpadu tablet rostla s lisovací silou. Pevnost tablet z obou směsných suchých pojiv se téměř nelišila a byla snižována mazadly. Tablety obsahující Disintequik[™] MCC 25 měly výrazně delší dobu rozpadu, která byla vlivem mazadel prodloužena.

ABSTRACT

The thesis compares two coprocessed dry binders with identical content MicroceLac[®] 100 and Disintequik[™] MCC 25. The substances content α -lactose monohydrate and microcrystalline cellulose in the same ratio 3:1. They were evaluated from the aspect of powder's properties, compressibility and mechanical properties of compressed tablets (tensile strength and disintegration time). The influence factors were the compression force and the addition of the lubricants magnesium stearate and sodium stearyl fumarate in 1 % concentration.

Disintequik[™] MCC 25 showed higher flowability and higher bulk and tapped density than MicroceLac[®] 100. The value of all evaluated energies increased with compression force, but the plasticity decreased. MicroceLac[®] 100 indicated higher values of total energy of compression and energy of friction. Disintequik[™] MCC 25

showed higher values of plasticity energy, energy of compression and plasticity. The elasticity energy was comparable in both substances. The addition of lubricants didn't affect the tested energies or plasticity. The tensile strength and the disintegration time increased with compression force. The tensile strength of tablets from both coprocessed dry binders was almost identical and was reduced by lubricants. The disintegration time was significantly longer for tablets containing DisintequikTM MCC 25 and the lubricants extended the disintegration time.

2. ZADÁNÍ

Cílem práce bylo porovnat dvě směsná suchá pojiva totožného složení, obsahující 75% α -laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrystalické celulosy. Jednalo se o látky MicroceLac[®] 100 a Disintequik[™] MCC 25. Směsná suchá pojiva se hodnotila z hlediska fyzikálních vlastností, lisovatelnosti a mechanických vlastností vylisovaných tablet. Cílem bylo zhodnotit sypnost, sypnou a setřesnou hustotu a stanovit distribuci velikosti částic obou látek. Dalším úkolem bylo porovnání lisovatelnosti pomocí energetického hodnocení lisovacího procesu. Testovanými vlastnostmi tablet byly pevnost v tahu a doba rozpadu. Vlivovými faktory byly lisovací síla, přídavek mazadel stearanu hořečnatého a stearylfumarátu sodného v koncentraci 1 %. Lisovatelnost a vlastnosti tablet se testovaly také u tabletovin s modelovými léčivými při jedné lisovací síle.

3. ÚVOD

Přímé lisování tablet je jednou z technologií výroby tablet. Pro realizaci přímého lisování jsou nezbytné pomocné látky označované jako suchá pojiva. Tyto látky plní v tabletovině funkci plniva i pojiva. Jednotlivá suchá pojiva nedisponují zpravidla všemi vhodnými parametry proto, aby byla využita v přímém lisování, nemají zároveň výbornou sypanost i lisovatelnost. Za účelem zlepšení těchto vlastností se tyto látky různými způsoby fyzikálně modifikují, kombinují, anebo je lze spojit do formy tzv. směsných suchých pojiv metodou nazvanou „coprocessing“.¹

Velmi využívanou kombinací ve směsných suchých pojivech je spojení laktosy a celulosy. Kombinace obou látek je velmi výhodná z důvodu jejich odlišného chování pod lisovacím tlakem. Celulosa se deformuje plasticky a zajišťuje především vazebnost tabletoviny, zatímco částice laktosy se pod tlakem drtí. Laktosa snižuje citlivost tabletoviny vůči přídavku mazadla a také jako křehká látka snižuje elasticitu, což vede k pevnějším výliskům.² Monohydrát α -laktosy (75 %) a mikrokrystalickou celulosu (25 %) obsahují ve stejném zastoupení směsná suchá pojiva MicroceLac[®] 100 a Disintequik[™] MCC 25.

Náplní práce bylo porovnat obě tyto látky z hlediska jejich práškových charakteristik, lisovatelnosti a vlastností vzniklých tablet. Vlivovými faktory pro hodnocení lisovatelnosti a vlastností tablet byla lisovací síla, přídavek dvou typů mazadel a dvou typů modelových léčivých látek.

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1. SUCHÁ POJIVA

Suchá pojiva patří mezi pomocné látky využívané pro přípravu tablet metodou přímého lisování. Suché pojivo plní v tabletovině dvě důležité funkce, a to funkci pojiva a plniva. V anglicky psané literatuře se často setkáme s označením „filler-binder“. Tento název je preferovanější a přesněji vystihuje funkci těchto pomocných látek, protože suché pojivo pro přímé lisování se přidává nejen proto, aby tvořilo hmotu tablety, ale především poskytuje tabletovině lisovatelnost.³ Působí také jako nosič ostatních složek tabletoviny, které přilnou na jeho povrch.¹

Většinou se jedná o běžné a dlouho známé látky, které se modifikují v průběhu výroby. Původní látky, ze kterých vycházejí suchá pojiva vhodných vlastností, nemají většinou potřebné parametry, které jsou vyžadovány pro proces přímého lisování. Použití dlouho známých a používaných látek má své opodstatnění. Suchá pojiva jsou používána při výrobě tablet s léčivými látkami a jsou určena k podávání lidem, proto jsou na takto využívané pomocné látky kladeny vysoké požadavky, co se týče zdravotní nezávadnosti a bezpečnosti při jejich užívání. Toto testování je náročné na čas a finance, proto je bezesporu výhodnější upravit látky, se kterými jsou dlouhodobé zkušenosti, a ví se o nich, že jsou bezpečné.¹

Způsobů modifikace výchozích materiálů je hned několik. Mezi nejčastější patří sprejové sušení, aglomerace, „coprocessing“, dehydratace, krystalizace a chemická nebo fyzikální modifikace.⁴

Pro lepší orientaci v množství suchých pojiv bylo navrženo několik klasifikací. První možností je suchá pojiva třídit na základě toho, pro jaký typ tablet jsou určeny. Rozlišujeme suchá pojiva pro přípravu tablet určených k polykání, žvýkání dále pro pastilky, tablety s řízeným uvolňováním a jiné. Druhá metoda je založená na členění suchých pojiv dle jejich chemické struktury. Je to používanější způsob, ale její nevýhodou je, že látky s podobnou strukturou mohou mít úplně odlišné vlastnosti. Van der Voort Marschalk a Bolhuis⁵ se snažili rozdělit suchá pojiva dle jejich chování pod lisovacím tlakem do třech tříd. Suchá pojiva se mohou řadit do první třídy mezi křehké materiály s vysokou fragmentací během přesmyku částic. Do druhé třídy patří látky s nízkou

schopností fragmentace, ke které dochází většinou až po fázi přesmyku částic. Třetí třídou je tvárný materiál s nízkou schopností fragmentace, spíše se deformuje než drtí.³

Při výběru suchých pojiv výrobci jsou kladeny vysoké požadavky na jejich vlastnosti. Zohledňují se základní vlastnosti, mezi které patří hlavně velikost částic a jejich tvar, rozpustnost a sypná hustota. Další vlastnosti, které jsou důležité pro vytvoření výlisku a jeho stabilitu, jsou sypnost, lisovatelnost a obsah vlhkosti tabletoviny. Mezi důležité parametry patří také cena a dostupnost.¹

Základní vlastnosti suchých pojiv:

- **Lisovatelnost**

Suché pojivo by mělo vytvořit pevnou tabletu i bez potřeby příliš vysokého lisovacího tlaku, přičemž by mělo dojít k zachování rychlého rozpadu tablety a rychlosti uvolnění účinné látky. Mezi látky s výbornou lisovatelností můžeme zařadit mikrokrystalickou celulosu (MCC). Už nepatrného množství MCC v tabletovině (2-5 %) způsobí vysokou pevnost vylisovaných tablet, proto je MCC častou součástí směsných suchých pojiv. Předpokládá se, že lisovatelnost je vlastnost látek, která se sčítá. Tudíž výsledná hodnota lisovatelnosti tabletovin se bude nalézat úměrně mezi hodnotami lisovatelnosti jednotlivých obsažených látek.¹

- **Tokové vlastnosti a obsahová stejnoměrnost**

Druhým významným parametrem je tok suchého pojiva neboli jeho sypnost. Je to zásadní vlastnost umožňující lisování. Sypnost je důležitá především při procesu plnění matrice tabletovinou. Pokud nemá látka dobré tokové vlastnosti, dochází k odlišnému plnění matic v tabletovacích lisech a k následné hmotnostní nestejnoměrnosti tablet a obsahové nestejnoměrnosti účinné látky. Sypnost je závislá na velikosti částic. Dobré tokové vlastnosti jsou vyžadovány u složek směsi (suchá pojiva, účinné látky), které tvoří její majoritní část, u ostatních složek je možné tuto vlastnost zanedbat.¹

- **Diluční potenciál**

Dále je vhodné znát a zohlednit diluční potenciál suchého pojiva. Diluční potenciál je vysvětlován jako nejvyšší množství účinné látky, které je možné slisovat s daným suchým pojivem do tablet uspokojivých vlastností. Lisovatelnost aktivních látek velmi ovlivňuje tuto charakteristiku.⁴

- **Ostatní vlastnosti**

Velikost částic ovlivňuje nejen sypanost a lisovatelnost látky, ale i mísitelnost a segregaci, která je jednou z nevýhod přímého lisování. Proto by částice suchého pojiva měly být co nejvíce ekvivalentní k velikosti částic účinných látek, aby se zabránilo segregaci směsi.⁴

Účinné látky obsažené v tabletách a ostatní pomocné látky by neměly být ovlivňovány suchým pojivem ve smyslu stability. Suché pojivo by nemělo urychlovat rozklad léčivých látek v tabletách. U látek se dále sleduje obsah vlhkosti, rozpustnost, toxicita, cena, dostupnost a schválení státní autoritou.¹

Příklady suchých pojiv:

- **Organické látky** – přímo lisovatelné laktosy (např. sprejově sušená, aglomerovaná), celulosy (např. mikrokrystalická, prášková), škroby (např. pregelatinizovaný – Starch[®] 1500), sacharosa (např. Di-Pac[®] - kombinace sacharosy s modifikovaným dextrinem), dextrosa (např. Emdex[®] - kombinace dextrosy a maltosy), maltosa (např. sprejově sušená - Advantose[®] 100), cukerné alkoholy (např. granulovaný sorbitol a mannitol)^{1,4}
- **Anorganické látky** – hydrogenfosforečnan vápenatý dihydrát (např. Emcompress[®]), hydrogenfosforečnan vápenatý bezvodý (Fujicalin[®]), uhličitan vápenatý, síran vápenatý dihydrát (Compactrol[®])^{1,4}

4.1.1. LAKTOSA A CELULOSA

V této podkapitole bude charakterizována laktosa a celulóza, což jsou složky směsných suchých pojiv používaných v diplomové práci.

Laktosa

Laktosa je první a dosud nejpoužívanější plnivo využívané při výrobě tablet. Pro její široké použití svědčí její vlastnosti. Laktosa je levná a snadno dostupná, velice stabilní, rozpustná ve vodě, bez chuti a má nízkou schopnost vázat vodu.⁴

Je to látka, kterou ve vysoké míře obsahuje mléko savců, a je získávána ze syrovátky jako vedlejší produkt v mléčném průmyslu.^{1,4} Molekula laktosy se skládá z jedné jednotky galaktosy a glukosy. Jedná se tedy o disacharid. Laktosa se vyskytuje ve dvou stereoizomerech v závislosti na konfiguraci hydroxylové skupiny na anizotropním uhlíku molekuly.¹ Typ izomeru záleží na podmínkách krystalizace laktosy.⁴ β -laktosa vzniká pokud krystalizace probíhá při teplotě nad 93,5 °C, zatímco vznik monohydrátu α -laktosy vyžaduje krystalizaci při nižší teplotě. Monohydrát lze dehydratovat za vzniku anhydrátu. Bezvodé formy při vysoké relativní vlhkosti váží vodu a vznikají hydráty. Laktosa je cukr s redukujícími vlastnostmi, vzniklá aldehydová skupina je schopná reagovat s aminoskupinami účinných látek. Při skladování dochází k jejich rozkladu, hnědnutí a žloutnutí. Proto by se laktosa neměla používat v kombinaci s aktivními látkami obsahující tuto funkční skupinu.¹

Typy laktos:

- **Monohydrát α -laktosy**

Jeho sypné vlastnosti a lisovatelnost jsou závislé na velikosti částic. Lepší sypnost, ale horší lisovatelnost nalezneme u α -laktosy monohydrátu s většími částicemi (>150 μ m). Opačně tomu je u α -laktosy monohydrátu s jemnými částicemi.¹ Při lisování se α -laktosa monohydrát převážně fragmentuje, jeho schopnost vazby je poměrně slabá v porovnání s ostatními pojivy. Částice jsou křehčí, než je tomu u ostatních forem laktosy. Této vlastnosti se využívá v „coprocessingu“, kde je kombinována často s celulosou, která se

deformuje plasticky. Kombinace má také dobrý vliv na dobu rozpadu, kde látky působí synergisticky.⁴

- **Bezvodá α -laktosa**

Výhodou je její větší vazebná kapacita. Dehydratací se mění struktura z jednoduchých krystalů do shluků částic. Bezvodé krystaly jsou slabší, jemnější a méně elastické, podléhají lomu při nižších tlacích než monohydrát laktosy. Nevýhodou je pomalejší rozpad tablet.⁴

- **Bezvodá β -laktosa**

Tato forma je vysoce rozpustná. Ve srovnání s monohyrátem α -laktosy vykazuje nižší lámavost. Je snadno lisovatelná a její citlivost vůči mazadlům je nízká. Velmi nízký je i obsah vlhkosti, proto je vhodná pro účinné látky, které podléhají rozkladu v přítomnosti vlhkosti.⁴

- **Sprejově sušená laktosa**

Takto upravená laktosa byla prvním, a je nejdéle používaným a nejrozšířenějším suchým pojivem pro přímé lisování.¹ Vyrábí se sprejovým sušením suspenze obsahující monohydrát α -laktosy ve vodném roztoku laktosy.³ V průběhu sušení suspenze se formují sférické aglomeráty. Aglomeráty zlepšují tokové a lisovací vlastnosti.¹ Konečný produkt obsahuje kolem 80 % α -laktosy monohydrátu a 20 % amorfni formy. Amorfni laktosa zlepšuje vazebnost a plastickou deformaci. Vykazuje nižší náchylnost k fragmentaci při lisování i přes její křehkost. U sprejově sušené laktosy dochází k fragmentaci až při vyšších tlacích a po fázi reorganizace částic.³ Podle výzkumu Guncela a Lachmana⁶ tablety připravené ze sprejově sušené laktosy jsou pevnější a vykazují nižší oděr. Doba rozpadu je velmi ovlivněna lisovací silou. Při vysokém lisovacím tlaku se prodlužuje doba rozpadu, neboť obsažená amorfni laktosa může precipitovat a ucpávat póry tablety. Tableta lisovaná za použití nízkého tlaku se rozpadne dříve, než se póry zneprůchodní. K suchému pojivu je nutné přidat kluzné látky, které také ovlivňují rozpad, ale nemají vliv na vazebnost.⁴ Diluční potenciál látky je poměrně malý.¹

Celulosa

Celulosu tvoří lineární řetězce β -glukosy. Izoluje se ze dřeva a existuje v různém stupni polymerace. Nezpracovaná celulosa má vláknitou strukturu. Její řetězce obsahují krystalické i amorfní oblasti. Je to látka, která je často modifikována, aby se její vlastnosti více přiblížily optimálnímu suchému pojivu.¹ Nejpoužívanější formy celulosy v přímém lisování jsou mikrokrytalická, prášková a silicifikovaná.

Mikrokrytalická celulosa (MCC)

Látka byla objevena v roce 1955 a začala být dostupná pod obchodním označením Avicel[®]. V současné době existuje mnoho typů Avicelu, které se liší velikostí částic, obsahem vlhkosti a sypanou a setřesnou hustotou. Z důvodu lepší sypanosti se využívají pro přímé lisování Avicely s větší velikostí částic např. Avicel[®] PH 102 a Avicel[®] PH 200.⁷ MCC se připravuje z dřevěné buničiny. Buničina za vysokého tlaku a teploty podléhá kyselé hydrolyze, která vede k částečné depolymeraci řetězců celulosy. Následuje filtrace a sprejové sušení.³ Podmínky sprejového sušení jsou nastaveny tak, aby se docílilo požadovaného stupně aglomerace a obsahu vlhkosti v látce.⁷ Procedurou se získají aglomeráty, které se skládají z balíčků jehliček a současně se odstraní části řetězce, které jsou tvořeny amorfní celulosou, protože snadněji podléhají hydrolyze.¹ Vědci zjistili, že vlastnosti připravené MCC závisí především na použitém výchozím materiálu a podmínkách výrobního procesu než na stupni polymerizace látky.⁷ Částice MCC jsou vysoce porézní, bez zápachu a chuti. Porosita usnadňuje bobtnání a rozpad tablet. Voda vzlíná póry dovnitř hydrofilní matrix tablety a dochází k rozrušení vodíkových vazeb.³

MCC je oblíbená a velmi používaná látka především díky výborným vazebným vlastnostem a nízkému koeficientu tření. Látka působí v tabletě také jako rozvolňovadlo. Přesto tabletoviny obsahující MCC a vyšší obsah léčiva většinou vyžadují přídavek rozvolňovadla a mazadla. MCC je velice kompatibilní, proto ji lze použít v kombinacích s širokou škálou léčiv. Pod tlakem se deformuje plasticky, čímž se maximalizuje povrch mezičásticových vazeb. Proto i za použití nízkého lisovacího tlaku, vytváří MCC pevné výlisky.⁷ Částice celulosy se drží pohromadě díky silným vodíkovým vazbám uvnitř výlisku. Avšak nevýhodou je, že při vysoké lisovací rychlosti může docházet k víčkování

tablet tvořených z MCC.³ Ve srovnání s fragmentujícími se látkami je MCC více ovlivňována přísávkem mazadel, protože pod tlakem nevytváří nové povrchy bez vrstvy mazadla. Vlastnosti suchého pojiva jsou do jisté míry ovlivňovány obsahem vlhkosti. Je potvrzeno, že obsah vlhkosti látky má vliv na lisovatelnost, viskoelastické vlastnosti a pevnost tablet v tahu. Vlhkost působí jako mazadlo, čímž snižuje tření. Obsah vody také způsobí lepší přenos lisovacího tlaku výliskem a snižuje jeho adhezi k matici. Porosita výlisku se snižuje se zvyšujícím se obsahem vlhkosti. Optimální obsah vlhkosti je v rozmezí 3-5 %.⁷ Nevýhodou MCC je, že měkne a bobtná, pokud je vystavena vysoké relativní vlhkosti (75%, 1 týden), což snižuje pevnost tablet v tahu. Tato změna je však vratná.³ Amorfni oblasti řetězce vykazují vyšší hydrofilitu, proto se předpokládá, že celkové množství absorbované tekutiny látkou odpovídá frakci amorfního materiálu v MCC. Na povrchu tablet z MCC se nalézají volné hydroxylové skupiny, které poskytují vazebná místa pro případné polymery sloužící k obalení tablet, v důsledku toho se zlepšuje i pevnost tablet.⁷

4.1.2. SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA – CHARAKTERIZACE, VÝHODY, NEVÝHODY

Charakterizace

Směsná suchá pojiva vznikají metodou nazvanou „coprocessing“. Skládají se ze dvou nebo více látek.³ Nejedná se o pouhé smísení výchozích látek, ale při výrobě touto metodou dochází k fyzikálním modifikacím látek původních. Chemická struktura však zůstává nezměněna. Použití směsných suchých pojiv se v posledních letech velmi rozšiřuje a roste poptávka po stále nových a vylepšených pojivech pro přímé lisování. Důvodem spoluzpracování jednotlivých komponentů do jednoho kompletního směsného suchého pojiva je to, že se získá látka lepších vlastností ve srovnání s původními materiály. Snahou je zachovat výhodné rysy komponentů a nevhodné zamaskovat. Směsná suchá pojiva mají především lepší sypanost a lisovatelnost.⁴

Směsná suchá pojiva zpravidla obsahují podíl fragmentující se látky, která vytváří při lisování nové povrchy a látky vykazující plastickou deformovatelnost při lisování. Musí být zvolen správný poměr obou látek. Obvykle směsné suché pojivo obsahuje větší množství křehkých látek, které zabraňují zachování nepřiměřeného množství elastické

energie v tabletě. A hlavní úlohou plasticky deformovatelných materiálů, mezi které řadíme i celulosu, je tvorba vazeb mezi částicemi v matrix tablety.³

Výhody a nevýhody směsných suchých pojiv

Výhody

Zpracování materiálů do směsných suchých pojiv má mnoho nevyvratitelných výhod. Nejpodstatnější výhodou je snížení počtu kroků při přípravě tabletoviny, čímž se zkrátí čas výroby tablet, dále se sníží i požadavky na prostor a vybavení výrobních prostorů. Zpracování suchých pojiv vede k vylepšení parametrů, jako je sypnost a lisovatelnost, což jsou důležité vlastnosti látek pro formování tablet. Vlastnosti jsou lepší ve srovnání se samostatnými modifikovanými suchými pojivy nebo se směsí, která vznikla pouhým smísením dvou nebo více suchých pojiv a jiných pomocných látek.⁸ Při „coprocessingu“ vznikají částice s řízenou distribucí velikosti i tvaru částic, čímž dochází ke zkvalitnění tokových vlastností. Proto není již nutné přidávat ke směsi kluzné látky.⁹

Směsná suchá pojiva mají lepší diluční potenciál. I při vysokém obsahu špatně lisovatelné účinné látky v tabletě získáme uspokojivý výlisek díky lepší lisovatelnosti. Snížená citlivost k mazadlům je další výhodou směsných suchých pojiv. Látky se stávají méně citlivé na přídavek mazadel kvůli poměrně vyššímu obsahu křehkého materiálu vůči menšímu poměru plasticky deformujících se materiálů. Křehké látky obecně snižují citlivost vůči mazadlům. Při lisování se vytvářejí nové plochy, a tím dochází k porušení souvislé vrstvy mazadla.⁸

„Coprocessingem“ připravená směsná suchá pojiva jsou fyzikálně změněná, avšak jejich chemická struktura zůstává zachována. Můžeme to považovat za jednu z dalších výhod, protože prokázáním této skutečnosti se usnadnil celý vývoj směsných suchých pojiv. Pokud se chemická struktura nemění, nemusí se vynakládat vysoké finanční náklady na průkaz bezpečnosti nových látek. Jejich zařazení na trh je pak mnohem snazší.⁸ Jejich použití podporuje i možnost sestavení směsných suchých pojiv tzv. „na míru“.⁹

Nevýhody

Množství výhod, které přináší směsná suchá pojiva, silně převažují nad několika nevýhodami. „Coprocesingem“ připravené látky mají i několik omezení. Prvním problémem je, že se jedná o předpřipravenou směs látek s určitým obsahovým poměrem komponentů. Výsledná směsná suchá pojiva nemusí být vyhovující ve formulacích s některými účinnými látkami. Také finanční náklady na tyto látky jsou vyšší kvůli náročnější přípravě.⁹ Výraznou nevýhodou je, že drtivá většina směsných suchých pojiv není začleněna do lékopisů, v důsledku toho nejsou ve větším měřítku přijímány výrobci. Ti jsou také odkázáni většinou pouze na jednoho dodavatele látky.⁸

Tab.č. 1: Příklady komerčně vyráběných suchých směsných pojiv¹⁰

Obchodní název	Složení	Výrobce
Cellactose [®] 80	laktosa + 25 % práškové celulosy	Meggle GmbH & Co. KG, SRN
Di-Pac [®]	sacharosa + 3 % dextrosy	American Sugar Co.,USA
Avicel [®] RC-581	MCC + sodná sůl karboxymethylcelulosy	FMC BioPolymer, USA
Celocal [®]	MCC + síran vápenatý	FMC BioPolymer, USA
Formaxx [®] CaCO ₃ 70	uhličitan vápenatý + 30 % sorbitolu	Merc KGaA, SRN
MicroceLac [®] 100	MCC + laktosa	Meggle GmbH & Co. KG, SRN
Disintequik [™] MCC 25	MCC + laktosa	Kerry, USA

4.1.2.1. Směsná suchá pojiva s laktosou a celulosou

Laktosa a celuloza se hojně používají jako suchá pojiva jednotlivě nebo ve směsích. V suchých směsných pojivech je kombinace laktosy a celulosy velmi oblíbená a často využívána. Laktosa se ve směsných suchých pojivech vyskytuje nejčastěji ve formě α -laktosy monohydrátu. Preferovaná forma celulosy je mikrokrytalická nebo prášková

celulosa. S výhodou se zde kombinují kladné vlastnosti obou složek, a zároveň se maskují jejich nežádoucí vlastnosti. Látky se liší svým chováním pod tlakem. Modifikovaná celulosa se při lisování deformuje plasticky a poskytuje především dobré vazebné vlastnosti při tvorbě tablety. Laktosa je křehký materiál, plní především funkci plniva.¹¹

MicroceLac[®] 100

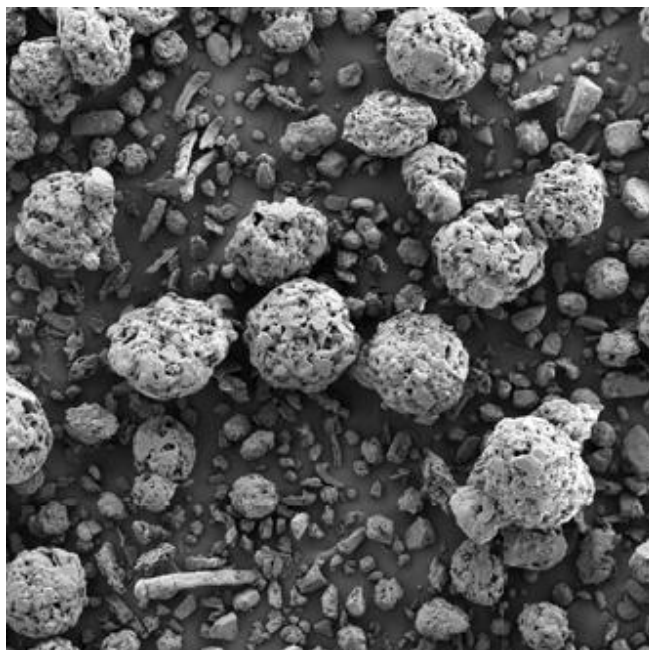
Jedná se o směsné suché pojivo obsahující 75 % α -laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrytalické celulosy. Výrobce je společnost Meggle GmbH & Co. KG, SRN. MicroceLac 100 má výborné tokové vlastnosti. Je toho dosaženo úzkou distribucí velikosti částic a pravidelným kulovitým tvarem aglomerátů. Přispívá k tomu i nízký obsah jemných prachových částic.^{9,12}

MicroceLac 100 má i výbornou vazebnost, která je zapříčiněna vyšší plasticitou v důsledku sprejového sušení. Při srovnání s pouhou směsí laktosy a mikrokrytalické celulosy, sypnost a vazebnost jsou mnohem lepší. Toto tvrzení je platné, i pokud porovnáme MicroceLac 100 s Cellactose 80. MicroceLac 100 vykazuje nižší náchylnost k segregaci, především díky porézním částicím (obr. č. 1), na jejichž povrch léčivé látky snadno přilnou.¹³

Doba rozpadu tablet je velmi krátká, pohybuje se okolo 20s. Doba rozpadu tablet z Cellactose 80 je ve srovnání s MicroceLacem 100 delší.¹⁴ Při studiu vlastností výlisků z látky MicroceLac 100 Mužíkovou a Páleníkem² bylo zjištěno, že doba rozpadu tablet roste s lisovací silou. Dobu rozpadu snižovala i přítomnost modelové účinné látky, kterou byla kyselina askorbová.²

Směsné suché pojivo je vhodné pro přípravu tablet s vyšším obsahem účinné látky, protože vykazuje vysoký diluční potenciál a vysokou lisovatelnost.⁹ To umožňuje vznik pevných výlisků. MicroceLac 100 vykazuje vysokou schopnost vázat látky na svůj povrch, proto ho lze s výhodou využít i pro přípravu tablet s nízkým obsahem účinné látky v tabletě, aniž by došlo k nestejnóměrnostem v obsahu léčiva. Povrch výlisků z MicroceLacu 100 je hladký. Případné potahování tablety proto bude snazší a ekonomičtější, což můžeme považovat za jeho další výhodu.¹²

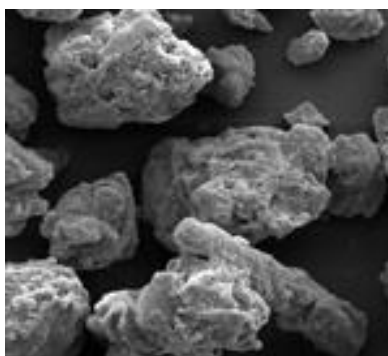
Obr. č: 1: SEM MicroceLac[®] 100; zvětšení neuvedeno¹²



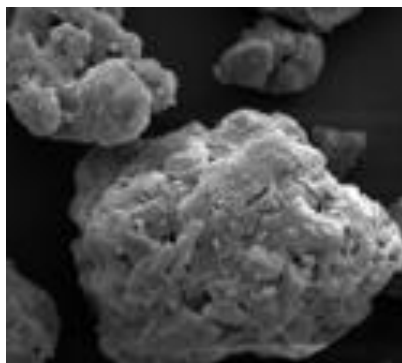
Disintequik[™] MCC 25

Disintequik MCC 25 vyrábí společnost Kerry, USA a na trh byl uveden poměrně nedávno (obr. č. 2a,b). Je to také důvod, proč nemáme stále k dispozici dostatek vědeckých publikací hodnotící jeho vlastnosti. Obsahuje 75 % α -laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrystalické celulosy. Složení je stejné jako u MicroceLacu 100. Směsné suché pojivo je určeno pro přímé lisování. Tokové vlastnosti a lisovatelnost jsou lepší ve srovnání s pouhou směsí komponentů. Tablety se rozpadají rychleji než tablety z fyzikální směsi α -laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy. Obsahová stejnoměrnost je dosažena vysokou schopností látky adherovat na svůj povrch léčiva, která jsou ale v tabletovině v nízkém procentním zastoupení. Dobrý rozpad je zajištěn přítomností mikrokrystalické celulosy.¹⁵

Obr. č. 2a: Disintequik[™] MCC 25; zvětšeno 300x¹⁶



Obr. č. 2b: Disintequik™ MCC 25; zvětšeno 600x¹⁶



Cellactose® 80

Cellactose 80 obsahuje, na rozdíl od předchozích dvou směsných suchých pojiv, práškovou celulosu, která tvoří 25 % hmotnosti, zbylých 75 % tvoří α -laktosa monohydrát. Výrobcem je Meggle GmbH & Co. KG, SRN. Látka je zpracována sprejovým sušením, díky kterému vzniká monočásticový systém.¹⁷

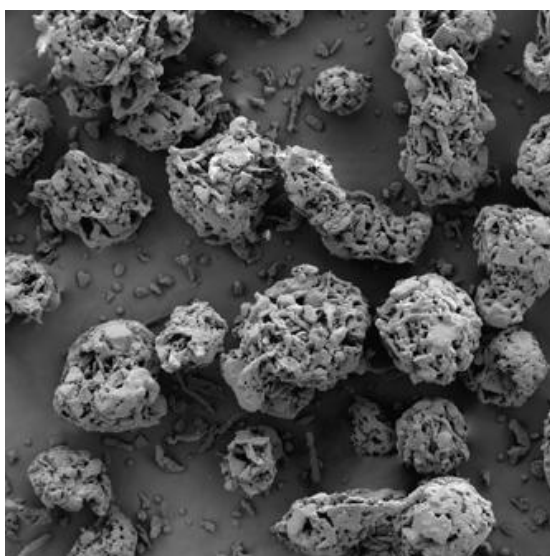
U Cellactose 80 se opět využívá výhodného spojení plasticky deformovatelné celulosy a fragmentující se laktosy, aby se dosáhlo optimálních vlastností směsného suchého pojiva pro přímé lisování tablet. Stejně, jako již zmíněná směsná suchá pojiva, má Cellactose 80 dobré tokové vlastnosti a je snadno lisovatelná. Tvoří pevné tablety s hladkým povrchem, který usnadňuje potahování a vykazují nízký oděr.¹⁸ Pevnost se vysvětluje vysokým počtem vazeb mezi částicemi látky. Pevnost výlisku může ovlivnit přídavek mazadel, který zapříčiní snížení počtu interpartikulárních vazeb. Mazadlo ovlivňuje relaxaci tablety při lisování. U směsi s mazadlem je relaxace tablety větší než bez něj.¹⁴

Garr a Rubinstein¹¹ při hodnocení lisovacích vlastností suchých pojiv zjistili, že tablety z Cellactose 80 jsou asi dvakrát pevnější, než tablety vylisované pouze ze samotné laktosy, zřejmě kvůli pórovitosti tablet a vazebným vlastnostem obsažené celulosy. Na rozdíl od laktosy bylo směsné suché pojivo více citlivé vůči změně lisovacího tlaku, který ovlivňoval vlastnosti výlisků. Tablety s vyšší pevností v tahu byly získány lisováním za nižšího tlaku. Dále bylo pozorováno, že pevnost tablet v tahu není u Cellactosy ovlivňována rychlostí lisování.¹¹

Doba rozpadu je ovlivněna vláknitou strukturou práškové celulosy. Vlákna v makroporézní struktuře usnadňují rychlejší rozpad tablet. Látka vykazuje menší absorpci vlhkosti, než pozorujeme u samotné celulosy. Důvodem je vrstvička laktosy, která pokrývá celulosu, a brání tak v absorpci vzdušné vlhkosti.¹⁴

Cellactose 80 je vhodná pro tablety s nízkým obsahem účinné látky. Její částice mají drsný povrch, na který částice léčiv snadno přilnou (obr. č. 3). Tím je zajištěna obsahová stejnoměrnost léčiva v tabletách.¹⁸

Obr. č. 3: SEM Cellactose[®] 80; zvětšení neuvedeno¹⁸



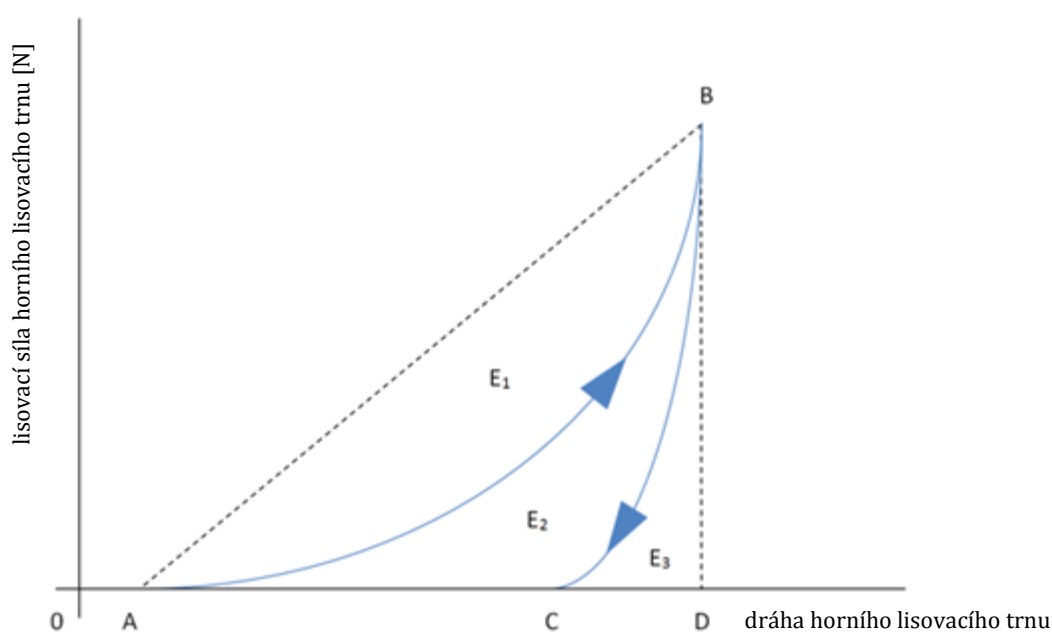
4.2. ENERGETICKÝ PROFIL LISOVACÍHO PROCESU

Hodnocení energií v průběhu lisování je metoda, s jejíž pomocí můžeme charakterizovat použité materiály, zjistit jejich chování a převládající typ deformace materiálu pod lisovacím tlakem. Dále je možné sledovat vliv kluzných látek na proces lisování.¹⁹

Existuje několik metod, ale nejpoužívanější je hodnocení energií ze záznamu „síla-dráha“. Křivka se získá měřením síly a dráhy horního lisovacího trnu. Požadavkem je přesné a citlivé zaznamenávání jednotlivých údajů z celého lisovacího cyklu. Pro tento účel je vhodným a používaným zařízením výstředníkový tabletovací lis, který lisuje tabletu pouze horním lisovacím trnem.²⁰

Během lisování se práce spotřebovává na tření, přeskupování částic a na plastické a elastické deformace. Na schématu (obr. č. 4) můžeme rozlišit několik ploch charakterizujících jednotlivé energie, které vznikají při lisování. Celková plocha ABD představuje „vstupní hrubou práci“ neboli práci horního trnu. Oblast ABC vyjadřuje tzv. „zdánlivou čistou práci“. Je to energie, která je spotřebovaná na tření mezi stěnou matrice a také energie, která zůstává obsažena ve vylisku. Tato plocha se vztahuje k lisovatelnosti a dalším vlastnostem zkoušeného materiálu.²⁰

obr. č. 4: Záznam „síla-dráha“¹⁹



Plocha E1 charakterizuje především tření látky o stěnu matrice a tření mezi jednotlivými částicemi. Je označována jako energie na tření neboli energie předlisování. Plastická energie E2 zůstává nahromaděná v tabletě po skončení procesu lisování. A konečně E3 je energie elastická, po vylisování se tato energie uvolňuje z tablety. E1 je energie, která se získá součtem plastické a elastické energie, a vyjadřuje energii lisování. Emax je celková suma všech těchto energií ($E_{max} = E_1 + E_2 + E_3$). Udává celkovou spotřebovanou energii při lisování.¹⁹ Dürer a kol.²¹ používali Emax k určení lisovatelnosti materiálů. Dalším parametrem, který lze ze záznamu získat, je plasticita Pl.

Plasticitu lze vypočítat dle následujícího vzorce (1)²² :

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

Jedná se o poměr energie plasticity k energii lisování, vyjadřuje se v procentech. Plasticita ukazuje, jaká část energie je spotřebována na nevratné deformace materiálu. Plasticita úzce souvisí s pevností tablet. Studiemi bylo prokázáno, že při vyšší hodnotě plasticity se zvyšuje také pevnost tablety.²⁰

De Blaey, Polderman a kol.²³ se zabývali výpočtem „čisté práce“ (NETW). Podle nich je energie spotřebována na uspořádání částic, tření mezi nimi a na tření mezi stěnou matrice, plastické a elastické deformace. Výpočet spočíval v odečtení energie na tření v matici a elastické energie od hrubé vstupní práce. Energii na tření mezi částicemi a energii jejich uspořádání zanedbali.²³ Domnívali se, že NETW vyjadřuje energii využitou pro plastickou deformaci a vytváření vazeb, proto má tento parametr význam při charakterizaci materiálu.²⁰ Vyšší hodnoty ukazují, že materiál je více schopný se deformovat plasticky. Studiemi se zjistilo, že na výslednou hodnotu NETW mají vliv i jiné faktory např. obsah vlhkosti materiálu a změny v povrchových vlastnostech. Proto pomocí NETW není vhodné posuzovat deformační vlastnosti látek. Na druhu stranu parametr je vhodné využít pro zjišťování rozdílů v lisovatelnosti mezi šaržemi materiálu.²⁴

4.3. PEVNOST TABLET

Hodnocení pevnosti je důležitá součást kontroly vylisovaných tablet. Mechanická pevnost tablet se kontroluje z několika důvodů. Charakterizuje mechanické vlastnosti lisovaných materiálů a napomáhá při objasňování mechanismu zhutnění tablet. Kontrola pevnosti je také důležitá, abychom zjistili, zda jsou tablety schopné odolávat manipulaci.²⁵

V literatuře se často používá také pojem tvrdost, což je nepřesné vyjádření. Mnohem vhodnějším termínem je mechanická pevnost. Výraz je obvykle spojen i s mechanismem lomu tablety. Zlom nastává působením tahu, tlaku nebo smyku.²⁶

U tablet můžeme určit pevnost v tahu a tlaku. Převážná většina materiálů je slabší v tahu než v tlaku. I v případě působení tlaku se tableta rozpadne většinou v tahu.²⁷ Proto konvenčním způsobem určení pevnosti výlisků v oboru farmacie je stanovení pevnosti v tahu.²⁶ Avšak pevnost materiálu v tlaku, nám pomůže celkově pochopit mechanické chování výlisku. Existuje několik metod stanovení pevnosti.²⁷

Příklady metod hodnocení mechanické pevnosti:

- **Přímé testování v tahu**
- **Zkouška v ohybu**
- **Test radiálního zatížení**

V mnoha případech nelze přímé testování v tahu a zkoušku v ohybu použít, především kvůli křehkosti materiálu. Tablety se obecně také řadí mezi křehký materiál, proto se pro hodnocení pevnosti tablet nejčastěji volí test radiálního zatížení, což je metoda nepřímá.²⁶ Při testu se vkládá plochý diskovitý vzorek mezi protilehlé zatěžující čelisti. Podobá se zkoušce pro zjištění drtící síly tablety, pevnost v tahu však závisí na správném zatížení a rozložení vyvíjeného napětí.²⁸ Způsob provedení je konvenční, po řadu let neměnný.²⁷ U metody se nezohledňují některé faktory, které mohou ovlivnit průběh rozdrčení a také mechanismus vzniku zlomu. Stenley²⁹ se zabýval nepřímými metodami a prokázal, že neexistuje pouze jediná hodnota pevnosti v tahu, ale že existuje celá škála hodnot, které jsou závislé na řadě faktorů. Mezi faktory patří způsob zatížení vzorku, rychlost působící síly a typ zatěžujících čelistí. Odchytky hodnot vznikají změnou v rozložení napětí v testovaném vzorku.²⁶

Pokud je zatížení koncentrováno u kruhového výlisku na průměr, lze pevnost v tahu vypočítat ze síly, při které se tableta rozdrčí, podle následujícího vzorce²⁸ (2):

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

P - pevnost v tahu [MPa]

F - síla destrukce [N]

d - průměr tablety [mm]

h - výška tablety [mm]

Výpočet může být použit pouze v případě, že k rozdrčení došlo v tahu. To je charakterizováno rozdrčením tablety na dvě poloviny v rovině zatížení. Vědci uvádějí, že při testu pevnosti v tahu mohou nastat tři druhy zlomu. Tlakový nebo smykový zlom se projeví rozpraskání povrchu tablety pod místem zatížení. Objeví se okamžitě po zatížení tablety. V případě, že drčení není rozsáhlé, dojde k zvětšení plochy vlivu zatížení a výsledné rozdrčení nastane ve smyku nebo napětí. Pokud se tableta rozpadne na čtyři části v ose zatížení, jedná se o trojitý rozštěp, jenž je považován také za zlom vzniklý v tahu. A běžný zlom byl již popsán výše. Typ vzniklého lomu je ovlivňován šířkou kontaktní plochy zatížení.²⁵

Rozložení napětí v tabletě je ovlivněno mechanickými vlastnostmi tablety a plochami čelistí přístroje pro testování pevnosti. Pokud působíme na tabletu tvrdými kovovými čelistmi, zatížení se bude šířit výlisek díky zploštění měkčí tablety. Při procesu je redukováno smykové a tlakové napětí, zlom nastává v tahu a hodnoty jsou reprodukovatelné. Problém nastane, pokud bychom takto chtěli stanovit pevnost v tahu u materiálů s vysokou elasticitou. Ke zlomu by došlo pod vlivem smykové a tlakové síly. Aby se dosáhlo vhodných podmínek u vysoce plastických materiálů, použije se tenká měkká vložka, která se umístí mezi čelisti a vzorek.²⁸

Pevnost tablet je lékopisná zkouška uvedená v ČL 2009, Doplnku 2014.³⁰ Zaznamenaná se síla, při které dojde k destrukci tablety. Přístroj pro měření pevnosti se sestává ze dvou čelistí, mezi které se vkládá vzorek. Jedna z čelistí je pohyblivá a její pohyb směřuje k druhé z čelistí. Podmínkou je, že plocha kontaktu čelisti s testovaným vzorkem, musí být menší než její celková plocha. Při zkoušce se výlisek vloží vždy stejným způsobem mezi čelisti s ohledem na půlicí rýhu a orientaci k zatížení. Způsob umístění a typ testovacího zařízení se zaznamená. Tímto způsobem se proměří 10 tablet. Mezi měřeními se vždy pečlivě odstraní zbytky tablet. Hodnoty se uvádějí v N.³⁰

4.3.1. CITLIVOST SUCHÝCH POJIV NA PŘÍDAVEK MAZADEL

Mazadla jsou běžnou součástí tabletovin. Jejich hlavní funkcí je především snižovat tření při lisování mezi tabletovinou a stěnou matrice, zamezit lepení tablet na trny a usnadnit vysunutí vylisované tablety z matrice. S jejich použitím se pojí i negativní vlivy, které ovlivňují vlastnosti výlisků. Jedná se především o snížení pevnosti tablet. Shotton a Lewis³¹ se tímto jevem zabývali a následně ho potvrdili. Při pozorování stearanu hořčičnatého se ukázalo, že mazadlo při mísení přilne na částice suchého pojiva a pokryje je tenkou vrstvičkou. Vrstva mazadla funguje jako bariéra, která snižuje vazebné vlastnosti suchého pojiva a tím i pevnost výlisků. Velikost vlivu mazadel závisí na mnoha faktorech, které ovlivňují tvorbu vrstvy mazadla a jeho uspořádání v tabletovině. Řadíme tam především podmínky procesu tvorby vrstvy, povahu a vlastnosti konkrétního mazadla a suchého pojiva.³²

Faktory ovlivňující tvorbu vrstvy mazadla:

- **Povaha a vlastnosti suchého pojiva**

Jednotlivá suchá pojiva se liší svojí citlivostí vůči mazadlu. Formování vrstvy mazadla je závislé na jeho distribuci při mísení a lisování. Distribuci mazadla ovlivňuje především tok a velikost částic suchého pojiva. V případě látky se špatnými tokovými vlastnosti bude distribuce probíhat velmi pomalu, proto citlivost vůči mazadlu bude nižší.³²

Citlivost materiálu k mísení s mazadlem můžeme vyjádřit hodnotou LSR (lubricant sensitivity ratio), kterou lze vypočítat následující rovnicí (3)³³:

$$LSR = \frac{BF_u - BF_1}{BF_u} \quad (3)$$

BF_u - pevnost tablety bez mazadla

BF_1 - pevnost tablety obsahující mazadlo

Hodnotu LRS získáme poměrem pevnosti tablet bez mazadla a s mazadlem. Čím vyšší je hodnota LSR, tím je látka citlivější vůči mazadlům. Pomocí rovnice můžeme zjistit vliv velikosti částic pojiva na formování vrstvy mazadla. Pokud porovnáme suché pojivo, které se liší pouze velikostí částic, zjistíme, že látka s většími rozměry částic má vyšší

hodnotu LSR, ve srovnání s totožným suchým pojivem s jemnějšími částicemi. Látka s většími částicemi je více citlivá k přidavku mazadla, v důsledku jeho lepší distribuce a menšímu specifickému povrchu nosičové látky.³⁴

Další vlastnost suchého pojiva, kterou je důležité vzít v úvahu, je mechanismus zpevnění materiálu a tvorba výlisku. Obecně křehké materiály mazadlo ovlivní minimálně. Částice se sice obalí vrstvou mazadla, ale při lisování podléhají fragmentaci. Vznikají nové povrchy, které nejsou pokryty filmem mazadla, a jeho souvislá vrstva je narušena.³² Vizkoelastické materiály (škrob) a plasticky deformující se látky (MCC) jsou podstatně citlivější v důsledku narušení vazebných vlastností částic.³⁴

- **Povaha a vlastnosti mazadla**

Čistý stearan hořečnatý vykazuje nevalné schopnosti formování filmu v kontrastu s komerčně dostupnými produkty. Vychází to především z jeho krystalické struktury, která zhoršuje distribuci.³² Účinnost mazadla je závislá na jeho velikosti částic a specifickém povrchu.³⁵ Existuje lineární závislost mezi specifickým povrchem mazadla a frakcí léčiva pokrytého filmem. Aglomerované částice mazadla s menším specifickým povrchem mají menší vliv na snížení pevnosti tablet. Při použití nižší koncentrace stejného mazadla můžeme pozorovat pomalejší tvorbu filmu a tím i menší dopad na vlastnosti tablet.³²

- **Podmínky procesu mísení**

Pevnost tablet je závislá na době, po kterou se suché pojivo mísí s mazadlem. Čím déle se budou komponenty společně mísit, tím větší část volné frakce mazadla adheruje na povrch suchého pojiva. Pevnost tablet se sníží z důvodu slabších vazeb mezi molekulami mazadla než mezi molekulami suchého pojiva. Nejen doba mísení, ale i intenzita mísení zde hraje roli. Vyšší intenzita mísení a vyšší smyková síla, kterou disponují především průmyslové výrobní mísící zařízení, způsobí, že se mazadlo bude lépe šířit mezi částice pojiva. Formování filmu mazadla bude nižší a pomalejší při použití laboratorních mísících zařízení.³²

4.4. ROZPAD TABLET

Kromě pevnosti tablet je doba rozpadu dalším důležitým hodnoceným parametrem u tablet. Požadavek na dobu rozpadu se liší dle typu tablet. V případě nutnosti rychlého účinku je potřeba krátké doby rozpadu. Naopak tablety s řízeným uvolňováním se musí rozpadnout až po určité době nebo v určitém prostředí např. v tenkém střevě. S rozpadem souvisí uvolnění obsažené účinné látky a její následné vstřebání a biodostupnost. Pro podporu rozpadu se do lisovacích směsí přidávají různým mechanismem působící rozvolňovadla.^{36,37}

Existuje několik teorií mechanismu rozpadu tablet:

- **Bobtnání**

Teorie je založená na tom, že některé látky (škroby) po styku s kapalinou bobtnají, zvětšují svůj objem a odtlačují od sebe okolní částice, což způsobí rozpad tablety. Existuje zde vztah mezi velikostí pórů v tabletě a dobou rozpadu. V případě, že průměr pórů bude menší než průměr nabobtnalé částice rozvolňovadla, manifestuje se disintegrační působení. V opačném případě nedojde k rozpadu. Bobtnání představuje nejčastěji přijímaný mechanismus. Někteří vědci ale nepovažují bobtnání za významný proces v rozpadu tablet. Tvrdí, že pro účinnost rozvolňovadla není nezbytné jeho zvětšení objemu, ale podstatné je, aby látka vyvinula dostatečný tlak bobtnání.³⁷

- **Vzlínání**

Prvním krokem rozpadu tablet je vždy vzlínání. Po kontaktu s médiem proniká tekutina do tablety kapilárním systémem a nahrazuje vzduch.³⁶ K rozpadu dochází buď v důsledku přerušení vazeb mezi částicemi v tabletě, nebo přetlakem vzduchu. Mnoho autorů se shoduje v tom, že neexistuje všeobecný vztah mezi pórovitostí tablety a dobou rozpadu. Tento vztah závisí na charakterizaci stěny kapilár, hydrofilními částicemi stěny může voda penetrovat. Některé studie ukazují, že porosita není vždy nezbytná pro rozpad tablety, ale v případě, že stěny pórů jsou tvořené z hydrofilních částic, je porosita příznivý faktor doby rozpadu. Stačí např. kontinuální síť částic schopných smáčení, aby se tekutina rozšířila do celé tablety mechanismem sání.³⁷

- **Regenerace tvaru částic**

Tento jev byl pozorován především u škrobu a zdá se, že má pouze vedlejší roli.³⁷ Při pozorování deformovaných částic škrobu se zjistilo, že se po kontaktu s vlhkostí vracejí do původního tvaru, který měly před lisováním. Nárůst do původního tvaru může způsobit rozpad.³⁶

- **Repulzní síly**

Vědci se snažili vysvětlit mechanismus rozpadu tablet s obsahem rozvolňovačů, které nebobtná.³⁶ A tudíž teorie, že je rozpad způsobený bobtnáním nepřichází v úvahu. Rozpad vysvětlují destrukcí kohezivních sil v přítomnosti tekutiny, a následné repulzi částic. Pokud je vytvořena a vhodně rozmístěna hydrofilní síť rozvolňovačů uvnitř tablety, tekutina se šíří do celého výlisku. Zvýšením interpartikulární tekutiny v tabletě se poruší souržnost mezi částicemi a dochází k separaci jednotlivých částic.³⁷

- **Effervescence**

Jedná se o zvláštní mechanismus rozpadu.³⁷ Tableta se rozpadá v důsledku tlaku uvnitř tablety, který vzniká na základě chemické reakce po kontaktu s vodou. V přítomnosti vody dochází k interakci obsaženého hydrogenuhličitanu a uhličitanu s kyselinou citrónovou za současného vzniku oxidu uhličitého, který způsobí rychlé rozvolnění tablety.³⁶

Obecně je důležitá absorpce vody tabletou. Pronikání tekutiny do struktury tablety záleží na rovnováze mezi silami, jako je síla kapilární a viskózní. Pro dostatečnou absorpci je důležitá spojitá hydrofilní síť v tabletě. Proto při výrobě tablet je třeba zvolit vhodné rozvolňovačů, jeho množství a způsob zavedení látky do směsi. Dále by se měla sledovat vhodná porositá a viskozita uvnitř tablety, která by měla být nízká.³⁷

Vliv na dobu rozpadu mají i další pomocné látky např. suchá pojiva a mazadla. Je známo, že některé látky zvyšující viskozitu v tabletě snižují účinek rozvolňovačů. U rozpustných pomocných látek dochází spíše k rozpouštění než k rozpadu. Hydrofobicita většiny mazadel je příčina snížené absorpce vody tabletou.³⁶

Stanovení doby rozpadu

Oficiální metodou je lékopisné stanovení rozpadavosti tablet dle ČL 2009, Doplnku 2014.³⁸ Zkouší se, zda doba rozpadu dané tablety vyhovuje a je v souladu s lékopisem. Požadavkem je, aby se tableta nacházející se v daném prostředí rozpadla do předem stanovené doby.³⁸

Přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet je vybaven pohyblivým košíčkem s 3-6 otvory, které jsou ve spodu uzavřeny sítíkou a vybaveny plastovým diskem. Košíček musí mít určité rozměry, které jsou stanoveny lékopisem. Součástí přístroje by měl být termostat a příhodná nádoba o objemu 1 litru, do které bude ponořen košíček. Objem kapaliny v nádobě se stanoví tak, aby síťka košíčku byla minimálně 15 mm pod hladinou, v případě že se košíček nalézá v horní poloze. A od spodku nádoby v dolní poloze musí být minimálně 25 mm.³⁸

Postup zkoušky: Tekutina v kádince se nejprve vytemperuje na 37 ± 2 °C. Jako tekutina se podle požadavků využívá buď čištěná voda, fosfátový pufr a nebo 0,1M HCl. Do trubic se vloží tablety, a spustí se pohyb košíčku na stanovenou dobu. Testované vzorky se sledují. Tableta je plně rozpadlá v okamžiku, kdy na síťce již nepozorujeme žádnou zbylou část tablety. Výjimkou je část změkklé tablety bez pevného středu nebo nerozpustného obalu tablety. Požadavky na dobu rozpadu se liší v závislosti na typu tablety (viz tab. č. 2).³⁸

Tab.č. 2: Požadované doby rozpadu³⁸

Typ tablety	Limit
Klasická nepotahovaná tableta	15 min
Potahovaná tableta	30 min
Dražé	60 min
Enterosolventní tableta	2 hodiny vydržet v 0,1M HCl, následně ve fosfátovém pufru rozpad do 1 hod.

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1. POUŽITÉ SUROVINY

MicroceLac[®] 100

Výrobce: Meggle GmbH & Co. KG, SRN

Směsné suché pojivo obsahující 75 % α -laktosy monohydrátu s 25 % mikrokrystalické celulosy

Č. šarže: 0221

Obsah vlhkosti: 4,56 %

Disintequik[™] MCC 25

Výrobce: Kerry, USA

Směsné suché pojivo obsahující 75 % α -laktosy monohydrátu s 25 % mikrokrystalické celulosy

Č. šarže: 8513090632

Obsah vlhkosti: 4,1 %

Pruv[®]

Výrobce: JRS Pharma GmbH & Co. KG, SRN

Stearyl fumarát sodný

Č.šarže: 865

Stearan hořečnatý

Výrobce: Acros organics, New Jersey, USA

Č. šarže: A011241701

Kyselina askorbová

Výrobce: Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína

Č. šarže: 201005291

Vyhovuje požadavkům Ph. Eur. 7

Kyselina acetylsalicylová

Výrobce: Merc KgaA, Darmstadt, SRN

Č. šarže: 201041126

Vyhovuje požadavkům Ph. Eur. 7

5.2. POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

Váživost do: 120 g

Přesnost: 0,001 g

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: KERN & SOHN GmbH, Německo

Váživost do: 200 g

Přesnost: 0,01 g

Mísící krychle KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, Heusenstamm, Německo

Krychle z nerezové oceli, s uvnitř umístěnými 3 tyčemi pro usnadnění mísení, připojená na pohonné jednotce typu Erweka AR 401. Krychle o objemu 3,5 litru a s možností nastavení rychlosti otáček.

Přístroj na stanovení sypné a setřesné hustoty ERWEKA SVM 102

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Pomocí zařízení lze stanovit sypnou a setřesnou hustotu podle ČL 2009, Doplnku 2014. Disponuje jedním odměrným válcem o objemu 100 ml. Testovací válec je sklepáván z určité výšky a frekvencí, kterou je možné nastavit.

Přístroj pro hodnocení sypnosti ERWEKA GTB

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Víceúčelový přístroj je vybaven vyměnitelnými nerezovými násypkami a tryskami. Přístrojem lze stanovit tokové vlastnosti prášků metodou měření rychlosti vytékání prášku z násypky. Pomocí integrovaného laseru je možné stanovit sypný úhel.

Sítovací stroj Retsch AS 200 basic

Výrobce: Retsch GmbH, SRN

Zařízení pro sítování prášku s upínacím zařízením Economy opatřený sadou sít a spodní záchytnou miskou.

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

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Německo

Přístroj použitý pro lisování tablet. Pro vytvoření výlisků byl použit speciální přípravek, který sestává z matrice, horního a dolního lisovacího trnu. Testovací stroj vyvíjí sílu v tahu i tlaku do 50 kN se souvisle měnitelnou rychlostí zatěžování.

Přístroj pro měření rozměrů a pevnosti tablet Tablet Tester M8

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

Testovací systém poháněný motorem, schopný změřit rozměry tablet (průměr a výška tablety) a sílu nutnou k destrukci radiálně umístěné tablety s neměnnou rychlostí zatěžování.

Zařízení pro stanovení doby rozpadu tablet Erweka ZT 301

Výrobce: Erweka GmbH, Heusenstamm, Německo

Přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet podle požadavků ČL 2009.

5.3. POSTUP PRÁCE

Nejprve byly hodnoceny vybrané fyzikální vlastnosti u směsných suchých pojiv: sypnost, sypná a setřesná hustota a distribuce velikosti částic pomocí síťové analýzy. Následně byly připraveny tabletoviny, z nichž se lisovaly tablety na testovacím materiálovém přístroji firmy Zwick za současného hodnocení energetického profilu lisovacího procesu. Dále byla změřena pevnost tablet v tahu a doba rozpadu tablet. Veškerá data byla statisticky zpracována a vyhodnocena. Pro prezentaci hodnot a výsledků byly vytvořeny jednotlivé tabulky a sestrojeny grafické závislosti.

5.3.1. HODNOCENÍ SUCHÝCH POJIV

5.3.1.1. HODNOCENÍ SYPNOSTI

Pro hodnocení sypnosti byl použit přístroj pro stanovení sypnosti ERWEKA GTB a zkoušky byly provedeny dle ČL 2009, Doplnku 2014.³⁹ Sypnost byla stanovena třemi odlišnými způsoby. Nejdříve byl tok hodnocen metodou nazvanou rychlost vytékání otvorem. Při první metodě se zjišťovalo, za jaký čas násypkou vyteče zvolená hmotnost (50 g) směsného suchého pojiva. Druhou metodou se naopak měřilo, jaká hmotnost látky vyteče násypkou za stanovený čas 3 s. Všechna stanovení byla provedena bez použití míchadla. U každé metody se provedlo vždy pět stanovení pro obě látky. Hodnoty se následně zprůměrovaly. Třetí metodou zhodnocení tokových vlastností látky bylo měření sypného úhlu. Z násypky přístroje se na dolní podložku vysypalo 150 ml práškové látky a sypný úhel byl automaticky změřen přístrojem, který disponuje integrovaným laserem. U každého směsného suchého pojiva se sypný úhel proměřil třikrát a byla vypočtena průměrná hodnota.

5.3.1.2. HODNOCENÍ SYPNÉ A SETŘESNÉ HUSTOTY

U obou suchých pojiv se stanovila sypná a setřesná hustota podle metody č. 1, která je uvedena v ČL 2009, Doplnku 2014.³⁹ Ke stanovení byl použit přístroj ERWEKA SVM 102. Nejprve byl stanoven sypný objem látek opatrným převedením 50 ml testovaného směsného suchého pojiva do odměrného válce a následně byl válec s látkou zvážen. Ze sypného objemu a hmotnosti látky (po odečtení hmotnosti válce) se stanovila sypná hustota. Válec s látkou se poté upevnil k přístroji a podrobil se sklepávání. Po 1250

sklepnutí se odečetl objem pojiva na stupnici válce a hodnota se zaznamenala. Tímto způsobem se proměřily vždy tři vzorky od obou směsných suchých pojiv. Následně byly vypočítány hodnoty setřesné hustoty a jejich průměrná hodnota. Pro dohodnocení sypnosti byl stanoven Hausnerův poměr.

Pro výpočet sypné a setřesné hustoty a Hausnerova poměru byly použity vzorce (4), (5), (6)³⁹:

- Sypná hustota $\rho_{\text{syp.}} = \frac{m}{V_0}$ (4)

- Setřesná hustota $\rho_{\text{setř.}} = \frac{m}{V_{1250}}$ (5)

- Hausnerův poměr $HP = \frac{\rho_{\text{setř.}}}{\rho_{\text{syp.}}}$ (6)

m – hmotnost látky [g]

V_0 – sypný objem [ml]

V_{1250} – setřesný objem [ml]

5.3.1.3. SÍTOVÁ ANALÝZA

Sítová analýza byla provedena na přístroji Retsch AS 200 basic. Nerezová síta 250, 200, 150, 100 a 50 μm se sestavila podle velikosti ok od největší po nejmenší. Ve spodu byla umístěná záchytná miska. K analýze bylo použito vždy 20 g látky. Odvážené množství se vložilo na první síto a upínacím zařízením se soustava zajistila. Díky kombinaci pohybů sít se po zapnutí přístroje látka začala sítovat na dobu 5 min. Po rozsítování byly frakce z jednotlivých sít zváženy. Následně byly vytvořeny tabulky s distribucí velikosti částic.

5.3.2. PŘÍPRAVA TABLETOVIN

Celkově bylo použito 10 různých tabletovin (viz tab. č. 3). Příprava zahrnovala navážení daných surovin a smísení v mísící krychli, která se otáčela rychlostí 17 ot./min. Suchá pojiva s mazadly se mísila po dobu 5 minut. Směsi s obsahem účinné látky se připravovaly postupně. Nejprve se mísilo směsné suché pojivo s účinnou látkou po dobu pěti minut v poměru 1:1 a následně se přidalo mazadlo a směs se mísila dalších 2,5 minuty. Množství připravených tabletovin bylo 30 g a u tabletovin obsahujících léčivou látku 20 g.

Tab.č. 3: Složení tabletovin (uvedeno v gramech)

označení tabletoviny	ML	Dis	St	Pr	KAS	KAC
1	30,00					
2	29,70		0,30			
3	29,70			0,30		
4		30,00				
5		29,70	0,30			
6		29,70		0,30		
7	9,90			0,20	9,90	
8	9,90			0,20		9,90
9		9,90		0,20	9,90	
10		9,90		0,20		9,90

Vysvětlivky viz str. 40.

5.3.3. LISOVÁNÍ TABLET A ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU

Zjednotlivých tabletovin bylo připraveno 16 tablet pro každou lisovací sílu. Zvolené lisovací síly byly 4 kN, 5 kN a 6 kN. S výjimkou tabletovin s léčivými látkami, ze kterých bylo vylisováno 16 tablet pouze jednou lisovací silou 6kN. Na každou tabletu se navážilo $0,5000 \pm 0,0010$ g. Pro přípravu výlisků byl použit materiálový testovací přístroj T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Každá navážka se kvantitativně s pomocí jemného štětečku přenesla do dutiny lisovací matrice. Matrice sestávala z dvojitého pláště, dolního, horního trnu a zajišťovacího čepu. Umístila se mezi čelisti testovacího zařízení, na kterém se zvolila vzdálenost čelistí lisu, požadovaná lisovací síla a rychlost, kterou se pohyboval

horní trn 40 mm/min. Předzatižení bylo 2 N a zvolená rychlost předzatižení byla 2 mm/s. Lisovací zařízení vyvinulo vždy maximální sílu navolenou v programu. Po dokončení lisování se vždy matrice vyjmula ze zařízení, odstranil se zajišťovací čep a dolní trn matrice. Opatrným zatlačením na horní trn došlo k vysunutí hotového výlisku. Před každým následujícím lisováním další tablety se matrice musela řádně vyčistit štětečkem a buničinou. Vytvořené tablety byly tvaru kulatého a plochého bez fazet o průměru 13 mm.

Vždy u prvních 10 lisovaných tablet byly vyhodnoceny energetické profily lisovacího procesu. Energie byly hodnoceny pomocí počítačového programu testXpert. Program výsledky zaznamenal a sestrojil graf závislosti „síla-dráha“. Z lisování byl vytvořen protokol. Byly získány hodnoty energií E1, E2, E3, Elis a Emax vyjádřených v J a Pl v %. E1 představuje předlisovací energii, spotřebovanou na vzájemné tření mezi jednotlivými částicemi nebo částicemi a stěnami matrice. E2 znázorňuje energii plasticity a je to energie, která zůstane naakumulovaná v tabletě po jejím vylisování. Energie elasticity se označuje E3, je to energie uvolňující se z výlisku po vylisování. Dalším parametrem byla Elis, což je součet E2 a E3, odpovídá energii lisování. Emax je hodnota vznikající součtem E1, E2 a E3 a vyjadřuje celkové množství energie spotřebované při lisování tablety. Protokol uvádí i plasticitu Pl, která je dána poměrem energie plasticity a energie lisování.²²

5.3.4. MĚŘENÍ DESTRUKČNÍ SÍLY, VÝPOČET PEVNOSTI TABLET V TAHU

Destrukční síla a pevnost byla proměřována u 10 tablet od každé lisovací síly pomocí přístroje Tablet Tester M8. Hodnocení bylo provedeno nejdříve 24 hodin po vylisování. Nastavila se rozteč pohyblivých čelistí pomocí každé první měřené tablety série z 10 tablet. Prvním krokem bylo změření výšky tablety, kdy se tableta postavila mezi čelisti axiálně. V druhém kroku se změnilo postavení výlisku na radiální a byla měřena destrukční síla potřebná k rozdrcení tablety. K destrukci došlo vyvíjením síly jedné pohyblivé čelisti na měřený výlisek. Síla destrukce byla měřena v N. Pevnost tablet v tahu se následně vypočítala dle vzorce č. 2.²⁸

5.3.5. ZKOUŠKA DOBY ROZPADU TABLET

Rozpad tablet byl hodnocen nejdříve 24 hodin po vylisování. Zkouška rozpadu tablet byla provedena na zařízení pro stanovení doby rozpadu Erweka ZT 301 dle metody uvedené v ČL 2009, Doplnku 2014.³⁸ Nejprve bylo vytemperováno 800 ml čištěné vody v kádince na $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Vždy 6 tablet od každé lisovací síly bylo vloženo do trubice pohyblivého košíčku. Trubice byly zesponu opatřené sítkem. Společně se spuštěním přístroje byl započat pohyb košíčku s tabletami a bylo odstartováno odpočítávání času. Čas rozpadu se odečetl v okamžiku, kdy poslední část tablety prošla spodním sítkem.

5.3.6. STATISTICKÉ ZHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ

Výsledné hodnoty z měření pevnosti a rozpadu tablet byly zaznamenány a následně statisticky zpracovány v programech Excel a QC.expert. Energetický profil lisování zpracoval počítačový program test Xpert V 9.01 přímo během lisování. V případě nejednoznačného rozdílu v hodnotách byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6. TABULKY A GRAFY

6.1. VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM

ML	MicroceLac [®] 100
Dis	Disintequik [™] MCC 25
St	Stearan hořečnatý
Pr	Pruv [®]
KAS	kyselina askorbová
KAC	kyselina acetylsalicylová
tbl.	tableta
h	výška tablety
F	síla destrukce
P	pevnost tablety v tahu
Ø	průměrná hodnota
SP	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti tablet v tahu
IS _p	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti tablet (spolehlivost 95%)
DR	doba rozpadu
S _R	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr doby rozpadu tablet
IS _R	interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu tablet (spolehlivost 95%)
m	hmotnost
V ₀	sypný objem
V ₁₂₅₀	setřesný objem
HP	Hausnerův poměr

$\rho_{\text{syp.}}$	sypná hustota
$\rho_{\text{setř.}}$	setřesná hustota
LS	lisovací síla
E1	energie na tření neboli energie předlisování
E2	energie akumulovaná ve výlisku neboli plastická energie
E3	energie uvolněná z tablety po vylisování neboli elastická energie
E _{max}	celková energie lisovacího procesu
E _{lis}	energie lisování
Pl	plasticita
S _{E1}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie tření
S _{E2}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie akumulované ve výlisku
S _{E3}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie uvolněné z tablety po vylisování
S _{E_{max}}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr celkové energie lisovacího procesu
S _{E_{lis}}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr energie lisování
S _{Pl}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr plasticity

6.2. TABULKY

6.2.1. HODNOCENÍ PRÁŠKOVÝCH VLASTNOSTÍ SMĚSNÝCH SUCHÝCH POJIV

6.2.1.1. SYPNOST – SYPNÝ ÚHEL

Tab.č. 4: Sypný úhel [°]

	ML	Dis
1	38,4	38,5
2	37,6	38,6
3	38,2	37,6
Ø	38,1	38,2

6.2.1.2. SYPNOST – RYCHLOST VYTÉKÁNÍ OTVOREM

Tab.č. 5: Sypnost – 50g/čas

	ML	Dis
čas [s]		
1	5,7	4,0
2	5,3	4,3
3	5,8	4,3
4	5,6	4,3
5	5,7	4,6
Ø	5,7	4,3

Tab.č. 6: Sypnost – hmotnost/čas -3s;

ML		Dis
m [g]		
1	26,8	40,9
2	30,3	40,7
3	30,5	40,8
4	29,8	39,9
5	29,8	41,2
Ø	29,4	40,7

6.2.1.3. SYPNÁ HUSTOTA

Tab.č. 7: Sypná hustota látek

ML				Dis		
	m [g]	V ₀ [ml]	ρ _{syp.} [g/ml]	m [g]	V ₀ [ml]	ρ _{syp.} [g/ml]
1	23,42	50	0,4684	26,85	50	0,5370
2	24,60		0,4920	27,39		0,5478
3	24,40		0,4880	26,90		0,5380
Ø	24,14		0,4828	27,05		0,5409

6.2.1.4. SETŘESNÁ HUSTOTA

Tab.č. 8: Setřesná hustota látek

ML				Dis		
	m [g]	V ₁₂₅₀ [ml]	ρ _{setř.} [g/ml]	m [g]	V ₁₂₅₀ [ml]	ρ _{setř.} [g/ml]
1	23,42	42,20	0,5550	26,85	45,00	0,5967
2	24,60	43,25	0,5688	27,39	44,50	0,6155
3	24,40	43,25	0,5642	26,90	44,75	0,6011
Ø	24,14	42,83	0,5627	27,05	44,75	0,6045

6.2.1.5. HAUSNERŮV POMĚR

Tab.č. 9: Hausnerův poměr látek

	ML	Dis
1	1,18	1,11
2	1,16	1,12
3	1,16	1,12
Ø	1,17	1,12

6.2.1.6. SÍTOVÁ ANALÝZA

Tab.č. 10: Sítová analýza látek

Velikost síta [µm]	ML	Dis
	Množství frakce na sítu [%]	
250	5,20	0,40
200	17,30	3,25
150	27,80	19,10
100	20,85	41,20
50	12,20	27,50
Dno	5,02	5,40
celkem	88,37	96,85

6.2.2. ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU

Tab.č. 11: Hodnocení energií E1, E2 a E3

Tabletovina	LS	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
		ØE1	SE1	ØE2	SE2	ØE3	SE3
ML	4	3,058	0,190	3,018	0,033	0,384	0,004
	5	4,270	0,232	3,721	0,017	0,538	0,011
	6	5,617	0,254	4,355	0,034	0,737	0,018
ML + 1% St	4	3,305	0,212	2,982	0,032	0,390	0,007
	5	4,192	0,181	3,617	0,031	0,556	0,004
	6	5,510	0,302	4,280	0,030	0,758	0,011
ML + 1% Pr	4	3,012	0,224	2,948	0,021	0,393	0,005
	5	3,996	0,181	3,608	0,028	0,562	0,013
	6	5,197	0,171	4,251	0,021	0,760	0,007
Dis	4	1,586	0,108	3,210	0,043	0,380	0,012
	5	2,402	0,234	4,029	0,072	0,535	0,015
	6	3,427	0,268	4,853	0,062	0,724	0,011
Dis + 1% St	4	1,407	0,164	3,194	0,115	0,389	0,009
	5	2,193	0,153	3,936	0,107	0,551	0,010
	6	3,151	0,234	4,800	0,083	0,745	0,010
Dis + 1% Pr	4	1,470	0,123	3,139	0,079	0,378	0,005
	5	2,427	0,055	4,054	0,028	0,550	0,014
	6	3,277	0,151	4,791	0,061	0,740	0,013
ML + KAS +1% Pr	6	3,563	0,051	2,861	0,027	0,738	0,009
ML + KAC +1% Pr	6	5,301	0,088	2,985	0,032	0,774	0,006
Dis + KAS +1% Pr	6	2,315	0,083	3,167	0,025	0,744	0,007
Dis + KAC +1% Pr	6	4,281	0,083	3,121	0,026	0,780	0,013

Tab.č. 12: Hodnoty energií Emax, Elis a PI

Tabletovina	LS	Emax [J]		Elis [J]		PI [%]	
		ØEmax	SEmax	ØElis	SElis	ØPI	SPI
ML	4	6,46	0,21	3,40	0,03	88,71	0,11
	5	8,53	0,23	4,26	0,02	87,37	0,21
	6	10,71	0,26	5,09	0,03	85,52	0,35
ML + 1% St	4	6,68	0,24	3,37	0,03	88,43	0,22
	5	8,36	0,20	4,17	0,03	86,69	0,10
	6	10,55	0,31	5,04	0,03	84,96	0,18
ML + 1% Pr	4	6,35	0,24	3,34	0,02	88,24	0,16
	5	8,17	0,19	4,17	0,03	86,53	0,25
	6	10,21	0,17	5,01	0,03	84,83	0,11
Dis	4	5,18	0,13	3,59	0,05	89,42	0,31
	5	6,97	0,30	4,56	0,07	88,27	0,34
	6	9,00	0,32	5,58	0,06	87,02	0,26
Dis+ 1% St	4	4,99	0,27	3,58	0,11	89,14	0,45
	5	6,68	0,25	4,49	0,11	87,72	0,33
	6	8,70	0,31	5,55	0,09	86,56	0,23
Dis + 1% Pr	4	4,99	0,20	3,52	0,08	89,25	0,21
	5	7,03	0,08	4,60	0,03	88,05	0,27
	6	8,81	0,18	5,53	0,06	86,62	0,25
ML + KAS +1% Pr	6	7,16	0,07	3,60	0,03	79,49	0,11
ML + KAC +1% Pr	6	9,06	0,09	3,76	0,04	79,40	0,13
Dis + KAS +1% Pr	6	6,23	0,10	3,91	0,03	80,97	0,17
Dis + KAC +1% Pr	6	8,18	0,10	3,90	0,03	80,00	0,25

6.2.3. PEVNOST TABLET V TAHU

Tab.č. 13: Pevnost tablet v tahu – ML při LS 4kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,87	48	0,6074	$\bar{P} = 0,5995$ $s_P = 0,0171$ $IS_P = 0,0122$
2	3,89	47	0,5917	
3	3,86	46	0,5836	
4	3,85	49	0,6233	
5	3,87	45	0,5694	
6	3,83	48	0,6137	
7	3,83	48	0,6137	
8	3,86	48	0,6090	
9	3,87	46	0,5821	
10	3,83	47	0,6009	

Tab.č. 14: Pevnost tablet v tahu - ML při LS 5kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,70	59	0,7809	$\bar{P} = 0,7970$ $s_P = 0,0220$ $IS_P = 0,0157$
2	3,67	60	0,8006	
3	3,70	59	0,7809	
4	3,71	59	0,7788	
5	3,68	60	0,7984	
6	3,71	60	0,7920	
7	3,74	60	0,7856	
8	3,73	64	0,8402	
9	3,70	59	0,7809	
10	3,71	63	0,8316	

Tab.č. 15: Pevnost tablet v tahu – ML při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,61	74	1,0038	$\bar{P} = 1,0248$ $s_P = 0,0326$ $IS_P = 0,0233$
2	3,58	78	1,0670	
3	3,59	72	0,9821	
4	3,61	74	1,0038	
5	3,63	78	1,0523	
6	3,62	73	0,9875	
7	3,58	78	1,0670	
8	3,61	77	1,0445	
9	3,63	77	1,0388	
10	3,62	74	1,0011	

Tab.č. 16: Pevnost tablet v tahu - ML + 1% St při LS 4kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,77	33	0,4287	$\bar{P} = 0,4377$ $s_P = 0,0087$ $IS_P = 0,0620$
2	3,78	34	0,4405	
3	3,79	34	0,4393	
4	3,81	35	0,4499	
5	3,81	34	0,4370	
6	3,81	33	0,4242	
7	3,78	34	0,4405	
8	3,79	34	0,4393	
9	3,81	35	0,4499	
10	3,78	33	0,4275	

Tab.č. 17: Pevnost tablet v tahu - ML + 1% St při LS 5kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,70	45	0,5956	$\bar{P} = 0,6077$ $s_P = 0,0161$ $IS_P = 0,0114$
2	3,66	45	0,6021	
3	3,66	44	0,5887	
4	3,68	46	0,6121	
5	3,68	47	0,6254	
6	3,66	45	0,6021	
7	3,65	46	0,6172	
8	3,70	45	0,5956	
9	3,67	48	0,6405	
10	3,69	45	0,5972	

Tab.č. 18: Pevnost tablet v tahu - ML + 1% St při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,57	56	0,7682	$\bar{P} = 0,7638$ $s_P = 0,0167$ $IS_P = 0,0119$
2	3,57	57	0,7819	
3	3,58	55	0,7523	
4	3,56	54	0,7428	
5	3,58	56	0,7660	
6	3,58	57	0,7797	
7	3,54	54	0,7470	
8	3,57	54	0,7407	
9	3,57	57	0,7819	
10	3,59	57	0,7775	

Tab.č. 19: Pevnost tablet v tahu – ML + 1% Pr při LS 4kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,81	37	0,4756	$\bar{P} = 0,4449$ $s_P = 0,0125$ $IS_P = 0,0089$
2	3,85	34	0,4325	
3	3,86	35	0,4440	
4	3,82	35	0,4487	
5	3,83	34	0,4347	
6	3,77	34	0,4416	
7	3,82	35	0,4487	
8	3,85	34	0,4325	
9	3,84	35	0,4463	
10	3,86	35	0,4440	

Tab.č. 20: Pevnost tablet v tahu – ML + 1% Pr při LS 5kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,71	45	0,5940	$\bar{P} = 0,5995$ $s_P = 0,0147$ $IS_P = 0,0105$
2	3,70	45	0,5956	
3	3,68	46	0,6121	
4	3,68	47	0,6254	
5	3,67	45	0,6005	
6	3,71	45	0,5940	
7	3,67	44	0,5871	
8	3,65	45	0,6037	
9	3,69	46	0,6105	
10	3,68	43	0,5722	

Tab.č. 21: Pevnost tablet v tahu – ML + 1% Pr při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,59	53	0,7230	$\bar{P} = 0,7761$ $s_P = 0,0251$ $IS_P = 0,0180$
2	3,59	58	0,7912	
3	3,60	56	0,7618	
4	3,60	56	0,7618	
5	3,64	59	0,7938	
6	3,62	58	0,7846	
7	3,60	58	0,7890	
8	3,63	56	0,7555	
9	3,63	59	0,7959	
10	3,59	59	0,8048	

Tab.č. 22: Pevnost tablet v tahu – Dis při LS 4kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	4,09	50	0,5987	$\bar{P} = 0,5863$ $s_P = 0,0176$ $IS_P = 0,0126$
2	4,07	47	0,5655	
3	4,07	49	0,5896	
4	4,06	48	0,5790	
5	4,09	48	0,5747	
6	4,07	50	0,6016	
7	4,08	49	0,5881	
8	4,09	48	0,5747	
9	4,09	52	0,6226	
10	4,05	47	0,5683	

Tab.č. 23: Pevnost tablet v tahu – Dis při LS 5kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,88	61	0,7699	$\bar{P} = 0,7886$ $s_P = 0,0236$ $IS_P = 0,0168$
2	3,90	61	0,7660	
3	3,90	62	0,7785	
4	3,90	64	0,8036	
5	3,90	64	0,8036	
6	3,92	66	0,8245	
7	3,91	64	0,8016	
8	3,92	65	0,8120	
9	3,92	62	0,7745	
10	3,91	60	0,7515	

Tab.č. 24: Pevnost tablet v tahu – Dis při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,80	77	0,9923	$\bar{P} = 1,0188$ $s_P = 0,0254$ $IS_P = 0,0182$
2	3,80	78	1,0052	
3	3,80	80	1,0310	
4	3,78	80	1,0364	
5	3,78	81	1,0494	
6	3,72	77	1,0136	
7	3,76	80	1,0419	
8	3,80	75	0,9665	
9	3,79	80	1,0337	
10	3,80	79	1,0181	

Tab.č. 25: Pevnost tablet v tahu – Dis + 1% St při LS 4kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,99	33	0,4050	$\bar{P} = 0,4342$ $s_P = 0,0212$ $IS_P = 0,0151$
2	4,00	35	0,4285	
3	4,03	33	0,4010	
4	4,01	35	0,4274	
5	3,99	36	0,4418	
6	3,99	35	0,4296	
7	4,03	37	0,4496	
8	4,03	36	0,4375	
9	4,04	37	0,4485	
10	4,04	39	0,4727	

Tab.č. 26: Pevnost tablet v tahu – Dis + 1% St při LS 5kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,83	48	0,6137	$\bar{P} = 0,6225$ $s_P = 0,0196$ $IS_P = 0,0139$
2	3,83	50	0,6393	
3	3,83	48	0,6137	
4	3,82	49	0,6282	
5	3,81	46	0,5912	
6	3,84	48	0,6121	
7	3,84	49	0,6249	
8	3,87	52	0,6580	
9	3,83	50	0,6393	
10	3,81	47	0,6041	

Tab.č. 27: Pevnost tablet v tahu – Dis + 1% St při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,74	61	0,7987	$\bar{P} = 0,8449$ $s_P = 0,0290$ $IS_P = 0,0164$
2	3,71	67	0,8844	
3	3,74	65	0,8511	
4	3,70	64	0,8471	
5	3,73	64	0,8402	
6	3,73	64	0,8402	
7	3,73	65	0,8534	
8	3,74	63	0,8249	
9	3,73	66	0,8665	
10	3,72	64	0,8425	

Tab.č. 28: Pevnost tablet v tahu – Dis + 1% Pr při LS 4kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,98	35	0,4306	$\bar{P} = 0,4367$ $s_P = 0,0091$ $IS_P = 0,065$
2	3,98	35	0,4306	
3	3,96	35	0,4328	
4	3,96	35	0,4328	
5	3,95	36	0,4463	
6	3,98	36	0,4430	
7	3,95	36	0,4463	
8	3,98	36	0,4430	
9	3,98	36	0,4430	
10	3,98	34	0,4183	

Tab.č. 29: Pevnost tablet v tahu – Dis + 1% Pr při LS 5kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,89	48	0,6043	$\bar{P} = 0,6165$ $s_P = 0,0170$ $IS_P = 0,0121$
2	3,88	47	0,5932	
3	3,84	49	0,6249	
4	3,84	48	0,6121	
5	3,81	47	0,6041	
6	3,81	51	0,6555	
7	3,85	49	0,6233	
8	3,84	48	0,6121	
9	3,84	48	0,6121	
10	3,85	49	0,6233	

Tab.č. 30: Pevnost tablet v tahu – Dis + 1% Pr při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,74	59	0,7725	$\bar{P} = 0,8204$ $s_P = 0,0260$ $IS_P = 0,0186$
2	3,71	61	0,8052	
3	3,73	64	0,8402	
4	3,74	60	0,7856	
5	3,68	61	0,8117	
6	3,70	63	0,8338	
7	3,69	64	0,8494	
8	3,72	63	0,8293	
9	3,72	63	0,8293	
10	3,70	64	0,8471	

Tab.č. 31: Pevnost tablet v tahu – ML + KAS 1:1 + 1% Pr při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,13	18	0,2816	$\bar{P} = 0,2904$ $s_P = 0,0084$ $IS_P = 0,0059$
2	3,14	19	0,2963	
3	3,18	19	0,2926	
4	3,12	19	0,2982	
5	3,13	19	0,2973	
6	3,12	19	0,2982	
7	3,11	18	0,2834	
8	3,14	18	0,2807	
9	3,13	19	0,2973	
10	3,17	18	0,2781	

Tab.č. 32: Pevnost tablet v tahu – ML + KAC 1:1 + 1% Pr při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,30	50	0,7420	$\bar{P} = 0,7510$ $s_P = 0,0239$ $IS_P = 0,0171$
2	3,29	51	0,7591	
3	3,29	50	0,7442	
4	3,28	50	0,7465	
5	3,27	50	0,7488	
6	3,31	50	0,7397	
7	3,28	50	0,7465	
8	3,31	52	0,7693	
9	3,31	48	0,7101	
10	3,29	54	0,8038	

Tab.č. 33: Pevnost tablet v tahu – Dis + KAS 1:1+ 1% Pr při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,26	19	0,2854	$\bar{P} = 0,2952$ $s_P = 0,0162$ $IS_P = 0,0116$
2	3,24	18	0,2721	
3	3,26	20	0,3004	
4	3,25	18	0,2712	
5	3,27	20	0,2995	
6	3,25	21	0,3164	
7	3,26	20	0,3004	
8	3,24	21	0,3174	
9	3,25	19	0,2863	
10	3,23	20	0,3032	

Tab.č. 34: Pevnost tablet v tahu – Dis + KAC 1:1 + 1% Pr při LS 6kN

tbl.	h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
1	3,32	56	0,8260	$\bar{P} = 0,7893$ $s_P = 0,0364$ $IS_P = 0,0260$
2	3,30	56	0,8310	
3	3,31	54	0,7989	
4	3,31	54	0,7989	
5	3,33	51	0,7500	
6	3,33	52	0,7647	
7	3,35	57	0,8332	
8	3,36	52	0,7579	
9	3,35	50	0,7309	
10	3,36	55	0,8016	

6.2.4. DOBA ROZPADU TABLET

Tab.č. 35: Doba rozpadu - ML

Lisovací síla [kN]:					
4		5		6	
DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje
0,22	$\bar{\text{DR}} = 0,23$ $s_R = 0,01$ $IS_R = 0,01$	0,20	$\bar{\text{DR}} = 0,21$ $s_R = 0,01$ $IS_R = 0,01$	0,20	$\bar{\text{DR}} = 0,21$ $s_R = 0,02$ $IS_R = 0,02$
0,23		0,22		0,22	
0,25		0,22		0,20	
0,22		0,20		0,20	
0,23		0,20		0,20	
0,22		0,20		0,20	
0,22		0,22		0,25	

Tab.č. 36: Doba rozpadu – ML + 1% St

Lisovací síla [kN]:					
4		5		6	
DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje
0,42	$\bar{\text{DR}} = 0,43$ $s_R = 0,02$ $IS_R = 0,02$	0,45	$\bar{\text{DR}} = 0,49$ $s_R = 0,06$ $IS_R = 0,07$	0,53	$\bar{\text{DR}} = 0,62$ $s_R = 0,11$ $IS_R = 0,11$
0,43		0,47		0,67	
0,45		0,60		0,80	
0,40		0,43		0,52	
0,42		0,45		0,57	
0,45		0,53		0,62	

Tab.č. 37: Doba rozpadu – ML + 1% Pr

Lisovací síla [kN]:					
4		5		6	
DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje
0,50	$\bar{\text{DR}} = 0,51$ $s_R = 0,02$ $\text{IS}_R = 0,02$	0,50	$\bar{\text{DR}} = 0,52$ $s_R = 0,04$ $\text{IS}_R = 0,04$	0,58	$\bar{\text{DR}} = 0,63$ $s_R = 0,04$ $\text{IS}_R = 0,04$
0,53		0,52		0,60	
0,52		0,48		0,63	
0,47		0,50		0,62	
0,53		0,55		0,65	
0,50		0,58		0,68	

Tab.č. 38: Doba rozpadu - Dis

Lisovací síla [kN]:					
4		5		6	
DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje
4,70	$\bar{\text{DR}} = 5,14$ $s_R = 0,30$ $\text{IS}_R = 0,32$	6,58	$\bar{\text{DR}} = 6,92$ $s_R = 0,40$ $\text{IS}_R = 0,42$	7,43	$\bar{\text{DR}} = 7,94$ $s_R = 0,50$ $\text{IS}_R = 0,53$
4,93		7,33		7,50	
5,27		7,37		7,65	
5,15		6,53		8,07	
5,20		6,57		8,27	
5,58		7,12		8,72	

Tab.č. 39: Doba rozpadu – Dis + 1% St

Lisovací síla [kN]:					
4		5		6	
DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje
9,95	$\bar{\text{DR}} = 9,84$ $s_R = 0,67$ $IS_R = 0,70$	13,18	$\bar{\text{DR}} = 14,53$ $s_R = 0,93$ $IS_R = 0,98$	15,45	$\bar{\text{DR}} = 15,46$ $s_R = 0,52$ $IS_R = 0,55$
10,72		15,05		14,67	
8,90		15,65		15,60	
9,98		15,12		15,75	
10,23		13,73		16,17	
9,23		14,43		15,10	

Tab.č. 40: Doba rozpadu – Dis + 1% Pr

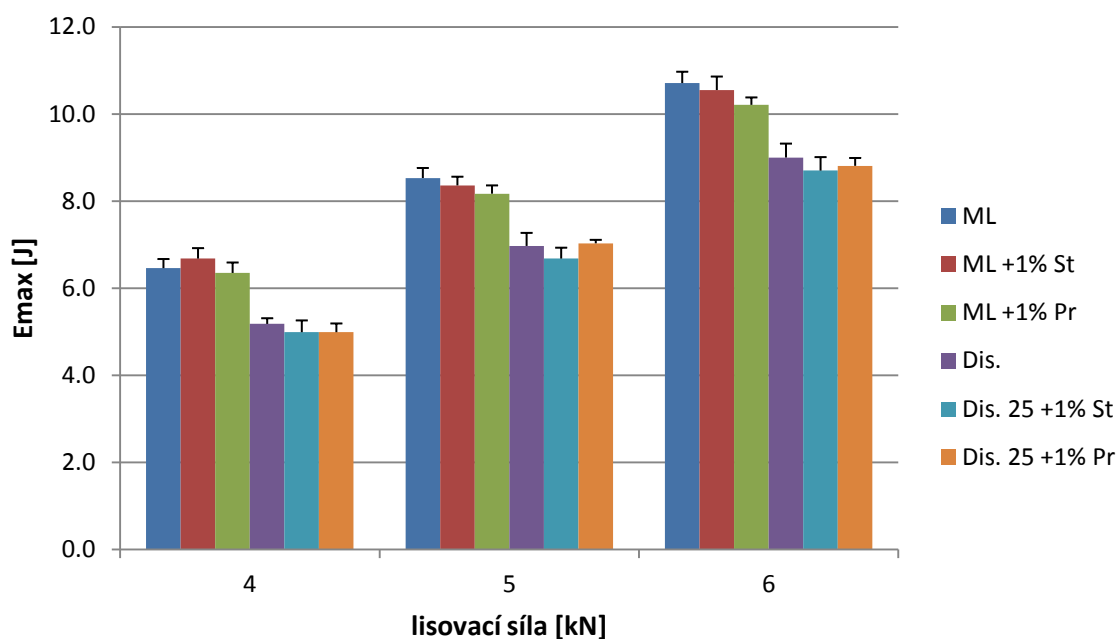
Lisovací síla [kN]:					
4		5		6	
DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje
15,30	$\bar{\text{DR}} = 16,41$ $s_R = 0,97$ $IS_R = 1,02$	19,60	$\bar{\text{DR}} = 20,78$ $s_R = 0,91$ $IS_R = 0,96$	24,25	$\bar{\text{DR}} = 24,83$ $s_R = 0,47$ $IS_R = 2,50$
16,13		20,23		24,98	
16,70		20,67		25,32	
17,38		21,77		24,47	
15,38		21,95		24,58	
17,57		20,43		25,40	

Tab.č. 41: Doba rozpadu – tablety s léčivou látkou při LS 6kN

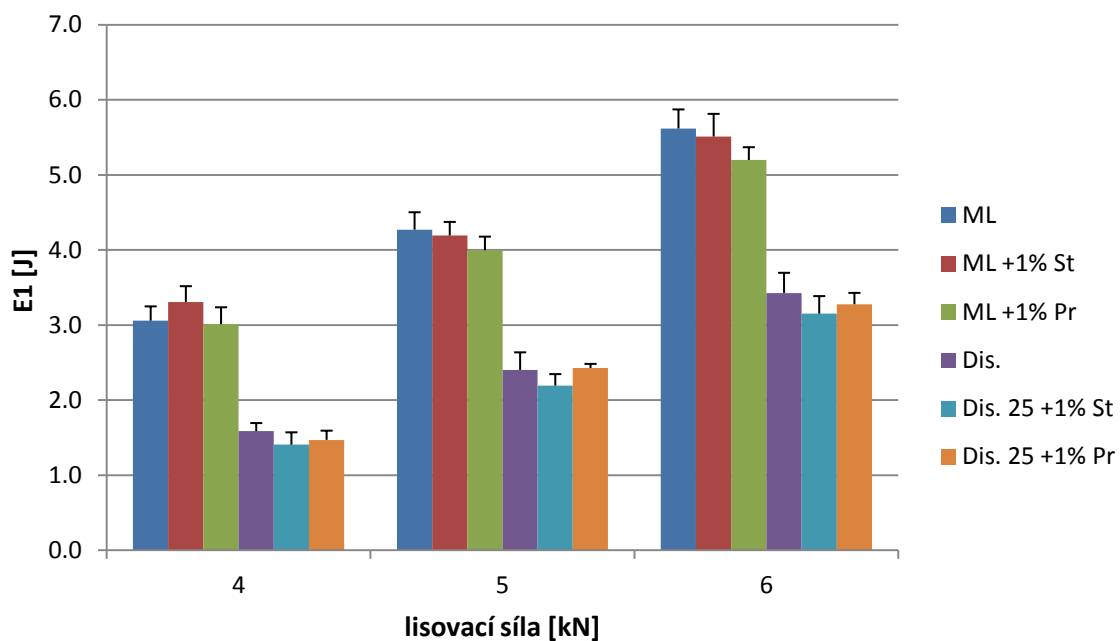
ML + KAS 1:1 + 1% Pr		ML + KAC 1:1 + 1% Pr		Dis + KAS 1:1 + 1% Pr		Dis + KAC 1:1 + 1% Pr
DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje	DR [min]	Statistické údaje	DR [min]
0,27	$\bar{\text{DR}} = 0,28$ $s_R = 0,03$ $IS_R = 0,03$	4,87	$\bar{\text{DR}} = 5,39$ $s_R = 0,54$ $IS_R = 0,57$	0,43	$\bar{\text{DR}} = 0,53$ $s_R = 0,16$ $IS_R = 0,17$	Hodnoty vyšší než 60 minut
0,30		5,97		0,42		
0,32		6,08		0,40		
0,23		4,90		0,47		
0,27		5,02		0,72		
0,28		5,47		0,75		

6.2. GRAFY

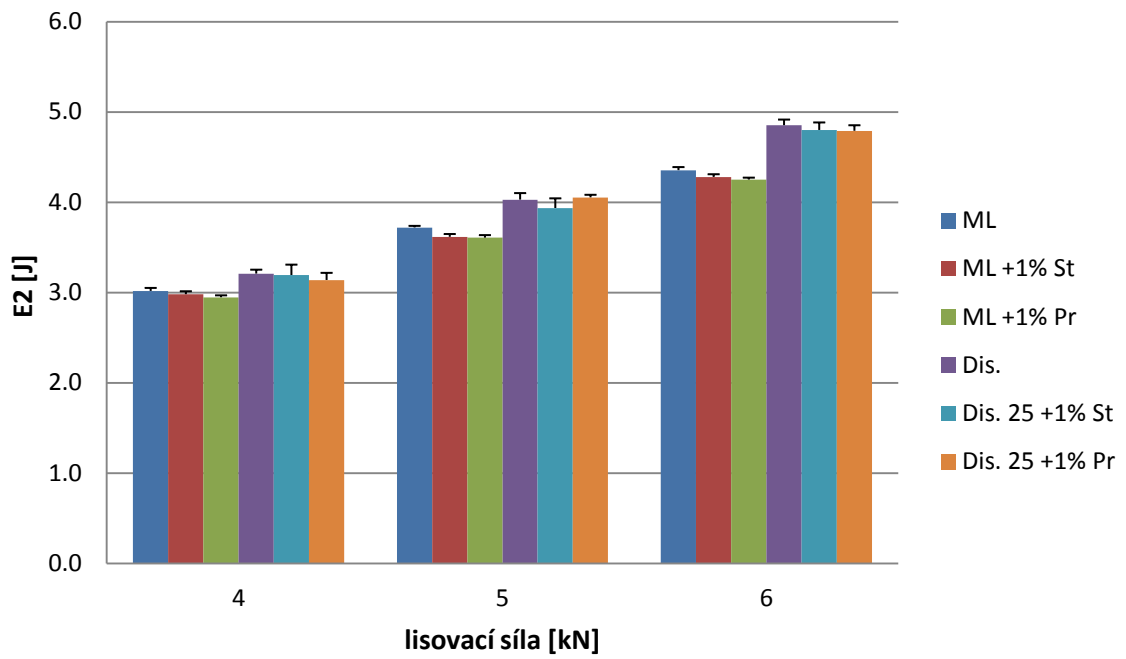
Graf č. 1: Závislost E_{max} na lisovací síle



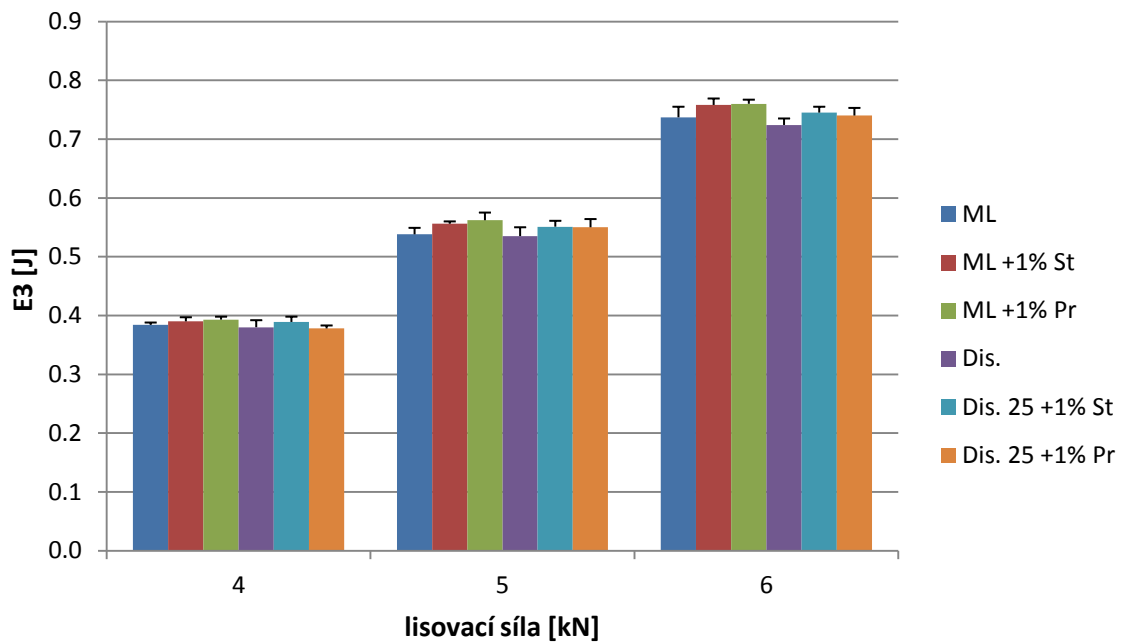
Graf č. 2: Závislost E₁ na lisovací síle



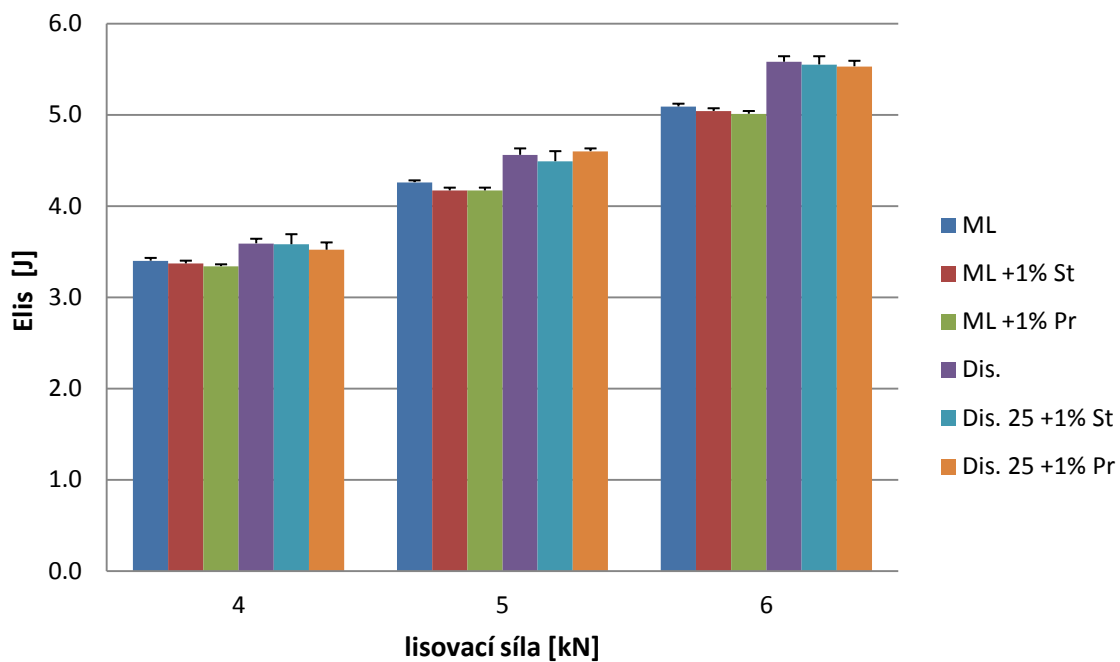
Graf č. 3: Závislost E2 na lisovací síle



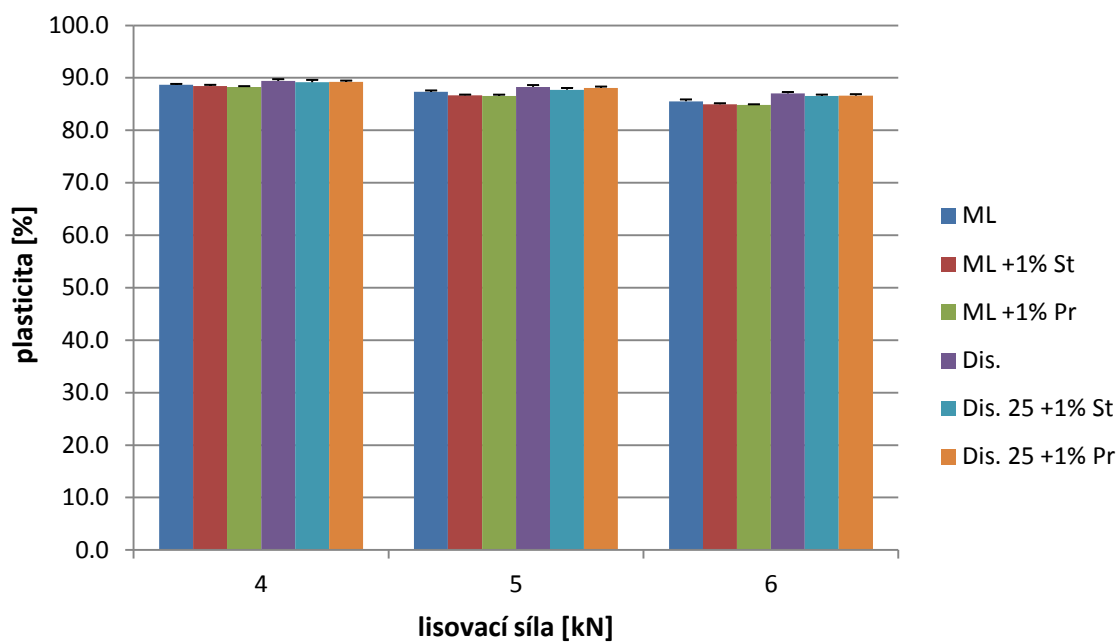
Graf č. 4: Závislost E3 na lisovací síle



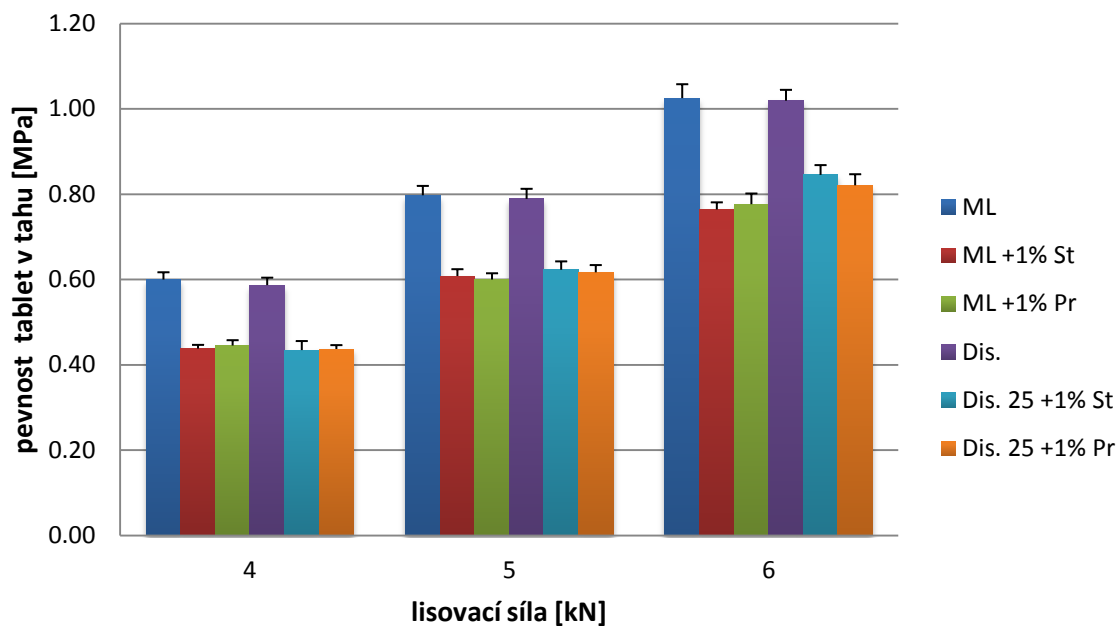
Graf č. 5: Závislost Elis na lisovací síle



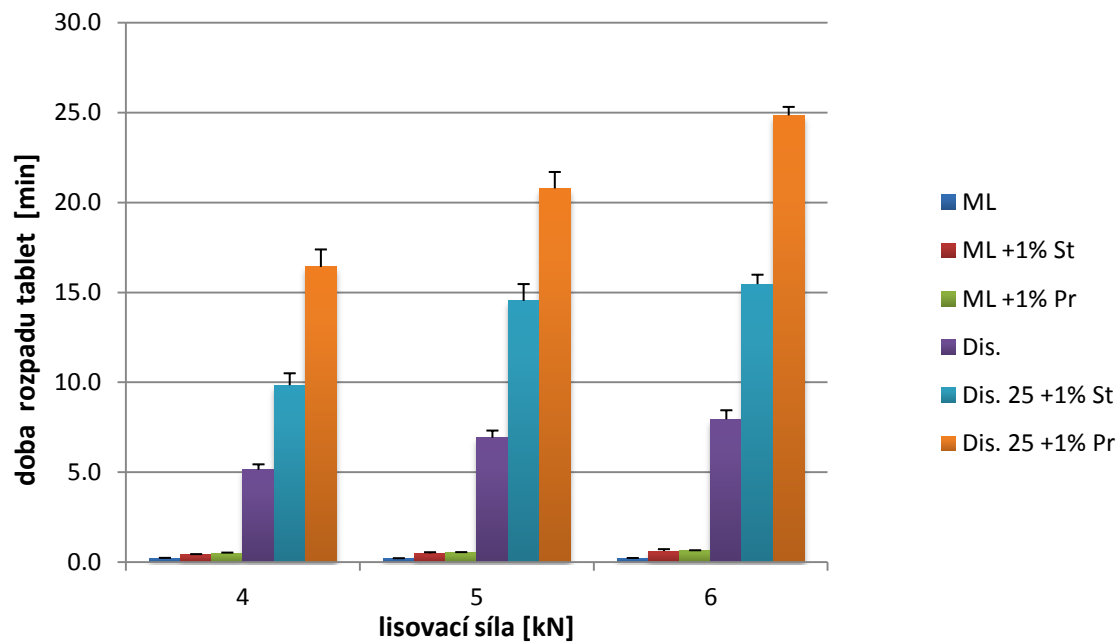
Graf č. 6: Závislost Pl na lisovací síle



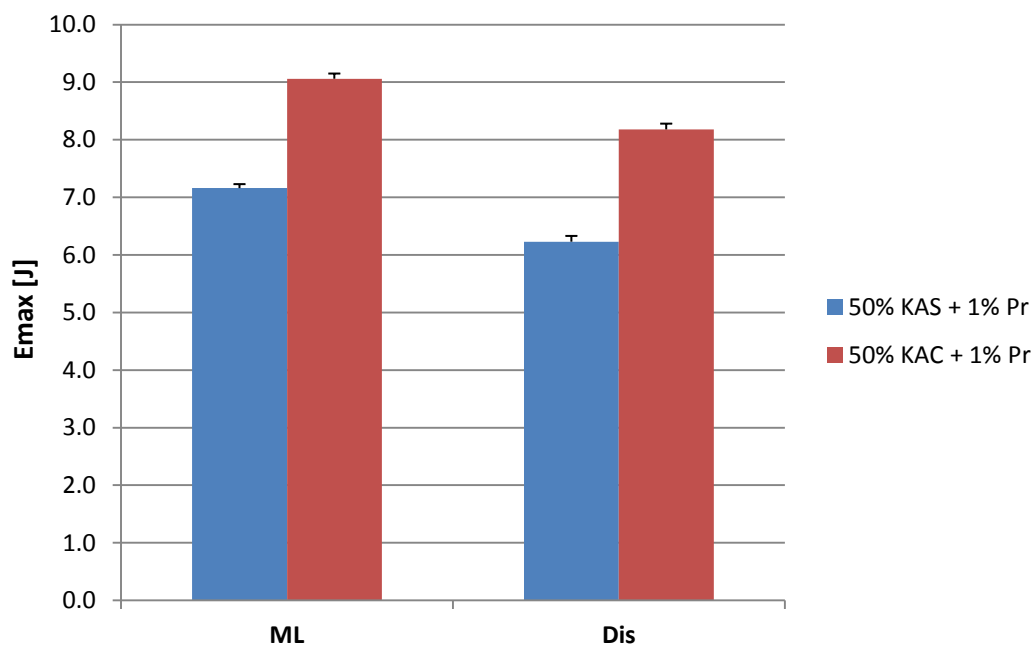
Graf č. 7: Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle



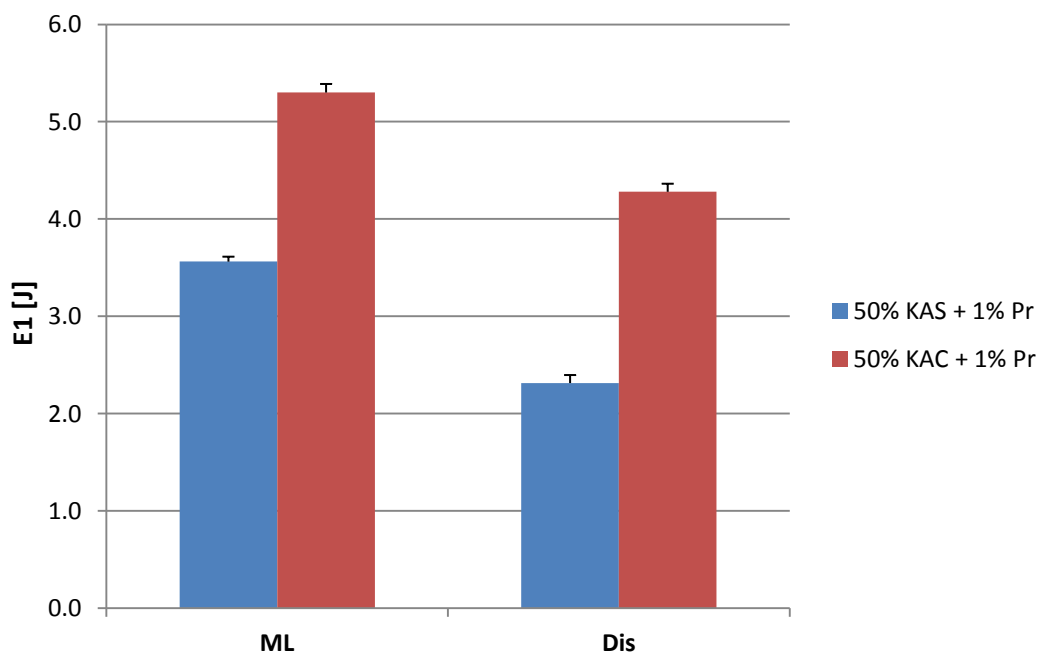
Graf č. 8: Závislost doby rozpadu na lisovací síle



Graf č. 9: Hodnoty E_{max} při lisovací síle 6 kN
Tabletoviny s léčivými látkami

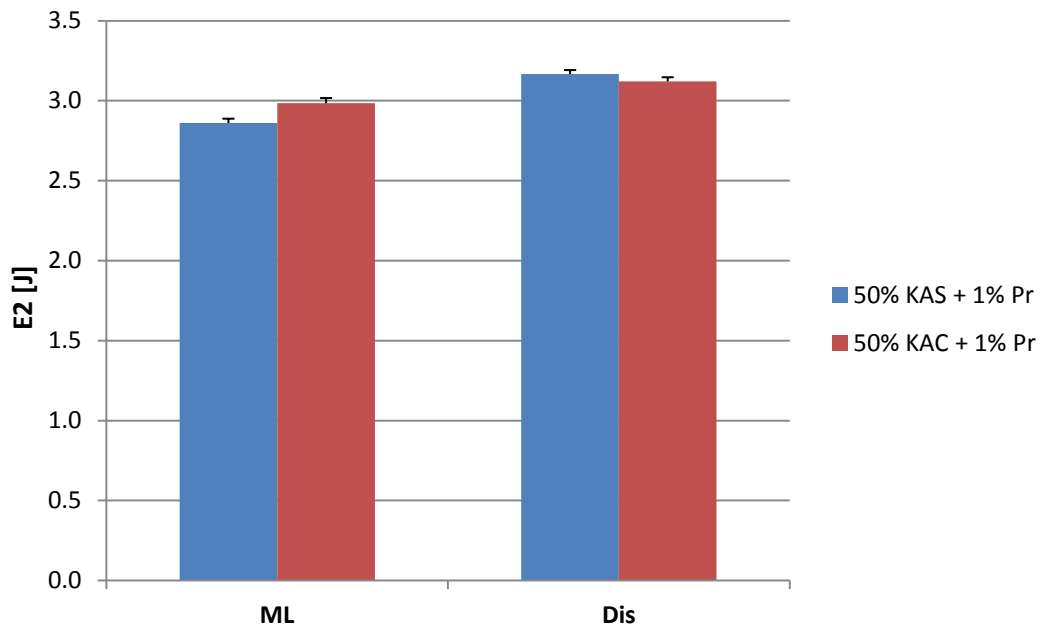


Graf č. 10: Hodnoty E₁ při lisovací síle 6kN
Tabletoviny s léčivými látkami



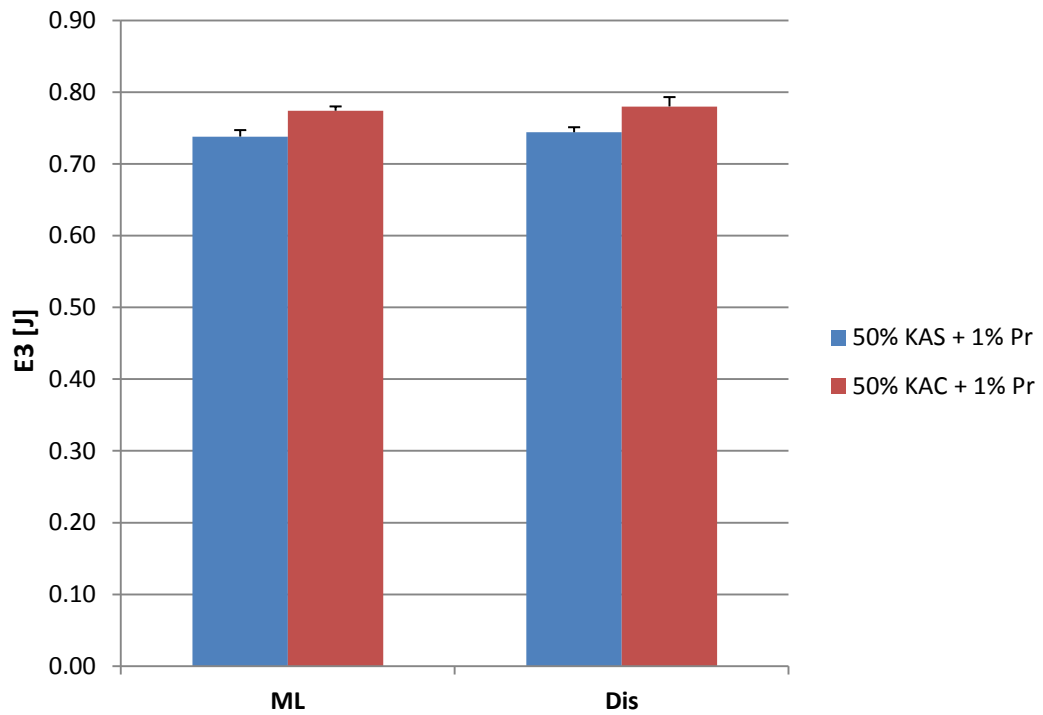
Graf č. 11: Hodnoty E2 při lisovací síle 6kN

Tabletoviny s léčivými látkami

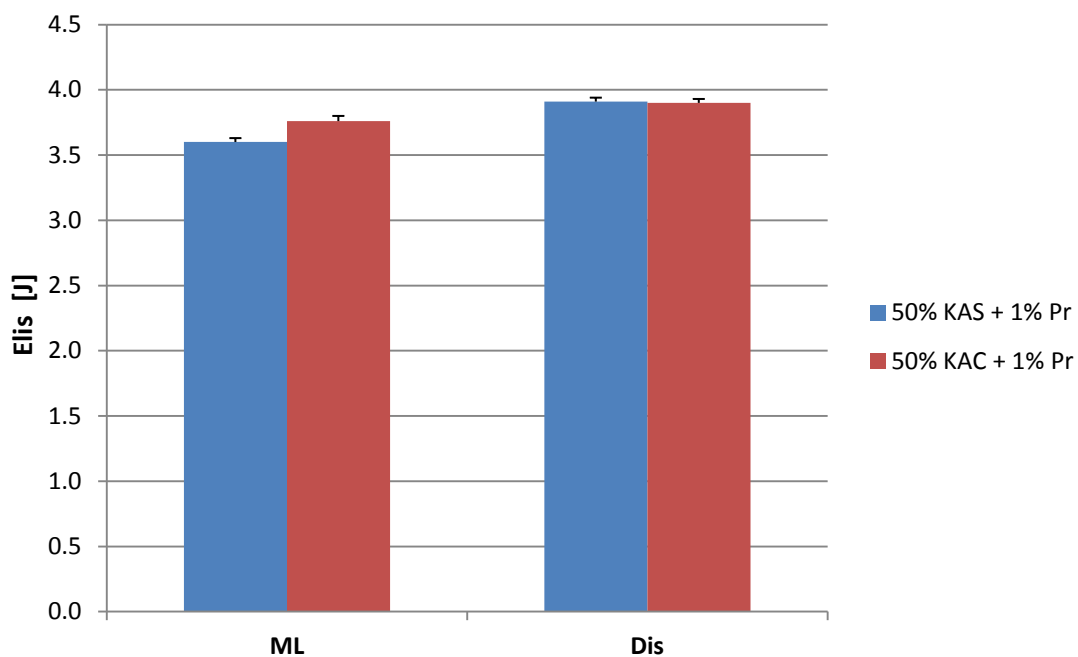


Graf č. 12: Hodnoty E3 při lisovací síle 6kN

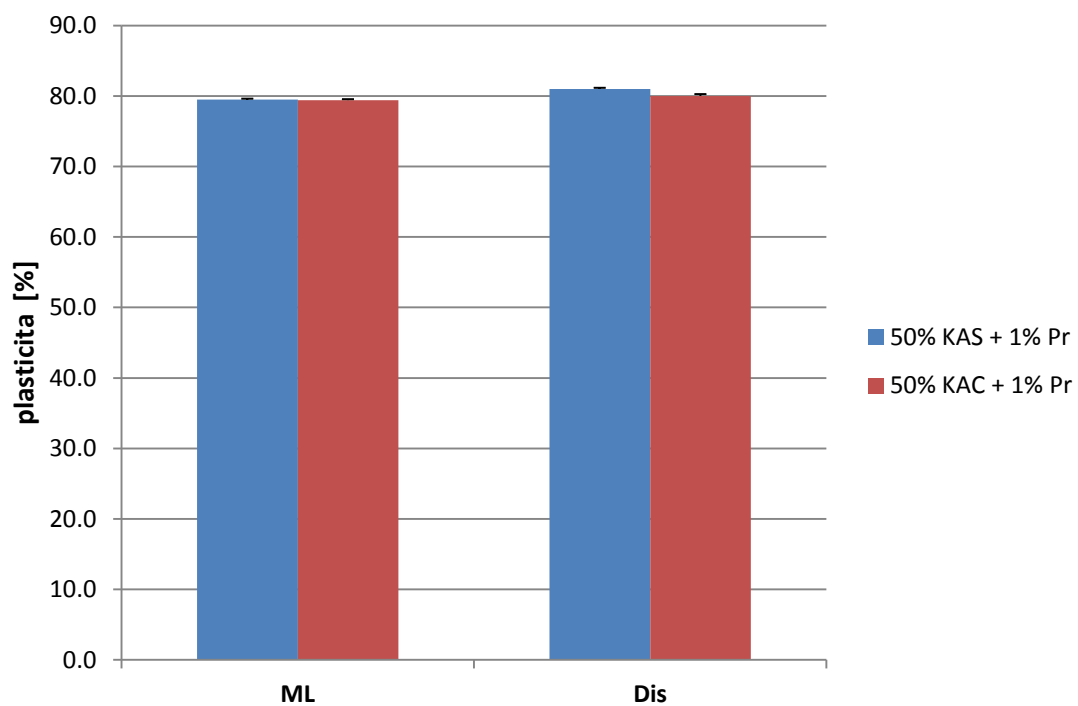
Tabletoviny s léčivými látkami



Graf č. 13: Hodnoty Elis při lisovací síle 6kN
Tabletoviny s léčivými látkami

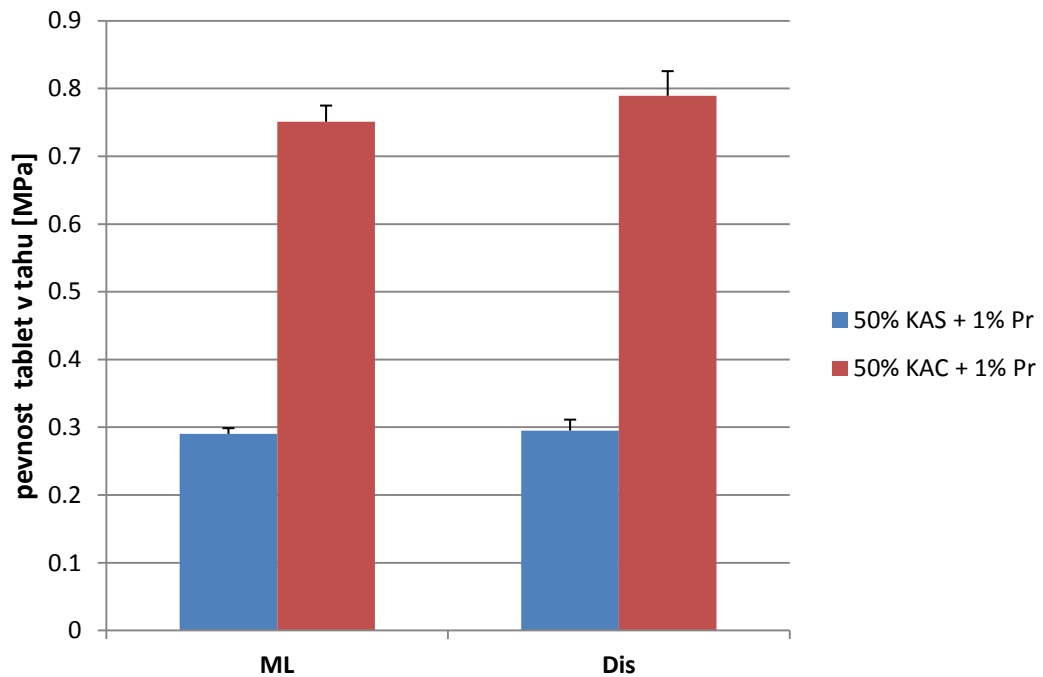


Graf č. 14: Hodnoty PI při lisovací síle 6kN
Tabletoviny s léčivými látkami



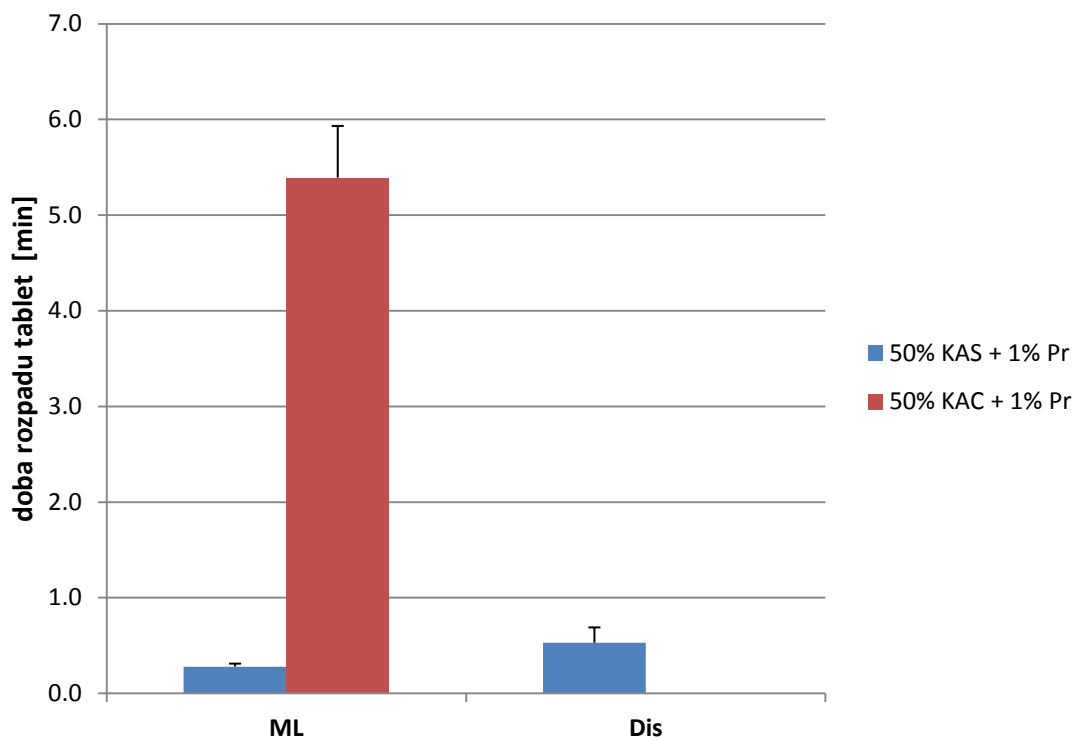
Graf č. 15: Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 6kN

Tabletoviny s léčivými látkami



Graf č. 16: Doba rozpadu tablet lisovaných silou 6kN

Tabletoviny s léčivými látkami



7. DISKUSE

Cílem této práce bylo porovnat lisovatelnost a vlastnosti tablet ze dvou směsných suchých pojiv stejného složení, a to MicroceLacu[®] 100 a Disintequiku[™] MCC 25. Oba produkty obsahují 75 % monohydrátu α -laktosy a 25 % mikrokrystalické celulosy, ale každá látka pochází od jiného výrobce. Lisovatelnost se hodnotila pomocí energetického profilu lisování a následně testováním pevnosti tablet v tahu. Další sledovanou vlastností tablet byla doba rozpadu. Vlivovými faktory byly: lisovací síla, přídavek mazadel stearanu hořečnatého a stearyl fumarátu sodného v koncentraci 1 %. Uvedené parametry se testovaly také u tabletovin s modelovými léčivými kyselinou askorbovou a acetylsalicylovou při jedné lisovací síle, a to 6 kN. Bylo provedeno také hodnocení základních práškových charakteristik samotných směsných suchých pojiv, a to distribuce velikosti částic pomocí síťové analýzy, stanovení sypnosti, sypné a setřesné hustoty. Lisovací síly 4, 5 a 6 kN byly zvoleny tak, aby se hodnoty pevnosti tablet v tahu pohybovaly u většiny výlisků v rozmezí optimální pevnosti 0,56 – 1,12 MPa.⁴⁰ Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 4-41 a grafech č. 1-16.

7.1. HODNOCENÍ PRÁŠKOVÝCH CHARAKTERISTIK

V tabulce č. 10 jsou uvedeny frekvenční procenta síťové analýzy. Z porovnání hodnot je i přes větší ztrátu hmotnosti látky mezi síty v případě MicroceLacu[®] 100 patrné větší zastoupení menších částic v látce Disintequik[™] MCC 25, kde je téměř dvojnásobné množství částic menších než 150 μm (cca 74 %) v porovnání s látkou MicroceLac[®] 100 (cca 38 %).

Ve velikosti sypného úhlu není mezi oběma látkami téměř žádný rozdíl (tab. č. 4), ale z porovnání sypnosti metodou měření rychlosti výtoku prášku z násypky vyplývá, že lepší sypnost má látka Disintequik[™] MCC 25 (tab. č. 5 a 6). Hodnoty v tabulkách č. 7 a 8 poukazují také na vyšší hodnoty sypné a setřesné hustoty u látky Disintequik[™] MCC 25, která vykazuje také lepší hodnotu Hausnerova poměru, a to 1,12, tudíž její tok je dobrý³⁹ (tab. č. 9).

7.2. HODNOCENÍ ENERGETICKÉHO PROFILU LISOVÁNÍ

Výsledky energetické bilance lisování uvádí tabulky č. 11-12 a grafy č. 1-6 a 9-14. Závislost celkové energie lisování na lisovací síle uvádí graf č. 1. Vyšší hodnoty vykazují tabletoviny s MicroceLacem[®] 100, přičemž mazadlo je ovlivňuje až při lisovací síle 6 kN, kdy u tabletovin se stearylfulmarátem sodným jsou hodnoty lehce nižší. U látky Disintequik[™] MCC 25 není v hodnotách statisticky významný rozdíl. Uvedený průběh závislosti je daný průběhem hodnot energie předlisování E1, kde je téměř dvojnásobný rozdíl v hodnotách látek MicroceLac[®] 100 a Disintequik[™] MCC 25 (graf č. 2). U energie plasticity je tomu naopak, vyšší hodnoty tentokrát vykazují směsi s Disintequikem[™] MCC 25. Pro obě směsná suchá pojiva platí, že nejsou statisticky významné rozdíly v hodnotách u čistých látek a s oběma mazadly (graf č. 3). Mezi hodnotami energie elasticity nejsou významnější rozdíly (graf č. 4). Hodnoty energie lisování Elis (E2 + E3) mají tedy stejnou závislost jako hodnoty energie plasticity a jsou tedy vyšší u tabletovin s Disintequikem[™] MCC 25 a nezávislé na mazadle (graf č. 5). Všechny energie rostou s lisovací silou. Na grafu č. 6 je uvedena závislost plasticity na lisovací síle, která je klesající. Plasticita je vyšší u tabletovin s Disintequikem[™] MCC 25 a z hodnot je patrné její lehké snížení vlivem mazadla.

Na dalších grafech jsou uvedeny hodnoty energií pro tabletoviny s různým typem směsného suchého pojiva a s léčivou kyselinou askorbovou nebo acetylsalicylovou, všechny hodnoty jsou pro lisovací sílu 6 kN. Na grafu č. 9 jsou uvedeny hodnoty celkové energie, které jsou u obou léčiv vyšší u MicroceLacu[®] 100, z hlediska porovnání léčiv jsou nižší v případě kyseliny askorbové. Tato závislost je stejná jako u energie předlisování (graf č. 10). Hodnoty energie plasticity jsou vyšší v případě Disintequiku[™] MCC 25, vliv léčiva je opačný. V případě MicroceLacu[®] 100 jsou vyšší s kyselinou acetylsalicylovou, u Disintequiku[™] MCC 25 s kyselinou askorbovou (graf č. 11). Energie elasticity je uvedena na grafu č. 12. Není zde zaznamenán statisticky významný rozdíl v rámci typu směsného suchého pojiva, ale nižší hodnoty vykazují tabletoviny s kyselinou askorbovou. Hodnoty energie lisování na grafu č. 13 jsou nižší pro tabletoviny s MicroceLacem[®] 100, u této látky pro kyselinu askorbovou. Mezi hodnotami pro tabletoviny s Disintequikem[™] MCC 25 není statisticky významný rozdíl v rámci typu léčivé látky. Hodnoty plasticity jsou nižší u tabletovin s MicroceLacem[®] 100, není u nich rozdíl v rámci typu léčivé látky, kdežto v případě Disintequiku[™] MCC 25 jsou vyšší s kyselinou askorbovou (graf č. 14).

7.3. HODNOCENÍ VLASTNOSTÍ TABLET

Pevnost tablet v závislosti na lisovací síle u tabletovin bez léčiv zobrazuje graf č. 7. Pevnost roste s lisovací silou, mezi hodnotami pro tabletoviny s MicroceLacem[®] 100 a Disintequikem[™] MCC 25 není statisticky významný rozdíl, jen u lisovací síly 6 kN jsou vyšší hodnoty s mazadly pro tabletoviny s Disintequikem[™] MCC 25. Mazadla snižují pevnost tablet v případě obou pojiv, není zde ale statisticky významný rozdíl v rámci typu použitého mazadla.

Doba rozpadu na grafu č. 8 roste s lisovací silou, výrazně kratší je pro látku MicroceLac[®] 100, a to i v případě použitých mazadel, která dobu rozpadu lehce prodlužují. Tablety s Disintequikem[™] MCC 25 se rozpadají výrazně pomaleji a doba rozpadu roste významně s přidávkem mazadel, více se stearyl fumarátem sodným, i když je méně hydrofobní. Tento výrazný rozdíl doby rozpadu tablet může souviset s jinými podmínkami výroby Disintequiku[™] MCC 25, možná i s určitým malým podílem α -anhydrátu laktosy nebo amorfni laktosy, který rozpad zpomaluje.¹³

Na grafu č. 15 je pevnost tablet s léčivými látkami při lisovací síle 6 kN. V pevnosti tablet není výraznější rozdíl v rámci typu směšného suchého pojiva, tablety jsou ale pevnější s acetylsalicylovou kyselinou. Doba rozpadu tablet je delší s látkou Disintequik[™] MCC 25, v případě léčiva kyseliny acetylsalicylové se tyto tablety nerozpadly do 60 min, takže zkouška byla ukončena. Tablety se stejným léčivem mají v případě MicroceLacu[®] 100 také delší dobu rozpadu, ale rozpadly se po 5. minutě, takže by lékopisné době vyhovovaly³⁸ (graf č. 16).

8. ZÁVĚR

Závěry lze shrnout do následujících bodů:

1. DisintequikTM MCC 25 má odlišnou distribuci velikosti částic. V porovnání s látkou MicroceLac[®] 100 obsahuje téměř dvojnásobné množství částic menších než 150 μm . DisintequikTM MCC 25 vykazuje lepší sypanost a vyšší sypanou a setřesnou hustotu.
2. Hodnoty všech energií rostou s lisovací silou. Celková energie lisování roste u obou látek s lisovací silou, její vyšší hodnoty vykazují tabletoviny s MicroceLacem[®] 100, přídavek mazadla obě směsná suchá pojiva neovlivňuje s výjimkou lisovací síly 6 kN u Microcelacu[®] 100.
3. Hodnoty energie předlisování jsou dvojnásobně vyšší u látky MicroceLac[®] 100.
4. Hodnoty energie plasticity jsou vyšší u tabletovin s DisintequikemTM MCC 25, pro obě směsná suchá pojiva platí, že hodnoty u tabletovin s mazadly nejsou statisticky významně odlišné od hodnot pro tabletoviny pouze s čistými směsnými suchými pojivy.
5. Hodnoty energie elasticity nevykazují významnější rozdíly, závislost Elis je tedy stejná jako u hodnot energie plasticity, kdy jsou hodnoty vyšší pro DisintequikTM MCC 25 a nezávislé na přídavku mazadla.
6. Hodnoty plasticity klesají s lisovací silou, jsou vyšší v případě DisintequikuTM MCC 25 a lehce sníženy mazadlem.
7. Celková energie lisování po přidání léčiv je vyšší u tabletovin s MicroceLacem[®] 100, nižší hodnoty vykazují směsi s kyselinou askorbovou. Stejná závislost je u energie předlisování. Hodnoty energie plasticity jsou vyšší v případě DisintequikuTM MCC 25 a na rozdíl od MicroceLacu[®] 100 jsou vyšší s kyselinou askorbovou. Hodnoty energie elasticity u tabletovin s léčivými nevykazují statisticky významný rozdíl v rámci typu směsného suchého pojiva, ale jsou nižší pro kyselinu askorbovou. Hodnoty energie lisování jsou vyšší u DisintequikuTM MCC 25 a nejsou rozdílné v rámci typu léčivé látky. Hodnoty plasticity jsou vyšší v případě DisintequikuTM MCC 25 a v případě léčiva kyseliny askorbové.
8. Pevnost tablet s oběma směsnými suchými pojivy bez léčiv roste s lisovací silou. Mezi hodnotami nejsou statisticky významné rozdíly s výjimkou tabletovin

s mazadly u lisovací síly 6 kN, kde jsou lehce vyšší u DisintequikuTM MCC 25. Mazadla pevnost tablet snižují, není zde ale zaznamenán statisticky významný rozdíl v rámci jejich typu.

9. Doba rozpadu tablet roste s lisovací silou, mazadla ji prodlužují. Výrazně delší hodnoty doby rozpadu tablet vykazují tabletoviny s DisintequikemTM MCC 25.
10. U tabletovin s léčivou není mezi hodnotami pevnosti tablet statisticky významný rozdíl v rámci typu směsného suchého pojiva, ale pevnější tablety jsou s kyselinou acetylsalicylovou. Doba rozpadu tablet je delší s DisintequikemTM MCC 25 a s kyselinou acetylsalicylovou.

9. LITERATURA

1. CARLIN, B. A. C. Direct Compression and the Role of Filler-binders. In: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Augsburger, L. L., Hoags, S.W. eds. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008, 3rd ed., Vol. 2, 5, p. 173-99, ISBN: 978-0-8493-9015-9.
2. MUŽÍKOVÁ, J., PÁLENÍK, L. Studium vlastností výlisků ze směsného suchého pojiva na bázi α -laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy. *Čes slov. Farm.*, 2005, Vol. 54., No. 3, p. 118-122. ISSN: 1210-7816
3. BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N. A. Excipients for Direct Compaction – an Update. *Pharm. Dev. and Technol.*, 2006, Vol. 11., No. 1, p. 111 – 124. ISSN: 1083-7450
4. GOHEL, M. C., JOGANI, P. D. A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Pharmaceut Sci.*, 2005, Vol. 8., No. 1, p. 76-93. ISSN: 1482-1826
5. VAN DER VOORT MAARSCHALK, K., BOLHUIS, G.K. Improving properties of materials for direct compaction. *Pharm. Technol.*, 1999, Vol. 23., No. 5, p. 34-42. ISSN: 0147-8087
6. GUNSEL, W. C., LACHMAN, L. Comparative evaluation of tablet formulations prepared from conventionally processed and spray-dried lactose. *J. Pharm. Sci.*, 1963, Vol. 52., No. 2, p. 178-182. ISSN: 1520-6017
7. THOORENS, G., KRIER, F., LECLERCQ, B., et al. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in quality by design environment – A review. *Int. J. Pharm.*, 2014, Vol. 473. No. 1-2, p. 64-72. ISSN: 0378-5173
8. NACHAEGARI, S. K., BANSAL A. K. Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharm. Technol.*, 2004, Vol. 28., No. 1, p. 52-64. ISSN: 1543-2521

9. KATHPALIA, H., JOGI, K. Co-processed excipients – A review. *WJPR* [online], 2014, Vol. 3., No. 3, p. 3863-3885. ISSN: 2277-7105. [cit.2015-04-3]. Dostupné na: <http://www.wjpr.net>
10. GUPTA, P., NACHAEGARI, S. K., BANSAL, A. K. Improved Excipient Functionality by Coprocessing. In: *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems*, Katdare, A., Chaubal, M. V. eds. Informa Healthcare, USA, Inc., 2006, 9, p. 109-126. ISBN 978-0-8493-2706-3.
11. GAR, J. S. M., RUBINSTEIN, M. H., Compaction properties of cellulose-lactose direct-compression excipient. *Pharm. Tech. Int.*, 1991, Vol. 15, No. 4, p. 24-27.
12. Meggle Excipients & Technologie. *Technical Brochure MicroceLac[®]100*. Firemni literatura [online], 2014 [cit. 2015-03-25]. Dostupné na: <http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/13-microcelac-100.html>
13. BOLHUIS, G. K., DE WAARD, H. Compaction properties of directly compressible materials. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Celik, M. ed. Informa Healthcare, USA, 2011, 2nd ed., 8, p. 143-204. ISBN: 978-1-4200-8917-2
14. SUMIT, S., ALIASGAR, F. S. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opin. on Drug Deliv.*, 2009, Vol. 6., No. 2, p. 197-208. ISSN: 1744-7593
15. Kerry. Product document. *DisintequikTM MCC 25*. Firemni literatura [online], 2015, [cit.2015-03-28]. Dostupné na:http://www.sheffieldbioscience.com/disintequik_MCC25/
16. Kerry. *DisintequikTM MCC 25*. Firemni literatura [online], 2015, [cit. 2015-03-28]. Dostupné na: http://www.sheffieldbioscience.com/disintequik_MCC25/

17. Meggle Excipients & Technologie. *Cellactose*[®] 80. Firemni literatura [online], 2013, [cit. 2015-03-26]. Dostupné na: <http://www.megglepharma.com/en/lactose/12-cellactose-80.html>
18. Meggle Excipients & Technologie. *Technical brochure Cellactose*[®] 80. Firemni literatura [online], 2014, [cit. 2015-03-26]. Dostupné na: <http://www.megglepharma.com/en/lactose/12-cellactose-80.html>
19. SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M. Porovnávání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy*, 2014, Vol. 108., No. 6, p. 624-629. ISSN: 0009-2770
20. RAGNARSSON, G. Force-Displacement and Network measurements. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. Alderborn, G., Nyström, C. eds. New York, Basel and Hongkong, Marcel Decker, Inc., 1996, 1st ed., 4, p. 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.
21. DÜRR, M., HANSEN, D., HARWALIK, H. Kennzahlen zur Beurteilung der Verpreßbarkeit von Pulvern und Granulaten. *Pharm. Ind.*, 1972, Vol. 34., No. 11a, p. 905-911.
22. STAMM, A., MATHIS, C. Verpressbarkeit von Festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung, *Acta Pharm. Technol.*, Vol. 22., 1976, p. 7-16. ISSN: 0340-3157
23. DE BLAEY, C. J., POLDERMAN, J. Compression of pharmaceuticals III. Registration and determination of force-displacement curves using a small digital computer. *Pharm. Weekbl.*, 1971, Vol. 106, p. 57.
24. RAGNARSSON, G., SJÖGREN, J. Force-displacement measurement in tableting. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1985, Vol. 37., No. 3, p. 145-150. ISSN: 2042-7158
25. DAVIES, P. N., NEWTON, J. M. Mechanical Strength. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Alderborn, G., Nyström, C. eds. New York, Basel and Hongkong, Marcel Decker, Inc., 1996, 1st ed., 7, p. 165-191. ISBN 0-8247-9376-5.

26. DAVIES, P. N., WORTHINGTON, H. E. C., PODCZECK, F., NEWTON, J. M. The determination of the mechanical strength of tablets of different shapes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2007, Vol. 67., No.1, p. 268-276. ISSN: 0939-6411
27. NEWTON, J. M., ALDERBORN, G., NYSTROM, C., STANLEY, P. The compressive to tensile strength ratio of pharmaceutical compacts. *Int. J. Pharm.*, 1993, Vol. 93., No. 1-3, p. 249-251. ISSN: 0378-5173
28. FELL, J.T., NEWTON, J. M. Determination of tablet strength by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, Vol. 59, No. 5, p. 688-691.
29. STANLEY, P. Mechanical strength of compacted powders. *Int. J. Pharm.*, 2001, Vol. 227., No. 1-2, p. 27-38. ISSN: 0378-5173
30. *Český lékopis 2009: Doplněk 2014*, 1.vyd. Praha: Grada Publishing a. s., 2014, s. 364-365. ISBN: 978-80-247-5193-1
31. SHOTTON, E., LEWIS, C. J., Some observations on the effect of lubrication on the crushing strength of tablets. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1964, Vol. 16., No. 1, p. 111-120. ISSN: 022-3573
32. BOLHUIS, G. K., HÖLZER, A. W. Lubrication issues in direct compaction. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, Celik, M., ed. Informa Healthcare USA, 2011, 2nd ed., 9, p. 205 – 234. ISBN: 978-1-4200-8917-2
33. BOS, C.E., BOLHUIS, H., VAN DOORNE, LERK, C.F. Native starch in tablet formulations: properties on compaction. *Pharm. Weekbl. Sci.*, 1987, Vol. 9., No. 5, p. 274-282. ISSN: 0167-6555
34. ALMAYA, A., ABURUB, A. Effect of particle size on compaction of materials with different deformation mechanisms with and without lubricants. *Pharm. Sci. Tech.*, 2008, Vol. 9., No. 2, p. 414-418. ISSN: 1530-9932

35. MOSIG, J., KLEINEBUDDE, P. Evaluation of lubrication methods: How to generate a comparable lubrication for dry granules and powder material for tableting processes. *Powder Technol.*, 2014, Vol. 266., No.11, p. 156-166. ISSN: 0032-5910
36. GOHEL, M. *Tablet disintegrants* [online], ©2011, [cit. 2015-04-03]. Dostupné na: <http://www.pharmainfo.net/tablet-disintegrants>
37. GUYOT-HERMANN, A. M. Tablet disintegration and disintegrating agents. *S.T.P.-Pharma Sci.*, 1992, Vol. 2., No. 6, p. 445-462. ISSN: 1157-1489
38. *Český lékopis 2009: Doplněk 2014*, 1.vyd. Praha: Grada Publishing a. s., 2014, s.351-353. ISBN: 978-80-247-5193-1
39. *Český lékopis 2009: Doplněk 2014*, 1.vyd. Praha: Grada Publishing a. s., 2014, s.412-418. ISBN: 978-80-247-5193-1
40. BELOUSOV, V. A. K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovana pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Chim. Farm. Zh.*, 1976, Vol. 10., No. 3, p. 105-111.