

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Optimalizace složení přímo lisovatelné tabletoviny s beta-glukanem

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

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

Za poskytnutí možnosti měření oděru tablet a dodání vzorků beta-glukanu, sorbitolu a kyseliny askorbové děkuji firmě Dr. Müller Pharma.

OBSAH

1	Abstrakt, Abstract	5
2	Zadání	7
3	Úvod	8
4	Teoretická část	9
4.1	Technologie přímého lisování tablet	9
4.1.1	Suchá pojiva	10
4.1.1.1	Sorbitol	12
4.1.1.2	Mikrokrystalická celulóza.....	13
4.1.1.3	Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého	14
4.2	Sypnost prášků.....	15
4.2.1	Hodnocení toku prášku.....	17
4.3	Lisovatelnost prášků	19
4.3.1	Energetický profil lisovacího procesu	19
4.3.2	Pevnost tablet v tahu	21
4.4	Beta-glukan.....	22
5	Experimentální část	24
5.1	Vysvětlivky.....	24
5.2	Použité suroviny	25
5.3	Použité přístroje a zařízení	27
5.4	Postup práce.....	29
5.4.1	Příprava tabletovin	29
5.4.2	Hodnocení sypnosti	31
5.4.3	Hodnocení sypné a setřesné hustoty.....	31
5.4.4	Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu	32
5.4.5	Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu	33
5.4.6	Zkouška doby rozpadu tablet	33

5.4.7	Zkouška oděru tablet	34
5.4.8	Statistické hodnocení výsledků	34
6	Tabulky	35
6.1	Hodnocení sypnosti, sypné a setřesné hustoty.....	35
6.2	Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	38
6.3	Pevnost tablet v tahu.....	41
6.4	Doba rozpadu tablet.....	48
6.5	Oděr tablet	50
7	Diskuze	51
8	Závěr	55
9	Literatura.....	56

1 ABSTRAKT

Diplomová práce se zabývá optimalizací složení přímo lisovatelné tabletoviny, obsahující co největší možné množství beta-glukanu a 30 mg kyseliny askorbové. Testováno bylo pět suchých pojiv, a to sorbitol, mikrokrystalická celulóza, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, směs sorbitolu s mikrokrystalickou celulosou v poměru 3:1 a směs dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého s mikrokrystalickou celulosou v poměru 3:1. Testovaný obsah beta-glukanu byl 30, 40 a 50 %. U tabletovin byla hodnocena sypanost, sypaná a setřesná hustota, jejich lisovatelnost. Hodnocenými parametry tablet byla pevnost v tahu, doba rozpadu a oděr.

Pro přípravu přímo lisovatelných tabletovin byla vybrána velikostní frakce beta-glukanu 180 – 300 μm . Jako neoptimálnější suché pojivo byl zvolen pro všechny koncentrace beta-glukanu sorbitol (Merisorb[®] 200), jako mazadlo byl použit stearan hořečnatý v 1% koncentraci. S rostoucí koncentrací beta-glukanu bylo nutné navýšit lisovací sílu, přičemž vhodná lisovací síla pro tabletovinu s 30% beta-glukanu byla 9 kN, pro tabletovinu s 40% beta-glukanu 11 kN a pro tabletovinu s 50% beta-glukanu 14 kN. Tablety vyrobené těmito lisovacími silami z příslušných tabletovin vyhovovaly lékopisným zkouškám na dobu rozpadu i oděr tablet.

ABSTRACT

Diploma thesis deals with optimization of directly compressible tableting material, containing the biggest possible amount of beta-glucan and 30 mg of ascorbic acid. Five directly compressible dry binders were tested: sorbitol, microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate, mixture of sorbitol and microcrystalline cellulose in the ratio 3:1 and mixture of dibasic calcium phosphate and microcrystalline cellulose in the ratio 3:1. Tested beta-glucan content was 30, 40 and 50 %. Powder flowability, bulk and tapped density of directly compressible tableting materials were tested. The evaluated parameters were tensile strength of tablets, disintegration time and friability of the compressed tablets.

Fraction of beta-glucan particles ranging from 180 to 300 μm was selected for the preparation of directly compressible tableting materials. Sorbitol (Merisorb[®] 200) was selected as the most optimal dry binder, magnesium stearate in concentration of 1% was used as a lubricant. Compression forces have to grow with increasing concentrations of beta-glucan, directly compressible tableting material containing 30 % of beta-glucan has optimal compression force 9 kN, tableting material containing 40 % of beta-glucan has 11 kN and tableting material containing 50 % of beta-glucan has 14 kN. Tablets made from those tableting materials, compressed with those compression forces, passed the pharmacopoeial tests for disintegration time and friability of the compressed tablets.

2 ZADÁNÍ

Cílem práce bylo vyhledat optimální složení přímo lisovatelné tabletoviny s vysokým podílem beta-glukanu a 30 mg kyseliny askorbové. Testováno bylo pět suchých pojiv, a to sorbitol, mikrokrytalická celulóza, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, směs sorbitolu s mikrokrytalickou celulosou v poměru 3:1 a směs dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého s mikrokrytalickou celulosou v poměru 3:1. Obsah beta-glukanu měl být co nejvyšší, takže jeho testované koncentrace v tabletovinách byly 30, 40 a 50 %. Úkolem bylo otestovat sypnost tabletovin a lisovatelnost pomocí energetického profilu lisování, u hotových tablet provést zkoušky pevnosti tablet v tahu, doby rozpadu a oděru.

3 ÚVOD

Beta-glukan je přírodní komplexní polysacharid, který se v přírodě vyskytuje jako součást buněčné stěny hub, rostlin a bakterií. Užívání beta-glukanů potencuje imunitní odpověď organismu proti různým stavům, jako je rakovinné bujení, virové, bakteriální nebo kvasinkové infekce ¹. Na trhu se vyskytuje jako součást mnoha pevných i tekutých lékových forem. Z pevných lékových forem převažují tobolky a tablety, z tekutých sirupy, roztoky a gely. Nejjednodušší metodou výroby tablet je přímé lisování, které probíhá bez předchozí granulace. Je to tedy velmi ekonomický proces a dobu výroby tablet podstatně zkracuje. Bohužel má i jisté nevýhody, kvůli kterým nemůže být používán jako jediná technologie výroby tablet. Mezi tyto nevýhody patří segregace, špatná sypnost a lisovatelnost tabletoviny. Přímě lisovatelná tabletovina obsahuje kromě léčiva vždy suché pojivo, které má funkci plniva i pojiva zároveň a dále mazadlo. Z dalších pomocných látek mohou být přítomny kluzné látky, eventuálně rozvolňovadla ².

Cílem této diplomové práce bylo navrhnout a optimalizovat složení přímě lisovatelné tabletoviny s co nejvyšším podílem beta-glukanu a kyselinou askorbovou. Tato tabletovina by měla vykazovat co nejlepší sypnost a lisovatelnost. Vzniklé tablety by měly být pevné a získané co nejnižší lisovací silou, měly by splňovat lékopisnou dobu rozpadu a vyhovovat zkoušce oděru tablet.

4 TEORETICKÁ ČÁST

4.1 TECHNOLOGIE PŘÍMÉHO LISOVÁNÍ TABLET²⁻⁴

Přímé lisování tablet je lisování tabletoviny bez předchozí granulace. Směs tabletovin obsahuje aktivní látku a pomocné látky, jako jsou především plniva, pojiva, kluzné látky, nebo mazadla. Směs látek musí vykazovat jednotný tok do matrice lisu, aby vznikla hmotnostně a obsahově stejnoměrná tableta. Příprava tablet přímým lisováním se stále více preferuje díky svým ekonomickým výhodám.

Přímé lisování tablet je nejjednodušší způsob výroby tablet, avšak vyžaduje, aby hlavní složky směsi vykazovaly dostatečnou sypnost a lisovatelnost. Tento proces předpokládá, že všechny složky je možné zakoupit nebo vyrobit dle specifik, které umožní jednoduché smísení složek před lisováním³. Mezi klady přímého lisování tablet patří vysoká efektivita nákladů, zejména díky kratšímu postupu práce ve srovnání s granulací, což šetří vybavení, materiálové a lidské zdroje a zároveň se snižuje možnost mikrobiální kontaminace. Přímé lisování je vhodnější pro aktivní látky citlivé na teplo a vlhko, jelikož odpadá krok s vlhčením a sušením a vzniklá tableta je stabilnější a vykazuje rychlejší disoluci. Mezi nevýhody přímého lisování tablet patří segregace složek tabletoviny. Mísení suchých složek směsi může zapříčinit vznik elektrostatické energie, která může vést k oddělení jednotlivých složek a tím zapříčinit hmotnostní odchylky nebo obsahovou nestejnoměrnost u vylisovaných tablet. Pomocné látky používané u přímého lisování jsou speciálně upraveny pro tento způsob lisování např. sprejovým sušením, tudíž jejich pořizovací cena je vyšší než u původních materiálů⁴.

Mezi pomocné látky pro přímé lisování patří suchá pojiva (přímo lisovatelná plniva), mazadla a kluzné látky. Pro ovlivnění rychlosti uvolňování aktivní látky z tablety mohou být do směsi přidána rozvolňovadla, nebo naopak látky zpomalující uvolňování. Žádná pomocná látka kompletně nespĺní požadavky na optimální atributy směsi. Je běžné kombinovat vlastnosti dvou a více suchých pojiv pro dosažení požadovaných vlastností směsi².

4.1.1 Suchá pojiva ^{2,5}

Volba suchého pojiva pro přímé lisování tablet je složitá a ovlivněná mnoha faktory. Mezi tyto faktory patří základní vlastnosti prášků, např. tvar částic, velikost částic, hustota, ale i charakteristické vlastnosti pro suchá pojiva, jako je např. sypnost a lisovatelnost.

Požadavky na suchá pojiva: ²

- Dobrá sypnost – je třeba k rychlému a jednotnému plnění směsi do matrice, což zaručuje hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost
- Dobrá mísitelnost – zabraňuje vzniku statické energie mezi složkami směsi a tím zamezuje segregaci
- Dobrá lisovatelnost – je třeba k získání kompaktních tablet, které si po uvolnění lisovacího tlaku zachovávají svůj tvar a pevnost
- Vysoký diluční potenciál – co nejvyšší množství aktivní látky, které lze lisovat se suchým pojivem tak, aby vznikly stabilní pevné tablety
- Dobrá stabilita – schopnost zůstat během skladování v nezměněné chemické a fyzikální formě s nezměněnou plně aktivní látkou
- Inertnost
- Kompatibilita s ostatními pomocnými látkami
- Neovlivnitelnost biologické dostupnosti aktivních látek

Materiály složené ze samostatných, dále neupravených částic, nejsou často vhodné jako suchá pojiva, především kvůli jejich špatnému toku nebo nevhodné tvorbě vazeb. Proto byla různými úpravami vyvinuta suchá pojiva s vylepšenými fyzikálními a mechanickými vlastnostmi, která byla uzpůsobena přímo pro lisování tablet. Mezi tyto úpravy patří: ²

- **Mletí a prosévání**

Většina přímo lisovatelných látek je připravována krystalizací. Žádaná velikost a tvar částic je získávána proséváním přes síta různého tvaru a velikosti ok, v některých případech po předchozím pomletí. Cílem je zlepšení sypnosti tabletoviny.

- **Granulace a aglomerace**

Granulace a aglomerace představuje změnu z malých, soudržných prášků se špatnou sypností na suchá pojiva určená pro přímé lisování. Ne všechny prášky mají dostatečné vazebné vlastnosti pro přímé lisování, v tomto případě se při granulaci přidává pojivo. Granulací vznikají kulaté částice s vysokou sypnou

husotou a pevností. Aglomerací vznikají nepravidelné porézní částice s malou pevností.

▪ **Sprejové sušení**

Sprejové sušení probíhá atomizací vodného roztoku nebo suspenze v sušící komoře, při kontaktu s horkým vzduchem dojde k odpaření vlhkosti a je získán suchý produkt. Materiál získaný sprejovým sušením obsahuje porézní, sférické, velikostně stejnoměrné částice.

▪ **Předbobtnání**

Tato metoda se používá u škrobů, které jsou mechanicky nebo chemicky zpracovány tak, aby jejich granule ve vodě praskly. Poté je výtěžek vysušen a připraven pro přímé lisování. Volný amylopektin zlepšuje vazebné vlastnosti a volná amyulóza slouží jako rozvolňovadlo.

▪ **Dehydratace**

Dehydratace může být tepelná nebo chemická. Chemické vysoušení pomocí methanolu vykazuje výrazné zvýšení vazebných vlastností. Dehydratace tedy zlepšuje vazebné vlastnosti, syponost a lisovatelnost produktů.

Suchá pojiva se kategorizují mnoha způsoby. Nejčastěji jsou rozděleny podle svých fyzikálně-mechanických vlastností, podle použití vylisovaných tablet a podle chemických vlastností suchých pojiv⁵.

Dělení podle fyzikálně-mechanických vlastností:⁵

- Dle citlivosti na mazadla
- Dle citlivosti na lisovací sílu

Typy chování suchých pojiv při lisování:

- Křehké materiály
- Plastické materiály

Dělení podle použití vylisovaných tablet:⁵

- Tablety dispergovatelné v ústech
- Perorální tablety
- Žvýkácké tablety
- Tablety s postupným uvolňováním

Chemické rozdělení suchých pojiv: ⁵

Celulosa	Mikrokrytalická celulosa Prášková celulosa Silicifikovaná celulosa
Škrob a jeho deriváty	Přímo lisovatelný škrob Acetylovaný škrob Maltodextriny
Anorganické soli	Fosforečnan vápenatý Pentahydrát mléčnanu vápenatého
Polyoly	Laktitol Sorbitol Xylitol
Laktosa	Sprejově sušená mikrokrytalická laktosa Agglomerovaná laktosa
Ostatní cukry	Maltosa Inulin

4.1.1.1 Sorbitol ^{2, 6-8}

Sorbitol je alkohol obsahující šest hydroxylových skupin, izomer mannitolu, který se řadí mezi polyoly ⁶. Polyoly jsou vícesytné alkoholy, které se těší zvýšenému zájmu v oblasti přímého lisování tablet, zejména pro jejich chuť, snížený obsah kalorií, chemickou stabilitu a na rozdíl od sacharidů mohou být užívány diabetiky. Chemická stabilita je vyšší než příbuzných sacharidů zejména díky absenci karbonylové skupiny. Příprava probíhá ze sacharidů redukcí aldehydové nebo keto skupiny na primární nebo sekundární hydroxylovou skupinu. Tato reakce může probíhat katalytickou hydrogenací, enzymatickou konverzí, nebo procesem kvašení ².

Sorbitol byl první polyol používaný při přímém lisování tablet. V přírodě se vyskytuje ve zralých plodech rostlin, ze kterých byl poprvé izolován v roce 1872 ⁶. Průmyslově se vyrábí vysokotlakou hydrogenací z D-glukosy za použití katalyzátoru nebo elektrolytickou redukcí glukosy a kukuřičného sirupu.

Sorbitol je bezbarvá krystalická látka se silně hygroskopickými vlastnostmi, vyskytující se ve čtyřech krystalických formách (α -, β -, γ - a δ -sorbitol) a jedné amorfní formě. Nejstabilnější formou je γ -sorbitol, který vykazuje nejlepší vlastnosti pro přímé lisování ve srovnání s ostatními krystalickými modifikacemi sorbitolu. Je připravován sprejovým sušením nebo krystalizací z taveniny. Přímé lisování je dále ovlivněno strukturou částic (např. granule, vločky, pelety) vzniklých ve výrobním procesu ⁷.

Sorbitol je chemicky inertní látka, kompatibilní s většinou pomocných látek. Jeho problémem je vysoká hygroskopičnost ⁸. Lisování může probíhat pouze při nízké vlhkosti a po vylisování je třeba kontrolovat podmínky skladování. Při jejich nedodržení tablety nasáknou vlhkost a dojde k ovlivnění pevnosti. Proto by se sorbitol neměl kombinovat s dalšími hygroskopickými pomocnými látkami, nebo s nestabilními aktivními látkami. Díky svým výhodným vlastnostem se používá nejen jako pomocná látka pro lisování tablet, ale i v kosmetice a potravinářském průmyslu, například jako složka zubních past nebo jako zvlhčovač v krémech ⁶.

4.1.1.2 Mikrokrystalická celulosa ^{2, 5, 9, 10}

Celulosa je přírodní polysacharid, tvořící základ mnoha pomocných látek, používaných v přímém lisování tablet ⁹. Skládá se z opakujících jednotek glukosy spojených β -1,4 vazbami, které vytváří dlouhé, nerozvětvené řetězce nerozpustné ve vodě. Různé stupně celulosy, používané ve farmaceutickém průmyslu, jsou získávány jejím mechanickým nebo chemickým zpracováním.

Mikrokrystalická celulosa je čištěná, částečně depolymerizovaná celulosa, připravená reakcí α -celulosy, získané z drti rostlinných pletiv s minerálními kyselinami. Celulosa získaná z drti pletiv obsahuje miliony mikrovláken, které se dělí na dva druhy. Krystalické mikrovlákně, které se skládá z řetězců v tuhém lineárním uspořádání a parakrystalické mikrovlákně, které se vyznačuje flexibilní, amorfní hmotou celulosových řetězců. Jako výsledek řízené kyselé hydrolýzy dochází k odstranění amorfních řetězců a získání dalších krystalických mikrovláken. Po procesu sprejového sušení získáváme suché, porézní krystaly, jejichž velikost se může měnit dle způsobu sušení. Mikrokrystalická celulosa vzniká jako bílý, krystalický, hygroskopický prášek bez chuti a bez zápachu.

Mikrokrystalická celulosa byla uvedena na trh v roce 1964 pod názvem Avicel[®] PH. Mezi nejpoužívanější patří Avicel[®] PH-101 (velikost částic 50 μ m), Avicel[®] PH-102

(velikost částic 90 μm) a Avicel[®] PH-200 (velikost částic 180 μm). Jednotlivé druhy Avicelu[®] se mohou lišit velikostí částic, sypnou a setřesnou hustotou nebo velikostí částic. Mikrokrystalická celulóza je jedno z nejpoužívanějších suchých pojiv, využívaných při přímém lisování tablet². Výlisky z mikrokrystalické celulózy jsou velmi pevné, díky velkému povrchu částic, na kterých během plastické deformace vznikají vodíkové vazby. Vyznačuje se dobrou lisovatelností, zejména díky výhodnému poměru mezi vysokou plasticitou a nízkou křehkostí, vysokým dilučním potenciálem a zároveň působí jako rozvolňovač a mazadlo. Mikrokrystalická celulóza umožňuje proniknutí vody do tablety kapilárním systémem, což má za následek rozrušení vazeb mezi částicemi a tím se snižuje doba potřebná pro rozpad tablety¹⁰. S rostoucí lisovací silou roste i doba rozpadu tablet, avšak v porovnání s dobou rozpadu ostatních tablet ze suchých pojiv je i tak velmi výhodná. Kvůli své vysoké ceně a horším tokovým vlastnostem se často používá ve směsi s levnějšími suchými pojivy s vylepšenou sypností⁵.

4.1.1.3 Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého^{2, 11, 12}

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého je bílý, nehygroskopický prášek bez chuti a bez zápachu vyskytující se na trhu např. pod názvem Emcompress[®]. Je to široce využívaná surovina, používá se v oblasti zdravé výživy jako zdroj vápníku a fosforu ve vitamínových doplncích a její abrazivní vlastnosti se využívají v prostředcích na čištění zubů, často je součástí zubních past. Dále se používá při přímém lisování tablet jako suché pojivo, které zlepšuje sypnost a vykazuje dobrou lisovatelnost. Ve farmaceutickém průmyslu se využívají dva druhy částic dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého. Mleté částice se používají především při vlhké granulaci, nemleté částice našly využití při přímém lisování tablet. Nemleté částice dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého se deformují pomocí křehkého lomu, který vyžaduje menší spotřebu energie a nedochází při něm k plastické deformaci. Zároveň snižuje citlivost materiálu k deformační rychlosti, což umožňuje snazší přechod do velkoobjemové produkce¹¹. Průměrná velikost částic je 130 - 150 μm . Optimální velikost a hustota částic zaručuje výborné tokové vlastnosti prášku². Při vysoké vlhkosti vzduchu a teplotě pod 100 °C v blízkosti částic dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého se může z částic uvolňovat krystalová voda, což má vliv na určité typy obalů tablet, například na vodní film. Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatý se tedy musí skladovat v dobře uzavřené nádobě na chladném a suchém místě. Již zmíněné abrazivní vlastnosti mohou způsobit poškození matrice. Tento problém se řeší přidáním mazadla¹¹. V kombinaci

s mikrokrystalickou celulózu vykazuje výborné výsledky při přímém lisování, Emcompress® zajistí dobrou sypnost a mikrokrystalická celulóza zlepšuje pevnost vylisované tablety¹².

4.2 SYPNOST PRÁŠKŮ¹³⁻¹⁵

Zacházení s pevnými látkami prostupuje celou přípravou lékových forem. Při mísení pomocných a aktivních látek před samotným lisováním je třeba také zohledňovat tokové vlastnosti prášku. Sypnost je jednou z nejdůležitějších vlastností pevných látek, má velký vliv na lisovací proces, jelikož je u něj vyžadováno nepřetržité, jednotné plnění matrice. V různých stupních zpracování pevných látek jsou tedy vyžadovány různé stupně sypnosti, které určují výslednou kvalitu produktu. Nežádá se tedy vybírat pomocnou látku přímo podle její sypnosti.

Prášky jsou považovány za dvoufázové nehomogenní soustavy složené z jednotlivých suchých částic rozdílných velikostí a tvarů, rozptýlených v plynné fázi. Na rozdíl od pevných látek se mohou prášky pod tlakem roztahovat nebo smršťovat, pod velkým tlakem mohou mít tok jako tekutina¹³.

Faktory spojené s povahou prášku jsou:¹³

- **Velikost částic**

Jak se mění velikost částic prášku, mění se síly na něj působící. Částice menší než 100 μm jsou ovlivněny povrchovými silami, částice nad 1000 μm podléhají gravitační síle. Rovnováha mezi přitažlivými silami určuje chování prášku. U malých částic převažují povrchové síly, které způsobují omezený tok prášku, naopak větší částice mají lepší sypnost, ale může dojít k ucpání násypky.

- **Tvar částic**

Sypnost se zhoršuje přímo úměrně s nepravidelností tvaru částic. Ideální tvar částic pro vyhovující sypnost je kulovitý. Díky fraktální geometrii jsou snahy o upravení jednoty tvarů částic v prášku v poslední době zdařilé.

- **Vlhkost částic a jejich statické napětí**

Vliv vlhkosti na různé prášky se liší podle jejich druhů. Vlhkost přímo ovlivňuje povrchové vlastnosti částic. Hydratace a následná dehydratace vytváří mezi částicemi pevné mosty, které tvoří granule a tím ovlivňují sypnost prášku. Nízká vlhkost může zhoršovat sypnost kvůli vytvoření elektrostatického náboje, který vzniká vzájemným třením částic o sebe.

Sypnost je schopnost rozdrobněných nebo jiným způsobem upravených pevných látek vertikálně téci. Je to komplexní jev závislý na mnoha vlastnostech prášku, díky čemuž je vyjádření sypnosti pomocí přístroje velice složité. Na sypnosti se stejnou měrou podílí fyzikální vlastnosti materiálu, které ovlivňují jeho tok a zařízení, které bylo použito při manipulaci, zpracování a skladování prášku. Mezi fyzikální vlastnosti materiálu patří jeho hustota, pórovitost, vlhkost, nebo vzájemné tření částic. Český lékopis 2009, Doplněk 2014¹⁵ nám přesně stanoví postup pro stanovení sypnosti. Schopnost prášku téci je ve farmaceutickém průmyslu hojně využívaná například při: ¹⁴

- Mísení prášku
- Lisování tablet
- Fluidizaci
- Rozdělování menších množství prášku ze směsi
- Přemísťování prášku ve velkých zařízeních

Při měření sypnosti jsou pohyby prášku ze zásobníku řízeny gravitační silou. Jsou známy dva způsoby toku prášku z násypky - trychtýřovitý tok a tok hmoty. U trychtýřovitého toku se vytvoří nad výstupem z násypky aktivně proudící kanály prášku, ale po obvodu se hromadí nepohyblivá hmota, která může a nemusí vytéct se zmenšujícím se objemem prášku v násypce. U toku hmoty se prášek ve středu násypky pohybuje stejně jako hmota na okrajích přímo k výstupu, což zajišťuje stabilní uniformní výtok a eliminuje hromadící se hmotu. Aby bylo dosaženo toku hmoty, je třeba zajistit dostatečnou velikost výstupního otvoru z násypky, aby se předešlo ucpání a dostatečně strmé a hladké stěny násypky.

Mezi vlastnosti ovlivňující sypnost patří: ¹⁴

- Kohezní síly – mezimolekulové síly založené na elektromagnetické interakci, např. van der Waalsovy síly
- Vnitřní tření – je způsobeno vzájemnými nárazy částic proti sobě, vyjadřuje ho úhel vnitřního tření
- Vnější tření – je způsobeno třením částic o povrch násypky, vyjadřuje ho úhel vnějšího tření
- Hustota prášku
- Propustnost vzduchu

Při skladování prášku dochází k výraznému ovlivnění jeho sypnosti, především kvůli dlouhodobému kontaktu mezi jednotlivými částicemi, na které působí vlhkost, změny teploty, vibrace a tíha materiálu nad nimi. Dochází k seskupení malých částic ve velké

shluky, což může změnit vlastnosti celé hmoty. Tyto změny je třeba sledovat a zaznamenávat¹⁴.

4.2.1 Hodnocení toku prášku dle Českého lékopisu 2009, Doplnku 2014¹⁶

Mezi hodnocení toku prášku patří čtyři základní metody, a to sypný úhel, index stlačitelnosti (Hausnerův poměr), rychlost vytékání otvorem a stříhová cela. Všechny metody měření toku prášku musí být účelné, prospěšné, reprodukovatelné, citlivé a musí poskytovat smysluplné výsledky.

- **Sypný úhel**

Sypný úhel je konstantní prostorový úhel kužele, vzniklý nasypáním materiálu. Vztahuje se k tření částic prášku mezi sebou nebo k odporu pohybu částic. Nevýhodou tohoto měření je segregace částic prášku. Výsledky měření jsou závislé na použitých metodách, které se liší výškou upevnění nálevky, kterou protéká prášek a poloměrem kužele, který se tvoří na základně. Sypný úhel není pravou vlastností prášku a je závislý na metodě vytvoření kužele prášku. Nejprve se vytvoří vrstva prášku na fixní nevibrující základně se zachytnou hranou, při tvoření kužele se opatrně mění výška nálevky tak, aby byla 2 až 4 cm nad vrcholem hromádky prášku. Sypný úhel α se stanoví změřením výšky kužele prášku a pomocí vzorce (1):

$$tga = \frac{\text{výška}}{\text{základna} \times 0,5} \quad (1)$$

- **Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr**

Jednoduchá, rychlá a oblíbená metoda k charakterizaci předpokládaného toku prášku. Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr nejsou pravé vlastnosti prášku a závisí na použité metodě. Index stlačitelnosti ovlivňuje sypná hmotnost, velikost, tvar, povrch, obsah vlhkosti a koheze materiálu. Stanovuje se měřením celkového a setřeseného objemu prášku (2), (3):

$$\text{Index stlačitelnosti} = 100 \times \frac{V_o - V_f}{V_o} \quad (2)$$

$$\text{Hausnerův poměr} = \frac{V_o}{V_f} \quad (3)$$

V_o – neustálený zdánlivý objem, V_f – konečný setřesený objem

- **Rychlost vytékání otvorem**

Nepřetržité sledování toku materiálu je důležité kvůli možnosti pulzujícího proudového pole, které bylo pozorováno ve volně tekoucích materiálech a změnách rychlostí průtoku během vyprazdňování zásobníku. Rychlost vytékání otvorem stanovuje množství materiálu, který vytekl za určitý čas z definovaného typu zásobníku, určuje se průtok hmoty nebo objem materiálu. Rychlost vytékání závisí na průměru otvoru, velikosti a hustotě částic a používá se pouze pro volně tekoucí materiály. Metoda není vhodná pro kohezní materiály. Měření probíhá samostatně měřeními individuálního přírůstku, nebo průběžně. Rychlost vytékání otvorem není pravou vlastností prášku a závisí na použité metodě, kterou může ovlivňovat průměr a tvar otvoru, materiál zásobníku, průměr a výška lože prášku. Průběžné měření pomocí elektronických vah nejúčinněji odhalí okamžité změny rychlosti průtoku.

- **Stříhová cela**

Stříhová cela se skládá z dolní nepohyblivé části a horní pohyblivé části. Podle tvaru horní pohyblivé části se rozdělují tři typy stříhových cel: válcovité, prstencovité a deskovité. Při použití stříhové cely se stanovuje síla potřebná k průniku pohyblivé části do vrstvy prášku. Kladem této metody je větší možnost řízení experimentu, avšak časová náročnost metody je vysoká.

4.3 LISOVATELNOST PRÁŠKŮ¹⁷⁻²¹

Lisování vyžaduje množství mechanismů, které umožní přeměnu prášku na porézní útvar s jasně definovanými tvary. Při lisování prášků dochází k následujícím dějům:¹⁷

- Bližší seskupení částic v matici
- Elastické deformace částic – vratný děj
- Plastické deformace částic – nevratný děj, dochází k ní např. u mikrokystalické celulosy
- Fragmentace – rozdělení částice na menší díly, dochází k ní např. u dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého
- Zformování nových vazeb mezi částicemi

Proces, při kterém se stabilizované prášky pod tlakem formují v tablety, není ještě detailně popsán. Všeobecně se uznává, že se tak děje díky silám působícím na oblasti mezičásticového kontaktu, kde se tvoří vazby¹⁹.

Typy vazeb, které mohou vést k tvorbě tablet:^{18,21}

- Pevné můstky – vznikají krystalizací amorfních částí pevných částic, spékáním, nebo chemickými reakcemi
- Tvorba pevných můstků v přítomnosti vlhkosti – souvisejí s povrchovým napětím kapalin, vznikají vlivem mezifázových sil a kapilárního tlaku
- Adhezivní a kohezivní síly u nepohyblivých můstků pojiv – zlepšují kompaktnost prášků, vznikají u pojiv používaných při vlhké granulaci (např. polyvinylpyrrolidon)
- Přitažlivé síly mezi pevnými částicemi – mají nižší energii než kovalentní vazby, např. vodíkové můstky, van der Waalsovy síly
- Mechanické „zámky“ – vznikají při plastické a elastické deformaci, vyvíjí se mezi nepravidelně tvarovanými částicemi

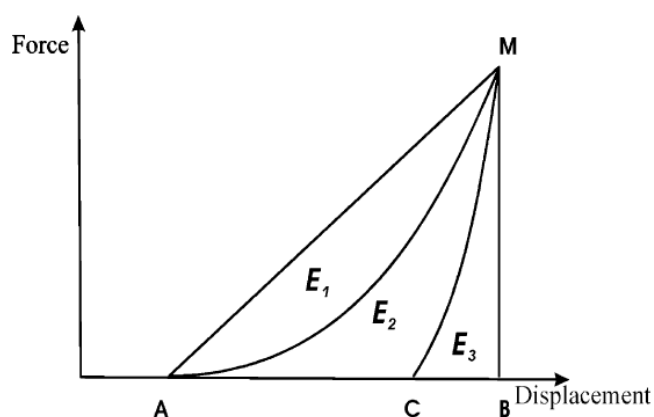
Materiály po stlačení změny svůj tvar a tato změna modifikuje následné vlastnosti tablet – jejich chemickou stabilitu a disoluci. Výlisky a jejich nové vlastnosti podléhají bližšímu prověřování.

4.3.1 Energetický profil lisovacího procesu²²⁻²⁴

Lisování tablet je náročný a nevratný dynamický proces. Dochází při něm k vytvoření pevného výlisku vlivem působení lisovací síly na vrstvu práškové tabletovinu, volně nasypané do matrice. Výsledná kvalita výlisku se odvíjí od použitého materiálu a podmínek

lisování. Sledování energetického profilu během lisovacího procesu patří k nejoblíbenějším metodám sledování průběhu vzniku výlisků. Hlavním důvodem oblíbenosti je možnost dát do souvislosti vloženou energii, lisovací sílu, deformaci a výsledné vlastnosti tablet. Často používaným modelem pro hodnocení průběhu lisování je záznam „síla-dráha“. Závislost mezi lisovací silou a dráhou horního trnu vyjadřuje energii potřebnou pro lisování ²².

Lisovací proces je rozdělen na tři fáze. První fáze je fáze předlisování, během které dochází k vzájemnému přibližování částic, vytlačování vzduchu a tření. Ve druhé části lisovacího procesu se deformují částice vlivem nárůstu lisovacího tlaku, který dosáhne svého maxima. Ve třetí fázi dochází k elastickému rozpínání výlisků ²³.



Obr. 1: Záznam „síla-dráha“ ²³

Celý tento proces se hodnotí pomocí energií lisování, znázorněných na záznamu „síla-dráha“. Energie E_1 (znázorněna plochou mezi body A – M) je energie spotřebovaná při překonávání tření a závisí na použitém materiálu. Energie E_2 (znázorněna plochou mezi body A – C – M) je tzv. energie plasticity, využitá k tvorbě nových vazeb mezi částicemi a zůstává v tabletě i po ukončení lisování. Energie E_3 (znázorněna plochou mezi body C – M – B) je tzv. energie elasticity a vyjadřuje množství energie uvolněné z tablety po vylisování. Elastické rozpínání probíhá v tabletě až několik hodin po jejím vylisování. Všechny energie (E_1 , E_2 a E_3) jsou vypočítány jako integrace ploch pod křivkami. Součtem všech energií E_1 , E_2 a E_3 získáme celkovou energii využitou při lisování E_{max} . Energie lisování E_{lis} je vyjádřena

součtem energií E_2 a E_3 ²³. Dalším důležitým parametrem je plasticita Pl , která formuluje deformovatelnost materiálu během komprese a je vyjádřena vzorcem (4): ²⁴

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \times 100 \quad [\%] \quad (4)$$

Tablety vyráběné ve farmaceutickém průmyslu se skládají z více než jedné složky, obvykle ze směsi pomocných a aktivních látek. Energie lisování závisí na vybraném materiálu, jeho vhodným výběrem a správnou kombinací s pomocnými látkami tedy můžeme energii lisování usměrnit vhodným směrem ²³.

4.3.2 Pevnost tablet v tahu ^{25, 26}

Pevnost tablet je definována jako síla potřebná k rozlomení vzorku v jeho průměru. Stanovení mechanické pevnosti farmaceutických výlisků se provádí z důvodu zajištění stálosti během manipulace s tabletou, k důkladnějšímu objasnění lisovacího procesu a k charakterizaci mechanických vlastností výlisků. Výlisky získané přímým lisováním mají tendenci být křehké, před rozlomením tablety nedochází k trvalým deformacím. Jelikož je většina materiálů velmi citlivá k namáhání tažnou silou, je hodnota pevnosti tablet v tahu jednoduše zjištělná. Pevnost v tahu u tablet kulatého tvaru s rovnými plochami se vyjadřuje pomocí axiálního lomu tablety. Testovaná tableta je ukotvena mezi dvěma pohyblivými čelistmi přístroje, je na ní vyvíjen tlak, dokud nedojde k jejímu rozlomení, které musí probíhat u různých testovaných materiálů jednotným způsobem. U přímého lisování tablet z křehkých materiálů, jako je např. hemihydrát síranu vápenatého, testujeme pevnost v tahu také u speciálně zhotovených výlisků činkovitého tvaru. Kulovité konce výlisku jsou ukotveny v držácích a osa výlisku je namáhána tažnou silou. Fotoelastické studie vykazují velké hromadění napětí u ukotvených částí výlisku, což může způsobit rozlomení i jinde, než ve středové části výlisku, na rozdíl od tablet kulatého tvaru s rovnými plochami. Při testování konkrétních aglomerátů se zlomenina tvoří na nejslabším místě mezi ukotvenými konci a středem výlisku. Příprava těchto speciálně tvarovaných výlisků je náročná, preferuje se testování kulovitých tablet s rovnými plochami. Během skladování dochází k elastickému rozpínání tablet, mění se jejich rozměry a struktura, což může pevnost tablety negativně ovlivnit ²⁵.

U vylisovaných tablet zjišťujeme jejich radiální pevnost RP podle vzorce (5):²⁶

$$RP = \frac{2 \times F}{\pi \times d \times h} \quad [MPa] \quad (5)$$

Drtecí síla F , při které dojde k destrukci tablet, se měří na Schleunigerově přístroji pro měření pevnosti a rozměrů tablet a je dále přepočítána na radiální pevnost pomocí dosazení průměru tablety d a výšky tablety h .

4.4 BETA-GLUKAN^{1, 27-31}

Beta-glukan je přírodní komplexní polysacharid, který se v přírodě vyskytuje v nejrůznějších konfiguracích. Biologicky neaktivnější glukany představují ty, které mají základní řetězec tvořený z molekul glukózy spojených v pozici 1,3 a postranní glukózové řetězce spojené v pozici 1,6. Tyto polysacharidy jsou hlavní složkou buněčné stěny hub a mohou se vyskytovat i u vybraných rostlin a bakterií. Léčivé schopnosti hub jsou známy tisíce let, beta-glukany na sebe strhávají pozornost již od počátku dvacátého století, kdy byla poprvé popsána schopnost kvasinek inaktivovat komplement v séru a beta-glukan jako samostatná aktivní látka byl definován v roce 1964. Získává se především z kvasinek, obilných zrn, hub a mořských řas a jeho biologická účinnost nezávisí na původu, ale na chemické čistotě^{29, 31}.

Imunomodulační efekt beta-glukanů je ovlivněn stupněm větvení, délkou řetězce a jeho terciální strukturou. Zatím ale nebyly stanoveny základní požadavky řetězce pro ideální biologickou účinnost. Beta-glukany s velkou molekulovou hmotností aktivují leukocyty, u kterých pak dochází k stimulaci jejich patogenní, cytotoxické a antimikrobiální aktivity. Nastává zvýšená produkce protizánětlivých mediátorů a cytokinů, jako je například $TNF-\alpha$ a $IL-2$. Beta-glukany s nižší molekulovou hmotností mají méně výraznou reakci aktivace leukocytů³¹.

Beta-glukany mohou být používány v injekční podobě, kdy vykazují vyšší a delší účinnost při jednorázovém podání, pro dlouhodobý efekt je ale jednoznačně výhodnější perorální podání. Doporučená denní dávka pro dospělého člověka je mezi 100 a 200 mg, beta-glukanem se nedá předávkovat ani při dlouhodobém použití²⁷. Užívání beta-glukanů potencuje imunitní odpověď organismu proti různým stavům, jako je rakovinné bujení,

virové, bakteriální nebo kvasinkové infekce. Je dokázáno, že beta-glukany podané intravenózně při radioterapii stimulují tvorbu červených krvinek. Díky obsahu vlákniny zlepšují střevní pohyblivost, brání zácpě a mohou napomáhat snižování cholesterolu, což vede k snížení rizika vzniku arterosklerózy a srdečních příhod¹. V centrálním nervovém systému dochází k aktivaci mikrogliaálních buněk, které vychytávají zbytky odumřelých buněk a pozitivně ovlivňují průběh Alzheimerovy nemoci, roztroušené sklerózy a nemoci AIDS. Preventivní užívání beta-glukanů se doporučuje v případech fyzického vyčerpání, oslabení imunitního systému, vystavení nadměrnému stresu, nebo jako podpora při nasazení antibiotik. Jak pokračoval výzkum, objevilo se také pár nežádoucích účinků beta-glukanů, které nemohou být přehlíženy. Po intramuskulárním podání může docházet k zanícení a tvorbě granulomu v místě vpichu. Beta-glukan během své imunitní reakce produkuje oxid dusný, který je v malém množství protizánětlivý, ale ve větší koncentraci může způsobit septický šok. Zatím se podařilo najít cestu, jak předcházet většině nežádoucích účinků, takže při užívání jasně převažují pozitivní efekty beta-glukanů²⁸.

Nejvýraznější efekt beta-glukanů spočívá v zesílení fagocytózy a zesílení proliferační aktivity buněk účastnících se nespecifické imunitní odpovědi. Tato vrozená imunita je založena na množství receptorů, které rozeznávají nebezpečné patogeny od bezpečných. Pro účinek beta-glukanů jsou důležité CR3 receptory pro C3 složku komplementu, které se vyskytují na buňkách účastnících se imunitních reakcí. Pokud se na receptor CR3 naváže jak C3 složka tak i glukan, dojde ke změně receptoru a uvolnění některých vazebných míst. Následuje aktivace receptoru a přenos signálu do buňky, což vede k degranulaci a tím k uvolnění bakteriolytických a bakteriostatických molekul. Bez beta-glukanu tato série reakcí nenastane, neboť samotný komplemet nedokáže receptor CR3 aktivovat³¹.

Beta-glukany patří mezi jedny z nejkompexnějších přírodních prostředků na podporu imunity a v poslední době se staly součástí mnoha přípravků posilujících přirozenou obranyschopnost lidského těla³⁰. Na trhu se vyskytují v mnoha pevných i tekutých lékových formách, ve kterých je zdrojem beta-glukanu nejčastěji extrakt z buněčné stěny hlívy ústříčné (*Pleurotus ostreatus*). Z pevných lékových forem převažují tobolky a tablety, z tekutých sirupy, roztoky a gely.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 VYSVĚTLIVKY

MCC	Avicel PH 102
EMC	Emcompress
Vit. C	vitamin C
Mgst	stearan hořečnatý
n.s.f.	natrium-stearyl-fumarát
V_{sy}	sypný objem
V_{se}	setřesný objem
ρ_{sy}	sypná hustota
ρ_{se}	setřesná hustota
DS	doba sypání
n	hodnota
\emptyset	průměr
s	směrodatná odchylka
E_1	energie předlisování
E_2	energie plasticity
E_3	energie elasticity
E_{max}	celková energie
E_{lis}	energie lisování
PI	plasticita
h	výška tablety
F	destrukční síla
P	pevnost tablet v tahu
LS	lisovací síla
m_1	hmotnost tablet před oděrem
m_2	hmotnost tablet po oděru

5.2 POUŽITÉ SUROVINY

Merisorb® 200 Pharma (Tereos Syral SAS Nestle, Francie)

přímo lisovatelný sorbitol

č. šarže: S80047

průměrná velikost částic: 200 µm

Microcel® MC200 (Blanver, Brazílie)

mikrokrystalická celulóza

č. šarže: 12000/06

průměrná velikost částic: 180 µm

Emcompress® (JRS Pharma, SRN)

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého

č. šarže: 11215

průměrná velikost částic: 180 µm

Beta-glukan (Medichem Specialties Corporation, Čína)

č. šarže: MC BG 100325

V práci byl použit beta-glukan granulovaný vodou, poskytnutý firmou Dr. Müller Pharma.

Stearan hořečnatý (Acros organics, USA)

č. šarže: A 011241701

Kyselina askorbová (Shandong Luwei Pharmaceuticals, Čína)

Vyhovuje požadavkům ČL 2009, Doplnku 2014

č. šarže: 201312249

V práci byla použita kyselina askorbová poskytnutá firmou Dr. Müller Pharma.

Pruv[®] (JRS Pharma, SRN)

Natrium-stearyl-fumarát

č. šarže: 31000303

Vivasol[®] (JRS Pharma, SRN)

sodná sůl kroskarmelosy

č. šarže: 3201074206

5.3 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ

Analytické váhy AND – HR 120

Výrobce: A&D company, Limited, Japonsko

Analytické váhy s váživostí do 110g a citlivostí do 0,1 mg.

Digitální váhy EK-120 G

Výrobce: Helago, s.r.o., ČR

Digitální váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,01 g.

Mísící krychle KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Krychle je vyrobena z nerez oceli, je umístěná na pohonné jednotce Erweka AR 401. Objem krychle je 3,5 l, rychlost otáček je nastavitelná.

Přístroj pro hodnocení sypnosti ERWEKA GTB

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Přístroj Erweka, typ GTB spojuje funkce stanovení důležitých tokových vlastností prášků, jako je rychlost výtoku z násypky a měření sypného úhlu.

Přístroj na stanovení sypné a setřesné hustoty ERWEKA SVM 102

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Přístroj Erweka SVM 102 obsahuje jeden testovací odměrný válec, výška a frekvence zdvihu za minutu je nastavitelná a umožňuje stanovení sypné a setřesné hustoty dle ČL 2009, Doplněk 2014.

Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1K ZWICK/ROELL

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito speciální matrice, složené z matrice s dvojitým pláštěm a zajišťovací součásti, horního a dolního lisovacího trnu.

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet ERWEKA ZT 301

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009, Doplnku 2014.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet TABLET TESTER M8

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Švýcarsko

Motorem poháněný přístroj, určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety s konstantní rychlostí zatěžování.

Friabiliátor KINGDAK CJY 300D

Výrobce: Kingdak scientific instruments Co., Ltd., Čína

Přístroj pro měření oděru tablet podle ČL 2009, Doplnku 2014 s nastavitelným počtem otáček za minutu.

Analytický síťovací stroj RETSCH AS 200 BASIC

Výrobce: Retsch GmbH, SRN

Síťovací zařízení pro oddělení aglomerátů prášku s upínacím systémem Economic a analogovým zobrazením času. Velikost ok použitých sít byla 500, 400, 300, 250, 180 a 100 μm .

5.4 POSTUP PRÁCE

Nejprve byly připraveny tabletoviny, u kterých bylo provedeno hodnocení sypnosti, sypné a setřesné hustoty. Dále byla každá tabletovina lisována dvěma lisovacími silami, vybranými na základě pevnosti tablet, aby se pevnost pohybovala kolem horní a dolní hranice optimální pevnosti tablet (0,56 – 1,12 MPa)³². Vylisované tablety byly nakonec testovány na pevnost v tahu, dobu rozpadu a oděr. Experimentální část práce probíhala ve čtyřech fázích, kdy se postupně měnilo složení tabletoviny a podmínky lisování podle průběžně získaných výsledků.

5.4.1 Příprava tabletovin

Složení tabletovin je uvedeno v tabulkách 1 – 4. Nastavení velikosti částic beta-glukanu bylo provedeno pomocí sítové analýzy. Originální vzorek beta-glukanu nevykazoval v tabletovině dobrou homogenitu, takže byla nakonec použita jeho velikostní frakce 180 – 300 μm , která byla získána prosítováním a homogenitu vykazovala. Dohromady bylo připraveno 15 tabletovin v množství 25 g. Mísení probíhalo v mísící krychli s otáčkami 17 ot./min.

V první fázi práce byly připraveny směsi A - E s obsahem beta-glukanu 50 % (tab. č. 1). Jako suché pojivo byl použit sorbitol, mikrokrystalická celulosa, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sorbitol s mikrokrystalickou celulosou v poměru 3:1 a mikrokrystalická celulosa s dihydrátem hydrogenfosforečnanu vápenatého v poměru 3:1. Suché pojivo s beta-glukanem bylo vloženo do mísící krychle a směs byla mísená po dobu 5 min. Poté byla přidána kyselina askorbová a směs byla mísená po dobu 2,5 min. Dále bylo přidáno u směsi C rozvolňovadlo Vivasol a směs byla mísená po dobu 2,5 min. Poté byl přidán stearan hořčnatý jako mazadlo a směs byla opět mísená po dobu 2,5 min.

Ve druhé fázi práce byly připraveny směsi 2A - 2E s obsahem beta-glukanu 30 % (tab. č. 2). Jako suché pojivo byl použit sorbitol, mikrokrystalická celulosa, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, sorbitol s mikrokrystalickou celulosou v poměru 3:1 a mikrokrystalická celulosa s dihydrátem hydrogenfosforečnanu vápenatého v poměru 3:1. Další postup byl stejný jako u tabletovin A – E.

Ve třetí fázi byly připraveny směsi 3A a 3B s obsahem beta-glukanu 40 % (tab. č. 3). Jako suché pojivo byl použit sorbitol, nebo mikrokrystalická celulosa. Suché pojivo s beta-glukanem bylo vloženo do mísící krychle a mísení probíhalo po dobu 5 min. Poté byla

přidána kyselina askorbová a mísení probíhalo po dobu 2,5 min. Jako mazadlo byl přidán natrium-stearyl-fumarát a směs byla opět mísená po dobu 2,5 min.

Ve čtvrté, poslední, fázi práce byly připraveny směsi 4A – 4C s proměnlivým obsahem beta-glukanu (tab. č. 4). Jako suché pojivo byl použit sorbitol. Suché pojivo s beta-glukanem bylo vloženo do mísící krychle a bylo míseno po dobu 5 min. Poté byla přidána kyselina askorbová a směs byla mísená po dobu 2,5 min. Jako mazadlo byl přidán natrium-stearyl-fumarát a směs byla mísená 2,5 min.

Tab. č. 1

Směsi	Složení tabletovin [%]						
	Sorbitol	MCC	EMC	Beta-glukan	Vit. C	Mgst	Vivasol
A	43,00	-	-	50,00	6,00	1,00	-
B	-	43,00	-	50,00	6,00	1,00	-
C	-	-	42,00	50,00	6,00	1,00	1,00
D	32,25	10,75	-	50,00	6,00	1,00	-
E	-	10,75	32,25	50,00	6,00	1,00	-

Tab. č. 2

Směsi	Složení tabletovin [%]						
	Sorbitol	MCC	EMC	Beta-glukan	Vit. C	Mgst	Vivasol
2A	63,00	-	-	30,00	6,00	1,00	-
2B	-	63,00	-	30,00	6,00	1,00	-
2C	-	-	62,00	30,00	6,00	1,00	1,00
2D	47,20	15,80	-	30,00	6,00	1,00	-
2E	-	15,80	47,20	30,00	6,00	1,00	-

Tab. č. 3

Směsi	Složení tabletovin [%]						
	Sorbitol	MCC	EMC	Beta-glukan	Vit. C	N.s.f	Vivasol
3A	53,00	-	-	40,00	6,00	1,00	-
3B	-	53,00	-	40,00	6,00	1,00	-

Tab. č. 4

Směsi	Složení tabletovin [%]						
	Sorbitol	MCC	EMC	Beta-glukan	Vit. C	Mgst	Vivasol
4A (=2A)	63,00	-	-	30,00	6,00	1,00	-
4B	53,00	-	-	40,00	6,00	1,00	-
4C (=A)	43,00	-	-	50,00	6,00	1,00	-

5.4.2 Hodnocení sypnosti

Hodnocení sypnosti bylo prováděno u každé tabletoviny hned po smísení.

Měření rychlosti výtoku prášku probíhalo na přístroji Erweka GTB dle metody ČL 2009, Doplnku 2014¹⁵. Do suché násypky o objemu 100 ml a průměru dolního otvoru 1 cm bylo nasypáno bez stlačování 20 g zkoušené tabletoviny a následně se měřil čas potřebný k výtoku daného množství prášku z násypky. Celý postup byl zopakován třikrát a naměřené časy se průměrovaly.

5.4.3 Hodnocení sypné a setřesné hustoty

Hodnocení sypné a setřesné hustoty bylo prováděno u každé tabletoviny hned po smísení.

Měření sypné hustoty probíhalo na přístroji Erweka SVM 102 dle metody ČL 2009, Doplnku 2014³³. Do vysušeného odměrného válce s dělením po 1 ml se bez stlačení opatrně převedlo 20 g zkoušené tabletoviny, zvážené s přesností na 0,1 %. Povrch prášku byl bez tlačením zarovnan a byl odečten zdánlivý objem na nejbližší značce stupnice. Celý postup byl zopakován třikrát. Získané hodnoty byly dosazeny pro výpočet sypné hustoty v g/cm³ do vzorce (6):³³

$$\rho_{sy} = \frac{m}{V_o} \quad (6)$$

ρ_{sy} - sypná hustota [g/cm³], m – hmotnost vzorku [g], V_o – sypný objem [cm³]

Měření setřesné hustoty probíhalo na přístroji Erweka SVM 102 dle metody ČL 2009, Doplnku 2014³³. Měřil se objem vzorku prášku o hmotnosti 20 g v odměrném válci o objemu 100 ml po mechanickém sklepnutí. Počet sklepnutí byl 1250. Postup byl

zopakován třikrát. Získané hodnoty byly dosazeny pro výpočet setřesné hustoty v gramech na mililitr do vzorce (7):³³

$$\rho_{se} = \frac{m}{V_{1250}} \quad (7)$$

ρ_{se} – setřesná hustota [g/cm^3], m – hmotnost vzorku [g], V_{1250} – objem po sklepnutí [cm^3]

5.4.4 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Z připravených tabletovin byly lisováním zhotoveny tablety válcovitého tvaru o průměru 13 mm. Pro lisování byly v první, druhé a třetí fázi práce u tabletovin použity dvě lisovací síly, vybrané na základě pevnosti, aby se pevnost tablet pohybovala kolem horní a dolní hranice optimální pevnosti tablet (0,56 – 1,12 MPa)³². Ve čtvrté fázi práce byla použita jen jedna lisovací síla, která byla vzhledem k předešlému výzkumu považována za optimální (tab. č. 5). Pro každou lisovací sílu bylo u tabletovin v první, druhé a třetí fázi práce vylisováno 18 tablet (6 bylo použito na zkoušku pevnosti tablet v tahu, 6 na zkoušku doby rozpadu a 6 na zkoušku oděru). Ve čtvrté fázi práce bylo vylisováno při vybrané lisovací síle pro tabletovinu 4A 46 tablet (10 bylo použito na zkoušku pevnosti tablet v tahu, 6 na zkoušku rozpadu a 30 na zkoušku oděru) a pro zbylé dvě tabletoviny 4B a 4C 26 tablet (10 bylo použito na zkoušku pevnosti tablet v tahu, 6 na zkoušku doby rozpadu a 10 na zkoušku oděru). Hmotnost tablet byla $0,5000 \pm 0,0010$ g.

Tablety se lisovaly ve speciální matrici, ve které byl dolní trn upevněn zajišťovací součástí. Do dutiny matrice byla kvantitativně přenesena za pomoci štětečku navážka pro jednu tabletu z karty. Poté byl zasunut horní lisovací trn do dutiny matrice a matrice byla vložena do lisovacího prostoru stroje. U materiálového testovacího stroje se nastavila velikost lisovacího prostoru, rychlost pohybu horního trnu 40 mm/min, lisovací síla, předzatížení 2 N a rychlost předzatížení 2 mm/s. Po dokončeném lisování byla matrice vyjmuta z lisovacího prostoru stroje, zajišťovací součást byla vyndána a zatlačením na horní lisovací trn byla vysunuta tableta s dolním lisovacím trnem.

Hodnoty plasticity a energetické bilance lisování byly statisticky zpracovány PC programem TestXpert V 9.01 přímo během lisování. Jednalo se o energii E_1 , spotřebovanou na tření během lisovacího procesu, energii E_2 , akumulovanou v tabletě po vylisování a

energii E_3 , uvolněnou z tablety po vylisování. Z uvedených energií byla vypočítána E_{\max} , což je součet E_1 , E_2 a E_3 . Dále byla vypočítána E_{lis} , což je součet E_2 a E_3 .

Tab. č. 5

Směs	LS [kN]		Směs	LS [kN]		Směs	LS [kN]		Směs	LS [kN]
A	11	14	2A	8	10	3A	10	12	4A	9
B	14	18	2B	10	14	3B	13	15	4B	11
C	22	27	2C	22	27				4C	14
D	11	14	2D	8	10					
E	22	27	2E	22	27					

5.4.5 Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu

Destrukční síla byla měřena v první, druhé a třetí fázi práce u šesti tablet, ve čtvrté fázi práce u deseti tablet nejdříve za 24 hodin od jejich vylisování. Měření probíhalo na Schleunigerově přístroji pro měření pevnosti a rozměrů tablet. Nejdříve se tableta postavila axiálně mezi čelisti přístroje. Po spuštění přístroje se sevřením tablety čelistmi odečetla výška tablety. Po roztažení čelistí přístroje se tableta položila. Po opakovaném spuštění přístroje se sevřením tablety mezi čelistmi odečetl průměr tablety a následně došlo k rozdrčení tablety. Po rozbití tablety přístroj vyhodnotil velikost destrukční síly v [N].

Získané hodnoty byly dosazeny do vzorce pro výpočet pevnosti tablet v tahu (5):²⁶

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad (5)$$

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

5.4.6 Zkouška doby rozpadu tablet

Doba rozpadu tablet byla měřena u šesti tablet od každé tabletoviny nejdříve za 24 hodin od jejich vylisování. Měření probíhalo pomocí přístroje pro stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009, Doplnku 2014³⁴. Ve vodní lázni přístroje byla umístěna kádinka s čištěnou vodou o objemu 750 ml, která byla temperována na $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$. Do košíčku s šesti průhlednými trubicemi zakončenými mřížkou byly umístěny tablety. Doba

rozpadu tablet se začala měřit spuštěním svislého pohybu košíčku a odečtena byla v momentu, kdy mřížkou propadl poslední kousek tablety³⁴.

5.4.7 Zkouška oděru tablet

Oděr tablet byl měřen v první, druhé a třetí fázi práce u šesti tablet, ve čtvrté fázi práce u deseti tablet nejdříve za 24 hodin od jejich vylisování. Měření probíhalo pomocí přístroje pro měření oděru tablet dle požadavků ČL 2009, Doplnku 2014³⁵. Tablety byly před zkouškou zváženy na analytických vahách, následně byly vloženy do bubínku z průhledného plastu s přepážkou. Počet otáček byl nastaven na 100. Po ukončení otáčení byly tablety vyjmuty, očištěny štětcem a znovu zváženy. Z rozdílu hmotností byl spočítán oděr tablet v procentech³⁵.

5.4.8 Statistické hodnocení výsledků

Hodnoty sypné a setřesné hustoty, pevnosti, oděru a doby rozpadu byly statisticky zpracovány pomocí programů Excel a QC.Expert 3.3. Hodnoty energetického profilu lisovacího procesu byly vyhodnoceny přímo během lisování pomocí programu testXpert V 9.01.

6 TABULKY

6.1 HODNOCENÍ SYPNOSTI, SYPNÉ A SETŘESNÉ HUSTOTY

Tab. č. 6 Hodnocení sypnosti, sypné a setřesné hustoty – 1. fáze práce

Tabletovina	V _{sy} [ml]		V _{se} [ml]		ρ _{sy} [g/cm ³]		ρ _{se} [g/cm ³]		DS [s]	
	n	ø	n	ø	n	ø	n	ø	n	ø
A	37,50	37,83	32,00	32,00	0,533	0,528	0,625	0,625	2,10	2,17
	38,00	s	32,00	s	0,526	s	0,625	s	2,20	s
	38,00	0,29	32,00	0	0,526	0,004	0,625	0	2,20	0,05
B	45,00	45,00	36,00	35,67	0,444	0,444	0,556	0,561	3,60	3,63
	45,00	s	35,50	s	0,444	s	0,563	s	3,60	s
	45,00	0	35,50	0,24	0,444	0	0,563	0,004	3,70	0,05
C	36,00	35,67	29,00	29,00	0,556	0,561	0,690	0,690	2,00	2,03
	35,50	s	29,00	s	0,563	s	0,690	s	2,00	s
	35,50	0,24	29,00	0	0,563	0,004	0,690	0	2,10	0,05
D	39,00	38,67	33,00	32,50	0,513	0,517	0,606	0,615	2,70	2,73
	38,50	s	32,00	s	0,519	s	0,625	s	2,80	s
	38,50	0,05	32,50	0,41	0,519	0,003	0,615	0,010	2,70	0,05
E	37,50	37,17	30,50	30,50	0,533	0,538	0,656	0,656	2,20	2,27
	37,00	s	30,50	s	0,541	s	0,656	s	2,30	s
	37,00	0,24	30,50	0	0,541	0,005	0,656	0	2,30	0,05

Hmotnost testovaných tabletovin byla 20,0 g.

Tab. č. 7 Hodnocení sypnosti, sypné a setřesné hustoty – 2. fáze práce

Tabletovina	V_{sy} [ml]		V_{se} [ml]		ρ_{sy} [g/cm ³]		ρ_{se} [g/cm ³]		DS [s]	
	n	σ	n	σ	n	σ	n	σ	n	σ
2A	33,00	33,17	29,00	29,00	0,606	0,603	0,690	0,690	0,90	0,93
	33,00	s	29,00	s	0,606	s	0,690	s	0,90	s
	33,50	0,24	29,00	0	0,597	0,005	0,690	0	1,00	0,05
2B	41,00	43,00	36,00	36,00	0,488	0,466	0,556	0,556	2,30	2,27
	44,00	s	36,00	s	0,455	s	0,556	s	2,30	s
	44,00	1,42	36,00	0	0,455	0,019	0,556	0	2,20	0,05
2C	30,00	30,33	25,00	25,00	0,667	0,660	0,800	0,800	1,00	1,00
	30,00	s	25,00	s	0,667	s	0,800	s	1,00	s
	31,00	0,47	25,00	0	0,645	0,012	0,800	0	1,00	0
2D	36,00	35,33	30,00	30,67	0,556	0,566	0,667	0,652	1,20	1,27
	35,00	s	31,00	s	0,571	s	0,645	s	1,30	s
	35,00	0,47	31,00	0,47	0,571	0,009	0,645	0,013	1,30	0,05
2E	34,00	34,00	29,00	28,50	0,589	0,589	0,690	0,702	1,10	1,17
	34,00	s	28,50	s	0,589	s	0,702	s	1,20	s
	34,00	0	28,00	0,41	0,589	0	0,714	0,012	1,20	0,05

Hmotnost testovaných tabletovin byla 20,0 g.

Tab. č. 8 Hodnocení sypnosti, sypné a setřesné hustoty – 3. fáze práce

Tabletovina	V _{sy} [ml]		V _{se} [ml]		ρ _{sy} [g/cm ³]		ρ _{se} [g/cm ³]		DS [s]	
	n	ø	n	ø	n	ø	n	ø	n	ø
3A	35,00	34,67	30,00	30,00	0,572	0,577	0,667	0,667	1,10	1,23
	34,00	s	30,00	s	0,588	s	0,667	s	1,30	s
	35,00	0,47	30,00	0	0,572	0,009	0,667	0	1,30	0,09
3B	44,00	44,00	36,00	36,00	0,455	0,455	0,556	0,556	2,00	2,10
	44,00	s	36,00	s	0,455	s	0,556	s	2,30	s
	44,00	0	36,00	0	0,455	0	0,556	0	2,00	0,14

Hmotnost testovaných tabletovin byla 20,0 g.

37

Tab. č. 9 Hodnocení sypnosti, sypné a setřesné hustoty – 4. fáze práce

Tabletovina	V _{sy} [ml]		V _{se} [ml]		ρ _{sy} [g/cm ³]		ρ _{se} [g/cm ³]		DS [s]	
	n	ø	n	ø	n	ø	n	ø	n	ø
4A	33,00	33,17	29,00	29,00	0,606	0,603	0,690	0,690	0,90	0,93
	33,00	s	29,00	s	0,606	s	0,690	s	0,90	s
	33,50	0,24	29,00	0	0,597	0,005	0,690	0	1,00	0,05
4B	35,00	34,67	30,00	30,00	0,571	0,577	0,667	0,667	2,00	2,07
	34,00	s	30,00	s	0,589	s	0,667	s	2,10	s
	35,00	0,47	30,00	0	0,571	0,010	0,667	0	2,10	0,05
4C	37,50	37,83	32,00	32,00	0,533	0,528	0,625	0,625	2,10	2,17
	38,00	s	32,00	s	0,526	s	0,625	s	2,20	s
	38,00	0,29	32,00	0	0,526	0,004	0,625	0	2,20	0,05

Hmotnost testovaných tabletovin byla 20,0 g.

6.2 ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU

Tab. č. 10 Energetický profil lisování – 1. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]		E _{max} [J]		E _{lis} [J]		PI [%]	
		Ø	s	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s
A	11	12,19	0,59	8,06	0,09	2,24	0,01	22,49	0,68	10,30	0,10	78,29	0,19
	14	16,30	0,81	9,60	0,10	3,37	0,02	29,27	0,91	12,97	0,12	74,04	0,10
B	14	19,79	1,01	10,89	0,10	3,61	0,02	34,29	1,06	14,50	0,10	75,13	0,17
	18	26,71	0,83	12,82	0,09	5,71	0,07	45,24	0,94	18,53	0,14	69,20	0,22
C	22	27,95	1,64	11,22	0,27	7,99	0,02	47,16	1,86	19,21	0,27	58,39	0,56
	27	37,98	1,72	13,05	0,17	11,71	0,03	62,73	1,87	24,75	0,17	52,71	0,34
D	11	11,23	0,34	7,94	0,11	2,23	0,01	21,39	0,44	10,16	0,12	78,10	0,22
	14	16,83	0,70	9,86	0,10	3,48	0,03	30,17	0,80	13,34	0,12	73,90	0,16
E	22	31,96	2,22	11,82	0,18	8,04	0,08	51,82	2,40	19,86	0,20	59,51	0,43
	27	40,96	1,16	13,46	0,30	11,73	0,08	66,15	1,43	25,19	0,35	53,43	0,44

Tab. č. 11 Energetický profil lisování – 2. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]		E _{max} [J]		E _{lis} [J]		PI [%]	
		Ø	s	ø	S	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s
2A	8	6,63	0,61	5,47	0,12	1,19	0,01	13,28	0,72	6,65	0,12	82,15	0,28
	10	8,63	0,34	6,57	0,05	1,74	0,01	16,94	0,42	8,31	0,09	79,01	0,19
2B	10	12,76	0,59	8,31	0,07	1,98	0,02	23,05	0,56	10,29	0,07	80,76	0,17
	14	20,58	0,72	10,60	0,04	3,59	0,02	34,77	0,68	14,19	0,06	74,68	0,11
2C	22	21,55	1,35	8,74	0,23	7,83	0,05	38,12	1,59	16,57	0,26	52,74	0,60
	27	30,58	1,28	10,28	0,16	11,55	0,05	52,41	1,38	21,82	0,13	47,09	0,45
2D	8	6,40	0,26	5,68	0,06	1,23	0,01	13,31	0,28	6,91	0,06	82,15	0,14
	10	10,01	0,99	7,09	0,13	1,81	0,01	18,90	1,10	8,90	0,14	79,63	0,24
2E	22	28,26	0,37	10,28	0,10	8,00	0,05	46,55	0,42	18,28	0,14	56,23	0,21
	27	39,13	1,06	12,19	0,20	11,75	0,16	63,07	1,11	23,94	0,32	50,92	0,35

39

Tab. č. 12 Energetický profil lisování – 3. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]		E _{max} [J]		E _{lis} [J]		PI [%]	
		Ø	s	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s
3A	10	8,91	0,60	6,79	0,11	1,80	0,02	17,50	0,69	8,58	0,10	79,08	0,40
	12	14,75	5,59	8,03	0,14	2,50	0,01	25,28	5,70	10,53	0,14	76,27	0,38
3B	13	20,61	0,52	10,31	0,11	3,15	0,02	34,08	0,56	13,47	0,12	76,57	0,21
	15	24,82	0,46	11,10	0,07	4,07	0,06	39,98	0,46	15,16	0,11	73,19	0,21

Tab. č. 13 Energetický profil lisování – 4. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]		Emax [J]		Elis [J]		PI [%]	
		θ	s	θ	s	θ	s	θ	s	θ	s	θ	s
4A	9	6,91	0,35	5,98	0,06	1,45	0,01	14,34	0,39	7,43	0,07	80,44	0,12
4B	11	12,19	0,59	8,06	0,09	2,23	0,01	21,39	0,44	10,11	0,12	78,10	0,22
4C	14	15,70	0,45	9,21	0,08	3,40	0,03	28,31	0,50	12,61	0,09	73,03	0,20

6.3 PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 14 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina A

LS							
11 kN				14 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,54	33	0,4565	1	3,37	54	0,7847
2	3,54	33	0,4565	2	3,40	51	0,7346
3	3,50	33	0,4617	3	3,39	54	0,7801
4	3,54	36	0,4980	4	3,40	57	0,8210
5	3,52	35	0,4869	5	3,33	55	0,8088
6	3,56	32	0,4402	6	3,37	59	0,8574
$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,4666			$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,7978		
s	0,0216			s	0,0417		

Tab. č. 15 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina B

LS							
14 kN				18 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,48	35	0,4925	1	3,34	48	0,7038
2	3,48	38	0,5347	2	3,33	52	0,7647
3	3,40	36	0,5185	3	3,30	53	0,7865
4	3,39	39	0,5634	4	3,31	51	0,7545
5	3,46	40	0,5661	5	3,32	56	0,8260
6	3,40	40	0,5761	6	3,31	53	0,7841
$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,5419			$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,7999		
s	0,0324			s	0,0406		

Tab. č. 16 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina C

LS							
22 kN				27 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	2,93	38	0,6351	1	2,82	42	0,7294
2	2,84	36	0,6208	2	2,86	40	0,6849
3	2,93	34	0,5683	3	2,83	41	0,7095
4	2,86	35	0,5993	4	2,82	40	0,6946
5	2,82	34	0,5904	5	2,84	39	0,6725
6	2,87	34	0,5801	6	2,85	40	0,6873
$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,5990			$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,6964		
s	0,0251			s	0,0203		

Tab. č. 17 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina D

LS							
11 kN				14 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,51	26	0,3627	1	3,43	41	0,5854
2	3,53	27	0,3746	2	3,42	41	0,5871
3	3,52	28	0,3895	3	3,42	41	0,5871
4	3,53	27	0,3746	4	3,42	40	0,5728
5	3,54	29	0,4012	5	3,39	42	0,6067
6	3,51	26	0,3627	6	3,40	38	0,5473
$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,3776			$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,5811		
s	0,0152			s	0,0198		

Tab. č. 18 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina E

LS							
22 kN				27 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	2,94	38	0,6330	1	2,85	45	0,7732
2	2,93	38	0,6351	2	2,87	45	0,7678
3	2,91	40	0,6731	3	2,88	49	0,8332
4	2,88	40	0,6801	4	2,88	50	0,8502
5	2,93	42	0,7020	5	2,86	51	0,8733
6	2,87	38	0,6484	6	2,92	52	0,8721
$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,6619			$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,8283		
s	0,0276			s	0,0472		

Tab. č. 19 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 2A

LS							
8 kN				10 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,56	44	0,6053	1	3,36	66	0,9619
2	3,50	43	0,6016	2	3,37	57	0,8283
3	3,52	45	0,6260	3	3,41	61	0,8760
4	3,48	44	0,6192	4	3,41	57	0,8186
5	3,54	37	0,5118	5	3,38	63	0,9128
6	3,51	42	0,5860	6	3,43	58	0,8281
$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,5917			$\bar{\sigma} P$ [MPa]	0,8701		
s	0,0416			s	0,0573		

Tab. č. 20 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 2B

LS							
10 kN				14 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,57	38	0,5213	1	3,35	59	0,8625
2	3,57	36	0,4938	2	3,37	59	0,8574
3	3,56	38	0,5227	3	3,38	59	0,8548
4	3,57	36	0,4938	4	3,36	57	0,8308
5	3,59	34	0,4638	5	3,41	59	0,8473
6	3,59	32	0,4365	6	3,40	58	0,8354
σ P [MPa]	0,4887			σ P [MPa]	0,8480		
s	0,0335			s	0,0126		

Tab. č. 21 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 2C

LS							
22 kN				27 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	2,57	34	0,6479	1	2,55	39	0,7490
2	2,59	32	0,6050	2	2,59	38	0,7185
3	2,57	33	0,6288	3	2,60	39	0,7346
4	2,58	31	0,5884	4	2,61	41	0,7693
5	2,59	29	0,5483	5	2,60	39	0,7346
6	2,60	28	0,5274	6	2,58	40	0,7592
σ P [MPa]	0,5910			σ P [MPa]	0,7442		
s	0,0463			s	0,0186		

Tab. č. 22 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 2D

LS							
8 kN				10 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,55	31	0,4276	1	3,45	49	0,6955
2	3,59	30	0,4092	2	3,43	43	0,6139
3	3,59	29	0,3956	3	3,47	39	0,5504
4	3,58	31	0,4240	4	3,44	43	0,6121
5	3,59	30	0,4092	5	3,46	41	0,5803
6	3,63	34	0,4587	6	3,53	40	0,5549
σ P [MPa]	0,4207			σ P [MPa]	0,6012		
s	0,0221			s	0,0535		

Tab. č. 23 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 2E

LS							
22 kN				27 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	2,78	44	0,7751	1	2,71	57	1,0300
2	2,80	44	0,7695	2	2,73	55	0,9866
3	2,73	42	0,7534	3	2,73	57	1,0225
4	2,78	45	0,7927	4	2,76	53	0,9404
5	2,73	40	0,7175	5	2,76	53	0,9404
6	2,75	44	0,7835	6	2,84	51	
σ P [MPa]	0,7653			σ P [MPa]	0,9665		
s	0,0270			s	0,0575		

Tab. č. 24 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 3A

LS							
10 kN				12 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,43	47	0,6710	1	3,37	74	1,0753
2	3,43	50	0,7139	2	3,35	74	1,0817
3	3,46	50	0,7077	3	3,35	71	1,0379
4	3,41	54	0,7755	4	3,29	63	0,9377
5	3,43	48	0,6853	5	3,32	74	1,0915
6	3,48	47	0,6614	6	3,38	69	0,9997
σ P [MPa]	0,7025			σ P [MPa]	1,0373		
s	0,0412			s	0,0595		

Tab. č. 25 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 3B

LS							
13 kN				15 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,45	41	0,5820	1	3,41	60	0,8617
2	3,48	40	0,5629	2	3,38	55	0,7969
3	3,45	42	0,5962	3	3,40	60	0,8642
4	3,44	40	0,5694	4	3,37	62	0,9009
5	3,45	43	0,6104	5	3,41	62	0,8904
6	3,45	41	0,5820	6	3,34	59	0,8651
σ P [MPa]	0,5838			σ P [MPa]	0,8632		
s	0,0174			s	0,0362		

Tab. č. 26 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 4A

LS			
9 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,40	68	0,9794
2	3,41	65	0,9335
3	3,42	61	0,8735
4	3,44	58	0,8257
5	3,41	65	0,9335
6	3,41	64	0,9191
7	3,43	60	0,8566
8	3,43	57	0,8138
9	3,41	63	0,9047
10	3,40	63	0,9074
σ P [MPa]	0,8947		
s	0,0519		

Tab. č. 27 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 4B

LS			
11 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,36	62	0,9036
2	3,34	56	0,8211
3	3,37	59	0,8574
4	3,36	57	0,8308
5	3,38	56	0,8113
6	3,42	53	0,7589
7	3,36	67	0,9765
8	3,36	66	0,9619
9	3,34	64	0,9384
10	3,38	60	0,8693
σ P [MPa]	0,8729		
s	0,0710		

Tab. č. 28 Pevnost tablet v tahu – Tabletovina 4C

LS			
14 kN			
n	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,33	55	0,8093
2	3,39	54	0,7805
3	3,36	51	0,7437
4	3,38	49	0,7103
5	3,34	53	0,7775
6	3,35	55	0,8044
7	3,35	49	0,7166
8	3,36	49	0,7145
9	3,37	54	0,7851
10	3,32	48	0,7083
ø P [MPa]	0,7550		
s	0,0407		

Tab. č. 29 Pevnost tablet v tahu – statistické hodnoty

1. fáze				2. fáze				3. fáze				4. fáze			
Směs	LS [kN]	σ P [MPa]	s	Směs	LS [kN]	σ P [MPa]	s	Směs	LS [kN]	σ P [MPa]	s	Směs	LS [kN]	σ P [MPa]	s
A	11	0,4666	0,0216	2A	8	0,5917	0,0416	3A	10	0,7025	0,0412	4A	9	0,8947	0,0519
	14	0,7978	0,0417		10	0,8701	0,0573		12	1,0373	0,0595	4B	11	0,8729	0,0710
B	14	0,5419	0,0324	2B	10	0,4887	0,0335	3B	13	0,5838	0,0174	4C	14	0,7550	0,0407
	18	0,7999	0,0406		14	0,8480	0,0126		15	0,8632	0,0362				
C	22	0,5990	0,0251	2C	22	0,5910	0,0463								
	27	0,6964	0,0203		27	0,7442	0,0186								
D	11	0,3776	0,0152	2D	8	0,4207	0,0221								
	14	0,5811	0,0198		10	0,6012	0,0535								
E	22	0,6619	0,0276	2E	22	0,7653	0,0270								
	27	0,8283	0,0472		27	0,9665	0,0575								

6.4 DOBA ROZPADU TABLET

Tab. č. 30 Doba rozpadu tablet – 1. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	Hodnoty doby rozpadu [min]						ø	s
A	11	4,72	5,15	5,45	4,67	4,83	4,83	4,94	0,30
	14	5,40	5,67	6,06	5,33	5,55	5,67	5,61	0,26
B	14	0,67	0,67	0,67	0,75	0,67	0,67	0,68	0,03
	18	0,82	0,83	0,83	0,94	0,80	0,83	0,84	0,05
C	22	1,50	1,60	1,67	1,53	1,58	1,58	1,58	0,06
	27	1,78	1,98	2,00	1,83	2,00	2,03	1,94	0,10
D	11	2,75	3,00	3,10	2,97	3,03	3,05	2,98	0,12
	14	3,83	3,92	4,00	3,72	3,87	4,10	3,91	0,13
E	22	1,30	1,33	1,33	1,32	1,33	1,35	1,33	0,02
	27	1,43	1,50	1,53	1,35	1,52	1,57	1,48	0,08

Tab. č. 31 Doba rozpadu tablet – 2. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	Hodnoty doby rozpadu [min]						ø	s
2A	8	1,52	1,65	1,97	2,05	1,92	1,83	1,82	0,18
	10	3,72	4,07	4,25	4,28	4,30	4,50	4,19	0,24
2B	10	0,17	0,18	0,18	0,15	0,15	0,17	0,17	0,01
	14	0,20	0,22	0,22	0,17	0,17	0,18	0,19	0,02
2C	22	0,47	0,50	0,52	0,50	0,50	0,63	0,52	0,05
	27	0,50	0,50	0,50	0,52	0,57	0,58	0,53	0,03
2D	8	0,40	0,42	0,42	0,47	0,50	0,65	0,48	0,08
	10	0,72	0,72	0,88	0,92	0,92	1,12	0,88	0,14
2E	22	0,35	0,35	0,38	0,40	0,42	0,45	0,39	0,04
	27	0,50	0,52	0,52	0,55	0,55	0,58	0,54	0,03

Tab. č. 32 Doba rozpadu tablet – 3. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	Hodnoty doby rozpadu [min]						ø	s
3A	10	3,52	3,53	3,53	3,57	3,58	3,63	3,56	0,04
	12	4,72	4,80	4,82	4,83	4,85	4,88	4,82	0,05
3B	13	0,35	0,42	0,48	0,40	0,43	0,43	0,42	0,04
	15	0,48	0,48	0,50	0,47	0,48	0,48	0,48	0,01

Tab. č. 33 Doba rozpadu tablet – 4. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	Hodnoty doby rozpadu [min]						ø	s
4A	9	2,82	2,97	3,12	2,97	3,50	3,50	3,15	0,29
4B	11	4,50	4,53	4,55	4,67	4,77	4,77	4,63	0,12
4C	14	5,40	5,67	6,06	5,33	5,55	5,67	5,61	0,26

6.5 ODĚR TABLET

Tab. č. 34 Oděr tablet – 1. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	m ₁ [g]	m ₂ [g]	Oděr [%]
A	11	2,999	2,978	0,71
	14	2,997	2,596	13,38
B	14	2,993	2,951	1,41
	18	2,998	2,973	0,81
C	22	2,988	2,943	1,49
	27	2,998	2,965	1,08
D	11	2,992	2,949	1,41
	14	2,995	2,887	3,60
E	22	2,988	2,950	1,29
	27	2,991	2,964	0,91

Tab. č. 35 Oděr tablet – 2. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	m ₁ [g]	m ₂ [g]	Oděr [%]
2A	8	2,996	2,994	0,05
	10	3,000	2,963	1,23
2B	10	2,994	2,936	1,03
	14	2,998	2,978	0,69
2C	22	2,990	Nevyhovuje	Nevyhovuje
	27	2,987	2,939	1,64
2D	8	2,984	2,901	2,80
	10	2,994	2,949	1,50
2E	22	2,986	2,953	1,13
	27	3,004	2,980	0,80

Tab. č. 36 Oděr tablet – 3. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	m ₁ [g]	m ₂ [g]	Oděr [%]
3A	10	3,003	2,969	1,11
	12	3,006	2,982	0,79
3B	13	3,007	2,978	0,95
	15	2,995	2,974	0,73

Tab. č. 37 Oděr tablet – 4. fáze práce

Tabletovina	LS [kN]	m ₁ [g]	m ₂ [g]	Oděr [%]	θ
4A	9	4,992	4,917	1,50	0,88
		5,014	4,982	0,64	
		5,005	4,980	0,51	
4B	11	4,977	4,926	1,02	-
4C	14	4,990	4,938	1,04	-

7 DISKUZE

Cílem práce bylo vyhledat optimální složení přímo lisovatelné tabletoviny, obsahující vysoký podíl beta-glukanu a 30 mg kyseliny askorbové. Pro testování bylo použito pět druhů suchých pojiv, a to sorbitol (Merisorb[®] 200), mikrokrytalická celulosa (Microcel[®] MC200), dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého (Emcompress[®]), směs sorbitolu s mikrokrytalickou celulosou v poměru 3:1 a směs dihydrogenfosforečnanu vápenatého s mikrokrytalickou celulosou v poměru 3:1. Obsah beta-glukanu měl být co nejvyšší, takže jeho testovaná koncentrace v tabletovinách byly 30, 40 a 50 %. Protože originální beta-glukan poskytoval se suchými pojivy nehomogenní tabletoviny, byla použita jeho velikostní frakce 180-300 μm , u níž k mísícím problémům nedocházelo. Jako mazadlo byl použit stearan hořečnatý, nebo natrium-stearyl-fumarát v koncentraci 1%. K tabletovinám s dihydrátem hydrogenfosforečnanu vápenatého bylo přidáno 1 % sodné soli kroskarmelosy jako rozvolňovadlo, bez něhož by se tyto tablety nerozpadly. Optimalizace tabletoviny probíhala v několika fázích, ve kterých se na základě předchozích průběžných výsledků měnilo složení tabletovin a nastavovaly se nové podmínky lisování. U všech tabletovin se vždy nejprve hodnotily tokové vlastnosti, a to zkouškou rychlosti výtoku určitého množství tabletoviny z násypky. Dále se také stanovovaly hodnoty sypného, setřesného objemu a sypné a setřesné hustoty. Po hodnocení tokových vlastností tabletovin se lisovaly vzorky tablet a to vždy při dvou lisovacích silách, které měly zajistit pevnost výlisků na horní a dolní mezi optimální pevnosti tablet v tahu (0,56 – 1,12 MPa).²⁵ Tablety měly hmotnost 500 mg. Současně se během lisování hodnotila lisovatelnost pomocí energetického profilu lisování, byla tedy vyčíslena celková energie lisování E_{max} , energie předlisování E_1 , energie akumulovaná tabletou E_2 , energie dekomprese E_3 a plasticita. U hotových tablet byly prováděny zkoušky pevnosti tablet v tahu, doby rozpadu a oděru. Experimentální část probíhala ve čtyřech fázích. V prvních třech fázích se lisovalo vždy po šesti tabletách od každé lisovací síly pro jednotlivé zkoušky, ve fázi konečné to bylo 6 tablet na zkoušku doby rozpadu a 10 tablet na zkoušku pevnosti a oděru, aby se na základě výsledků zkoušek lépe potvrdil předpokládaný závěr.

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 6 – 37.

1. fáze práce

V první fázi práce se hodnotilo pět tabletovin s 50 % beta-glukanu s výše uvedenými suchými pojivy, kyselinou askorbovou, mazadlem stearanem hořečnatým a v případě tabletoviny s Emcompressem s přidáním rozvolňovadlem Vivasolem. Hodnocení tokových

vlastností uvádí tabulka č. 6. Z výsledků je patrné, že nejlepší sypanost vykazovala tabletovina s Emcompressem a sorbitolem, které se nejrychleji sypaly. Nejhuře se sypaly tabletoviny s Microcelem MC200. Tabletovina s Emcompressem měla také nejmenší sypaný a setřesný objem, tudíž největší sypanou a setřesnou hustotu. Naopak tabletovina s Microcelem MC200 měla hodnoty uvedených objemů nejvyšší a tudíž příslušné hustoty nejnižší. Pro lisování obou tabletovin se sorbitolem byly použity lisovací síly 11 a 14 kN, pro obě tabletoviny s Emcompressem 22 a 27 kN, pro tabletovinu s mikrokrystalickou celulosou 14 a 18 kN. Z uvedeného je patrné, že tabletoviny s Emcompressem byly velmi špatně lisovatelné a prakticky ani navýšení lisovací síly o 5 kN, nebo přídavek Microcelu MC200 lisovatelnost výrazně nezlepšily. Nejlepší lisovatelnost na základě hodnot pevnosti tablet vykazovala tabletovina se sorbitolem, dále pak tabletovina s Microcelem MC200 (tab. č. 14-18). Zajímavé je, že přídavek mikrokrystalické celulosy k sorbitolu výslednou pevnost tablet zhoršil.

Energetický profil lisování pro tuto fázi práce uvádí tabulka č. 10. Jednotlivé energie s lisovací silou rostou, plasticita klesá. Hodnoty lze porovnat jen u tabletovin lisovaných stejnou lisovací silou. Celková energie lisování je u 11 kN vyšší u tabletovin s čistým sorbitolem, u 14 kN je vyšší u tabletovin s jeho směsí s Microcelem MC200. Toto je dáno změnami v hodnotách energie předlisování E_1 a energie akumulované tabletou E_2 . Mezi hodnotami plasticity není statisticky významný rozdíl. Tabletovina s čistým Microcelem MC200 vykazuje při 14 kN vyšší hodnoty celkové energie lisování, opět díky hodnotám E_1 , E_2 a vyšší plasticitu, než tabletoviny se sorbitolem lisované stejnou lisovací silou. Lisovací síly 22 a 27 kN byly použity pro tabletoviny s Emcompressem a tabletovina obohacená o mikrokrystalickou celulosu vykazovala vyšší hodnoty celkové energie lisování a plasticity. Dalšími hodnocenými vlastnostmi byly doba rozpadu a oděr tablet. Lékopisnou dobu rozpadu do 15 minut splnily tablety všech testovaných tabletovin, přičemž nejrychleji se rozpadly tablety s Microcelem MC200 a také s jeho směsí se sorbitolem (tab. č. 30). Oděr tablet do 1 % splnily pouze tablety ze sorbitolu lisované 11 kN, z Microcelu MC200 lisované 18 kN a ze směsi Emcompressu a Microcelu MC200 lisované 27 kN (tab. č. 34). Tablety z čistého sorbitolu získané lisováním při 11 kN měly nízkou pevnost (0,47 MPa), (tab. č. 14). Všem zkouškám na tablety vyhověla tabletovina s Microcelem MC200, lisovaná 18 kN, její sypanost byla ale nejhorší a dále vyhověla tabletovina s Emcompressem a Microcelem MC200 lisovaná 27 kN. Tato lisovací síla je ale příliš vysoká a lisovací proces je energeticky velmi náročný.

2. fáze práce

Ve druhé fázi práce byly testovány prakticky stejné tabletoviny, které obsahovaly pouze 30% beta-glukanu. Nejlepší sytnost měly opět tabletoviny se sorbitolem a Emcompressem. Nejnižší hodnoty sytného a setřesného objemu, a tedy nejvyšší hodnoty sytné a setřesné hustoty vykazovaly tabletoviny s Emcompressem. Nejvyšší hodnoty sytného a setřesného objemu, a tedy nejvyšší sytnou a setřesnou hustotu vykazovaly tabletoviny s Microcelem MC200 (tab. č. 7). Lisovací síly byly s výjimkou tabletovin s Emcompressem nastaveny na nižší hodnoty, díky sníženému množství beta-glukanu. U obou tabletovin se sorbitolem to bylo 8 a 10 kN, u tabletoviny s mikrokystalickou celulosou 10 a 14 kN a u tabletovin s Emcompressem 22 a 27 kN. Z hlediska pevnosti tablet vykazovala nejlepší lisovatelnost tabletovina se samotným sorbitolem (tab. č. 19). Jednotlivé energie rostly opět s lisovací silou, plasticita klesala (tab. č. 11). Směsi sorbitolu s mikrokystalickou celulosou měly vyšší hodnoty celkové energie lisování pouze u lisovací síly 10 kN, než tabletovina se samotným sorbitolem. Rozdíl byl způsoben odlišností v hodnotách energie předlisování E_1 a energie akumulované tabletou E_2 . Plasticita byla lehce vyšší u směsi lisované při 10 kN. Lisovací silou 10 kN se lisovala tabletovina s Microcelem MC200, hodnoty celkové energie E_{max} , a tedy E_1 a E_2 byly vyšší, stejně jako plasticita, než u tabletovin se sorbitolem. Směsi Emcompressu s Microcelem MC200 vykazovaly vyšší hodnoty celkové energie lisování i plasticity, než tabletoviny s čistým Emcompressem. Pevnost tablet v tahu (tab. č. 19-23) odpovídala při nastavených lisovacích silách optimálnímu rozmezí pevnosti (0,56 – 1,12 MPa)²⁵, s výjimkou lisovací síly 10 kN u tabletovin s Microcelem MC200 a 8 kN v případě směsi sorbitolu a Microcelu MC200, kdy byly tablety málo pevné. Z hlediska doby rozpadu (tab. č. 31) vyhovovaly tablety lékopisnému požadavku, většina z nich se rozpadala do jedné minuty, pouze tablety se sorbitolem měly průměrné doby rozpadu 1,82 minuty (LS 8 kN) a 4,16 minuty (LS 10 kN). Oděru tablet do 1 % vyhověly tablety se sorbitolem lisované 8 kN, dále s Microcelem MC200 lisované 14 kN a tablety se směsí Emcompressu a Microcelu MC200 (tab. č. 35). Tyto uvedené tablety vyhověly tedy všem zkouškám na tablety, neboť splňovaly pevnost i dobu rozpadu.

3. fáze práce

Ve třetí fázi práce se navýšil v tabletovinách beta-glukan na obsah 40 %, jako mazadlo byl místo stearanu hořečnatého použit v koncentraci 1% natrium-stearyl-fumarát. Pracovalo se již pouze s tabletovinami obsahujícími jako suchá pojiva samotný sorbitol,

anebo samotný Microcel MC200, neboť přídavek mikrokrytalické celulosy k sorbitolu prakticky nic výrazně pozitivně neovlivnil. Tabletoviny s Emcompressem byly špatně lisovatelné, potřebovaly vysoké lisovací síly pro optimálně pevné výlisky. Změna mazadla byla provedena z důvodu možného menšího ovlivnění pevnosti z hlediska jejího snížení u tablet s Microcelem MC200³⁶. Rychlost sypání byla vyšší u tabletovin se sorbitolem, sypný a setřesný objem byly menší, sypná a setřesná hustota vyšší, než u tabletovin s Microcelem MC200 (tab. č. 8). Pro získání pevnějších tablet byly použity nižší lisovací síly u tabletovin se sorbitolem, a to 10 a 12 kN, pro lisování tabletovin s mikrokrytalickou celulosou byly použity lisovací síly 13 a 15 kN. V rozsahu těchto lisovacích sil byly tablety optimálně pevné (tab. č. 24 a 25). Doba rozpadu tablet byla delší v případě tablet se sorbitolem (tab. č. 32), ale vyhovovala také lékopisné době rozpadu. Oděru tablet do 1 % nevyhověly pouze tabletoviny se sorbitolem, lisované 10 kN (tab. č. 36).

4. fáze práce

Na základě všech předchozích výsledků bylo konstatováno, že nejlepší suché pojivo pro přímo lisovatelnou tabletovinu s beta-glukanem bude sorbitol, neboť tabletovina se nejlépe sypala a pro získání optimálně pevných tablet byly použity nejnižší lisovací síly. Z tohoto důvodu byly ve čtvrté fázi práce testovány tabletoviny pouze se sorbitolem, dále obsahující 30 %, 40 % a 50 % beta-glukanu, kyselinu askorbovou a 1 % stearanu hořečnatého. Sypnost byla hodnocena pouze u tabletoviny s 40 % beta-glukanu, u které ještě hodnocena nebyla (tab. č. 9). Snahou v této fázi práce bylo nastavit jednu lisovací sílu pro všechny koncentrace beta-glukanu tak, aby tablety splňovaly všechny požadované vlastnosti, což je dostatečná pevnost (tab. č. 26-28), vyhovující rozpad (tab. č. 33) a oděr (tab. č. 37). Pro tabletovinu s 30 % beta-glukanu byla zvolena lisovací síla 9 kN, pro tabletovinu se 40 % beta-glukanu lisovací síla 11 kN a pro tabletovinu s 50% beta-glukanu lisovací síla 14 kN. Tablety se takto pohybovaly v rozmezí pevnosti cca 0,8-0,9 MPa. Nutnost navýšení lisovací síly s rostoucím zastoupením beta-glukanu poukázala na zhoršení lisovatelnosti v jeho přítomnosti. Tablety připravené těmito lisovacími silami splnily požadavek doby rozpadu i oděr.

8 ZÁVĚR

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Původní granulovaný beta-glukan nebylo možné použít pro přípravu přímo lisovatelných tabletovin z důvodu špatné homogenity směsí se všemi testovanými suchými pojivy. Byla tedy vybrána pouze jeho velikostní frakce 190 – 300 μm , která v tabletách vykazovala dobrou homogenitu.
2. Neoptimálnější suché pojivo z testovaných suchých pojiv pro přímo lisovatelnou tabletovinu s beta-glukanem je sorbitol Merisorb[®] 200, který je v tabletovině spolu s 1 % stearanu hořečnatého a 6 % kyseliny askorbové. Tato tabletovina vykazuje dobrou sypnost i lisovatelnost a to v případě 30, 40 a 50% koncentrace beta-glukanu. S rostoucí koncentrací beta-glukanu je nutné pouze navýšit lisovací sílu pro dosažení stejné pevnosti tablet (0,8 – 0,9 MPa). Pro tabletovinu s 30% beta-glukanu je tak nutné použít lisovací sílu 9 kN, pro tabletovinu s 40% beta-glukanu lisovací sílu 11 kN a pro tabletovinu s 50% beta-glukanu lisovací sílu 14 kN. Tablety připravené těmito lisovacími silami z příslušných tabletovin vyhovují lékopisným zkouškám na dobu rozpadu i oděr.

9 LITERATURA

- 1) Battilana, P., Ornstein, K., Minehira, K., Schwarz, J. M., Acheson, K., Schneiter, P., Burri, J., Jequier, E., and Tappy, L. Mechanisms of action of beta-glucan in postprandial glucose metabolism in healthy men. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2001, Vol. 55, 327-333, ISSN: 0954-3007.
- 2) Bolhuis, G. K., de Waard, H.: Compaction properties of directly compressible materials. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, Celik, M., ed., 2nd Ed., Vol 8, Informa Healthcare USA, Inc., 2011, 143-204. ISBN: 978-1-4200-8917-2.
- 3) Carlin, B. A. C.: Direct compression and the role of filler-binders. In: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, Augsburg, L.L., Hoag, S. W. eds., 3rd Ed., Vol 2, Informa Healthcare USA, Inc., 2008, 173-216, ISBN: 978-1-4200-6386-8.
- 4) Dokala, G. K., Pallavi, C.: Direct compression - An overview. *Int J Res Pharm Biomed Sci*, 2013, 4 (1), 155-158, ISSN 2229-3701.
- 5) Bolhuis, G. K., Armstrong, N.A.: Excipients for direct compaction – an update. *Pharm. Dev. and Technol.*, 2006, 11 (1), 111-124, ISSN: 1083-7450
- 6) Owen, S. C.: Sorbitol. In: *Handbook of pharmaceutical Excipients*, Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., eds., 5th ed., Pharmaceutical Press, USA, 2006, 718-721, ISBN: 978-0-8536-9618-6.
- 7) Bolhuis, G. K., Rexwinkel, E. G., Zuurman, K.: Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2009, 35 (6), 671-677, ISSN: 0363-9045.
- 8) Schmidt, P. C.: Tableting characteristics of sorbitol. *Pharm. Technol*, 1983, 7 (11), 65-74.

- 9) Galichet, L. Y.: Cellulose, Microcrystalline. In: Handbook of pharmaceutical Excipients, Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., eds., 5th Ed., Pharmaceutical Press, USA, 2006, 132-135, ISBN: 978-0-8536-9618-6.
- 10) Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B., Evrard, B.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. *Int. J. Pharm.*, 2014, 473 (1), 64-72.
- 11) Moreton, R. C.: Calcium phosphate, dibasic dihydrate. *Chem. Pharm. Bull.*, 1996, 44 (4), 868-870, ISSN: 0009-2363.
- 12) J. R. S. Pharma: Emcompress, *Tech. Newsletter*, 2006, 1, 1-4.
- 13) Howard, Stephen A.: Solids: flow properties. In: *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Rodriguez-Hornedo, N., Kelly, R. C., Sinclair, B. D., Miller, J.M., eds., 3rd Ed., Vol 5, Informa Healthcare USA, Inc., 2007, 3275-3296, ISBN: 978-0-8493-9392-1.
- 14) Prescott, J. K., Barnum, R. A.: On powder flowability. *Pharm. Technol.*, 2000, 24 (10), 60-85.
- 15) Český lékopis 2009, Doplněk 2014, Grada Publishing, a.s., Praha, 2014, s. 343-344, ISBN: 978-80-247-5193-1.
- 16) Český lékopis 2009, Doplněk 2014, Grada Publishing, a.s., Praha, 2014, 383-386, ISBN: 978-80-247-5193-1.
- 17) Nyström, C., Karehill, P. G.: The importance of intermolecular bonding forces and the concept of bonding surface area. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Alderborn, G., Nystrom, C., eds., Marcel Dekker, New York, 1996, 17-54, ISBN: 0-8247-9376-5.

- 18) Buckton, G.: Intermolecular bonding forces: Where materials and process come together. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Celik, M., ed., 2nd Ed., Informa Healthcare USA, Inc., 2011, 1-7, ISBN: 978-1-4200-8917-2.
- 19) Bare, K. R., Biranwar, Y. A., Salunke, H. D., Ughade, P. L, Baviskar, D. T.: Compression parameters involved in powder compression and manufacturing of tablet. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2011, 7 (2), 73-79, ISSN: 0976-044X.
- 20) Jain, S.: Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview. *Pharm. Sci. Technol. Today*, 1999, 2 (1), s. 20-31, ISSN: 1461-5347.
- 21) Leuenberger, H., Rohera, B. D.: Fundamentals of powder compression. I. The compactibility and compressibility of pharmaceutical powders. *Pharm. Res.* 1986, 3 (1), 12-22, ISSN: 0724-8741.
- 22) Ragnarsson, G.: Force-displacement and network measurements. In: *Pharmaceutical Powder compaction technology*, Alderborn, G., Nyström, Ch., eds., 1996, 1st Ed., 77-97, ISBN: 0-8247-9376-5.
- 23) Kása, P., Bajdik, J., Zsigmond, Z., Pintye-Hódi, K.: Study of the compaction behaviour and compressibility of binary mixtures of some pharmaceutical excipients during direct compression. *Chem. Eng. Process J.* 2009, 48 (4), 859-863, ISSN: 0255-2701.
- 24) Stamm, A., Mathis, C.: Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung, *Acta Pharm. Technol. Suppl.*, 1976, Vol. 22, 7-16, ISBN: 978-3-7692-0396-7.
- 25) Ragnarsson, G.: Mechanical strength. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Alderborn, G., Nyström, Ch., eds., 1996, 1st Ed., 165-191, ISBN: 0-8247-9376-5.
- 26) Fell, J. T., Newton, J. M.: Determination of tablet strength by diametral compression test. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59 (5), 688-691, ISSN: 1520-6017.

- 27) V. Vetvicka, J. Vetvickova. A comparison of injected and orally administered β -glucans. *J. American Nutr. Assoc.*, 11 (1), 2008, 42-48, ISSN: 1521-4524.
- 28) Novak, M.; Vetvicka, V.: β -glucans, history, and the present: Immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *J. immunotoxicol.*, 2008, 5 (1), 47-57, ISSN: 1547-691X.
- 29) Manners, D.J., Masson, A.J., Patterson, J.C., Bjorndal, H., and Lindberg, B.: The structure of a beta-(1-6)-D-glucan from yeast cell walls. *Biochem. J.* 1973, Vol. 135, 19-36.
- 30) V. Vetvicka, J. Vetvickova.: Physiological effects of different types of β -glucan. *Biomedical Papers*, 2007, 151 (2), 225–231.
- 31) Brown, G. D., Gordon, S.: Fungal beta-glucans and mammalian immunity – minireview. *Immunity*, 2003, Vol. 19, 311-315.
- 32) Belousov, V. A.: K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovania pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Chim. Farm. Ž.*, 1976, 10 (3), 105-111.
- 33) Český lékopis 2009, Doplněk 2014, Grada Publishing, a.s., Praha, 2014, 381-383, ISBN: 978-80-247-5193-1.
- 34) Český lékopis 2009, Doplněk 2014, Grada Publishing, a.s., Praha, 2014, 320-323, ISBN: 978-80-247-5193-1.
- 35) Český lékopis 2009, Doplněk 2014, Grada Publishing, a.s., Praha, 2014, 336, ISBN: 978-80-247-5193-1.
- 36) Bolhuis G. K., Hölzer A. V.: Lubrication issues in direct compaction. In: *Pharmaceutical powder compaction technology*, Celik, M., ed., 2nd Ed., Informa Healthcare USA, Inc., 2011, 205-234. ISBN: 978-1-4200-8917-2.