

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

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin pro matricové tablety s
kyselinou askorbovou

Prohlášení

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

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala paní PharmDr. Jitce Mužíkové, PhD. za odborné vedení a příjemnou spolupráci při vypracování této diplomové práce.

V Hradci Králové dne 12.5.2016

Hana Mačková

Obsah

1. ABSTRAKT, ABSTRACT	5
2. ZADÁNÍ.....	7
3. ÚVOD.....	8
4. TEORETICKÁ ČÁST	9
4.1 PŘÍMÉ LISOVÁNÍ.....	9
4.1.1 Suchá pojiva.....	10
4.1.1.1 Mikrokrystalická celulóza.....	13
4.2 MATRICOVÉ TABLETY	14
4.2.1 Hydrofilní gelové matrice.....	14
4.2.1.1 Hypromelosa.....	15
4.2.1.1.1 Methocel™ K15M.....	17
4.2.1.2 Karbomery.....	17
4.2.2 Lipofilní matrice.....	20
4.2.2.1 Compritol® 888 ATO.....	21
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	25
5.1 POUŽITÉ SUROVINY	25
5.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ.....	27
5.3 POSTUP PRÁCE.....	28
5.3.1 Příprava tabletovin.....	28
5.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu.....	29
5.3.3 Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu.....	31
5.3.4 Statistické hodnocení výsledků.....	31
6. TABULKY A GRAFY	32
6.1 VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM	32
6.2 TABULKY	33
6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	33
6.2.2 Pevnost tablet v tahu.....	35
6.3 GRAFY.....	41
7. DISKUZE.....	45

7.1	ENERGETICKÉ HODNOCENÍ LISOVACÍHO PROCESU	45
7.2	HODNOCENÍ PEVNOSTI TABLET V TAHU.....	46
8.	ZÁVĚR.....	48
9.	LITERATURA	49

1. Abstrakt, Abstract

Abstrakt

Práce hodnotí a porovnává lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin pro přípravu matricových tablet s kyselinou askorbovou. Jako suché pojivo byl použit Avicel[®] PH 102. Hydrofilní matricové tablety obsahovaly karbomery (Carbopol[®] 71G NF) či hypromelosu (Methocel[™] K15M) v koncentraci 20 % či jejich kombinaci, lipofilní matricové tablety obsahovaly glycerol-dibehenát (Compritol[®] 888 ATO) v koncentraci 20 %. Směsné tablety obsahovaly glycerol-dibehenát a jednu z hydrofilních retardačních složek. Jako mazadlo byl použit stearylfumarát sodný v koncentraci 1 %. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a pevnosti tablet v tahu.

Celková energie lisování rostla s lisovací silou, nejvyšší hodnoty vykazovala tabletovina obsahující 20 % Methocelu[™] K15M. Plasticita klesala s rostoucí lisovací silou, nejvyšší hodnoty vykazovaly tabletovinu s Carbopolem[®] G a Methocelem[™] K15M. Pevnost tablet v tahu rostla s lisovací silou, nejpevnější výlisky poskytovala tabletovina obsahující 20 % Compritolu[®] 888 ATO s výjimkou lisovací síly 8 kN, kdy byly nejpevnější tablety s Carbopolem[®] G. V případě tabletovin s dvěma retardačními složkami byly nejvyšší hodnoty pevnosti pro lisovací síly 6 a 8 kN zaznamenány u kombinace Compritolu[®] 888 ATO s Carbopolem[®] G, při lisovací síle 7 kN nebyl statisticky významný rozdíl pro tuto tabletovinu a pro kombinaci Carbopolu[®] G a Methocelu[™] K15M.

Abstract

This thesis evaluates and compares compressibility of directly compressible tableting materials for the preparation of matrix tablets containing ascorbic acid. Avicel[®] PH 102 was used as the dry binder. The hydrophilic matrix tablets contained carbomers (Carbopol[®] 71G NF) or hypromellose (Methocel[™] K15M) in concentration of 20 % or both in concentration of 10 % , the lipophilic matrix tablets contained glycerol dibehenate (Compritol[®] 888 ATO). The dual matrix tablets contained both types of retarding materials in concentration of 10 %. Sodium stearyl fumarate was used as the lubricant in concentration of 1 %. The compressibility was evaluated by means of the energy profile of the compression process and determination of tensile strength of the tablets.

The total energy of compression increased with the increase of compression force, the tableting material with 20 % of MethocelTM K15M showed the highest values. Plasticity decreased with compression force, the tableting material with 20 % of Carbopol[®] G and the tableting material with MethocelTM K15M showed the highest values. The tensile strength of tablets increased with compression force, the strongest tablets were the ones containing 20 % of Compritol[®] 888 ATO, with the exception of compression force of 8 kN. In this case the strongest tables were the tablets containing Carbopol[®] G. The tablets containing combination of Compritol[®] 888 ATO and Carbopol[®] G were the strongest among the tablets containing two retarders. Highest values of tensile strength were recorded while using the compression force of 6 kN and 8 kN. Using the compression force of 7 kN did not show a significant statistical difference compared to the tablets containing combination of Carbopol[®] G and MethocelTM K15M.

2. Zadání

Cílem práce bylo zhodnotit lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin s mikrokrystalickou celulosou, kyselinou askorbovou a různými typy látek zpomalujícími uvolňování léčiva z tablet. Jako látky prodlužující uvolňování léčiva byly použity hypromelosa v podobě látky MethocelTM K15M, karbomery v podobě Carbopolu[®] G a glycerol-dibehenát v podobě Compritolu[®] 888 ATO v koncentraci 20 %. Dále byly v tabletovinách retardační složky kombinovány vždy po dvou v individuálních koncentracích 10 %. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a pevnosti tablet v tahu.

3. Úvod

Tablety jsou v dnešní době nejrozšířenější a zároveň nejlevnější lékovou formou, která zabezpečuje přesnost dávky a stabilitu obsažené léčivé látky. Jedná se o pevné jednodávkové přípravky s obsahem jedné či více léčivých látek v jedné tabletě. Dle aplikace se tablety dělí na perorální, orální a vaginální.

Co se týče perorálních tablet, rozlišujeme devět druhů, a to neobalené tablety, obalené tablety, enterosolventní tablety, tablety s řízeným uvolňováním, šumivé tablety, perorální lyofilizáty, perorální tablety dispergovatelné v ústech, tablety pro přípravu roztoku a tablety pro přípravu disperze.¹ V posledních letech vzrostla obliba tablet s řízeným uvolňováním, jelikož tato léková forma poskytuje řadu výhod, např. snížení frekvence podávání léku a snížení toxicity a nežádoucích účinků, následkem čehož dochází ke zlepšení compliance pacienta.

Jedním z typů tablet s řízeným uvolňováním jsou matricové tablety, které se využívají převážně pro prodloužené uvolňování léčivých látek. Rozlišujeme několik typů matricových tablet lišících se typem retardační složky. Podle použité retardační složky rozdělujeme perorální matricové tablety na lipofilní, polymerní nerozpustné, hydrofilní gelové a směsné.⁸

Tato práce se zabývá studiem lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin pro výrobu hydrofilních matricových tablet (tabletoviny s obsahem karbomerů či hypromelosy jakožto jediné retardační složky či obsahující jejich kombinaci), lipofilních matricových tablet (tabletovina obsahující jako retardační složku pouze glycerol-dibehenát) a směsných matricových tablet (tabletoviny obsahující lipofilní i hydrofilní retardační složku, a to konkrétně glycerol-dibehenát v kombinaci s karbomery či s hypromelosou).

4. Teoretická část

4.1 Přímé lisování

Přímé lisování je způsob výroby tablet, při kterém je vynechán proces granulace. Tabletovina obsahuje aktivní látku smíchanou s jednou či více pomocnými látkami. Těmito pomocnými látkami bývají suchá pojiva, kluzné látky a mazadla, případně látky modifikující uvolňování léčiva. Taková tabletovina musí prokazovat vhodnou sypnost, lisovatelnost a po vylisování též dostatečnou pevnost tablety. Přímé lisování je nejjednodušším procesem výroby tablet, ale klade velké nároky na hlavní pomocné látky, tedy suchá pojiva.²

Oproti vlhké granulaci poskytuje přímé lisování řadu výhod. Mezi klady přímého lisování tablet patří vysoká efektivita nákladů, a to zejména díky menšímu počtu operačních kroků ve srovnání s vlhkou granulací. To také znamená nižší potřebu vybavení a prostor, lidských zdrojů, a zároveň se snižuje časová a energetická náročnost výroby tablet. Přímé lisování je vhodnější než vlhká granulace u aktivních látek citlivých na teplo či vlhko. Další výhodou přímého lisování může být rozpad na původní částice oproti tabletám vyráběným vlhkou granulací, které se rozpadají na granule. Díky tomu mají částice vzniklé rozpadem tablet vyrobených procesem přímého lisování větší povrch, výsledkem čehož může být rychlejší uvolnění léčivé látky z léčivého přípravku a tudíž rychlejší dostupnost léčiva. Přímé lisování má ale také řadu omezení. Tablety obsahující velké množství účinné látky s nízkou lisovatelností, špatnou sypností a malou sypnou hustotou nemohou být vyráběny procesem přímého lisování, jelikož suchá pojiva mají omezený diluční potenciál a taktéž velikost a hmotnost tablety je omezena. Pokud je ovšem účinná látka, jejíž hmotnostní obsah v tabletě je vysoký, lépe lisovatelná a vyznačuje se vyšší sypností, větší množství léčivé látky může být dobře kompenzováno přidáním suchého pojiva. Před samotným procesem lisování musí být léčivá látka smíchána s látkami pomocnými. Kvůli rozdílům v hustotě zmíněných látek může docházet k segregaci během manipulace s tabletovinou, což je největší nevýhodou přímého lisování. Jedním způsobem zabránění segregaci je úprava velikostí částic a hustot léčivé látky a látek pomocných, aby bylo dosaženo co největší stejnorodosti. Další nevýhodou přímého lisování je potřeba lepšího definování a větší kontroly fyzikálních a fyzikálně-mechanických vlastností léčivé látky a pomocných látek než u procesu vlhké granulace. Nevýhodou je také vysoká cena suchých pojiv, která je ovšem vyvážena úsporami vzniklými eliminací kroků vlhké granulace a sušení.³

4.1.1 Suchá pojiva

Suché pojivo je základní pomocnou látkou pro přímé lisování. V tabletovině plní zároveň funkci pojiva a plniva. Volba suchého pojiva pro přímé lisování tablet je ovlivněna mnoha faktory. Mezi tyto faktory patří základní vlastnosti prášků (např. velikost částic, tvar částic, hustota) a dále charakteristické vlastnosti pro suchá pojiva, jakými jsou např. sypanost a lisovatelnost. Z toho plynou požadavky na suchá pojiva, které jsou následující³:

- vysoká lisovatelnost – je třeba k získání dostatečně pevných tablet, které si po uvolnění lisovacího tlaku zachovávají svůj tvar a pevnost
- dobrá sypanost – je třeba k stejnoměrnému a rychlému plnění tabletoviny do matrice a dosažení hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti
- dobrá mísitelnost – je důležitá pro zamezení segregaci
- nízká citlivost na mazadlo
- vysoký diluční potenciál – co nevyšší množství léčivé látky lisovatelné se suchým pojivem tak, aby vznikly stabilní pevné výlisky
- dobrá stabilita – schopnost zůstat v nezměněné chemické a fyzikální formě s nezměněnou plně aktivní látkou během procesu skladování
- inertnost – pojivo by nemělo urychlovat chemický či fyzikální rozklad aktivní látky či pomocných látek obsažených v tabletech
- kompatibilita s ostatními pomocnými látkami
- absence nežádoucího vlivu na biologickou dostupnost aktivních látek

Materiály složené z původních neupravených částic často nejsou vhodné jako suchá pojiva, a to zejména kvůli jejich špatnému toku, nevhodné tvorbě vazeb či vysoké citlivosti na mazadlo. Proto byla pomocí různých modifikací vyvinuta suchá pojiva s lepšími fyzikálními a mechanickými vlastnostmi oproti původním, aby mohly být tyto materiály úspěšně použity pro přímé lisování. Mezi tyto úpravy patří³:

Mletí a prosévání

Většina přímo lisovatelných suchých pojiv je připravována krystalizací. Někdy je nezbytné původní materiál pomlít. Požadovaná velikost a tvar částic jsou získávány až proséváním přes síta různé velikosti a tvaru ok. Cílem těchto postupů je v první řadě zlepšení sypanosti

tabletoviny, ovšem může dojít také ke změně lisovatelnosti následkem úpravy vlastností částic (např. velikosti povrchu částic).

Granulace a aglomerace

Granulace a aglomerace představují úpravu materiálů původně složených z malých, kohezivních prášků se špatnou sypností a tudíž nevhodných pro proces přímého lisování. Některé prášky mají dostatečné vazebné vlastnosti, tudíž pro úspěšné provedení procesu granulace nemusí být k materiálu přidáno pojivo. Nicméně vazebné vlastnosti jiných prášků mohou být nedostatečné, v tomto případě se pro účely granulace přidává k práškovému materiálu pojivo. Granulací vznikají téměř sférické částice, přičemž velikost jejich sypné hustoty závisí na použité granulární metodě. Fluidní granulace poskytuje granule s nižší sypnou hustotou oproti granulím získaným pomocí vlhké granulace hnětením. Aglomerace je obecně výsledkem fyzikální modifikace. Zmíněnými modifikačními procesy mohou být například sprejové sušení či speciální krystalizační techniky. Sprejové sušení probíhá atomizací vodného roztoku či suspenze v sušící komoře, přičemž během kontaktu s horkým vzduchem dojde k odpaření vlhkosti a tím je získán suchý produkt. Prostřednictvím sprejového sušení jsou získány porézní, sférické a velikostně stejnoměrné částice.

Předbobtnání

Jedná se o metodu používanou u škrobů, která spočívá v mechanickém či chemickém zpracování tak, aby bylo docíleno prasknutí granulí ve vodě. Pregelatinizovaný škrob je následně vysušen a v tomto stavu je použitelný pro přímé lisování. Volný amylopektin zlepšuje vazebné vlastnosti, zatímco volná amyulóza poskytuje lepší vlastnosti v roli rozvolňovadla.

Dehydratace

Tepelná či chemická dehydratace poskytuje materiál s lepšími vazebnými vlastnostmi, sypností a také s lepší lisovatelností produktů. Chemické vysoušení pomocí methanolu vykazuje výrazné zvýšení vazebných vlastností oproti tepelné dehydrataci.

Suchá pojiva lze kategorizovat několika způsoby. Jednou z možností je klasifikace na základě aplikace, přičemž suchá pojiva rozdělujeme na pojiva pro výrobu dispergovatelných tablet, perorálních tablet, pastilek, žvýkacích tablet a dále tablet s řízeným uvolňováním.⁴

Druhou možností je rozdělení pojiv z hlediska chemické povahy. Ovšem nedostatkem tohoto přístupu je fakt, že chemicky velmi podobné látky mohou vykazovat velmi odlišné tabletovací vlastnosti.⁴

Tab. č. 1: Chemické rozdělení suchých pojiv a jejich příklady⁴

Celulosa	Mikrokrystalická celulóza Prášková celulóza
Škrob a jeho deriváty	Nativní škrob Přímo lisovatelný škrob Modifikovaný škrob
Anorganické soli	Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého Dihydrát síranu vápenatého
Polyoly	Sorbitol Mannitol
Laktosa	Monohydrát α -laktosy Anhydrát α -laktosy Anhydrát β -laktosy Sprejově sušená laktosa Agglomerovaná laktosa
Ostatní cukry	Přímo lisovatelná sacharosa Dextrosa Dextrát
Směsná pojiva	Ludipress [®] Cellactose [®] Pharmatose [®] DCL 40

Další typ klasifikace je založen na fyzikálně-mechanických vlastnostech suchých pojiv. Z tohoto hlediska je sledována citlivost na mazadla (přidání mazadla k tabletovině může zvýšit pevnost tablet, ale tento nárůst pevnosti je závislý na konkrétním použitém pojivu) a citlivost na lisovací sílu (míra zvýšení pevnosti tablet po použití vyšší lisovací síly). Z hlediska chování suchých pojiv při lisování rozlišujeme materiály křehké (které dále dělíme na materiály velmi náchylné k fragmentaci a na méně náchylné k fragmentaci) a materiály plastické. Materiály velmi náchylné k fragmentaci mají tendenci se rozpadat během fáze

přeskupování částic, která se vyskytuje při nízkých lisovacích tlacích. Následkem tohoto jevu je možnost náhodné distribuce fragmentů původních částic uvnitř výlisku. Materiály méně náchylné k fragmentaci se rozpadají zejména po ukončení fáze přeskupování částic. To znamená, že ačkoli k rozpadu původních částic dochází, tyto fragmenty zůstávají více či méně pospolu. Plastické materiály podléhají spíše než rozpadu deformaci, tudíž na ně lze nahlížet také jako na materiály s velmi nízkou náchylností k fragmentaci.⁴

4.1.1.1 Mikrokrystalická celulosa

Mikrokrystalická celulosa je čištěná, částečně depolymerizovaná celulosa vzhledu bílého porézního prášku bez chuti a zápachu. Jedná se o stálou, přesto hygroskopickou látku, která je inkompatibilní se silnými oxidačními činidly. Na trhu dostupná mikrokrystalická celulosa se liší velikostí částic, obsahem vlhkosti, sypností a také dalšími fyzikálními vlastnostmi a podle toho také aplikací. Větší rozměry částic obecně vykazují lepší sypnost. Mikrokrystalická celulosa s nižším obsahem vlhkosti může být využita pro formulaci přípravků s léčivými látkami citlivými na vlhkost.⁵

Mikrokrystalická celulosa se na trhu vyskytuje od roku 1964, kdy byla poprvé uvedena pod názvem Avicel[®] PH, a to v různých typech lišících se jak velikostí částic, tak použitím. Základními typy jsou Avicel[®] PH 101 (průměrná velikost částic 50 μm , vlhkost 3 - 5 %) a Avicel[®] PH 102 (velikost částic 100 μm , vlhkost 3 - 5 %). Kvůli některým nevýhodám těchto dvou základních typů byly postupně vyvinuty další typy Avicelu[®] vyznačující se lepší sypností či nižším obsahem vlhkosti.³

Výroba mikrokrystalické celulosy je založena na kontrolované hydrolyze α -celulosy pomocí zředěné minerální kyseliny. Po hydrolyze přichází na řadu čištění pomocí filtrace a následuje sprejové sušení.⁵

Mikrokrystalická celulosa je široce používanou pomocnou látkou, která také slouží jako plnivo do kapslí a tablet ve vlhké granulaci i přímém lisování. Dále mikrokrystalická celulosa může vystupovat v roli pojiva, kluzné látky či rozvolňovadla. V roli suchého pojiva či plniva se využívá v koncentraci 20 - 90 %, zatímco v roli kluzné látky v koncentraci 5 - 20 %. Pro použití ve funkci rozvolňovadla se využívá koncentrace 5 - 15 %.⁵

Plasticita mikrokrystalické celulosy se zvyšuje s rostoucí lisovací silou. Co se týče pevnosti tablet, se zvyšujícím se stupněm polymerizace mikrokrystalické celulosy pevnost tablet roste, což je vysvětlováno snížením elastické deformace. Velkou roli v pevnosti tablet

hrají vodíkové vazby, jelikož mikrokrystalická celulóza podléhá výrazné plastické deformaci a během lisování se tak částice dostávají do velmi těsného kontaktu usnadňujícího vznik vodíkových vazeb. Lisovatelnost závisí také na obsahu vlhkosti, přičemž se zvyšujícím se obsahem vlhkosti se zvyšuje lisovací tlak potřebný pro výrobu pevných výlisků.^{6,7}

4.2 Matricové tablety

Perorální matricové tablety jsou jedním z typů matricových systémů, které jsou založené na dispergaci léčivé látky v nosné pomocné látce, která upravuje rychlost jejího uvolňování. Matricové systémy obecně slouží k řízenému (zejména prodlouženému) uvolňování léčivé látky z léčivého přípravku. Prodloužené uvolňování léčivé látky poskytuje řadu výhod (zlepšení compliance pacientů, menší výskyt nežádoucích účinků, snížená frekvence podávání léku) díky delšímu udržování terapeutické hladiny léčiva v plazmě. Matricové systémy se z hlediska aplikace rozdělují na perorální matricové tablety, bukalní mukoadhezivní matricové tablety, vaginální matricové lékové formy, matricové implantáty, oční matricové lékové formy a transdermální matricové systémy. Perorální matricové tablety jsou jednotkové lékové formy, u nichž každá tableta funguje jako jeden celek. Rozlišuje se několik typů matricových tablet podle použitých pomocných látek, a to lipofilní, polymerní nerozpustné, hydrofilní gelové a směsné.^{8,9}

4.2.1 Hydrofilní gelové matrice

Jedná se o typ matricových tablet, jejichž základem jsou bobtnající hydrofilní polymery typu derivátů celulózy (sodná sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, methylcelulóza), povidonu, karbomerů a dalších pomocných látek (želatina, kyselina alginová, přírodní gumy). Tento typ matricových tablet se na trhu objevil v 60. letech 20. století. Princip uvolňování léčiva z těchto dynamických systémů je založen na procesech zvlhčení, hydratace a rozpouštění polymeru probíhajících při styku s vodným prostředím. K uvolnění počáteční dávky léčiva dojde po zvlhčení, přičemž se jedná o rozpouštěné léčivo pocházející z povrchu tablety. Polymer se hydratuje a vytváří gelovou vrstvu na povrchu tablety, která je důležitá pro řízené uvolňování léčiva, jelikož umožňuje kontinuální pozvolný průnik vody do tablety. Gelová vrstva vzniká zvýšením pohyblivosti polymerních řetězců a jejich rozvolněním vlivem rozpouštědla. Postupně dochází k rozpouštění gelové vrstvy, která je nahrazována novou vrstvou zajišťující i nadále prodloužené uvolňování léčiva. Na konzistenci gelové vrstvy mají vliv viskozita, koncentrace polymeru a také jeho chemická struktura.^{8,9}

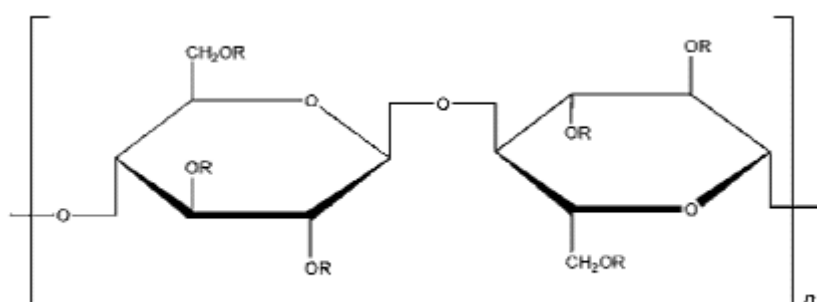
K uvolňování léčivé látky z matrice dochází na základě difuze, eroze či kombinace obojího. U léčiv dobře rozpustných ve vodném prostředí převažuje difuze, zatímco u léčiv špatně rozpustných převažuje eroze. Rychlost uvolňování léčivé látky z matrice může být ovlivněna řadou formulačních a procesních faktorů (např. rychlost hydratace polymeru, jeho koncentrace a viskozita, rozpustnost léčiva a také přítomnost a vlastnosti dalších pomocných látek).^{8,9}

Hydrofilní gelové matrice mají na trhu široké uplatnění dané především jednoduchostí výroby, finanční nenáročností technologie, cenovou dostupností pomocných látek a dále například také možností výroby tablet se špatně rozpustnými léčivy. Naopak nevýhodou všech matricových tablet je postupné snižování rychlosti uvolňování léčiva, které je u hydrofilních matric zapříčiněno zmenšujícím se povrchem tablety. U lipofilních matric je důvod sníženého uvolňování léčiva z matrice stejný jako u hydrofilních matric, zatímco u polymerních nerozpustných matric je jím prodlužující se vzdálenost difuze roztoku léčiva.⁸

4.2.1.1 Hypromelosa

Chemicky se jedná o hydroxypropylmethylether celulosy, který bývá v lékopisech definován jako částečně O-methylovaná a O-(2-hydroxypropyl)ovaná celuloza (obr. č. 1). Na trhu je dostupná v několika typech lišících se viskozitou a také mírou substituce. Molekulová hmotnost hypromelosy se pohybuje v rozmezí 10 000 až 1 500 000.¹⁰

Obrázek č. 1: Vzorec hypromelosy¹⁰ (R je H, CH₃ či CH₃CH(OH)CH₂)



Hypromelosa je široce využívána při formulacích perorálních, očních a topických přípravků. Co se týče perorálních přípravků, hypromelosa je využívána zejména jako pojivo, při potahování tablet a jako matrice pro přípravky s prodlouženým uvolňováním. V koncentracích 2 – 10 % může být použita jako pojivo při vlhké či suché granulaci. Hypromelosa s vysokou viskozitou může být použita pro zpomalení uvolňování léčivé látky

z matrice tablet či kapslí, a to pokud je obsažena v koncentraci 10 – 80 %. Pro získání filmu k potahování tablet je hypromelosa používána v koncentracích 2 – 20 %, a to v závislosti na stupni viskozity konkrétní použité hypromelosity. Hypromelosa je také využívána v topických přípravcích jako viskozifiant pro stabilizaci suspenzí. Oproti methylcelulose jsou vodné roztoky hypromelosity více čiré s menším množstvím nedispergovaných vláken, proto je preferována při formulování oftalmologických přípravků. Může být použita za účelem zvýšení viskozity v očních kapkách a umělých slzách, a to konkrétně v koncentraci 0,45 – 1 %. V mastech a gelech pro topické použití může být použita pro zabránění koalescenci a aglomeraci. Dále je hypromelosa používána při výrobě kapslí, jako zvlhčovač tvrdých kontaktních čoček a také je široce využívána v kosmetickém a potravinářském průmyslu.^{10,11}

Hypromelosa má vzhled bílého až smetanově bílého vláknitého či zrnitého prášku, bez chuti a bez zápachu. Při její výrobě nejprve dochází k reakci purifikované celulosy s roztokem hydroxidu sodného, přičemž vzniká alkalická celulosa, která je chemicky reaktivnější než takto nezpracovaná celulosa. Dále dochází k reakci alkalické celulosy s chlormethanem a propylenoxidem, čímž se získají hydroxypropylethery celulosy. Vlákniť produkt této reakce je dále čištěn a rozemlet na jemný stejnorodý prášek či granule. Hypromelosa může být inkompatibilní s některými oxidačními činidly. Jelikož je hypromelosa látka neiontové povahy, netvoří komplexy s látkami iontové povahy.¹⁰

Uvolňování léčiva z matrice vytvořené z hypromelosity probíhá prostřednictvím difuze a eroze. Tvorba gelové vrstvy je závislá na pH, tudíž pH rozdíly přítomné v různých částech gastrointestinálního traktu mohou ovlivnit bobtnání polymeru, průnik vody do tablety a tím také rychlost uvolňování léčivé látky z matrice.¹¹

Lisovatelnost matricových tablet s hypromelosou je závislá na velikosti částic hypromelosity, obsahu vlhkosti, lisovací síle, lisovací rychlosti a také na stupni viskozity a substituce. Nejmenší částice hypromelosity (< 45 μm) s nejnižším stupněm viskozity vykazují nejlepší lisovatelnost v porovnání s ostatními typy. Větší velikost částic vykazuje nižší index lisovatelnosti u všech typů hypromelosity. Pevnost tablet je závislá na substituci hypromelosity, kdy methoxylové skupiny jsou hydrofobní, zmenšují počet vodíkových vazeb uvnitř i mezi částicemi a tudíž dochází k poklesu pevnosti tablet.^{11,12}

4.2.1.1 Methocel™ K15M

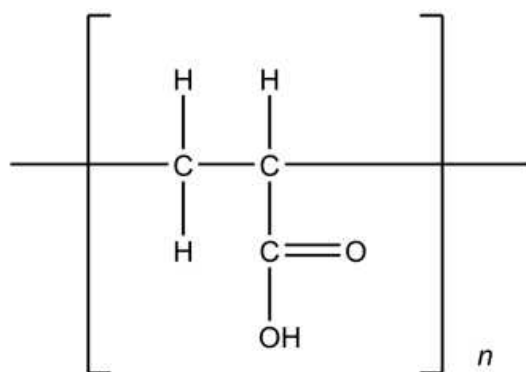
Chemické složení a viskozitu Methocelu™ lze vyčíst z jejího obchodního názvu. Velké písmeno v názvu vyjadřuje typ celulosového etheru („A“ je methylcelulosa, „E“, „F“, „J“, „K“ jsou různé typy hydroxypropylmethylcelulosových produktů). Číslo v názvu Methocelu™ vyjadřuje hodnotu dynamické viskozity v mPa·s, měřenou u 2% vodného roztoku při 20 ° C za použití Ubbelohdeho viskozimetru. Pro vyjádření hodnoty dynamické viskozity se také používá písmeno „C“, označující 100 či „M“ znamenající 1 000. Methocel™ K15M je tedy hydroxypropylmethylcelusový derivát s viskozitou 2% vodného roztoku při 20 ° C 15 000 mPa·s.¹¹

Co se týče vlivu velikosti částic Methocelu™ K15M na lisovatelnost, nebyl zaznamenán výrazný rozdíl hodnot indexu lisovatelnosti u částic o velikosti 250 – 350 a 180 – 250 μm. Výrazný rozdíl hodnot indexu lisovatelnosti nebyl zaznamenán ani porovnáním frakcí o velikosti částic 45 – 125 μm a < 45 μm.¹²

4.2.1.2 Karbomery

Karbomery jsou syntetické vysokomolekulární polymery kyseliny akrylové, které jsou zesíťovány allylsacharózou či allylethery pentaerythritolu (obr. č. 2). Obsahují 56 – 68 % karboxylových skupin. Karbomery s nižší viskozitou mají vyšší hodnotu M_c (molekulová hmotnost mezi zesíťovanými jednotkami).¹³

Obrázek č. 2: Monomer kyseliny akrylové¹³



Karbomery jsou používány zejména jako suspendující či viskozitu zvyšující pomocná látka při výrobě tekutých či polotuhých přípravků. Mohou být součástí gelů, krémů a mastí pro oftalmologickou, rektální či topickou aplikaci. Při výrobě tablet se používají jako pojivo či jako retardační pomocná látka. Karbomery mohou být též využity jako filmotvorná látka při

výrobě matric obsahujících peptidy, kde je jejich funkcí inhibice intestinálních proteáz. Dále mohou být součástí bioadhezivních přípravků pro intranasální či orální aplikaci. Dalším využitím karbomerů je cílené podání léčiva do jícnu pomocí magnetických granulí. Karbomery jsou také používány jak emulsifikans při přípravě emulzí typu olej ve vodě, přičemž pro tento účel se částečně neutralizují hydroxidem sodným a aminem s dlouhým řetězcem (např. stearylamin). Karbomery jsou využívány též terapeuticky, jejich účinnost byla zaznamenána v terapii mírného až závažného syndromu suchého oka. Kosmetický průmysl je také odvětvím využívajícím karbomery.¹³

Co se týče vzhledu, jedná se o bílý nadýchaný prášek s mírnou charakteristickou vůní. Tento prášek je kyselý a hygroskopický. Normální obsah vody je do 2 %, ovšem díky hygroskopičnosti je při teplotě 25 ° C a 50% vlhkosti vzduchu typický obsah vody v rozmezí 8 – 10 %. Obsah vlhkosti nemá vliv na účinnost karbomerů při zvyšování hustoty přípravku, ovšem hůře se s nimi pracuje, jelikož jsou obtížněji dispergovatelné. Velikost základních částic karbomerů je v průměru 0,2 μm, kdežto velikost částic flokulovaného prášku se pohybuje v rozmezí 2 – 7 μm v průměru (ty nemohou být rozbity na původní částice). V nedávné době byl vytvořen granulovaný karbomer o velikosti částic 180 – 425 μm, jehož sypná i setřesná hustota je vyšší než u ostatních karbomerů.¹³

Karbomery jsou odbarvovány resorcinolem a jsou inkompatibilní s fenolem, kationickými polymery, silnými kyselinami a s elektrolyty (při jejich vysokém obsahu). Stopová množství železa či ostatních přechodných kovů mohou katalyzovat rozklad disperzí. Při kontaktu karbomeru se silně zásaditou látkou (např. amoniak, hydroxid draselný, hydroxid sodný či silně zásadité aminy) může dojít k uvolnění tepla. Některé látky obsahující aminovou skupinu mohou s karbomery tvořit ve vodě nerozpustné komplexy, čemuž se dá předejít úpravou tekuté fáze pomocí alkoholů a polyolů. Tento způsob může být využit též k prevenci vzniku pH-závislých komplexů, které karbomery tvoří s některými polymerními excipienty.¹³

Na trhu se vyskytuje množství typů karbomerů lišících se molekulovou hmotností, stupněm zesíťování, polymerní strukturou a reziduálními komponentami. Jednotlivé typy se liší svými reologickými vlastnostmi, způsobem zacházení a také použitím. Carbopol® byl úspěšně použit pro formulaci perorálních, žvýkacích, bukálních a sublingválních tablet. Carbopol® již v malé koncentraci umožňuje vysoce účinné kontrolované uvolňování léčiva z tablety. Typický obsah Carbopolu® v tabletách s prodlouženým uvolňováním se pohybuje v rozmezí 5 – 30 %, přičemž použité množství závisí na vlastnostech léčivé látky, pomocných látek a výrobním procesu. Tyto polymery také mohou vykazovat schopnost bioadheze,

maskování chuti a mít dobré vlastnosti ve funkci pojiva. Carbopol® může být využit pro přímé lisování i vlhkou či suchou granulaci. Výhodou tohoto polymeru je, že poskytuje pomalejší uvolňování léčivé látky z matrice při použití menšího množství této retardační složky v porovnání s ostatními komerčně dostupnými retardačními pomocnými látkami, což vede ke zmenšení velikosti tablet a také ke snížení finanční náročnosti. Carbopol® může být použit ve funkci jediné retardační složky či může být kombinováno více typů Carbopolu® či může být použit v kombinaci s jinými retardačními složkami (hydroxypropylcelulosa, hypromelosa, karboxymethylcelulosa, alginát sodný). Jeho výhodou je jeho kompatibilita s velkým množstvím běžně používaných pomocných látek. Lisovací síla použitá k výrobě tablet a pevnost tablet neovlivňují uvolňování léčivé látky z karbomerové matrice.^{13, 14}

Carbopol® 71 G NF je tvořen zesíťovanými jednotkami allyletheru pentaerythritolu, rozpouštědlem používaným pro polymerizaci je ethyl acetát. Chemicky je tento karbomer shodný s Carbopolem® 971 P NF (prášková forma), ovšem jedná se o granulovanou formu, která vykazuje lepší sypanost a je tudíž vhodnější pro přímé lisování.¹⁴

Tyto polymery nejsou rozpustné, pouze ve vodě bobtnají. Po nabobtnání mohou dosáhnout až tisícinásobku původního objemu a po překročení pH hodnoty $6 \pm 0,5$ tvoří gel. Uvolňování léčivé látky z matrice vytvořené za použití Carbopolu® je uskutečňováno difuzí skrz gelovou vrstvu, která vzniká po kontaktu polymeru s vodným prostředím. Po kontaktu s disolučním médiem je nejprve účinná látka vyskytující se na povrchu matrice rozpuštěna a difunduje do okolního prostředí. Teprve poté polymer bobtná a na povrchu tablety vzniká hydratovaná matricová vrstva (hydrogel), která řídí průnik vody do suchého jádra a naopak difuzi rozpuštěné léčivé látky z tablety. Mírně zesíťované typy Carbopolu® (971 P NF) poskytují kontrolovanější uvolňování účinné látky než vysoce zesíťované typy (974 NF). Vyšší obsah Carbopolu® v tabletě vede k pomalejšímu a lineárnějšímu uvolňování léčivé látky. V nízkých koncentracích může být v přípravcích s prodlouženým uvolňováním účinnější než deriváty celulosy. Uvolňování léčivé látky z tablety obsahující tuto retardační složku je obecně pomalejší u látek špatně rozpustných ve vodě. Tento polymer má anionickou povahu a jelikož bobtnání a tvorba gelu jsou závislé na pH, uvolňování léčivé látky z karbomerových matric může být závislé na prostředí. V důsledku nedostatečného nabobtnání polymeru v prostředí s nižším pH je účinná látka uvolňována z tablety rychleji, ale zvýšení rychlosti uvolňování není příliš významné. Největší vliv na uvolňování léčivé látky z tablety má její rozpustnost a také jak je tato rozpustnost ovlivněna pH hodnotou prostředí. Carbopol® může být použit v kombinaci s hypromelosou, což vede ke snížení celkového

množství polymeru v tabletě (výhodou je snížení finančních nákladů, lepší compliance pacienta díky menší velikosti tablet, možnost zajištění prodlouženého uvolňování některých kationických léčivých látek). V této kombinaci je synergická interakce mezi polymery zajištěna zapletením řetězců hypromelosity a nabobtnalých částic karbomeru, přičemž vzniká kohezivnější síť, která je odolnější vůči difuzi a erozi.¹⁴

Obsah karbomerů v tabletě se liší podle způsobu výroby tablety. Základní koncentrací při přípravě tablet obsahujících ve vodě rozpustnou léčivou látku je 10 % polymeru pro výrobu vlhkou granulací (v tabletách vyráběných tímto procesem je obvyklý obsah karbomerů 5 – 15 %) a 25 % polymeru pro výrobu procesem přímého lisování (obvyklý obsah karbomerů je 15 – 30 %). Tento rozdíl je dán odlišnou velikostí povrchu částic. Granulovaná forma karbomerů využívaná při přímém lisování má menší povrch než forma prášková. Při formulaci přípravků s méně rozpustným léčivem může být použito menší množství polymeru. Vysoký obsah léčivé látky může vyžadovat použití většího množství karbomerů.¹⁴

Při porovnání lisovatelnosti tabletovin obsahujících Carbopol[®] 71 G NF a tabletovin obsahujících Carbopol[®] 971 P NF v různých koncentracích bylo prokázáno, že celková energie lisování roste s lisovací silou a klesá s rostoucí koncentrací Carbopolu[®] v tabletovině. Výsledek energetického profilu potvrdil skutečnost, že Carbopol[®] má dobré pojivové vlastnosti a zlepšuje lisovatelnost, jelikož jeho rostoucí koncentrace snižuje energii lisování a také energii na tření. Plasticita klesá s rostoucí lisovací silou, což je dáno snižujícím se počtem pórů. Pevnost tablet roste s lisovací silou. Tablety s práškovým Carbopolem[®] poskytují pevnější tablety než s granulovaným Carbopolem[®] při stejné lisovací síle. Vyšší pevnost tablet s práškovým Carbopolem[®] je dána jeho výrazně menší velikostí částic a tudíž větším specifickým povrchem a možností tvorby většího počtu vazeb.¹⁵

4.2.2 Lipofilní matrice

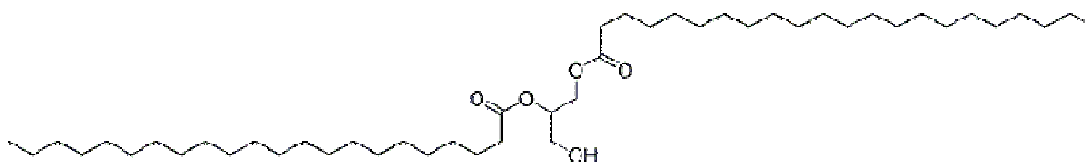
Dalším typem nosiče léčivé látky jsou lipofilní matrice, do nichž mohou být účinné látky vpraveny za pomoci sprejového chlazení, termoplastické granulace či přímým lisováním práškové směsi nosiče a léčivé látky. Látkami používanými pro výrobu lipofilních matic jsou zejména mastné kyseliny, mastné alkoholy a jejich estery, např. cetylalkohol, stearylalkohol, glycerol-dibehenát, glycerol-monostearát, karnaubský a montanglykolový vosk. K uvolňování léčivé látky z tohoto typu matic dochází prostřednictvím eroze, kdy dochází k postupnému zmenšování tablety následkem hydrolýzy a rozpouštění tuků a vosků působením enzymů a

změn pH v gastrointestinálním traktu. Rychlost uvolňování léčivé látky závisí na vlastnostech a koncentraci nosné pomocné látky a také na dalších přidaných pomocných látkách.^{8,9}

4.2.2.1 Compritol[®] 888 ATO

Nechráněný název Compritolu[®] 888 ATO je glycerol-dibehenát, je tvořen směsí diacylglycerolů (zejména dibehenoylglycerolu) s různým zastoupením monoacylglycerolů a triacylglycerolů (obr. č. 3). V americkém lékopise je popisován jako směs glyceridů mastných kyselin, přičemž obsah 1-monoglyceridů by měl být 12 – 18 %.¹⁶

Obrázek č. 3: Strukturní vzorec glycerol-dibehenátu¹⁷



Glycerol-dibehenát je surovinou, jež je využívána jak při výrobě perorálních léčivých přípravků, tak v kosmetice (zejména v emulzích pro zvýšení viskozity) či potravinářství. Ve farmacii je zejména využíván jako kluzná látka při výrobě kapslí a tablet a také jako hydrofobní filmotvorná látka. Lze ho použít pro enkapsulaci různých léčiv, např. retinoidů. Dále může být použit pro výrobu tablet s prodlouženým uvolňováním a jako matrice tablet s řízeným uvolňováním obsahujících hydrofilní léčiva.¹⁶

Výroba glycerol-dibehenátu je založena na esterifikaci glycerolu behenovou kyselinou (jedná se o mastnou kyselinu s 22 uhlíky) bez použití katalyzátoru. V případě Compritolu[®] 888 ATO jsou suroviny rostlinného původu a po esterifikaci následuje sprejové sušení.¹⁶

Compritol[®] 888 ATO je vhodnou pomocnou látkou pro tabletování. Jedná se o jemný bílý prášek bez chuti a zápachu obsahující sférické částice s průměrem 50 – 60 μm . Má nízkou hodnotu HLB a vysokou teplotu tání (70 ° C), díky čemuž má výborné vlastnosti pro tabletování. Matricové tablety obsahující Compritol[®] 888 ATO nepodléhají bobtnání ani erozi ve vodě a tudíž je hlavním mechanismem uvolňování léčiva z tablety difuze. Během testů disoluce obvykle tableta zůstane neporušená a ponechává si svůj tvar až do rozpuštění všech ve vodě rozpustných komponent. Při odstraňování z disolučního košíčku se většinou tableta rozpadne okamžitě.¹⁸

Lipidová matrice je vytvořena deformací Compritolu® 888 ATO během lisování a v některých případech částečným táním. Tak se vytvoří nerozpustná síť prostupující tabletu. Přítomnost hydrofilních složek umožňuje vytvoření pórů, které umožní prostup vody a tudíž difuzi účinné látky do okolí. Uvolňování léčivé látky z matrice může být modifikováno přidáním hydrofilních plniv (mikrokrystalická celulóza, laktosa) či ve vodě nerozpustných plniv (bezvodý fosforečnan vápenatý) v závislosti na požadované kinetice uvolňování léčivé látky z tablety a vlastnostech tablety. Vlastnosti tablety mohou být ovlivněny také přidáním jiných pomocných látek, např. kluzných látek.¹⁸

Testování tablet se standardně provádí 24 hodin po vylisování tablet. Při procesu přímého lisování či během sušícího kroku při vlhké granulaci může dojít k částečnému tání Compritolu® 888 ATO (vlivem nadměrného tepla či tření). Tání může být výraznější, pokud je léčivá látka rozpustná v tucích (např. ketoprofen), jelikož tento fakt může způsobit tání Compritolu® 888 ATO při nižší teplotě. Částečné tání matrice může mít vliv na profil prodlouženého uvolňování. Tento jev může být pozorován jako nezvykle rychlé uvolnění léčivé látky z tablety v čase t_0 z nerozpustné matrice, které je způsobeno přechodně větší porozitou matrice. Porozita se snižuje po přechodu matrice do její stabilní formy, což se projevuje pomalejším prodlouženým uvolňováním léčivé látky z tablety.¹⁸

Glyceridy mohou vykazovat různé polymorfie během přechodu z kapalného do pevného stavu. Tento fázový přechod vždy vyústí ve stabilní krystalickou formu. V mnoha případech je fázový přechod do stabilní formy rychlý a nemá prakticky žádný vliv na uvolňování léčivé látky z tablety. Fázový přechod do stabilní formy však může trvat i několik týdnů či měsíců. V tom případě by mohlo být ovlivněno uvolňování léčivé látky z tablety. V praxi může být využita zkouška, při níž se porovnávají disoluční profil vyrobených tablet s profilem tablet obsahujících stabilní formu. Pro testy disoluce se používají tablety 24 hodin po vylisování. Jejich profil uvolňování léčivé látky se porovnává s profilem tablet, které byly zahřívány při teplotě 50 ° C po definovanou dobu (např. 24 hodin). Pokud je potřeba pro stabilizaci glyceridů a tudíž shodnost porovnávaných profilů několik dní při pokojové teplotě, je potřeba to uvést v souboru údajů o produktu. Pokud je ovšem čas potřebný pro přechod do stabilní formy několik týdnů či měsíců, měl by se stát proces zahřívání součástí postupu ošetření tablet. Další možností je optimalizace podmínek výroby, aby nedošlo k tání Compritolu® 888 ATO (jedná se o zajištění chladícího systému, snížení rychlosti lisování či změnu geometrie trnů). Poslední možností je změna procesu výroby tablet či změna formulace.¹⁸

Compritol® 888 ATO je chemicky inertní a neionický. Uvolňování léčivé látky z této matrice je nezávislé na pH. Compritol® 888 ATO je nerozpustný v ethanolu a při studiu ovlivnění disolučního profilu v závislosti na konzumaci alkoholu bylo prokázáno, že disoluční profil byl lehce zvýšen v médiu obsahujícím ethanol v koncentraci 20 % (médiu simulujícího požití 50 ml whisky nalačno či 250 ml whisky po jídle), avšak profil vyhovuje specifikacím prodlouženého uvolňování. Compritol® 888 ATO je kompatibilní s gelotvornými hydrofilními látkami, jakou je například hydroxypropylmethylcelulosa. Matrice obsahující hypromelosu spolu s lipidickou složkou zpomalující uvolňování léčivé látky z tablety je výhodnou kombinací, která umožňuje předejít některým problémům (jako například na pH nezávislé uvolňování léčivé látky, burst-out efekt, rovnoměrnost uvolňování léčivé látky) či jí lze využít pro formulaci léčivých přípravků obsahujících ve vodě velmi dobře rozpustnou účinnou látku.

18

Volba typu hydroxypropylmethylcelulosity je při formulaci duální matrice velmi důležitá. Měl by být použit viskózní typ K4M či K100M, přičemž koncentrace hypromelosity by měla být v rozmezí 10 – 15 % (aby nedošlo k rychlému rozpadu tablety). V některých případech (např. ve vodě velmi dobře rozpustná léčiva) je nutností zvážit možnost alternativních výrobních technik pro dosažení požadovaného prodlouženého uvolňování (dispergace účinné látky v roztaveném Compritolu® 888 ATO, zahřátí tablety na 80 ° C či vytvořením duální matrice kombinací rozpustné a nerozpustné retardační složky). Dispergace léčivé látky je velmi účinným postupem, kdy po zahřátí Compritolu® 888 ATO na teplotu převyšující 80 ° C je účinná látka dispergována do této roztavené pomocné látky. Horká směs je vychlazená, rozmělněna, namleta a přeseta a nakonec smíšena s dalšími pomocnými látkami. Jiným přístupem pro získání matrice s prodlouženým uvolňováním je zahřátí již vylisované tablety na teplotu převyšující 80 ° C opět pro dosažení tání Compritolu® 888 ATO. Tímto způsobem je dosaženo větší tortuozity lipidové matrice vedoucí k pomalejšímu uvolňování léčivé látky z tablety. Prodlouženého uvolňování lze také docílit přidáním hydrofilního polymeru (může se jednat o prosté smísení obou retardačních složek či o tvorbu vícevrstevných tablet jakými jsou například Geomatrix® či Geolock®).¹⁸

Co se týče lisovacích sil potřebných k výrobě tablet obsahujících tuto retardační složku, liší se podle látek obsažených v tabletě a tento parametr musí být tedy hodnocen případ od případu.¹⁸

Přidání glycerol-dibehenátu do tabletoviny obsahující mikrokrytalickou celulosu snižuje celkovou energii lisování, a to zejména vlivem snížení energie předlisování (glycerol-

dibehenát v tabletovině vystupuje také v roli mazadla) a energie plastické deformace. Energie elastické deformace přidáním glycerol-dibehenátu ovlivněna není. Co se týče pevnosti tablet, zvyšování koncentrace glycerol-dibehenátu v tabletovině až do 15 % má za následek snížení pevnosti tablet. Ovšem zvýšení koncentrace na 20 % glycerol-dibehenátu v tabletovině pevnost tablet naopak zvyšuje. Tento jev je zapříčiněn počátečním snížením počtu vazeb mikrokrystalické celulosy a dále při zvýšení koncentrace glycerol-dibehenátu kompenzací snížení vazebné schopnosti mikrokrystalické celulosy.¹⁹

5. Experimentální část

5.1 Použité suroviny

Avicel® PH 102 (FMC Corporation, USA)

mikrokrystalická celulóza

č. šarže: 9292676

průměrná velikost částic: 100 μm

Acidum ascorbicum (Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína)

kyselina askorbová

č. šarže: 201005291

Odpovídá požadavkům ČL 2009, jeho Doplnku 2015.

Lubripharm® SSF (SPI Pharma, Francie)

stearylfumarát sodný

č. šarže: 07F119

Compritol® 888 ATO (Gattefossé, Francie)

glycerol-dibehenát

č. šarže: 130195

Carbopol® 71 G NF (Lubrizol Corporation, USA)

karbomery – granulovaná forma

č. šarže: 0000023661

Methocel™ K15M Premium CR (Colorcon GmbH, SRN)

hypromelosa

č. šarže: DT366117

5.2 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.

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.

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.

5.3 Postup práce

Nejprve byly připraveny tabletoviny. Dále byla každá tabletovina lisována třemi lisovacími silami, které byly vybrány tak, aby se pevnost pohybovala v rozmezí optimální pevnosti tablet (0,56 – 1,12 MPa)²⁰. V průběhu lisování byl zaznamenáván energetický profil lisovacího procesu. Vylisované tablety byly nakonec testovány na pevnost v tahu. Hodnoty byly vloženy do tabulek a statisticky a graficky zpracovány.

5.3.1 Příprava tabletovin

Složení tabletovin je uvedeno v tabulce č. 2. Dohromady bylo připraveno 6 tabletovin v množství 30 g. Mísení probíhalo v mísící krychli s otáčkami 17 ot./min.

Tab. č. 2: Složení jednotlivých tabletovin

Tabletovina	Složení tabletoviny [%]					
	MCC	M 15M	C G	COM	KAS	L
1	54,00	20,00	-	-	25,00	1,00
2	54,00	-	20,00	-	25,00	1,00
3	54,00	-	-	20,00	25,00	1,00
4	54,00	10,00	10,00	-	25,00	1,00
5	54,00	10,00	-	10,00	25,00	1,00
6	54,00	-	10,00	10,00	25,00	1,00

Jako suché pojivo byl použit Avicel[®] PH 102 (MCC). Jako retardační složky byly použity Methocel[™] K15M (M 15M), Carbopol[®] G (C G) a Compritol[®] 888 ATO (COM) či jejich kombinace. Dále byl v tabletovinách použit Lubripharm[®] SSF (L), který sloužil jako mazadlo. Jako modelová látka léčivé látky byla použita kyselina askorbová (KAS).

Tabletoviny byly míseny stupňovitě. U tabletovin obsahujících pouze jednu retardační složku byl Avicel[®] PH 102 vložen do mísící krychle spolu s retardační složkou a směs byla mísená po dobu 2,5 min. Poté byla přidána kyselina askorbová a směs byla mísená opět po

dobu 2,5 min. Na závěr byl přidán stearylfumarát sodný a celá směs byla ještě jednou mísená po dobu 2,5 min.

Pokud byly přítomny dvě retardační složky, byly přidány postupně. Nejprve byl promísen Avicel[®] PH 102 s jednou z retardačních složek po dobu 2,5 min, dále byla přidána druhá retardační složka a směs byla opět promísená po dobu 2,5 min. Další postup byl stejný jako v případě jedné retardační složky.

5.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

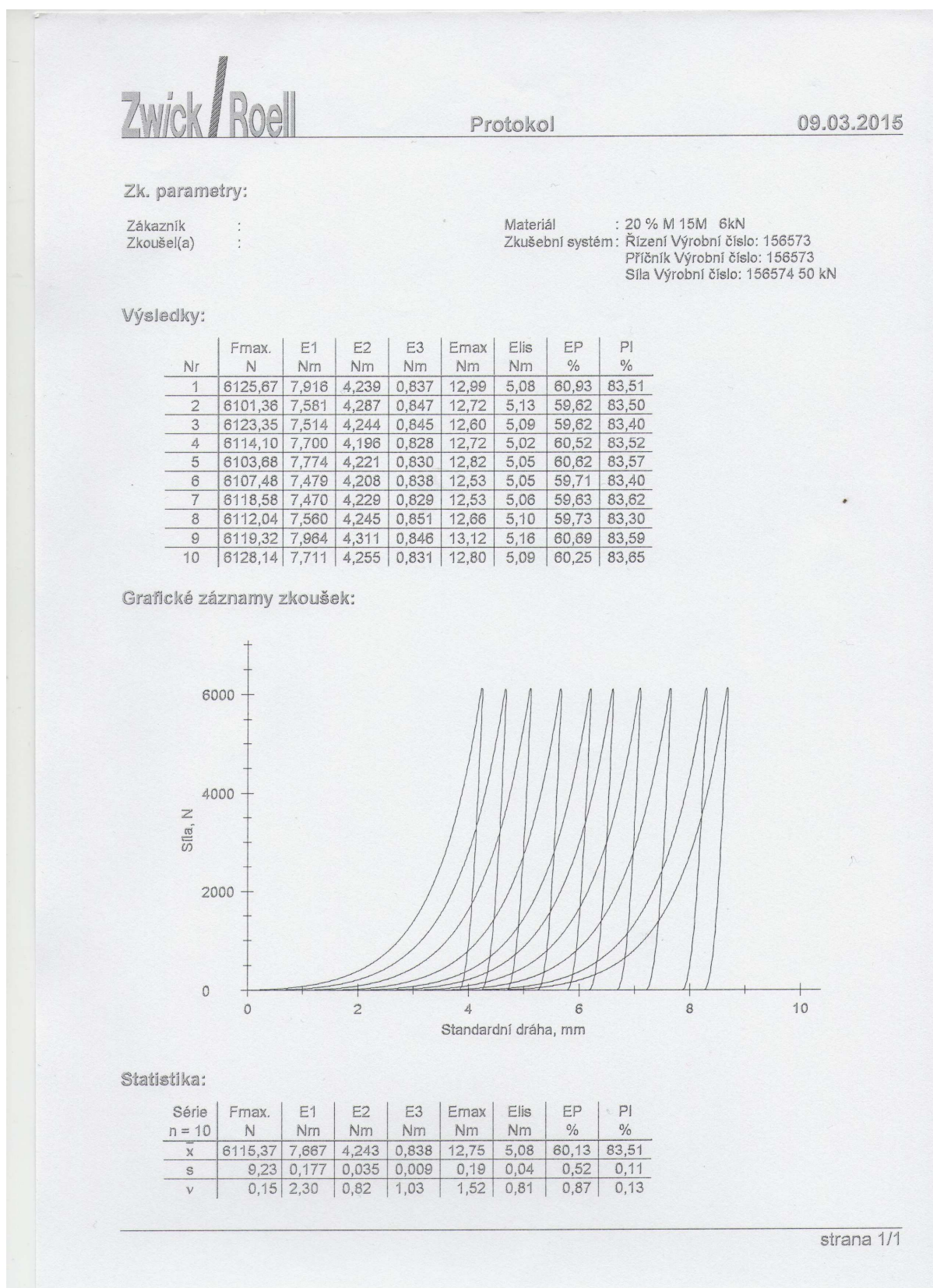
Z připravených tabletovin byly lisováním zhotoveny tablety válcovitého tvaru o průměru 13 mm. Pro lisování byly použity tři lisovací síly, vybrané na základě orientační zkoušky pevnosti tak, aby se pevnost tablet pohybovala co nejvíce v rozmezí optimální pevnosti tablet (0,56 – 1,12 MPa)²⁰. Pro každou lisovací sílu bylo z tabletovin vylisováno 10 tablet, které byly dále podrobeny zkoušce na pevnost tablet v tahu. 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 z karty za pomoci štětečku navážka pro jednu tabletu. Poté byl zasunut horní lisovací trn do matrice a ta byla vložena do lisovacího prostoru stroje. U materiálového testovacího stroje se nastavila velikost lisovacího prostoru (hodnota LE), 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.

Průběh lisování každé tablety byl zaznamenán jako „síla-dráha“ (horního trnu) a číselně byl vyhodnocen energetický profil lisovacího procesu pomocí programu TestXpert V 9.01 přímo během lisování. Příklad protokolu z hodnocení lisovacího procesu je na obr. č. 4. Hodnoceny byly energie E_1 , což je energie předlisování, dále energie E_2 neboli energie plastické deformace a energie E_3 , což je energie uvolněná z tablety po vylisování neboli energie elastické deformace. Z výše uvedených energií byla vypočítána E_{\max} , dále E_{lis} a plasticita. Celková energie E_{\max} je součtem E_1 , E_2 a E_3 . Energie lisování E_{lis} je součtem E_2 a E_3 . Plasticita byla vypočítána podle vzorce č.1²¹:

$$100 \cdot E_2 / (E_2 + E_3) \quad (1)$$

Obrázek č. 4: Protokol energetického profilu lisování



5.3.3 Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu

Destrukční síla byla měřena nejdříve za 24 hodin od jejich vylisování. Měření probíhalo na Schleunigerově přístroji pro měření pevnosti a rozměrů tablet. Nejdříve byla tableta postavena axiálně mezi čelisti přístroje. Po spuštění přístroje po sevření tablety čelistmi byla změřena výška tablety. Po roztažení čelistí přístroje byla tableta položena. Po opakovaném spuštění přístroje se sevřením tablety mezi čelistmi odečetl průměr tablety a následně došlo k rozdrčení tablety, načež přístroj vyhodnotil velikost destrukční síly v N.

Získané hodnoty byly dosazeny do vzorce č. 2 pro výpočet pevnosti tablet v tahu²²:

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

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

5.3.4 Statistické hodnocení výsledků

Hodnoty pevnosti tablet v tahu byly statisticky zpracovány pomocí programu Excel. Hodnoty energetického profilu lisovacího procesu byly vyhodnoceny přímo během lisování pomocí programu testXpert V 9.01. V případě nejasnosti rozdílů v hodnotách byl použit nepárový t-test s hladinou významnosti 0,05.

6. Tabulky a grafy

6.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

\emptyset	průměr
C G	Carbopol [®] 71G NF
COM	Compritol [®] 888 ATO
E ₁ [J]	energie předlisování
E ₂ [J]	energie plastické deformace
E ₃ [J]	energie elastické deformace
E _{lis} [J]	energie lisování
E _{max} [J]	celková energie
F [N]	destrukční síla
h [mm]	výška tablety
KAS	kyselina askorbová
L	Lubripharm [®] SSF
LS [kN]	lisovací síla
M 15M	Methocel [™] K15M Premium CR
MCC	Avicel [®] PH 102
P [MPa]	pevnost tablet v tahu
PI [%]	plasticita
s	směrodatná odchylka

Pozn.: U tabulek a grafů jsou součástí tabletovin kromě v názvu uvedených látek také mikrokrystalická celulóza, kyselina askorbová a stearylfumarát sodný.

6.2 Tabulky

6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 3: Hodnoty E_1 , E_2 a E_3 pro jednotlivé tabletoviny

Tabletovina	LS [kN]	E_1 [J]		E_2 [J]		E_3 [J]	
		\emptyset	SE_1	\emptyset	SE_2	\emptyset	SE_3
20 % M 15M	6	7,667	0,177	4,243	0,035	0,838	0,009
20 % M 15M	7	9,576	0,236	4,874	0,035	1,066	0,007
20 % M 15M	8	11,531	0,206	5,458	0,039	1,337	0,008
20 % C G	6	6,063	0,138	4,124	0,030	0,804	0,010
20 % C G	7	7,657	0,169	4,806	0,055	1,033	0,009
20 % C G	8	9,482	0,178	5,429	0,029	1,290	0,006
20 % COM	6	7,063	0,107	3,396	0,051	0,788	0,010
20 % COM	7	8,970	0,140	3,744	0,033	1,025	0,011
20 % COM	8	10,539	0,149	4,063	0,054	1,311	0,007
10 % M 15M + 10 % C G	6	6,995	0,129	4,204	0,021	0,803	0,007
10 % M 15M + 10 % C G	7	8,472	0,123	4,849	0,025	1,036	0,010
10 % M 15M + 10 % C G	8	9,952	0,186	5,437	0,048	1,316	0,007
10 % M 15M + 10 % COM	6	7,218	0,151	3,791	0,023	0,798	0,008
10 % M 15M + 10 % COM	7	9,087	0,136	4,273	0,037	1,027	0,010
10 % M 15M + 10 % COM	8	10,742	0,201	4,741	0,031	1,317	0,009
10 % C G + 10 % COM	6	6,835	0,161	3,804	0,020	0,786	0,005
10 % C G + 10 % COM	7	8,417	0,134	4,309	0,050	1,022	0,010
10 % C G + 10 % COM	8	9,641	0,179	4,781	0,051	1,287	0,012

Tab. č. 4: Hodnoty E_{\max} , E_{lis} a plasticity pro jednotlivé tabletoviny

Tabletovina	LS [kN]	E_{\max} [J]		E_{lis} [J]		PI [%]	
		\emptyset	$S_{E_{\max}}$	\emptyset	$S_{E_{\text{lis}}}$	\emptyset	S_{PI}
20 % M 15M	6	12,750	0,190	5,080	0,040	83,510	0,110
20 % M 15M	7	15,520	0,220	5,940	0,040	82,060	0,070
20 % M 15M	8	18,330	0,220	6,790	0,040	80,330	0,130
20 % C G	6	10,990	0,150	4,930	0,040	83,680	0,130
20 % C G	7	13,500	0,190	5,840	0,060	82,300	0,130
20 % C G	8	16,200	0,180	6,720	0,030	80,800	0,080
20 % COM	6	11,250	0,110	4,180	0,060	81,160	0,230
20 % COM	7	13,740	0,160	4,770	0,040	78,510	0,220
20 % COM	8	15,910	0,160	5,370	0,060	75,600	0,220
10 % M 15M + 10 % C G	6	12,000	0,130	5,010	0,020	83,960	0,130
10 % M 15M + 10 % C G	7	14,360	0,130	5,890	0,030	82,390	0,140
10 % M 15M + 10 % C G	8	16,710	0,170	6,750	0,050	80,510	0,130
10 % M 15M + 10 % COM	6	11,810	0,160	4,590	0,030	82,610	0,120
10 % M 15M + 10 % COM	7	14,390	0,160	5,300	0,040	80,620	0,110
10 % M 15M + 10 % COM	8	16,800	0,180	6,060	0,030	78,260	0,130
10 % C G + 10 % COM	6	11,430	0,170	4,590	0,020	82,870	0,090
10 % C G + 10 % COM	7	13,750	0,160	5,330	0,050	80,830	0,280
10 % C G + 10 % COM	8	15,710	0,210	6,070	0,060	78,800	0,160

6.2.2 Pevnost tablet v tahu

Tab. č. 5: Pevnost tablet v tahu - 20 % M 15M; LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,4753$ $s_p=0,0458$
3,46	39	0,5520	
3,51	31	0,4325	
3,49	40	0,5613	
3,52	33	0,4591	
3,49	32	0,4490	
3,49	31	0,4350	
3,47	32	0,4516	
3,48	34	0,4784	
3,47	32	0,4516	
3,45	34	0,4826	

Tab. č. 6: Pevnost tablet v tahu - 20 % M 15M; LS 7 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,6591$ $s_p=0,0551$
3,33	53	0,7794	
3,38	51	0,7389	
3,40	40	0,5761	
3,41	43	0,6175	
3,41	44	0,6319	
3,42	43	0,6157	
3,41	44	0,6319	
3,35	43	0,6286	
3,38	44	0,6375	
3,37	45	0,6539	

Tab. č. 7: Pevnost tablet v tahu - 20 % M 15M; LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,7128$ $s_p=0,0217$
3,38	48	0,6954	
3,35	50	0,7309	
3,35	48	0,7017	
3,35	50	0,7309	
3,32	50	0,7375	
3,31	45	0,6658	
3,33	48	0,7059	
3,29	49	0,7294	
3,30	48	0,7123	
3,34	49	0,7184	

Tab. č. 8: Pevnost tablet v tahu - 20 % C G; LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,6490$ $s_p=0,0304$
3,56	51	0,7015	
3,63	47	0,6341	
3,58	49	0,6703	
3,58	47	0,6429	
3,56	46	0,6328	
3,59	44	0,6002	
3,57	48	0,6584	
3,56	45	0,6190	
3,56	47	0,6465	
3,58	50	0,6839	

Tab. č. 9: Pevnost tablet v tahu - 20 % C G; LS 7 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,8494$ $s_p=0,0504$
3,49	65	0,9121	
3,51	56	0,7813	
3,56	57	0,7841	
3,53	59	0,8185	
3,47	63	0,8891	
3,48	66	0,9288	
3,47	58	0,8185	
3,40	60	0,8642	
3,50	61	0,8535	
3,48	60	0,8443	

Tab. č. 10: Pevnost tablet v tahu - 20 % C G; LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=1,0576$ $s_p=0,0349$
3,45	72	1,0220	
3,40	74	1,0658	
3,41	76	1,0914	
3,42	74	1,0596	
3,37	75	1,0899	
3,41	77	1,1058	
3,38	71	1,0287	
3,37	74	1,0753	
3,39	72	1,0401	
3,34	68	0,9970	

Tab. č. 11: Pevnost tablet v tahu - 20 % COM; LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,8147$ $s_p=0,0249$
3,29	57	0,8484	
3,28	55	0,8212	
3,30	56	0,8310	
3,26	52	0,7811	
3,30	53	0,7865	
3,32	53	0,7818	
3,24	56	0,8464	
3,28	55	0,8212	
3,28	55	0,8212	
3,21	53	0,8086	

Tab. č. 12: Pevnost tablet v tahu - 20 % COM; LS 7 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,9420$ $s_p=0,0246$
3,21	63	0,9611	
3,29	62	0,9229	
3,24	60	0,9069	
3,23	63	0,9552	
3,20	62	0,9488	
3,23	61	0,9248	
3,19	59	0,9057	
3,17	62	0,9578	
3,18	63	0,9702	
3,14	62	0,9669	

Tab. č. 13: Pevnost tablet v tahu - 20 % COM; LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=1,0121$ $s_p=0,0408$
3,17	69	1,0659	
3,13	60	0,9387	
3,16	67	1,0383	
3,16	68	1,0538	
3,15	63	0,9794	
3,14	64	0,9981	
3,10	67	1,0584	
3,16	64	0,9918	
3,12	64	1,0045	
3,11	63	0,9920	

Tab. č. 14: Pevnost tablet v tahu - 10 % M 15M + 10 % C G; LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,7396$ $s_p=0,0236$
3,56	56	0,7703	
3,54	54	0,7470	
3,54	54	0,7470	
3,51	55	0,7673	
3,52	53	0,7373	
3,50	51	0,7136	
3,53	51	0,7075	
3,52	55	0,7652	
3,50	52	0,7276	
3,50	51	0,7136	

Tab. č. 15: Pevnost tablet v tahu - 10 % M 15M + 10 % C G; LS 7 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,9453$ $s_p=0,0396$
3,44	67	0,9538	
3,46	70	0,9907	
3,45	66	0,9368	
3,43	67	0,9566	
3,42	68	0,9737	
3,47	66	0,9314	
3,44	70	0,9965	
3,42	66	0,9450	
3,42	63	0,9021	
3,45	61	0,8659	

Tab. č. 16: Pevnost tablet v tahu - 10 % M 15M + 10 % C G; LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,9518$ $s_p=0,0282$
3,39	66	0,9534	
3,41	63	0,9047	
3,37	65	0,9445	
3,36	66	0,9619	
3,35	63	0,9209	
3,35	65	0,9502	
3,34	65	0,9530	
3,34	69	1,0117	
3,35	65	0,9502	
3,34	66	0,9677	

Tab. č. 17: Pevnost tablet v tahu - 10 % M 15M + 10 % COM; LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,6814$ $s_p=0,0160$
3,34	47	0,6891	
3,31	46	0,6806	
3,35	45	0,6578	
3,29	47	0,6996	
3,31	46	0,6806	
3,29	45	0,6698	
3,29	44	0,6549	
3,31	47	0,6954	
3,30	47	0,6975	
3,27	46	0,6889	

Tab. č. 18: Pevnost tablet v tahu - 10 % M 15M + 10 % COM; LS 7 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,8066$ $s_p=0,0211$
3,25	54	0,8137	
3,25	55	0,8287	
3,26	55	0,8262	
3,28	53	0,7913	
3,20	55	0,8417	
3,22	52	0,7908	
3,20	53	0,8111	
3,22	51	0,7756	
3,22	52	0,7908	
3,20	52	0,7958	

Tab. č. 19: Pevnost tablet v tahu - 10 % M 15M + 10 % COM; LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,8863$ $s_p=0,0237$
3,19	58	0,8904	
3,24	55	0,8313	
3,17	58	0,8960	
3,21	59	0,9001	
3,21	59	0,9001	
3,18	57	0,8778	
3,17	56	0,8651	
3,16	59	0,9143	
3,15	57	0,8861	
3,15	58	0,9017	

Tab. č. 20: Pevnost tablet v tahu - 10 % C G + 10 % COM; LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,7889$ $s_p=0,0194$
3,37	53	0,7702	
3,40	52	0,7490	
3,39	56	0,8090	
3,38	56	0,8113	
3,40	55	0,7922	
3,38	54	0,7824	
3,38	55	0,7969	
3,38	55	0,7969	
3,35	55	0,8040	
3,34	53	0,7771	

Tab. č. 21: Pevnost tablet v tahu - 10 % C G + 10 % COM; LS 7 kN

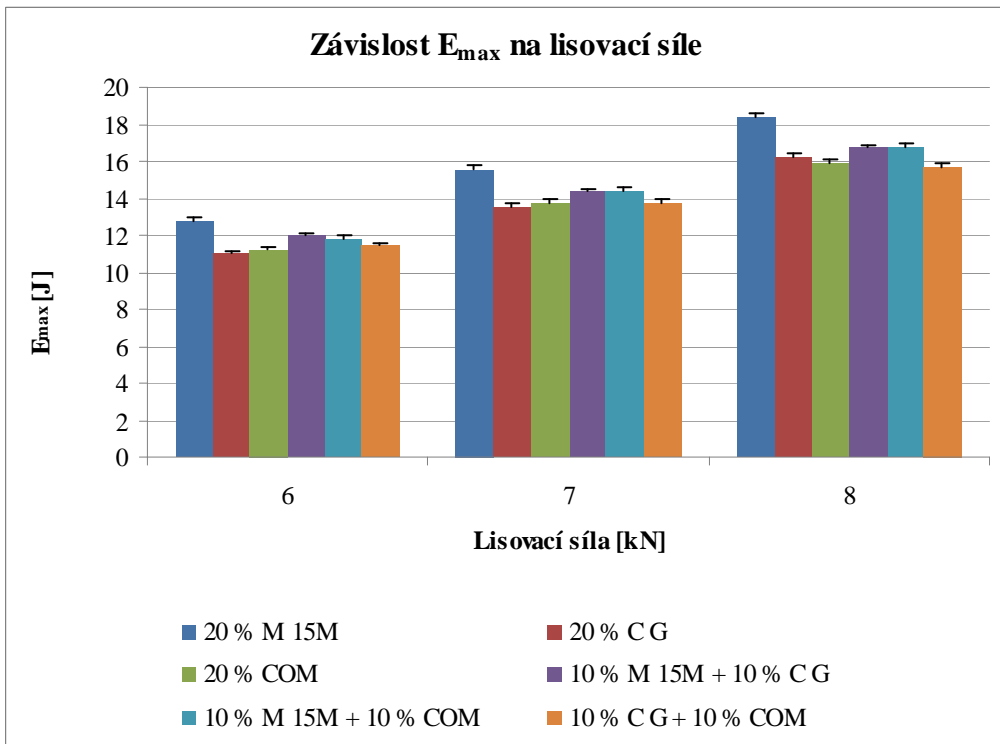
h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=0,8993$ $s_p=0,0450$
3,35	55	0,8040	
3,33	62	0,9118	
3,32	63	0,9293	
3,32	64	0,9440	
3,32	65	0,9588	
3,35	60	0,8771	
3,32	61	0,8998	
3,31	60	0,8877	
3,30	62	0,9201	
3,30	58	0,8607	

Tab. č. 22: Pevnost tablet v tahu - 10 % C G + 10 % COM; LS 8 kN

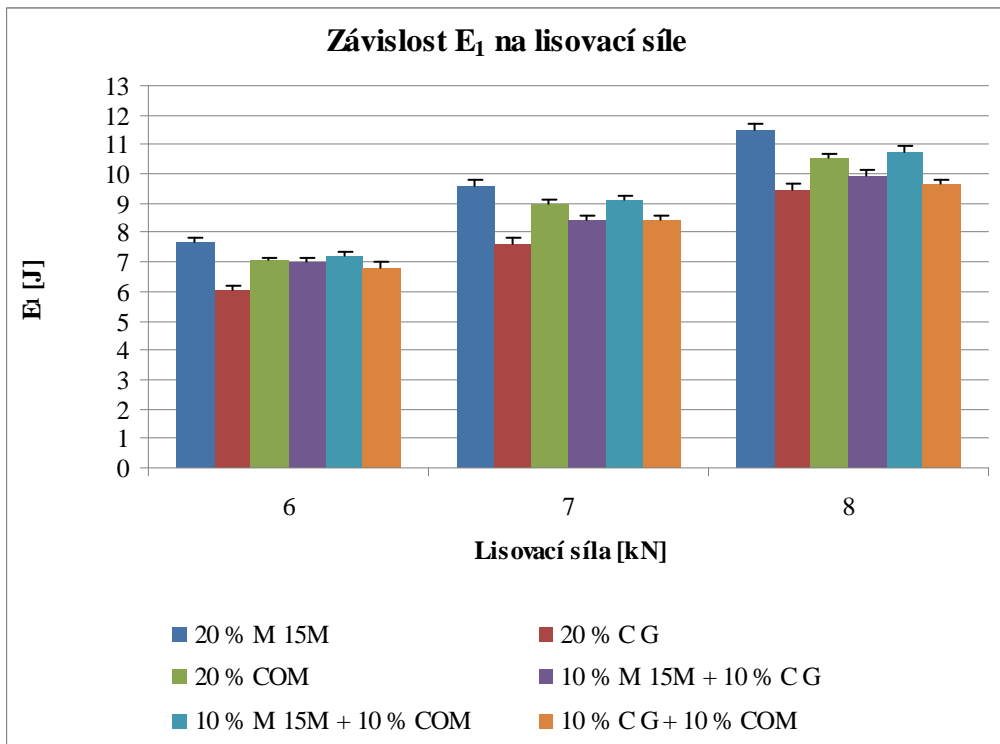
h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{P}=1,0184$ $s_p=0,0293$
3,22	66	1,0037	
3,25	64	0,9643	
3,23	65	0,9855	
3,23	69	1,0461	
3,23	67	1,0158	
3,23	67	1,0158	
3,20	66	1,0100	
3,20	68	1,0406	
3,22	69	1,0494	
3,21	69	1,0526	

6.3 Grafy

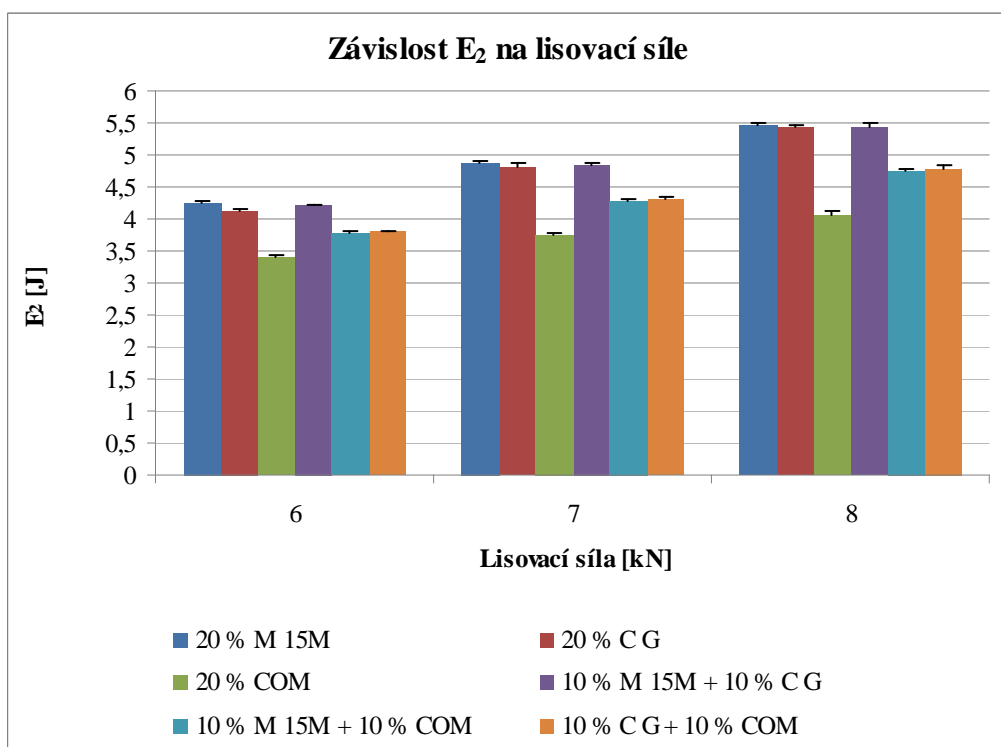
Graf č. 1



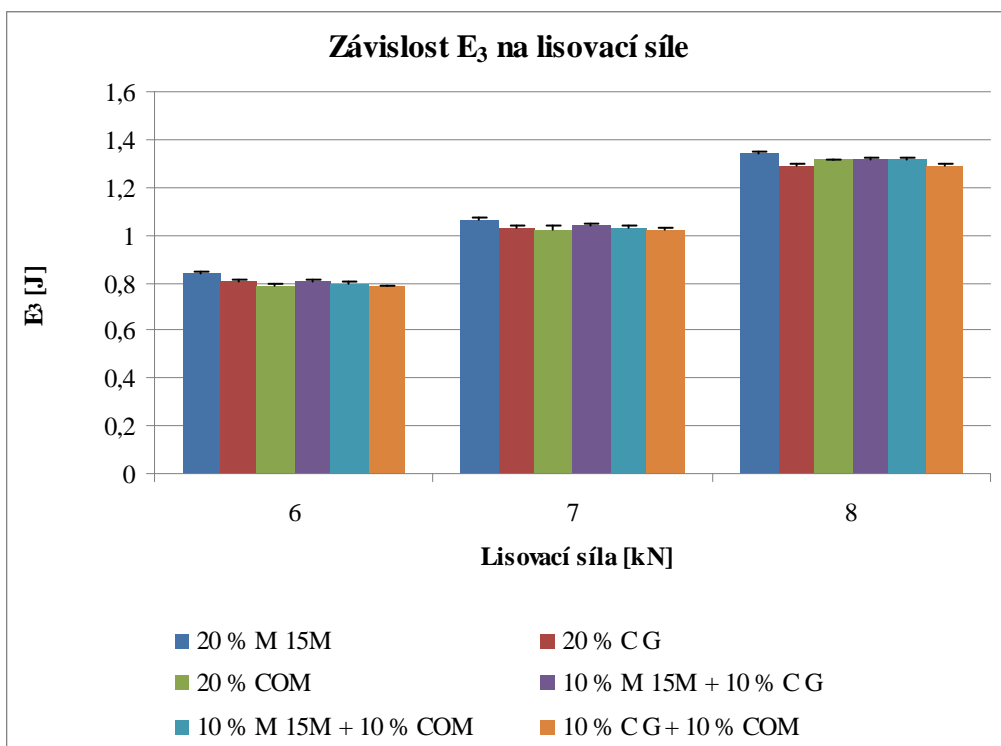
Graf č. 2



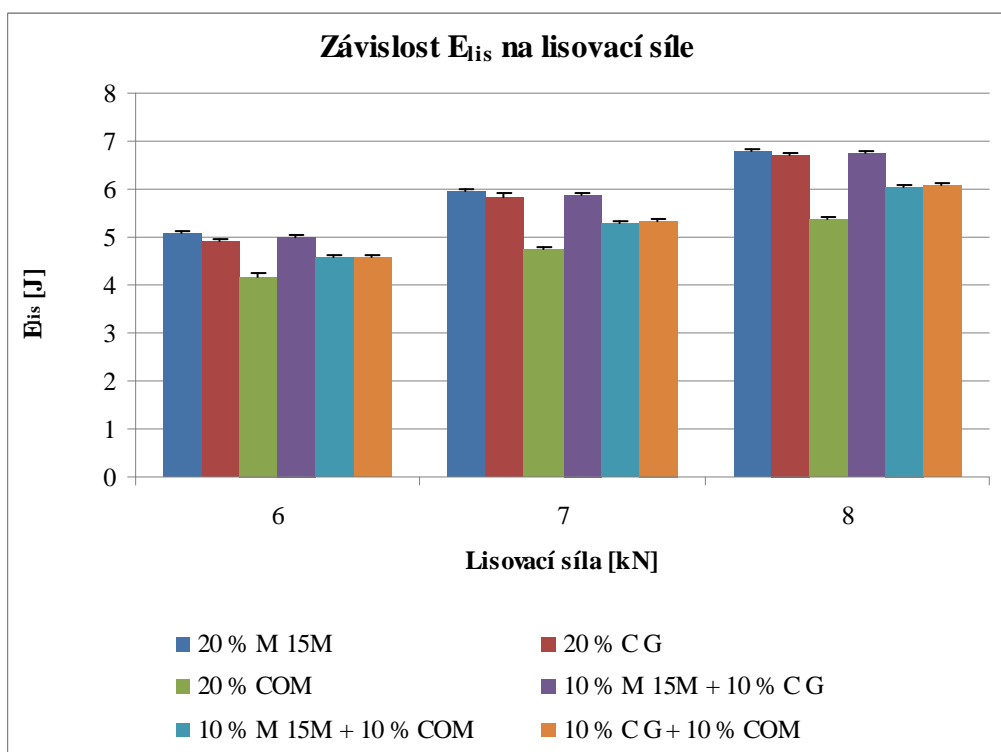
Graf č. 3



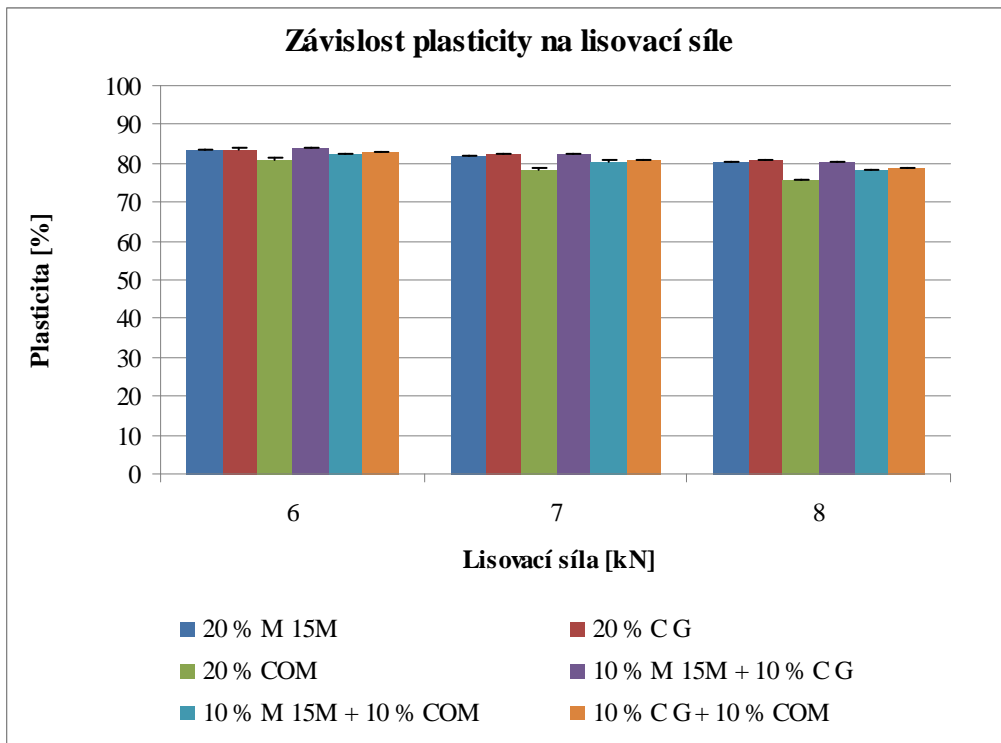
Graf č. 4



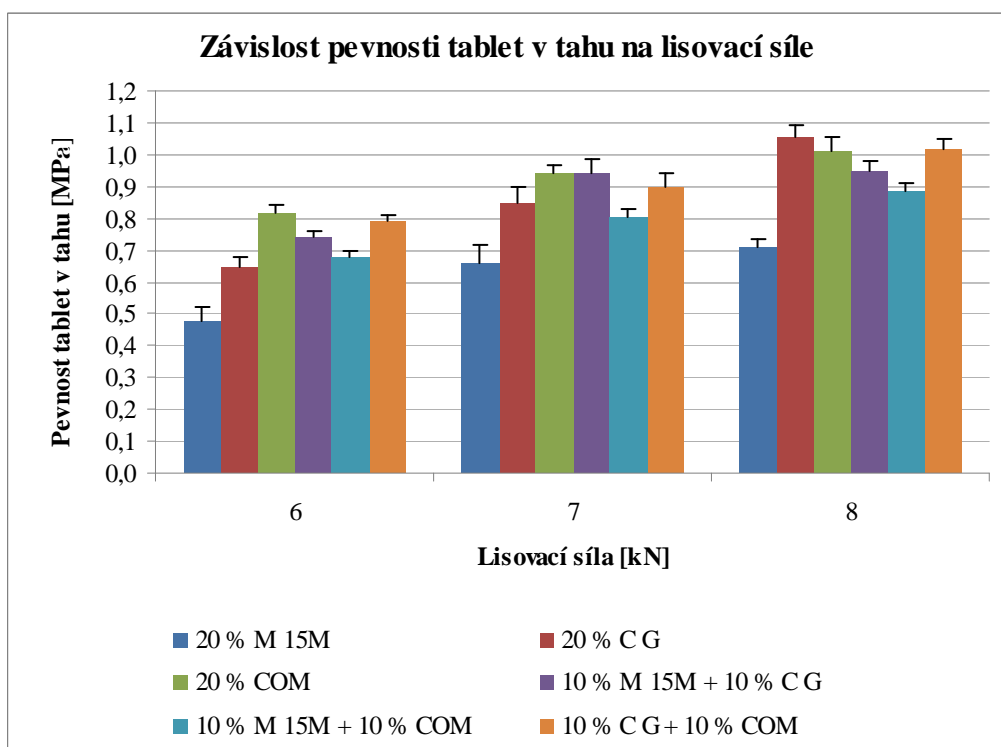
Graf č. 5



Graf č. 6



Graf č. 7



7. Diskuze

Cílem této práce bylo zhodnotit lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin s mikrokrytalickou celulosou a různými typy látek zpomalujících uvolňování léčiva z tablet. Jako retardační složky byly použity hypromelosa v podobě látky Methocel™ K15M, karbomery v podobě Carbopolu® G a glycerol-dibehenát v podobě Compritolu® 888 ATO vždy v koncentraci 20 %. Dále byly v tabletovinách retardační složky kombinovány vždy po dvou v individuálních koncentracích 10 %. V případě kombinace dvou hydrofilních polymerů tak vznikly hydrofilní gelové matrice, v případě kombinace hydrofilní a lipofilní látky matrice směsné. Jako modelová léčivá látka byla použita kyselina askorbová, jako mazadlo stearyl fumarát sodný v koncentraci 1 %. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a pevnosti tablet v tahu.

Pro testování byly zvoleny lisovací síly 6, 7 a 8 kN, které měly přiblížit pevnost výlisků optimální pevnosti tablet v tahu (0,56 – 1,12 MPa)²⁰. Během procesu lisování byla hodnocena lisovatelnost pomocí energetického profilu lisovacího procesu, tudíž byly vyčísleny u všech tabletovin a všech lisovacích sil celková energie lisovacího procesu E_{\max} , energie lisování E_{lis} , energie předlisování E_1 , energie akumulovaná tabletou E_2 (energie plastické deformace), energie dekomprese E_3 (energie elastické deformace) a také plasticita. Pevnost tablet v tahu byla následně hodnocena také v závislosti na lisovací síle.

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 3 – 22 a grafech 1 – 7.

7.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Výsledky hodnocení energetické bilance lisovacího procesu uvádí tabulky č. 3 – 4 a grafy č. 1 – 6.

Hodnoty celkové energie E_{\max} v závislosti na lisovací síle pro tabletoviny s různými retardačními složkami uvádí graf č. 1. Hodnota celkové energie E_{\max} je součtem energie na tření E_1 , energie plasticity E_2 a energie elasticity E_3 . Se zvyšující se lisovací silou hodnoty E_{\max} v případě všech tabletovin rostou. Nejvyšší hodnota E_{\max} je zaznamenána u tabletoviny obsahující 20 % Methocelu™ K15M. U tabletovin s Carbopolem® G a glycerol-dibehenátem není zaznamenán statisticky významný rozdíl v hodnotách E_{\max} , stejně jako u tabletovin kombinujících hypromelosu s oběma dalšími retardujícími složkami. Nejnižší hodnotu E_{\max} u tabletovin se dvěma retardujícími složkami vykazuje tabletovina s Carbopolem® G a glycerol-dibehenátem.

Na grafu č. 2 je uvedena závislost energie předlisování E_1 , která je nejvíce využita na tření. Její hodnoty opět rostou s lisovací silou. U tabletovin s jednou retardační složkou nejvyšších hodnot energie předlisování dosahuje při všech lisovacích silách tabletovina s MethocelemTM K15M, nejnižších tabletovina s Carbopolem[®] G. Co se týče tabletovin s dvěma retardačními složkami, tak očekávaně nižší hodnoty dosahují tabletoviny s Carbopolem[®] G a nejvyšší hodnotu kombinace hypromelosity s glycerol-dibehenátem.

Další hodnocenou energií byla hodnota energie plastické deformace E_2 , která opět roste s lisovací silou (graf č. 3). Její nejvyšší hodnoty vykazují tabletoviny s hypromelosou a Carbopolem[®] G, přičemž u lisovacích sil 7 a 8 kN není mezi hodnotami statisticky významný rozdíl. Adekvátně k tomu se jako nejvyšší hodnota u tabletovin s dvěma retardačními složkami ukazuje hodnota kombinace hypromelosity a Carbopolu[®] G, přičemž u zbývajících dvou tabletovin není statisticky významný rozdíl v hodnotách této energie.

Hodnoty energie elastické deformace E_3 , které uvádí graf č. 4, opět rostou s lisovací silou, ale není mezi nimi zaznamenán výraznější rozdíl s výjimkou tabletoviny s 20 % hypromelosity, pro kterou jsou hodnoty lehce vyšší.

Součet energie plastické a elastické deformace kvantifikuje tzv. energii lisování E_{lis} (graf č. 5). Průběh a porovnání hodnot této energie je prakticky dán průběhem energie plastické deformace (graf č. 3), neboť mezi hodnotami energie elastické deformace nejsou výraznější rozdíly v rámci jednotlivých typů tabletovin.

Posledním testovaným parametrem v rámci energetického hodnocení lisovacího procesu byla plasticita (graf č. 6). Její hodnoty klesají s lisovací silou v důsledku snižování počtu pórů ve výlisku. Nejvyšší hodnoty plasticity vykazují tabletoviny s hypromelosou a Carbopolem[®] G, adekvátně tomu také v tabletovinách s oběma těmito retardujícími složkami. Nejnižší hodnotu plasticity vykazuje tabletovina se samotným glycerol-dibehenátem.

7.2 Hodnocení pevnosti tablet v tahu

Výsledky hodnocení pevnosti tablet v tahu uvádí tabulky č. 5 – 22 a graf č. 7.

Z výsledků vyplývá, že použité lisovací síly vyhovují pro získání optimálně pevných výlisků (0,56 – 1,12 MPa)²⁰ v případě všech testovaných tabletovin pro matricové tablety s výjimkou lisovací síly 6 kN pro tabletovinu s 20 % hypromelosity, u níž byla pevnost tablet v tahu při této lisovací síle pod hodnotou 0,56 MPa. Z grafu č. 7 je patrné, že pevnost tablet v

tahu roste se zvyšující se lisovací silou. Nejnižší hodnoty pevnosti tablet v tahu vykazují tablety s hypromelosou, i když hodnota celkové energie lisovacího procesu je pro tuto tabletovinu nejvyšší (graf č. 1). V případě tabletovin s jednou retardační složkou poskytuje nejpevnější tablety tabletovina obsahující glycerol-dibehenát s výjimkou lisovací síly 8 kN, kdy jsou nejpevnější tablety s Carbopolem[®] G. V případě tabletovin s dvěma retardačními složkami se jeví jako nejlépe lisovatelná tabletovina s Carbopolem[®] G a glycerol-dibehenátem, která poskytuje nejpevnější výlisky. Při lisovací síle 7 kN není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami pevnosti tablet v tahu pro tuto tabletovinu a pro kombinaci Carbopolu[®] G a hypromelosy. Dle pevnosti tablet v tahu s jednou retardující složkou by měla poskytnout nejméně pevné tablety tabletovina s hypromelosou a Carbopolem[®] G, ale toto tak není, neboť nejméně pevné tablety s oběma retardujícími složkami poskytuje tabletovina s hypromelosou a glycerol-dibehenátem.

8. Závěr

Závěry práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Celková energie lisovacího procesu roste s lisovací silou, její nejvyšší hodnoty vykazuje tabletovina s 20 % MethoceluTM K15M, který také v tabletovinách s kombinací dvou retardačních složek zajišťuje vyšší hodnoty celkové energie lisování.
2. Energie předlisování roste s lisovací silou, její nejvyšší hodnoty vykazuje tabletovina s 20 % MethoceluTM K15M. U tabletovin s dvěma retardačními složkami jsou hodnoty nejvyšší u kombinace MethoceluTM K15M a Carbopolu[®] G.
3. Energie lisování roste s rostoucí lisovací silou. Průběh závislosti je dán průběhem závislosti energie plastické deformace, neboť mezi hodnotami energie elastické deformace není výraznější rozdíl. Hodnoty energie lisování jsou nejvyšší v případě tabletoviny s látkou MethocelTM K15M a Carbopolem[®] G, což se projevuje i v nejvyšší hodnotě při jejich kombinaci.
4. Plasticita klesá s rostoucí lisovací silou, její nejvyšší hodnoty vykazují tabletoviny s Carbopolem[®] G a MethocelemTM K15M. Výrazně nižší hodnoty plasticity vykazuje tabletovina s látkou Compritol[®] 888 ATO, přičemž přítomnost této retardační složky snižuje hodnoty plasticity tabletovin s kombinací dvou retardačních složek.
5. Pevnost tablet v tahu roste s lisovací silou, nejpevnější výlisky poskytuje tabletovina obsahující Compritol[®] 888 ATO s výjimkou lisovací síly 8 kN, kdy jsou nejpevnější tablety s Carbopolem[®] G. V případě tabletovin s dvěma retardačními složkami poskytuje při lisovacích silách 6 a 8 kN nejpevnější tablety tabletovina s kombinací Compritolu[®] 888 ATO a Carbopolu[®] G, při lisovací síle 7 kN není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami pevnosti tablet pro tuto tabletovinu a pro kombinaci Carbopolu[®] G a MethoceluTM K15M.

9. Literatura

1. *Český lékopis 2009 - Doplněk 2015*, 1. vydání. Praha: Grada Publishing, 2015. ISBN 978-80-247-5522-9
2. CARLIN, B. A. C.: Direct compression and the role of filler-binders. In: AUGSBURGER, L.L., HOAG, S. W. eds.. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. USA: Informa Healthcare, 2008. 3rd Ed., 2, 173-216, ISBN: 978-1-4200-6386-8.
3. BOLHUIS, G. K., DE WAARD, H.: Compaction properties of directly compressible materials. In: CELIK, M., ed., *Pharmaceutical powder compaction technology*. USA: Informa Healthcare, 2011. 2nd Ed., 8, 143-204. ISBN: 978-1-4200-8917-2.
4. BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N.A.: Excipients for direct compaction – an update. *Pharm. Dev. and Technol.*, 2006, 11 (1), 111-124, ISSN: 1083-7450.
5. GALICHET, L. Y. Cellulose, microcrystalline. In ROWE, R. C., SHESKEY, P. J. and OWEN, S. C., eds.. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5th Ed. London: Pharmaceutical Press, 2006, 132-135. ISBN 0-85369-618-7.
6. THOORENS, Gregory. Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment – A review, *IJPCS*, 2014, 473, 64-72. ISSN: 18733476.
7. ZHANG, Y., Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders, *AAPS PharmSciTech*, 2003, 4 (62). ISSN: 1530-9932.
8. RABIŠKOVÁ, M., Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva, *Remedia*, [online], 2007, 17 (2), s. 188-192, [cit. 2016-02-15]. ISSN 0862-8947. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-formy/Peroralni-matricove-tablety-s-rizenym-uvolnovanim-leciva/6-H-hD.magarticle.aspx>
9. KUNDAN, P. K., MEHUL, P. S., NAYANA, B. M., et al., An Overview: Extended Release Matrix Technology, *IJPCS*, 2012, 1 (2), s. 828-843. ISSN: 2277-5005.

-
10. HARWOOD, R. J.. Hypromellose. In: KIBBE, Arthur H., WADE, Ainley eds.. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5th ed. London: Pharmaceutical Press, 2006, 346-349. ISBN 0-85369-618-7.
 11. LI, C. L., MARTINI, L. G., et al. The use of hypromellose in oral drug delivery. *JPP*, 2005, 57 (5), s. 533-546. ISSN 0022-3573.
 12. NOKHODCHI, A. The effect of particle size and viscosity grade on the compaction properties of hydroxypropylmethylcellulose 2208, *IJPCS.*, 1995, 126, s.189-197.
 13. KOLENG, J.J., MCGINITY, J.W. Carbomer. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J. and OWEN, S. C., eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5th Ed. London: Pharmaceutical Press, 2006, 111-115. ISBN 0-85369-618-7.
 14. LUBRIZOL, *Carbopol*[®] - *Pharmaceutical Polymers for Oral Solid Dosage Forms*, Firemní literatura, [online], 2011, [cit. 2016-02-16]. Dostupné z: <https://www.lubrizol.com/life-science/documents/pharmaceutical/bulletins/pharmaceutical-polymers-solid-dosage.pdf>
 15. MUŽÍKOVÁ, J., NEPRAŠOVÁ, M., Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet s dvěma typy Carbopol[®] polymeru. *Chem. Listy*, 2014, 108, 237-241.
 16. MCINDOE, L. M. E. Glyceryl Behenate. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J. and OWEN, S. C., eds. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5th ed. London: Pharmaceutical Press, 2006, 304-305. ISBN 0-85369-618-7.
 17. CHEMICAL BOOK, Glycerol dibehenate, [online], 2016, [cit. 2016-02-16]. Dostupné z: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0587745.htm
 18. GATTEFOSSÉ. Developing sustained release tablets with Compritol[®] 888 ATO. Formulation Guidelines. Version 2. 2010.

-
19. MUŽÍKOVÁ J. et al., Compressibility of tableting materials and properties of tablets with glyceryl behenate, *Acta Pharm.* 2015, 65, 91-98. ISSN: 1846-9558.
20. BELOUSOV, V. A., K voprosu o vybore optimalnych davlenij pressovanija pri tabletirovanii lekarstvennyh poroškov, *Chim. Farm. ž.*, 1976, 10 (3), 105-111.
21. STAMM, A., MATHIS, C.: Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung, *Acta Pharm. Technol. Suppl.*, 1976, 22, 7-16, ISBN: 978-3-7692-0396-7.
22. FELL, J. T., NEWTON, J. M., Determination of tablet strenght by diametral-compression test, *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59 (5), s. 688-691. ISSN 1520-6017.