UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické technologie

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Studium přímo lisovatelných tabletovin s granulovanou α-laktosou monohydrátem a mazadly

Hradec Králové, 2017 Mgr. Zuzana Šturmová

Prohlašuji, že tato rigorózní práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, řádně cituji. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Ráda bych touto cestou poděkovala paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D. za odborné vedení, rady a ochotu při psaní práce, a dále paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při práci v laboratoři.

V Hradci Králové dne 30. 9. 2017 Mgr. Zuzana Šturmová

Obsah

1. ABSTRAKT, ABSTRACT 5
2. ZADÁNÍ 7
3. ÚVOD 8
4. TEORETICKÁ ČÁST 9
4.1. Přímé lisování tablet 9
4.2. Laktosa v přímém lisování 12
4.2.1. Sprejově sušená laktosa 16
4.2.2. Granulovaná laktosa 17
4.2.2.1. Lactopress® Granulated 18
4.2.3. Anhydrát β-laktosy 18
4.3. Mazadla 20
4.3.1. Stearan hořečnatý 25
4.3.2. Stearan vápenatý 27
4.3.3. Natrium-stearyl-fumarát 29
4.3.4. Glycerol-dibehenát 30
5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST 33
5.1. Použité suroviny 33
5.2. Použité přístroje a zařízení 34
5.3. Postup práce 36
5.3.1. Příprava tabletovin 36
5.3.2. Hodnocení tokových vlastností tabletovin 36
5.3.3. Lisování tablet, energetické hodnocení lisovacího procesu a měření vytlačovací síly 37
5.3.4. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu 41
5.3.5. Zkouška doby rozpadu tablet 41
5.3.6. Statistické zhodnocení výsledků 41

6. TABULKY A GRAFY 42
6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům 42
6.2. Tabulky 44
6.2.1. Hodnocení sypnosti, sypné a setřesné hustoty, Hausnerův poměr 44
6.2.2. Energetické hodnocení lisovacího procesu a vytlačovací síly 46
6.2.3. Pevnost tablet v tahu 48
6.2.4. Doba rozpadu tablet 52
6.3. Grafy 54
7. DISKUZE 59
7.1. Hodnocení tokových vlastností prášků 59
7.2. Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu a vytlačovací síly 60
7.3. Hodnocení pevnosti a doby rozpadu tablet 61
8. ZÁVĚR 62
9. LITERATURA 63

1. ABSTRAKT, ABSTRACT

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra:	Farmaceutické technologie
Kandidát:	Mgr. Zuzana Šturmová
Konzultant:	PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Název rigorózní práce:	Studium přímo lisovatelných tabletovin s granulovanou α-laktosou monohydrátem a mazadly

Práce hodnotí granulovanou laktosu Lactopress® Granulated v kombinaci se čtyřmi typy mazadel z hlediska tokových vlastností, lisovatelnosti, vytlačovací síly, pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu tablet. Použitá mazadla jsou stearan hořečnatý, stearan vápenatý, natrium-stearyl-fumarát a glycerol-dibehenát v koncentraci 1 %. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu.

Mazadla zvyšovala sypnost granulované laktosy, nejvíce stearan hořečnatý. Celková energie lisování rostla s lisovací silou, její vyšší hodnoty vykazovaly tabletoviny s natrium-stearyl-fumarátem a glycerol-dibehenátem. Plasticita klesala s lisovací silou, její vyšší hodnoty vykazovaly tabletoviny s glycerol-dibehenátem. Nejnižší hodnoty vytlačovací síly vykazovaly tabletoviny se stearanem hořečnatým a stearanem vápenatým. Tabletoviny s glycerol-dibehenátem měly extrémně vysoké hodnoty vytlačovací síly, a proto je glycerol-dibehenát v dané koncentraci nevhodný pro použití jako mazadlo. Pevnost tablet v tahu rostla s lisovací silou, pevnější výlisky poskytovaly tabletoviny s glycerol-dibehenátem. Doba rozpadu rostla s lisovací silou, nejdelší dobu rozpadu měly tablety s natrium-stearyl-fumarátem.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology

Candidate: Mgr. Zuzana Šturmová

Consultant: PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Thesis: The study of directly compressible tableting materials with granulated α-lactose monohydrate and lubricants

This thesis evaluates granulated lactose Lactopress® Granulated in combination with four types of lubricants in terms of flow properties, compressibility, ejection force, tensile strenght and disintegration time of tablets. Examined lubricants include magnesium stearate, calcium stearate, sodium-stearyl fumarate and glycerol-dibehenate at concentration 1 %. The compressibility is evaluated by energetic profile of compression.

Lubricants increased flowability of granulated lactose, most magnesium stearate. The total energy of compression increased with compression force, higher values showed tableting materials with sodium-stearyl fumarate and glycerol-dibehenate. The plasticity decreased with compression force, higher values showed tableting materials with glycerol-dibehenate. The lowest values of ejection force showed tableting materials with magnesium stearate and calcium stearate. Tableting materials with glycerol-dibehenate had extremely high values of ejection forces, and therefore glycerol-dibehenate in this concentration is unsuitable for use as a lubricant. The tensile strength of tablets increased with compression force, stronger tablets provided tableting materials with glycerol-dibehenate. The disintegration time increased with compression force, the longest disintegration time had tablets with sodium-stearyl fumarate.

2. ZADÁNÍ

Cílem práce bylo zhodnotit tokové vlastnosti a lisovatelnost tabletovin obsahujících granulovanou α-laktosu monohydrát, Lactopress® Granulated, v kombinaci se čtyřmi typy mazadel v koncentraci 1 %. Použitá mazadla byla stearan hořečnatý, stearan vápenatý, natrium-stearyl-fumarát a glycerol-dibehenát. Tokové vlastnosti byly hodnoceny pomocí sypnosti, sypné a setřesné hustoty a Hausnerova poměru. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisování a pevnosti tablet v tahu. Dále byla hodnocena vytlačovací síla a doba rozpadu tablet. Kromě tokových vlastností byly všechny parametry hodnoceny v závislosti na lisovací síle.

3. ÚVOD

Laktosa je významná pomocná látka používaná jako plnivo ve výrobě tablet vlhkou granulací i přímým lisováním. Je složená ze dvou jednotek, glukosy a galaktosy, a existuje ve dvou krystalických polymorfních formách α a β anebo může být amorfní. Izomery se získávají krystalizací z roztoku v závislosti na teplotě. V přímém lisování se používají modifikované formy laktosy, které mají ve srovnání s neupravenou laktosou lepší sypnost a lisovatelnost. Získávají se sprejovým sušením, granulací nebo válcovým sušením.[1] Použitou laktosou v této práci byla granulovaná forma laktosy v podobě firemního produktu Lactopress® Granulated.

Mazadla jsou důležitou součástí tabletovin, protože během lisování snižují tření mezi tabletou a stěnou matrice, brání ulpívání tabletoviny na trnech lisovacího zařízení a usnadňují vysunutí tablety z matrice po jejím vylisování. Můžeme je dělit podle rozpustnosti ve vodě na hydrofilní a hydrofóbní nebo dle chemické povahy. Nevýhodou mazadel je, že svou přítomností v tabletě mohou snižovat pevnost tablet nebo prodlužovat dobu rozpadu. Do tablet se přidávají v nízké koncentraci. Nejznámějšími mazadly jsou zástupci ze skupiny kovových solí mastných kyselin, stearany.[2]

Náplní této práce bylo zhodnotit tokové vlastnosti a lisovatelnost granulované formy laktosy Lactopress® Granulated v kombinaci se čtyřmi typy mazadel a to stearanem hořečnatým, stearanem vápenatým, natrium-stearyl-fumarátem (Lubripharm® SSF) a glycerol-dibehenátem (Compritol® 888 ATO).

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1. Přímé lisování tablet

Přímé lisování tablet je jednoduchý a preferovaný způsob výroby tablet, při kterém jsou tablety lisovány přímo z práškové směsi účinných a pomocných látek bez jejich předchozí úpravy suchou nebo vlhkou granulací. Jedná se o úspornou a cennou tabletovací techniku, která v porovnání se staršími technikami lisování, vyžaduje menší počet výrobních operací, čímž se zkracuje pracovní proces a urychluje výroba. Zjednodušení procesu výroby tablet znázorňuje tabulka č. 1, která srovnává jednotlivé kroky při výrobě tablet pomocí vlhké a suché granulace a přímého lisování.[1,3-5]

Tab. č. 1: Srovnání jednotlivých kroků při výrobě tablet u vlhké granulace, suché granulace a přímého lisování[1,4]

kroky	vlhká granulace	suchá granulace	přímé lisování
1.	navažování	navažování	navažování
2.	mísení	mísení	mísení
3.	vlhčení, hnětení	briketování	-
4.	granulace	drcení briket	-
5.	sušení	-	-
6.	prosévání	prosévání	-
7.	mísení s mazadlem	mísení s mazadlem	mísení s mazadlem
8.	lisování	lisování	lisování

Historie přímého lisování sahá na začátek šedesátých let, kdy se objevily první pomocné látky pro přímé lisování, které iniciovaly vývoj této technologie. Do té doby většina výroby tablet vyžadovala granulaci práškových směsí před tabletováním za účelem vytvoření volně tekoucí směsi s přijatelnou lisovatelností. Objevením nových pomocných látek, které umožnily vynechat krok granulace, došlo ke změně výrobního procesu tablet a intenzivnímu vývoji dalších pomocných látek, vhodných pro přímé lisování. První pomocnou látkou uvedenou na trh byla v roce 1963 sprejově sušená laktosa a o rok později velmi účinná mikrokrystalická celulosa (Avicel®). Pro tyto látky se v přímém lisování používá termín „fillers-binders“ neboli plniva-pojiva, protože mají dvojí roli. Nejen, že tvoří objem tablety, ale mají i funkci pojiva, podporují vazbu jednotlivých částic v tabletě, jedná se o tzv. suchá pojiva. Dnes je k dispozici široká škála pomocných látek pro přímé lisování, které zahrnují plniva-pojiva, rozvolňovadla a mazadla.[1,3-5]

Výhody a nevýhody přímého lisování

Ve srovnání s vlhkou granulací má přímé lisování řadu výhod. Tím, že se jedná o výrobní proces složený v podstatě ze třech kroků, odpadá řada výrobních operací, čímž se snižují náklady na vybavení, prostory a odpadá validace jednotlivých operací. Dále se snižují mzdové náklady, spotřeba energie a zkracuje se doba zpracování. Další důležitou výhodou přímého lisování je eliminace kroků vlhké granulace. Díky tomu nejsou látky v tabletovině vystaveny vodě a zvýšeným teplotám potřebným k jejímu odstranění. Tím se zvyšuje stabilita látek, které by mohly být vlivem vlhkosti a/nebo tepla degradovány. Přímé lisování je technologie volby pro výrobu tablet s obsahem termolabilních účinných látek a látek citlivých na vlhkost. Další výhodou je, že se tablety rozpadají na primární částice ne na granulované agregáty. Výsledná zvětšená povrchová plocha dostupná pro rozpuštění umožňuje rychlejší uvolňování účinných látek.[1,3,4,6]

Přímé lisování má také řadu omezení, jedno z hlavních je závislost na sypných vlastnostech a lisovatelnosti látek v tabletě. Přímým lisováním nelze vyrábět tablety, které by obsahovaly vysoké množství účinné látky se špatnými lisovacími schopnostmi a/nebo špatnými tokovými vlastnostmi, protože plniva-pojiva mají jen omezenou schopnost tyto látky pojmout a navíc velikost i hmotnost tablet je limitována. Vysoko-dávkovými látkami jsou např. paracetamol a kyselina acetylsalicylová, které jsou na trhu dostupné v předem granulované formě (granulační proces látek provádí výrobce), aby se daly pro přímé lisování použít.[1,3,4,6]

Další problém přímého lisování souvisí překvapivě s jeho jednoduchostí. Zatímco u vlhké granulace mohou být horší lisovací a tokové vlastnosti pomocných látek maskovány jejich vpravením do granulátu, u směsi pro přímé lisování zůstávají vlastnosti každé částice každé pomocné látky v podstatě nezměněné. Dále existuje u přímo lisovatelné směsi riziko segregace částic homogenní směsi, které roste s rozdílností velikosti jednotlivých částic. K segregaci dochází během manipulace se směsí a během lisování. Snahou je, aby velikost a hustota částic pomocných látek odpovídaly velikosti účinných látek, proto bývají pojiva pro přímé lisování dostupná v různých velikostech. U vlhké granulace je riziko segregace menší, protože jsou částice spojeny pojivem. Dosažení homogenní směsi účinných látek a pomocných je nezbytné pro získání tablet s přijatelnou stejnoměrností obsahu účinné látky.[1,3,4]

Další nevýhodou přímého lisování je vysoká cena řady plniv-pojiv (např. směsná suchá pojiva) ve srovnání s pomocnými látkami používanými při vlhké granulaci. Avšak vyšší náklady za pořízení přímo lisovatelných pomocných látek jsou vyvážena úsporami plynoucími z vynechání kroků vlhké granulace.[1,3]

Požadavky na suchá pojiva[1,3,6]

- Vysoká lisovatelnost, která zajistí dostatečně pevné tablety.
- Dobrá sypnost k zajištění rychlého a homogenního plnění matrice (přispívá k obsahové stejnoměrnosti), může být zlepšena přidáním kluzné látky.
- Dobré mísící vlastnosti a velikost částic podobná účinným látkám, aby se zabránilo segregaci během procesu.
- Nízká citlivost k mazadlům.
- Vysoký diluční potenciál definovaný jako množství účinné látky, které může být uspokojivě slisováno s daným suchým pojivem do tablet.
- Fyzikálně a chemicky stabilní při kontaktu s vlhkostí, vzduchem a teplem (i po dobu skladování zůstat nezměněný a plně funkční).
- Chemicky inertní, suchá pojiva by neměla urychlovat degradaci účinných nebo ostatních látek v tabletě.
- Kompatibilní se všemi látkami v dané tabletě.
- Nesmí ovlivňovat biologickou dostupnost účinných látek.
- Měla by podporovat rozpad tablet a uvolňování účinné látky, pokud je to žádoucí.
- Široká dostupnost a přijatelná cena.

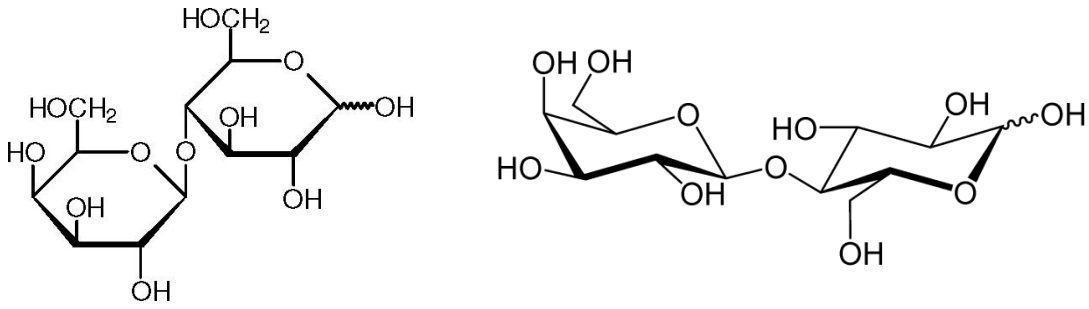
Běžně se vyskytující plniva tyto požadavky nesplňovala, zejména z důvodu nedostatečného toku (škroby), nedostatečných vazebných vlastností (α-laktosa monohydrát s velikostí částic 100 μm) a citlivosti k mazadlům (škroby), proto byla v minulých desetiletích vyvinuta plniva-pojiva se zlepšenými fyzikálně-chemickými vlastnostmi určenými pro přímé lisování tablet. Většinou se jedná o běžně se vyskytující látky, které byly modifikovány, aby poskytly zejména potřebný stupeň sypnosti a lisovatelnosti. K dosažení lepších vlastností byly použity různé techniky sahající od jednoduchého prosévání až po krystalové inženýrství. Přestože vazebné vlastnosti mohou být zlepšeny fyzikálními modifikacemi, např. dehydratací, tokové vlastnosti suchých pojiv jsou často nedostatečné. Proto se plniva-pojiva stále více a více vyrábějí metodami, které kombinují fyzikální modifikaci s aglomerací (speciální krystalizační techniky, fluidní granulátory,

sprejové sušení a válcové sušení) a někdy i s prosíváním a mletím. Plniva pro přímé lisování bývají často agregáty primárních částic, protože takové částice mají lepší sypnost a lisovatelnost oproti původním částicím. Mezi často používaná plniva-pojiva patří např. různé formy celulosy (prášková, mikrokrystalická), škrobu (nativní, pregelatinizovaný) a laktosy (sprejově sušená, granulovaná a bezvodá), o které pojednává následující samostatná kapitola 4.2.[1,5]

Přímé lisování je tedy velmi jednoduchá metoda výroby tablet, ale vyžaduje, aby pomocné látky měly adekvátní hustotu, sypnost a lisovací vlastnosti. Asi čtyřicet let po uvedení prvních pomocných látek na trh se odhadovalo, že se přímým lisováním vyrobí přibližně 50 % celosvětové produkce výroby tablet. Výroba tímto způsobem má řadu výhod, ale i některé nevýhody, a proto se nadále používá i starší, tradiční výroba vlhkou granulací. Mohlo by se zdát, že se jedná o zastaralou metodu, avšak i ona prošla v posledních desetiletích transformací. Nová zařízení (např. fluidní granulátory) a zvyšující se automatizace přispěly k tomu, že je vlhká granulace mnohem efektivnější a ekonomicky výhodnější než dříve. Přesto některé její nevýhody zůstávají, a to výběr a způsob přidávání pojiva a vliv doby sušení a teploty na stabilitu léčiv.[3,4]

4.2. Laktosa v přímém lisování

Laktosa je přírodní disacharid obsažený v mléce většiny savců, také označovaný jako „mléčný cukr“ (Saccharum lactis). Pro farmaceutický průmysl se získává z kravského mléka, ve kterém je asi 4,6 % laktosy. Chemicky je laktosa složená z jedné jednotky galaktosy a jedné jednotky glukosy, které jsou spojené β-1-4 glykosidickou vazbou, viz obr. č. 1. Systematický název laktosy je O-β-D-galaktopyranosyl-(1→4)-α/β-D-glukopyranosa. Laktosa má ve farmaceutickém průmyslu široké využití. Nejčastěji se používá jako plnivo v tabletách a využití má i v dalších pevných lékových formách jako jsou kapsle, pelety a suché práškové inhalátory.[1,4,7,8,12]



Obrázek č. 1: Vlevo Haworthův vzorec disacharidu laktosy, vpravo laktosa v židličkové konformaci, sumární vzorec $C_{12}H_{22}O_{11}$[8,12]

Charakteristickým znakem laktosy je její výskyt ve dvou izomerních formách v závislosti na teplotě a fyzikálně chemických vlastnostech. Jednotlivými stereoizomery jsou α a β. Liší se postavením hydroxylové skupiny na anomerním uhlíku, přičemž α-laktosa má hydroxylovou skupinu v axiální poloze, β-laktosa v ekvatoriální poloze. V roztoku existují v rovnovážném poměru v závislosti na teplotě, mezi 0° C a 100° C se poměr β-/α-laktosy pohybuje od 62/38 do 58/42. Při pokojové teplotě má rovnováha poměr přibližně 40 % α-laktosy a 60 % β-laktosy a její ustanovení může trvat několik hodin. Přechod mezi jednotlivými izomery se nazývá mutarotace a probíhá přes otevřený kruhový meziprodukt. Izomery se liší rozpustností ve vodě a specifickou otáčivostí roviny polarizovaného světla. Mutarotace v roztoku a krystalizační charakteristiky laktosových roztoků jsou důležitými faktory při výrobě přímo lisovatelné laktosy. Laktosa se získává krystalizací z roztoku syrovátky, vedlejšího produktu výroby sýrů a kaseinu, přičemž příslušný stereoizomer získáme v závislosti na teplotě krystalizace. Při teplotě pod 93,5° C je roztok laktosy nasycený α-laktosou (a nenasycený β-laktosou), proto při této teplotě z roztoku krystalizuje α-laktosa monohydrát. Naopak při teplotě nad 93,5° C je roztok nasycený β-laktosou, proto dominuje krystalizace bezvodé (nehygroskopické) β-laktosy. Následně je surový produkt čištěn rekrystalizací a dále zpracováván.[1,4,8,10]

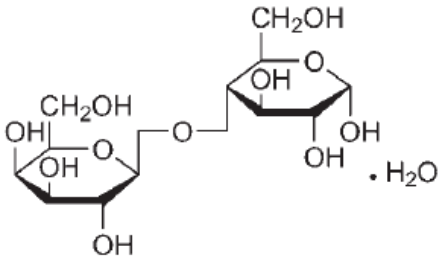
Laktosa je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek, se sladkou chutí, snadno, ale pomalu rozpustný ve vodě, prakticky nerozpustný v lihu 96%.[7] V pevné formě se vyskytuje buď v krystalickém, nebo v amorfním stavu. Krystalická laktosa existuje v několika formách, velice častou je krystalická α-laktosa v podobě monohydrátu. Jeho dehydratací vzniká bezvodá α-laktosa, anhydrát. Při zahřívání laktosy nad 100° C dochází k postupnému odpařování krystalové vody až se při teplotě 140° C odpaří úplně. Další zahřívání laktosy způsobuje její rozklad, který se nazývá pyrolýza. Produkty pyrolýzy mají

tendenci polymerovat za vzniku hnědých až černých makromolekul. Alfa-laktosy ve formě anhydrátu mají tendenci rekrystalizovat, proto se s nimi běžně nesetkáme. Krystalická β-laktosa existuje jen v bezvodé podobě. Krystalické formy laktosy nejsou izomerně čisté, na trhu jsou dostupné s obsahem malého množství opačného izomeru podle typu laktosy. Druhým typem laktosy je amorfní laktosa, která vzniká při rychlém sušení laktosového roztoku. Je velmi hygroskopická a v přítomnosti vlhkosti rekrystalizuje. Čistě amorfní laktosa není komerčně dostupná, obvykle je součástí modifikovaných laktos (např. sprejově sušené laktosy), je dobře lisovatelná.[1,4,8]

Z chemického hlediska je laktosa velmi stabilní a inertní. Krystalová voda laktosy je pevně vázána v krystalové mřížce, za normálních okolností nereaguje s léčivem nebo ostatními látkami v lékové formě. Výjimku tvoří primární a sekundární aminoskupiny, které s laktosou reagují, jelikož laktosa patří mezi redukující cukry díky schopnosti glukosové jednotky tautomerizace mezi hemiacetalem a otevřeným aldehydovým řetězcem. Tato reakce se nazývá Maillardova a podporuje ji vysoká teplota a alkalické pH. Aldehydová skupina může reagovat s aminovou skupinou běžně se vyskytujících léčiv a způsobovat tak degradaci účinné látky, proto by se laktosa neměla s těmito látkami používat. Během degradace vznikají polymery žluté, hnědé až nakonec černé barvy.[4,7,8]

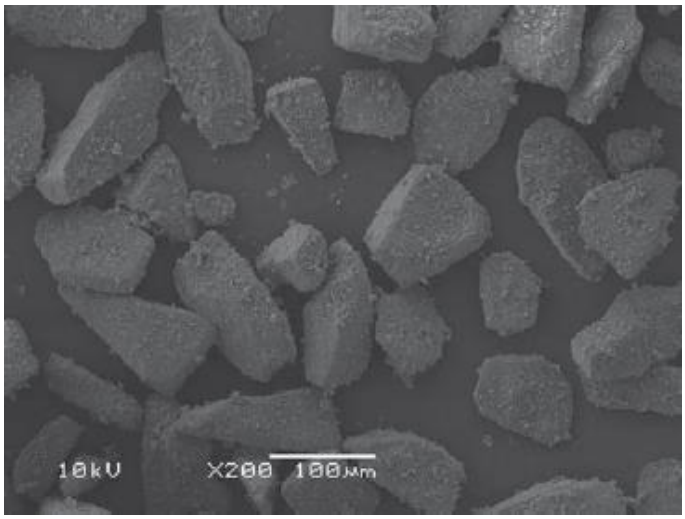
Monohydrát α-laktosy

Monohydrát α-laktosy (obr. č 2), často označovaný jenom jako „laktosa“, je nejběžnější forma laktosy. V krystalickém stavu je každá molekula laktosy spojena s jednou molekulou vody, která je začleněna do krystalové mřížky a je její nedílnou součástí, proto se běžným sušením neodstraní. Obsah krystalové vody je kolem 5 %.[1,7,8]



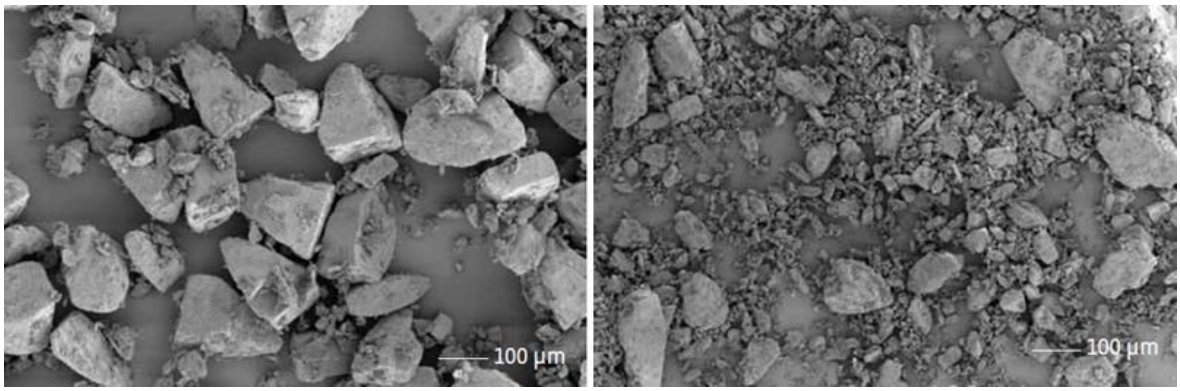
Obrázek č. 2: Vzorec α-laktosy monohydrátu, sumární vzorec $C_{12}H_{22}O_{11}.H_2O$[7]

Krystaly α-laktosa monohydrátu jsou velmi tvrdé a křehké (obr. č. 3). V průmyslovém měřítku se α-laktosa získává krystalizací vysoce koncentrovaného roztoku laktosy při nízkých teplotách, oddělením krystalů z matečného louhu centrifugací a následným sušením přilnavé vlhkosti z krystalové hmoty.[1,8]



Obrázek č. 3: Krystaly α-laktosy monohydrátu, zvětšení 200x[7]

Ve srovnání s dalšími plnivy-pojivy má α-laktosa monohydrát relativně špatné vazebné vlastnosti (dají se zlepšit přidáním jiného suchého pojiva). Během lisování dochází především k fragmentaci, až při zmenšení částic pod 45 µm se chování laktosy mění a dochází k plastické deformaci.[1,4,8,10] Hrubá (> 150 µm) krystalická α-laktosa monohydrát má dobré sypné vlastnosti, ale špatnou lisovatelnost. Zmenšením částic se lisovatelnost zlepšuje, ale zhoršuje se naopak sypnost. Proto se laktosa dále modifikuje a to sprejovým sušením, granulací fluidní vrstvy nebo válcovým sušením. Cílem sekundárních procesů, které přeměňují laktosu na přímo lisovatelnou, je zachovat vlastní lisovatelnost jemné laktosy při současném zlepšení její sypnosti.[1,4,10] Obrázek č. 4 představuje další možné úpravy α-laktosy monohydrátu, a to prosévání a mletí. Prosévaná laktosa (vlevo) se získává prosíváním α-laktosy monohydrátu přes síta s různou velikostí ok za účelem vzniku úzké distribuce velikosti částic. Díky zlepšené sypnosti se používá zejména jako plnivo do kapslí a dále v přímém lisování ke zlepšení toku lisovatelné směsi. Mletá laktosa (vpravo) se získává mechanickým mletím α-laktosy monohydrátu za vzniku různých stupňů jemnosti laktosy, využívá se ve vlhké granulaci pro výrobu tablet.[9]

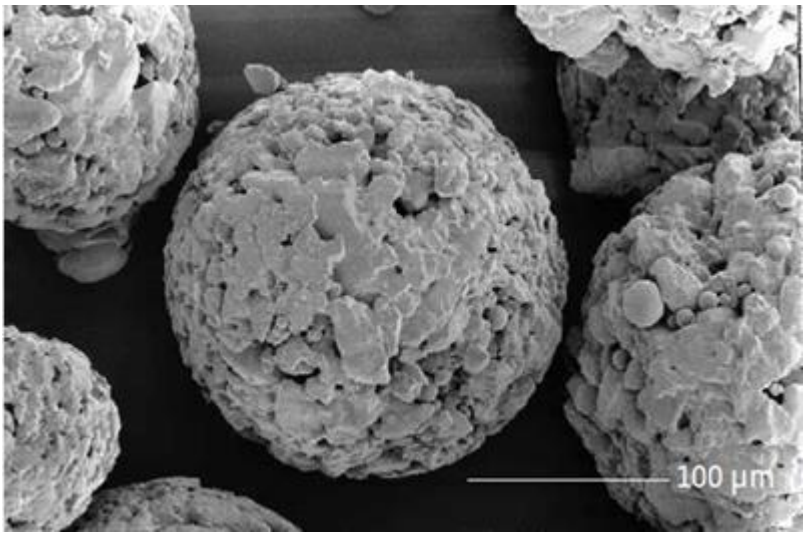


Obrázek č. 4: Vlevo prosévaná laktosa, vpravo mletá laktosa[9]

4.2.1. Sprejově sušená laktosa

Sprejově sušená laktosa byla prvním suchým pojivem uvedeným na trh pro přímé lisování a patří mezi nejvíce používaná přímo lisovatelná plniva dodnes.[4] Připravuje se sprejovým sušením suspenze jemných krystalů α-laktosy monohydrátu ve vodném roztoku laktosy. Výsledným produktem jsou aglomeráty krystalické laktosy monohydrátu v matrix amorfní laktosy. Princip sprejového sušení spočívá v tom, že dochází téměř k okamžitému vysušení rozpuštěné laktosové složky, čímž přímo vzniká amorfní složka s obsahem α- i β-laktosy (v přibližně podobném poměru jako měl původní roztok laktosy), a tudíž nemají krystaly laktosy šanci díky rychlosti sušení vzniknout. Krystaly monohydrátu α-laktosy, které byly původně suspendovány, se během sprejového sušení nemění a objevují se v konečném produktu zabudované do amorfní matrice α- a β-laktosy, viz obr. č. 5. Obsah krystalické laktosy v aglomerátu představuje asi 80 až 85 % a 15 až 20 % tvoří amorfní laktosa. Amorfní laktosa postrádá křehkost krystalické α-laktosy monohydrátu a lisuje se plastickou deformací. Obaluje částice α-laktosy a zlepšuje tím vaznost částic při lisování. Sprejově sušená laktosa je relativně nehygroskopická, obsahuje kolem 5 % vlhkosti, přičemž většina vody je vázaná v krystalech monohydrátů.[1,3,4,8-10]

Sprejově sušená laktosa má výborné sypné i lisovací vlastnosti, což je dáno sférickou povahou částic a úzkou distribucí jejich velikosti. Lisování sprejově sušené laktosy je částečně ovlivněno velikostí zabudovaných částic α-laktosy monohydrátu, proto je výhodné zmenšení primární velikosti částic (od 34 do 20 µm).[3,10] Mezi komerčně používané sprejově sušené laktosy patří např. FlowLac® od firmy Meggle Pharma a SuperTab® 11SD od DFE Pharma.[9,10]



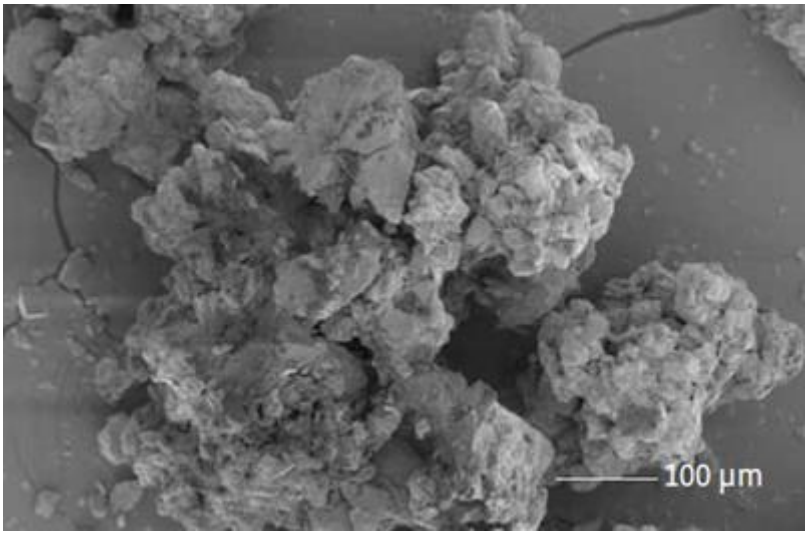
Obrázek č. 5: Sprejově sušená laktosa[9]

4.2.2. Granulovaná laktosa

Nízké vazebné vlastnosti α-laktosy monohydrátu mohou být vylepšeny granulací. Granulová neboli aglomerovaná laktosa se připravuje granulací (mleté) α-laktosy monohydrátu vodou nebo roztokem laktosy ve fluidním granulátoru. Vzniklé aglomeráty vykazují lepší sypné i lisovací vlastnosti oproti samotnému α-laktosa monohydrátu a jsou proto vhodnější pro přímé lisování tablet. Vzniklé částice (obr. č. 6) mají ve srovnání s částicemi ze sprejového sušení nepravidelný tvar a široký rozptyl distribuce částic, což se projevuje horší sypností. Navíc granulovaná laktosa na rozdíl od sprejově sušené laktosy neobsahuje amorfní laktosu. Díky tomu je granulovaná laktosa málo citlivá k vlhkosti a proto se hodí pro formulace, kde je důležitá kontrola nad celkovým obsahem vody. Ze všech přímo lisovatelných laktos je granulovaná laktosa nejméně hygroskopická (příjem vlhkosti je zcela reverzibilní).[1,9-11]

Během granulace vznikají aglomeráty obsahující α- i β-laktosu. β-laktosa vzniká z roztoku laktosy během fluidní granulace mutarotací rozpuštěné laktosy a její obsah se v aglomerátu liší, je dán množstvím roztoku laktosy použitého ke granulaci. Čím větší množství roztoku, tím větší bude podíl β-laktosy. β-laktosa se vyskytuje především na povrchu částic. Preferovanou technikou pro výrobu granulované laktosy je fluidní granulace, při které vznikají aglomerované částice s nízkou hustotou a vysokou porozitu, což umožňuje lisovat pevnější tablety.[10,11]

První aglomerovanou laktosou na trhu byla Tablettose® od firmy Meggle Pharma. Dalšími komerčně upravenými laktosami jsou SuperTab® 30GR a Lactopress® Granulated od firmy DFE Pharma.[1,9,10]



Obrázek č. 6: Granulovaná laktosa[9]

4.2.2.1. Lactopress® Granulated

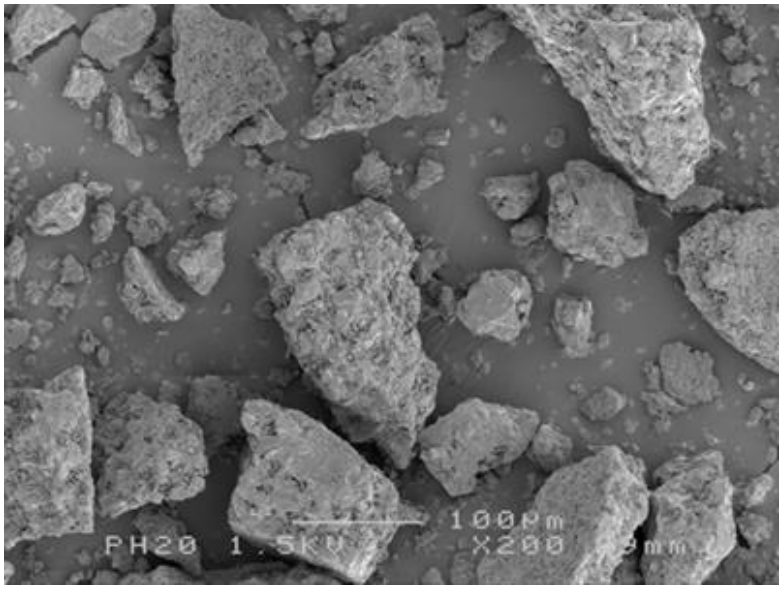
Lactopress® Granulated je granulovaná laktosa použitá v experimentu této rigorózní práce. Jedná se o produkt německé firmy DFE Pharma, který byl navržen pro přímé lisování tablet. Vyhovuje požadavkům Evropského lékopisu a spadá pod monografii laktosy monohydrátu. Skládá se z jemných krystalů mleté α-laktosy monohydrátu vázaného v matrici neamorfní α- a β-laktosy. Přítomnost β-laktosy zlepšuje lisovatelnost a zvyšuje pevnost tablet. Granulovaná laktosa poskytuje tabletám prostřednictvím tabletovacího procesu výbornou stejnoměrnost obsahu.[11]

4.2.3. Anhydrát β-laktosy

Další formou laktosy, která byla vyvinuta speciálně pro přímé lisování je anhydrát β-laktosy, též nazývaný anhydrát laktosy. Připravuje se válcovým sušením koncentrovaného roztoku laktosy při teplotě nad 93,5 °C, během kterého dochází k rychlému sušení roztoku a tvorbě filmu bezvodé laktosy bohaté na β-izomer, který při této teplotě krystalizuje. Konečný produkt se získá namletím a prosetím vzniklého filmu bezvodé laktosy na požadovanou velikost částic. Válcově sušená laktosa obsahuje nejvyšší

obsah β-laktosy ze všech přímo lisovatelných laktos (75 – 80 %), zbytek tvoří bezvodá α-laktosa. Obsah vlhkosti je méně než 0,5 %.[1,9,10,12]

Bezvodá laktosa má ve srovnání se sprejově sušenou laktosou horší sypnost díky nepravidelné struktuře částic (obr. č. 7), která má strukturu mletých vloček. Vysoký obsah bezvodé β-laktosy má vliv na lisovatelnost a pevnost tablet. Částice jsou totiž v porovnání s α-laktosou monohydrátem křehčí a během lisování dochází k jejich fragmentaci. To vede k většímu počtu částic a většímu povrchu pro vazby, čímž vznikají pevnější tablety.[1,10] Přítomnost asi 20 % podílu bezvodé α-laktosy prodlužuje čas rozpadu tablet, zejména pokud jsou lisovány střední až vysokou lisovací silou. Je to dáno kombinací malých pórů v tabletě (s rostoucím lisovací silou se póry zmenšují) a precipitací rozpuštěného anhydrátu α-laktosy během penetrace vody do výlisku na α-laktosu monohydrát. Doba rozpadu může být zkrácena přidáním rozvolňovadla (např. crospovidonu), který urychlí průnik vody do tablety. Vzhledem k nízkému obsahu vlhkosti a hydroskopicitě je bezvodá β-laktosa vhodnou pomocnou látkou do lékových forem obsahujících látky citlivé na vlhkost.[1,9,12] Komerčně dostupné produkty firmy DFE Pharma jsou pod obchodním označením Lactopress® Anhydrous a SuperTab® AN.[9]



Obrázek č. 7: Částice anhydrátu β-laktosy, zvětšení 200x[12]

4.3. Mazadla

Mazadla hrají významnou roli pro úspěšnou výrobu tablet, jsou téměř vždy jejich součástí. Funkcí mazadel je snižovat tření mezi tabletou a stěnou matrice, které vzniká během lisování tablety a usnadňovat vysunutí tablety z matrice po jejím vylisování. Některá mazadla mohou mít dále antiadhezivní účinek, kdy zabraňují lepení povrchu tablety na stěny matrice a plochy razidel nebo mohou mít funkci kluzných látek, kdy zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčují plnění matrice. Mezi kluznými a antiadhezivními látkami není ostrá hranice, většinou mazadla plní obě funkce.[2,13,14]

Přítomností mazadel v tabletách může někdy docházet k nežádoucím změnám v jejich vlastnostech. Zejména mazadla s hydrofobním charakterem prodlužují čas rozpadu tablet, zpomalují rozpouštění tablet nebo mohou měnit charakter povrchu částic (tvorbou filmu). Velkou nevýhodou mazadel je, že ovlivňují vazebné síly mezi částicemi a snižují tak pevnost tablet. Velikost účinku mazadel na pevnost tablet je závislá na řadě faktorů, jako jsou chemická povaha a vlastnosti mazadla, jeho koncentrace a specifický povrch, a dále také na typu suchého pojiva a na podmínkách zpracování. Proto se mazadla přidávají do tablet ve velmi malém množství, obvykle v koncentraci 0,25 % – 1 % (někdy až do 5,0 %).[2,13-16]

Hlavní účel mazadel je překonat třecí sílu, kterou vyvíjejí částice na stěnu matrice. Během lisování dochází v matrici k přeskupování částic tabletoviny, vyplňování pórů a tvorbě méně porézního agregátu - tablety. Zvyšuje se kontakt mezi částicemi a stěnou matrice. S rostoucí lisovací sílou dochází k fragmentaci částic a/nebo jejich deformaci a tvorbě nových vazeb. Lisováním se vertikální rozměr částic zmenšuje s odpovídajícím se zvětšením horizontálního rozměru, což dále zvyšuje sílu působící na stěnu matrice.[2]

Rozlišujeme dva typy mazání – vnější a vnitřní. U vnějšího mazání se mazadlo nanáší pouze na vnitřní trn a matrici, používá se jen v případě, že jsou látky v tabletovině velice citlivé k mazadlu.[15] Nejčastěji se používá vnitřní mazání, kdy se mazadlo přidává přímo do tabletoviny. Aby se však co nejvíce omezilo možné snížení pevnosti tablet, přidává se mazadlo do tabletoviny jako poslední. Nejprve se promíchají ostatní složky tabletoviny, teprve potom se přidá mazadlo, přičemž obvyklá doba mísení tabletoviny s mazadlem je 0,5 – 5 min.[15,16] Mazadlo se během mísení distribuuje buď jako volná frakce nebo, pokud je náchylné k deaglomeraci, se rozvrství jako povrchový film na nosný materiál, kterým jsou částice tabletoviny. Čím déle se směs míchá, tím více mazadla

se převede z volné frakce na povrchový film. Právě tím dochází ke snížené pevnosti tablet, protože vytvořený povrchový film mazadla interferuje s vazbou částic a působí jako fyzikální bariéra. Například stearan hořečnatý na částicích vytváří souvislé vrstvy z paralelně orientovaných molekul již při mírném tlaku, takže stačí krátká doba mísení. Dále mohou tvorbu filmu ovlivňovat i vlastnosti tabletoviny. Předpokladem pro vytvoření povrchového filmu mazadla na výchozích částicích je distribuce částic mazadla mezi výchozí částice, což znamená, že velikost a sypnost částic v tabletovině mají vliv na rychlost tvorby filmu mazadla. Pokud jsou tokové vlastnosti výchozích částic velice špatné, bude distribuce částic mazadla a následná tvorba povrchového filmu mazadla při mísení velmi pomalá. Dále záleží na povrchu tabletoviny. Pokud bude tvořena nepravidelnými částicemi, částice mazadla zapadnou do dutin a nevytvoří souvislý film. Taková látka bude málo citlivá k mazadlu. Citlivost materiálu k mazadlu je tedy komplexní funkcí celé řady faktorů, včetně plochy povrchu, povrchové textury, sypnosti, podmínkách při mísení a lisování. Rozsah tvorby filmu a tím i negativní vliv mazadel na pevnost tablet silně závisí na době mísení, ale i na intenzitě mísení.[13,16]

Většina používaných mazadel působí stykovým (dotykovým) mazáním (vazebná mazadla). Mazací účinek vyplývá z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů, přičemž hydrofóbní uhlíkaté řetězce jsou orientovány směrem ven od povrchu matrice. Během mísení mazadlo vytvoří tenký film či vrstvičku mezi povrchy nebo na rozhraní, proniká do povrchových nerovností a tím dochází ke snížení tření. Tableta klouže během vytlačování z matrice po vrstevnatém filmu na stěně matrice a razidlu.[13-15]

Strukturálně jsou mazadla molekuly s dlouhým řetězcem s aktivní koncovou skupinou na konci jako např. kyselina stearová a její soli kovů. Typické koncové skupiny jsou: –OH (alkohol s dlouhým řetězcem), $–NH_2$ (aminová skupina s dlouhým řetězcem), –COOH (karboxylová skupina s dlouhým řetězcem) a kovový iont jako např. Mg^{2+}. Molekuly s tímto zakončením se snadno adsorbují na povrchu kovů nebo jiných částic za vzniku orientované monovrstvy nebo multivrstev. Vytvořené vrstvy zabrání dalšímu kontaktu mezi zamýšlenými povrchy a prachovými částicemi. Mazadlo by mělo vytvořit dostatečně silnou vrstvu, aby bylo účinné (typicky několik vrstev jako např. stearan hořečnatý, který je také nejvíce účinným mazadlem díky své vrstevnaté struktuře).[16]

Požadavky na ideální mazadlo:[2]

- mělo by výrazně snižovat tření
- být účinné při nízké koncentraci
- chemicky inertní
- bílé, bez chuti a zápachu
- bez negativních účinků na tabletovinu nebo vlastnosti tablet
- jednotnost šarží (vykazovat stálost šarže od šarže)
- levné a snadno dostupné
- být schválené pro použití ve farmacii

Ideální mazadlo splňující všechny tyto požadavky zatím neexistuje, avšak vyvíjí se velké úsilí toto mazadlo objevit. Nevhodné anebo nedostatečné množství mazadla totiž může vést k obtížnému vytlačení vylisované tablety z matrice, v některých případech mohou na tabletách vznikat rýhy, protože tablety nemají hladký povrch a jejich hrany jsou ostré, nebo může dojít k rozvrstvení, olupování až rozpadu tablety. I přes některé nevýhody se stearan hořečnatý nejvíce blíží ideálnímu mazadlu a je proto hlavním mazadlem používaným ve farmaceutickém průmyslu. Slouží jako srovnávací měřítko (standart) pro ostatní mazadla.[2,14,16]

Mazadla můžeme dělit podle rozpustnosti ve vodě na rozpustná a nerozpustná anebo dle chemické struktury (viz tabulka č. 2). Mezi nejúčinnější mazadla patří mazadla ve vodě nerozpustná a to stearany, zejména stearan hořečnatý a kyselina stearová, dále mastek, vosky. Ostatní mazadla se používají většinou v případech, kdy stearan hořečnatý nebo kyselina stearová nevyhovují. Méně účinná ve vodě rozpustná mazadla (např. benzoan sodný, octan sodný, chlorid sodný, DL – leucin, makrogoly 4000 a 6000, olejan sodný, laurylsíran hořečnatý) se používají, pokud chceme, aby se tableta rozpustila na čirý roztok.[2,14,15] Přehled jednotlivých skupin mazadel znázorňuje tabulka č. 2.[2]

Tab. č. 2: Přehled a rozdělení mazadel do skupin[2]

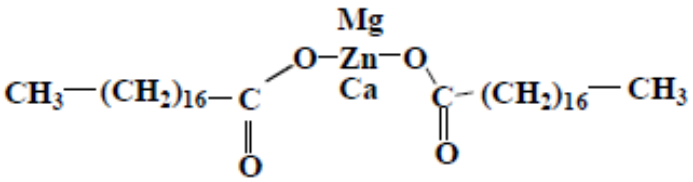
(mazadla použitá v této práci jsou zvýrazněna tučně)

skupina	mazadlo	koncentrace v tabletě (%)	rozpustnost
kovové soli mastných kyselin	laurylsíran hořečnatý	1 - 3	rozpustný v teplé vodě
	laurylsíran sodný	1 - 2	rozpustný ve vodě
	stearan hlinitý		
	stearan hořečnatý	0,25 - 5	nerozpustný ve vodě
	stearan vápenatý	0,5 - 1	nerozpustný ve vodě
	stearan zinečnatý	0,5 - 1,5	nerozpustný ve vodě
	stearylfumarát sodný	0,5 - 2	mírně rozpustný ve studené vodě, rozpustný v horké vodě
estery mastných kyselin	**glycerol-dibehenát**	0,5 - 3	nerozpustný ve vodě
	glycerol-dibehenát a polyethylenglykol dibehenát	0,5 - 3	nerozpustný ve vodě
	glycerol monostearát		
	glycerol palmitostearát	1 - 3	nerozpustný ve vodě
	glycerol trimyristát		
	glycerol tristearát		
mastné alkoholy a kyseliny	cetylalkohol		
	kyselina palmitová		
	kyselina stearová	1 - 3	nerozpustný ve vodě
	stearylalkohol		
oleje	minerální olej		
	ricinový olej hydrogenovaný	0,1 - 2	nerozpustný ve vodě
	rostlinný olej hydrogenovaný	1 - 6	nerozpustný ve vodě
různé	benzoát sodný	5	rozpustný ve vodě
	kyselina fumarová	5	rozpustný ve vodě
	mastek	1 - 10	nerozpustný ve vodě
	makrogoly (polyethylenglykoly) 4000 nebo 6000	2 - 5	rozpustný ve vodě
	polytetrafluoroethlylen		
	škrob	3 - 10	

Dělení mazadel z chemického hlediska:

- **Kovové soli mastných kyselin**

Použití kovových solí mastných kyselin jako mazadel má dlouhou historii ve farmaceutickém průmyslu a jsou stále nejdominantnější skupinou mezi mazadly. Stearan hořečnatý, vápenatý a zinečnatý jsou tři běžně používaná mazadla, z nichž nejpoužívanější je stearan hořečnatý, viz obr. č. 8. Redukci tření ovlivňuje délka uhlovodíkové řetězce mastné kyseliny, přičemž se vzrůstající délkou řetězce se tření snižuje, a dále i struktura filmu mazadla na kovový povrch.[2,16]



Obrázek č. 8: Chemická struktura kovových solí mastných kyselin[16]

- **Mastné alkoholy a kyseliny**

Obecně jsou mastné kyseliny jako mazadla účinnější než odpovídající alkoholy, přičemž mastné alkoholy jsou účinnější než odpovídající uhlovodíky. Z této skupiny mazadel je nejpoužívanější kyselina stearová s 18 uhlíky (kyseliny s nižším nebo vyšším počtem uhlíků nejsou tak účinné).[2,16]

- **Estery mastných kyselin**

Mezi estery mastných kyselin patří estery glyceridů a estery cukrů. Asi nejvíce používaný je glycerol-dibehenát, účinné mazadlo nahrazující stearan hořečnatý. Ve srovnání s ním má podobnou účinnost při vyšší koncentraci (asi 2 %) a navíc neovlivňuje lisovatelnost.[2,16]

- **Oleje**

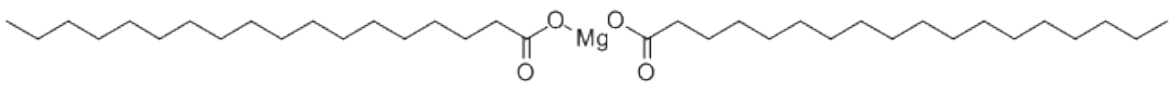
Oleje se při výrobě tablet používají zřídka, protože zanechávají na povrchu tablet mastné skvrny. Působí odlišným mechanismem než předešlá mazadla a to kapalinovým (hydromechanickým), při kterém se dva povrchy pohybují, jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla. Jsou nerozpustné ve vodě.[2,14]

- **Ostatní**

Další skupinou mazadel jsou polymery jako polyethylenglykol (PEG) nebo anorganická mazadla např. mastek neboli talek (hydratovaný křemičitan hořečnatý $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$), který se používá jako mazadlo nebo kluzná látka, ale je méně účinný než stearan hořečnatý. Obě skupiny se používají v případech, kdy není stearan hořečnatý vhodný.[2,16]

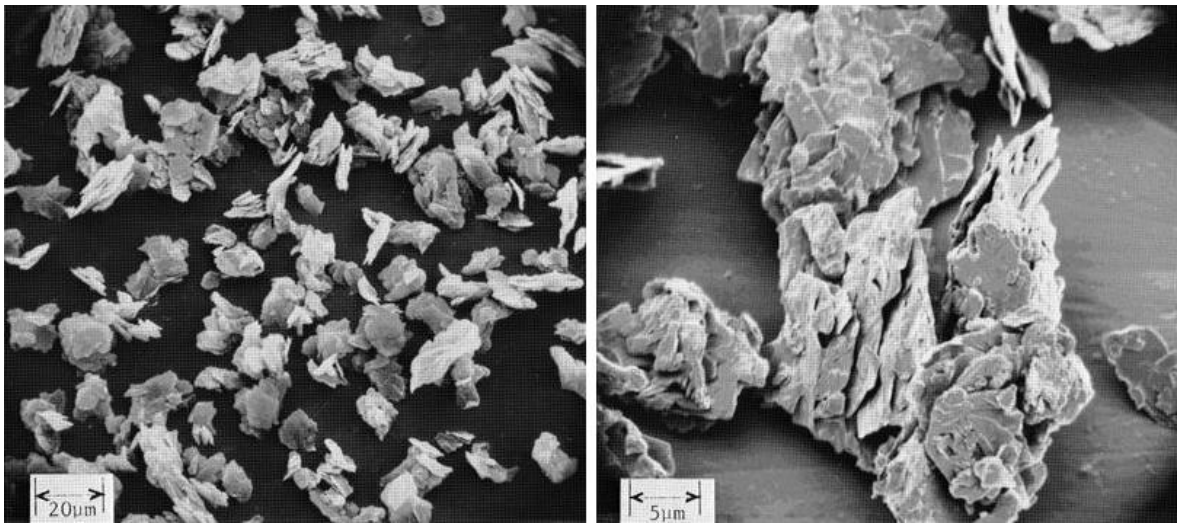
4.3.1. Stearan hořečnatý

Stearan hořečnatý (obr. č. 9) patří mezi nejčastěji používané mazadlo a obvykle se používá jako standart, podle kterého jsou posuzována ostatní mazadla. Podle ČL 2009, Doplňku 2015, se jedná o směs hořečnatých solí pevných mastných kyselin rostlinného nebo živočišného původu, v proměnlivých množstvích obsahuje hlavně stearan hořečnatý a palmitan hořečnatý. Obsah hořčíku je 4,0 – 5,0 % (počítáno na vysušenou látku), obsah kyseliny stearové (ve frakci mastných kyselin) je nejméně 40,0 % a součet obsahů kyseliny stearové a kyseliny palmitové (ve frakci mastných kyselin) tvoří nejméně 90,0 %.[17,18]



Obrázek č. 9: Strukturní vzorec stearanu hořečnatého[19], sumární vzorec $C_{36}H_{70}MgO_4$[17]

Stearan hořečnatý je bílý nebo téměř bílý velmi lehký jemný prášek, na omak mastný, se slabým zápachem kyseliny stearové a charakteristickou chutí (obr. č. 10).[17,18] Stearan hořečnatý existuje v amorfní nebo v hydratované podobě jako trihydrát, dihydrát nebo anhydrát, který je v přítomnosti vlhkosti nestabilní a rehydratuje na trihydrát. Komerční produkty od dodavatelů se tak mohou lišit, obsahují směs různých hydrátů v neznámém poměru. Za nejúčinnější formu mazadla se považuje dihydrát.[15,16,17]



Obrázek č. 10: Stearan hořečnatý (vlevo zvětšení 600x, vpravo 2400x)[17]

Získává se z rostlinných i živočišných zdrojů nebo se připravuje chemicky, buď reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearanem sodným nebo reakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty.[16,17] Použité rafinované mastné kyseliny při výrobě (směs kyseliny palmitové a stearové) vzhledem k výrobnímu procesu obsahují řadu nečistot (např. oxid hořečnatý), které mohou způsobovat problémy, viz dále.[16]

Charakteristické vlastnosti:[17]

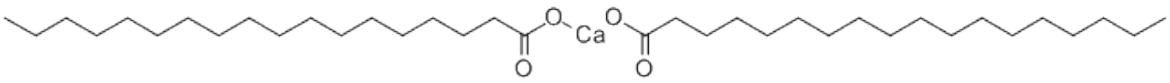
- hustota: 1,092 g/cm^3
- sypná hustota: 0,159 g/cm^3
- setřesná hustota: 0,286 g/cm^3
- bod tání: 117 – 150 °C
- specifický povrch částic: 1,6 – 14,8 m^2/g
- rozpustnost: prakticky nerozpustný ve vodě a v bezvodém ethanolu, etheru, mírně rozpustný v teplém benzenu a ethanolu
- inkompatibilita: silné kyseliny, zásady, soli železa, oxidační látky, aminy atd.

Stearan hořečnatý se ve farmaceutickém průmyslu primárně používá jako mazadlo v koncentracích 0,25 – 5,0 %. Jeho použití je široce rozšířené i v kosmetice a potravinách. Pro perorální podání je to netoxická látka, ale konzumace velkého množství může mít laxativní efekt nebo způsobit slizniční podráždění.[17]

Stearan hořečnatý je velice účinné mazadlo, avšak má i nevýhody, které jsou spojené s jeho velkou hydrofobicitou a chemickou nestabilitou některých účinných látek v jeho přítomnosti. Mezi faktory ovlivňující stabilitu účinných látek patří nečistoty směsi (oxid hořečnatý, kyselina palmitová), dále zásaditost způsobená stearanem hořečnatým (urychluje hydrolýzu některých léčivých látek), oxidace a další chemické reakce iniciované a zprostředkované ionty hořčíku. Inkompatibilita se stearanem hořečnatým závisí i na konkrétním léčivu, léčivé látky obsahující aminovou skupinu, zejména primární, jsou náchylné k reakci s mazadlem (např. indometacin, erythromycin).[16] Při výrobě tablet se stearanem hořečnatým je potřeba se vyhnout silným kyselinám a zásadám, solím železa, silným oxidačním látkám, kyselině acetylsalicylové, některým vitamínům a alkaloidům.[17] V případech, kde by hydrofobicita stearanu hořečnatého zpomalovala rozpouštění léčivé látky z lékové formy, se používají nejnižší možné koncentrace. Dále disoluci ovlivňuje doba mísení tabletoviny s mazadlem. Dlouhé mísení má za následek potažení prášku stearanem hořečnatým, který vodu odpuzuje. Rozsah zpomalení disoluce závisí na rozpustnosti účinné látky. Tento jev byl pozorován i u hydrofobního stearanu vápenatého a zinečnatého. Řešením je nahradit mazadlo hydrofilnějším mazadlem, např. natrium-stearyl-fumarátem.[16,17]

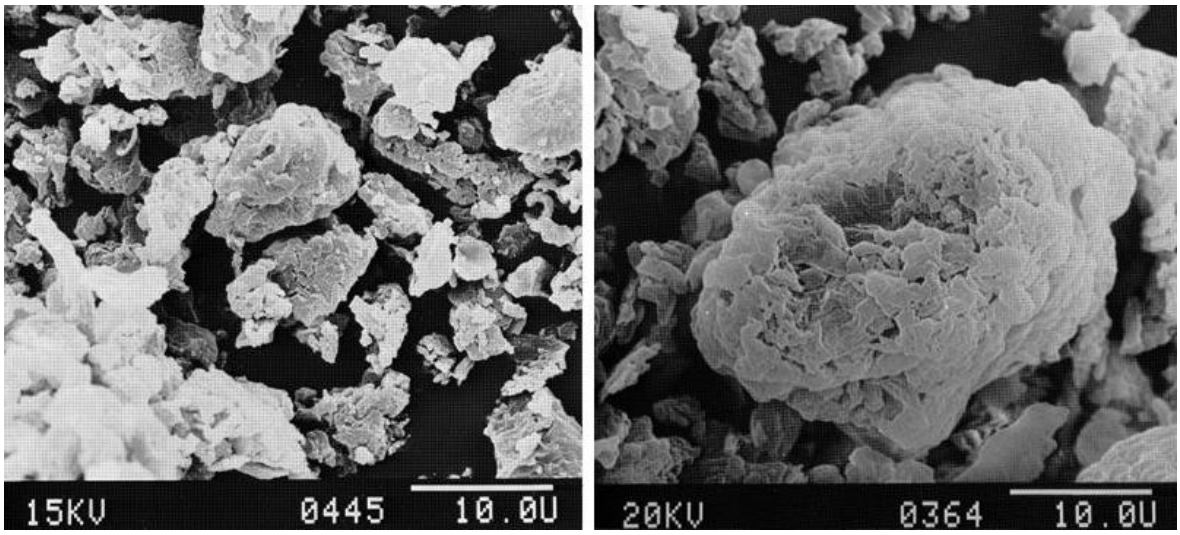
4.3.2. Stearan vápenatý

Stearan vápenatý (obr. č. 11) je mazadlo ze stejné skupiny jako stearan hořečnatý. Podle ČL 2009, Doplňku 2015, se jedná o směs vápenných solí různých mastných kyselin, hlavně kyseliny stearové (oktadekanové) [$(C_{17}H_{35}COO)_2Ca$]) a kyseliny palmitové (hexadekanové) [$(C_{15}H_{31}COO)_2Ca$]) s menšími podíly jiných mastných kyselin. Počítáno na vysušenou látku, stearan vápenatý obsahuje 6,4 – 7,4 % vápníku. Podíl mastných kyselin představuje nejméně 40,0 % kyseliny stearové, přičemž součet kyseliny stearové a kyseliny palmitové (ve frakci mastných kyselin) činí nejméně 90,0 %.[18,20]



Obrázek č. 11: Chemický vzorec stearanu vápenatého[21], sumární vzorec $C_{36}H_{70}CaO_4$[20]

Stearan vápenatý je bílý až žlutavě bílý prášek se slabým charakteristickým zápachem (obr. č. 12). Částice jsou objemné, mazlavé a netvoří hrudky. Vyrábí se reakcí chloridu vápenatého se směsí sodných solí kyseliny stearové a palmitové. Následně se vzniklý stearan vápenatý promyje vodou, aby se odstranil chlorid vápenatý.[18,20]



Obrázek č. 12: Stearan vápenatý (zvětšení neuvedeno)[20]

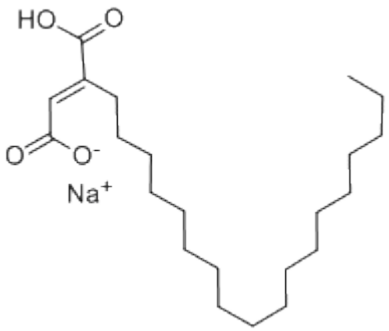
Charakteristické vlastnosti:[18,20]

- volné mastné kyseliny: 0,3 – 0,5 %.
- obsah vlhkosti: 2,96 %
- bod tání: 149 – 160 °C
- velikost částic: 1,7 – 60 μm
- hustota: 1,064 – 1,096 g/cm^3
- specifický povrch: 4,73 – 8,03 m^2/g
- rozpustnost: prakticky nerozpustný ve vodě, ethanolu, etheru, chloroformu a acetonu

Stearan vápenatý se ve farmaceutickém průmyslu využívá hlavně jako mazadlo v tabletách a to v koncentraci do 1,0 %. Ačkoliv má dobré antiadhezivní a mazací vlastnosti, má špatné kluzné vlastnosti. Dále se používá jako emulgátor, stabilizační a suspendační činidlo a protože je netoxický a nedráždivý, využití má i v kosmetice a potravinách.[20]

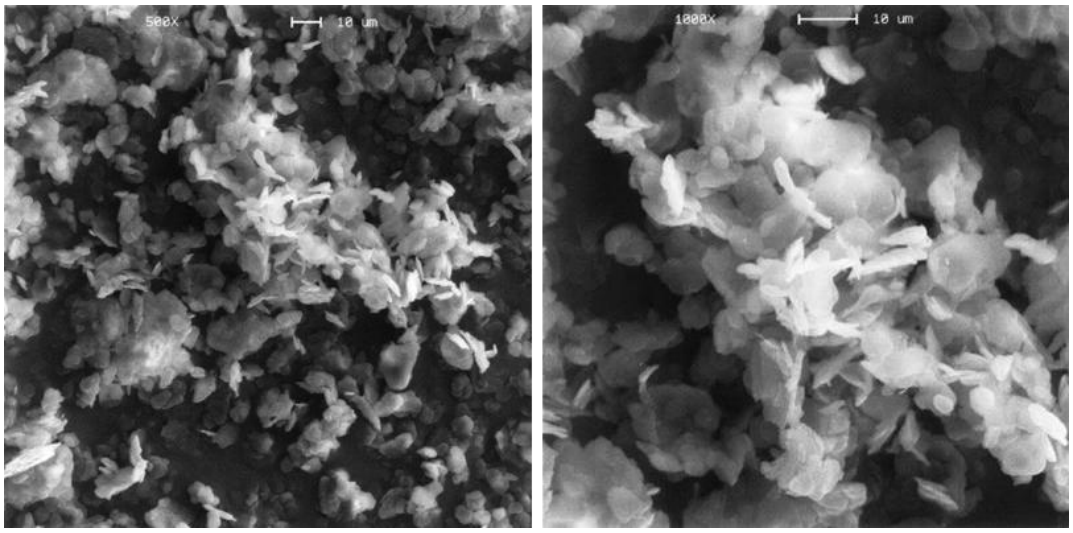
4.3.3. Natrium-stearyl-fumarát

Natrium-stearyl-fumarát (obr. č. 13) je dalším zástupcem mazadel ze skupiny solí mastných kyselin.[2] Používá se jako mazadlo v tabletách v koncentraci 0,5 – 2,0 % [22] (výrobce udává 0,25 – 3 %).[23] Jedná se o inertní mazadlo, které se používá jako alternativní náhrada stearanu hořečnatého, zejména v případech kdy je se stearanem hořečnatým účinná látka inkompatibilní. Kromě klasických tablet se používá i do šumivých tablet, protože je částečně rozpustný, čímž v roztoku zůstávají menší rezidua mazadla oproti stearanu hořečnatému. Obchodní název použitého mazadla v této práci je Lubripharm® SSF (z anglického Sodium Stearyl Fumarate).[23]



Obrázek č. 13: Chemický vzorec natrium-stearyl-fumarátu[25]
(systematický název natrium-oktadecyl-(E)-butendionát), sumární vzorec $C_{22}H_{39}NaO_4$[22]

Je to bílý nebo téměř bílý jemný prášek tvořen shluky plochých kruhovitých částic (obr. č 14).[18,22] Vyrábí se reakcí stearylalkoholu s anhydridem kyseliny maleinové, následnou izomerizací vzniklého meziproduktu a tvorbou soli.[22]



Obrázek č. 14: Natrium-stearyl-fumarát (vlevo zvětšení 300x, vpravo 1000x)[22]

Charakteristické vlastnosti:[18,22]

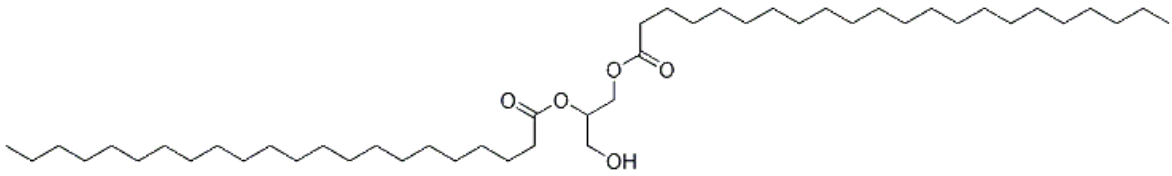
- obsah vlhkosti: < 5,0 %
- hustota: 1,107 g/cm^3
- sypná hustota: 0,2 – 0,35 g/cm^3
- setřesná hustota: 0,3 – 0,5 g/cm^3
- bod tání: 224 – 245 °C
- specifický povrch: 1,2 – 2,0 m^2/g
- rozpustnost: prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu a v bezvodém ethanolu; těžce rozpustný v methanolu; ve studené vodě prakticky nerozpustný, s rostoucí teplotou rozpustnost roste
- inkompatibilita: chlorhexidin acetát

V porovnání se stearanem hořečnatým vykazují tablety s natrium-stearyl-fumarátem obvykle vyšší pevnost v tahu, nižší lisovací sílu a nižší sílu pro vytlačení tablety z matrice. Dále má natrium-stearyl-fumarát menší vliv na dobu rozpadu tablet a vykazuje menší citlivost na změny při mísení tabletoviny s mazadlem. Oproti stearanu hořečnatému je méně hydrofobní, má menší zpomalující účinek na disoluci tablet než stearan hořečnatý a vykazuje lepší stabilitu.[22,23,24]

Je netoxický a nedráždivý, běžně se využívá i v potravinářství (jako stabilizační činidlo), přičemž americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) povolil do potravin přidávat maximálně 0,2 – 1,0 %.[22]

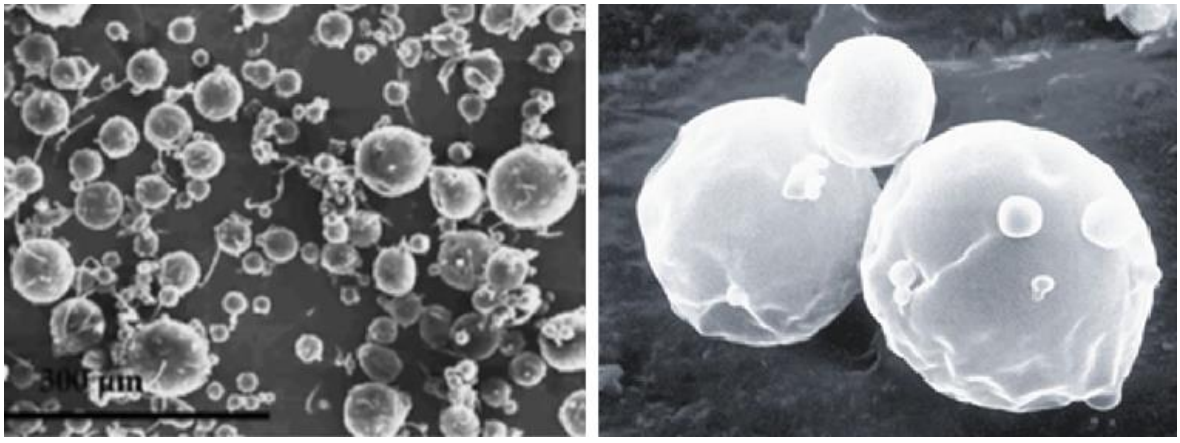
4.3.4. Glycerol-dibehenát

Glycerol-dibehenát (obr. č. 15) je mazadlo ze skupiny esterů mastných kyselin. Jedná se o směs diacylglycerolů, hlavně dibehenoylglycerolu, spolu s proměnlivými množstvími mono- a triacylglycerolů. Připravuje se esterifikací glycerolu kyselinou behenovou neboli dokosanovou ($C_{21}H_{43}COOH$) bez použití katalyzátoru, minimální podíl kyseliny ve směsi je 83 %.[18,26] Firemním produktem glycerol-dibehenátu je Compritol® 888 ATO.[27] Vyrábí se ze surovin rostlinného původu a následně se esterifikovaný produkt sprejově suší.[26]



Obrázek č. 15: Chemický vzorec glycerol-dibehenátu[28], sumární vzorec $C_{47}H_{92}O_5$[26]

Glycerol-dibehenát se vyskytuje jako prášek obsahující bílé nebo téměř bílé mastné vločky slabého zápachu nebo jako tuhá voskovitá hmota. Částice mají sférický tvar a orientační velikost 50 μm (obr. č. 16). Glycerol-dibehenát je chemicky inertní s neutrální chutí.[18,26,27]



Obrázek č. 16: Glycerol-dibehenát (zvětšení neuvedeno)[27]

Charakteristické vlastnosti:[18,26]

- obsah acylglycerolů: - monoacylglyceroly: 15,0 – 23,0 %
  - diacylglyceroly: 40,0 – 60,0 %
  - triacylglyceroly: 21,0 – 35,0 %
- obsah vlhkosti: < 1,0 %
- teplota tání: 65 – 77 °C
- velikost částic: 50 μm
- rozpustnost: prakticky nerozpustný ve vodě, částečně rozpustný v horkém ethanolu 96%, dobře rozpustný v dichlormethanu

- použití dle koncentrace:

1,0 – 3,0 %	jako mazadlo v tabletách
1,0 – 15,0 %	v kosmetice
> 10 %	jako lipofilní matrice pro řízené uvolňování léčiva z tablet

Ve farmaceutickém průmyslu se glycerol-dibehenát používá především jako mazadlo do tablet. Má dobré vazebné vlastnosti a neovlivňuje pevnost tablet. Jako mazadlo se používá v koncentracích 1,0 – 3,0 %. Dále se používá do tablet s řízeným uvolňováním léčiva jako nosná pomocná látka, kde tvoří základ lipofilních matricových tablet. Zde se používají vyšší koncentrace glycerol-dibehenátu a to od 10 %.[26,27] Glycerol-dibehenát je netoxický a nedráždivý, kromě farmaceutického průmyslu se používá i v potravinách a kosmetice. V kosmetice se používá jako pomocná látka zvyšující viskozitu v emulzích či jako změkčovadlo a používá se v koncentracích 1,0 – 15,0 %.[26]

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1. Použité suroviny

- **Lactopress® Granulated** (DFE Pharma, SRN)

  Granulovaná laktosa

  Číslo šarže: 1009X8S

  Velikost částic: < 63 μm – 9 %

  < 180 μm – 74 %

  < 400 μm – 99 %

  < 630 μm – 100 %

  Obsah vlhkosti: 4,7 %

- **Stearan hořečnatý** (Acros organics, New Jersey, USA)

  Číslo šarže: A011241701

- **Stearan vápenatý** (výrobce neuveden, dodavatel Zentiva a.s.)

  Číslo šarže: 090112

- **Lubripharm® SSF** (SPI Pharma, Francie)

  Natrium-stearyl-fumarát

  Číslo šarže: 07F119

- **Compritol® 888 ATO** (Gattefossé, Francie)

  Glycerol-dibehenát

  Číslo šarže: 130195

5.2. Použité přístroje a zařízení

- **Digitální váhy KERN 440 - 33N**

  Výrobce: GOTTL KERN & SOHN Gmbh, SRN

  Digitální váhy s citlivostí 0,01 g a maximálním možným zatížením 200 g.

- **Analytické váhy AND HR-120**

  Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

  Analytické váhy s citlivostí 0,0001 g a maximálním možným zatížením 120 g.

- **Přístroj pro hodnocení sypnosti Erweka GTB**

  Výrobce: Erweka GmbH, Heusenstamm, SRN

  Erweka GTB je víceúčelové zařízení umožňující měřit různými metodami tokové vlastnosti prášků i jejich sypný úhel. Přístroj je vybaven speciální váhou, časovačem, optickým laserem a vyměnitelnými nerezovými násypkami a výstupními tryskami.

- **Přístroj na stanovení sypné a setřesné hustoty Erweka SVM 102**

  Výrobce: Erweka GmbH, Heusenstamm, SRN

  Přístroj Erweka SVM 102 umožňuje stanovit sypnou a setřesnou hustotu. Skládá se z odměrného válce a sklepávacího zařízení obsahujícího opěrku a držák pro odměrný válec. Počet sklepnutí za minutu je nastavitelný.

- **Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell**

  Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, SRN

  Jedná se o materiálové testovací zařízení, které bylo v experimentální části práce použito k vylisování tablet a k vyhodnocení vytlačovací síly. Skládá se z dolní stacionární čelisti a horní pohyblivé čelisti schopné vyvíjet sílu v tahu i tlaku až 50 kN. Pro lisování tablet byla použita dvouplášťová ocelová matrice o průměru 13 mm s horním a dolním lisovacím trnem. Zařízení je propojené s počítačovým programem testXpert V 9,01, který umožňuje nastavit parametry měření i vyhodnotit výstupní data.

- **Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet TABLET TESTER M8**

  Výrobce: Dr. Schleuniger® Pharmatron, Švýcarsko

  Schleunigerův přístroj je motorkem poháněné manuální zařízení pro měření pevnosti tablet a jejich rozměrů (průměr, výška). Skládá se ze dvou čelistí proti sobě postavených, z nichž jedna se pohybuje směrem ke druhé. Přístroj je kalibrován s přesností na 1 Newton.

- **Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet Erweka ZT 301**

  Výrobce: Erweka GmbH, Heusenstamm, SRN

  Erweka ZT 301 je zařízení pro stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009, Doplňku 2015.[29] Skládá se z vodní lázně, závěsného zařízení na košíčky a košíčku, který obsahuje šest průhledných rourek, na jedné straně otevřených a na druhé zakončených síťkou s velikostí ok 2 mm.

5.3. Postup práce

Postup práce se skládal z několika dílčích kroků. Nejprve byly u předem připravených tabletovin hodnoceny jejich tokové vlastnosti (sypnost, sypná a setřesná hustota, Hausnerův poměr). Poté se z tabletovin vylisovaly tablety se současným zaznamenáním energetického profilu lisování a vytlačovací síly. U vylisovaných tablet se hodnotila pevnost tablet v tahu a doba rozpadu. Získané hodnoty byly zaznamenány do tabulek a dále graficky a statisticky zpracovány.

5.3.1. Příprava tabletovin

Celkem byly připraveny čtyři různé tabletoviny granulované α-laktosy monohydrátu s 1 % mazadla. Použitými mazadly byly stearan hořečnatý, stearan vápenatý, natrium-stearyl-fumarát a glycerol-dibehenát. Tabletoviny byly připraveny mísením v mísící krychli KB 15S s frekvencí 17 otáček za minutu. Doba mísení suchého pojiva s mazadly byla 5 minut. Množství připravených tabletovin bylo 50 g.

5.3.2. Hodnocení tokových vlastností tabletovin

U všech tabletovin se hodnotila sypnost, sypná a setřesná hustota. Z naměřených hodnot hustot se vypočítal Hausnerův poměr.

Hodnocení sypnosti probíhalo na přístroji Erweka GTB metodou vytékání otvorem podle ČL 2009, Doplňku 2015[30] a to dvěma zkouškami. Principem první zkoušky bylo zjistit, za jak dlouho se vysype určité množství tabletoviny (50 g) z násypky. Do suché násypky se zakrytým dolním otvorem bylo opatrně vsypáno 50 g tabletoviny. Po zapnutí měření se dolní kryt otevřel a tabletovina se začala sypat. Čas byl měřen s přesností na desetiny sekundy. U druhé zkoušky se hodnotilo, kolik gramů tabletoviny se z násypky odsype za určitý čas (3 sekundy). Násypka se naplnila tabletovinou a otvor se otevřel na 3 sekundy. Prášek, který se vysypal, přístroj zvážil s přesností na desetiny gramu. U každé zkoušky se provedlo celkem 5 stanovení, ze kterých se vypočítala průměrná hodnota se směrodatnou odchylkou.

Dalšími hodnocenými veličinami byla sypná a setřesná hustota. Nejprve se stanovila sypná hustota. Do předem zváženého odměrného válce se lžičkou opatrně vsypalo 50 ml testované tabletoviny představující sypný objem. Válec se s látkou zvážil

a po odečtu hmotnosti válce se zjistila hmotnost samotného prášku. Stanovení se opakovalo celkem třikrát. Dosazením do vzorce č. (1) se vypočítala sypná hustota:[31]

$$\boldsymbol{\rho_{syp.}} = \frac{\boldsymbol{m}}{\boldsymbol{V_0}} \quad (1)$$

kde $\boldsymbol{\rho_{syp.}}$ je sypná hustota [g/cm^3], $\boldsymbol{m}$ je hmotnost [g] a $\boldsymbol{V_0}$ je sypný objem [cm^3].

Setřesná hustota se měřila na přístroji Erweka SVM 102 podle metody platného lékopisu 2009, Doplňku 2015.[31] Odměrný válec s 50 ml nesetřesené tabletoviny se umístil do držáku přístroje, který po zapnutí začal pohybem nahoru a dolu sklepávat tabletovinu. Počet sklepnutí byl nastaven na 1250. Po ukončení se na válci odečetl setřesný objem v ml. Postup byl zopakován celkem třikrát. Setřesná hustota se vypočítala dosazením získaných hodnot do vzorce č. (2):[31]

$$\boldsymbol{\rho_{setř.}} = \frac{\boldsymbol{m}}{\boldsymbol{V_{1250}}} \quad (2)$$

kde $\boldsymbol{\rho_{setř.}}$ je setřesná hustota [g/cm^3], $\boldsymbol{m}$ je hmotnost [g] a $\boldsymbol{V_{1250}}$ je setřesný objem [cm^3].

Ze získaných hodnot sypné a setřesné hustoty byl dosazením do vzorce č. (3) vypočítán Hausnerův poměr, který charakterizuje tok prášku:[30]

$$\boldsymbol{HP} = \frac{\boldsymbol{\rho_{setř.}}}{\boldsymbol{\rho_{syp.}}} \quad (3)$$

kde $\boldsymbol{HP}$ je Hausnerův poměr [bezrozměrné číslo], $\boldsymbol{\rho_{setř.}}$ je setřesná hustota [g/cm^3] a $\boldsymbol{\rho_{syp.}}$ je sypná hustota [g/cm^3].

5.3.3. Lisování tablet, energetické hodnocení lisovacího procesu a měření vytlačovací síly

Lisování tablet a měření vytlačovací síly probíhalo na materiálovém testovacím zařízením T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Pro lisování tablet byly zvoleny tři lisovací síly, a to 13, 15 a 17 kN. Od každé tabletoviny a každé lisovací síly bylo připraveno 16 tablet. U prvních 10 tablet byl hodnocen energetický profil lisování, u zbylých 6 tablet byla hodnocena vytlačovací síla.

Pro každou tabletu byla na analytických vahách připravena navážka o hmotnosti 0,5000 g ± 0,0010. Ta se kvantitativně pomocí jemného štětečku převedla do matrice se zajištěným dolním lisovacím trnem. Po mírném sklepnutí tabletoviny byl do matrice vsunut horní lisovací trn. Následně se matrice umístila mezi čelisti testovacího zařízení a v programu testXpert V 9,01 se nastavily parametry pro lisování – rychlost pohybu horního trnu 40 mm/min, předzatížení 2 N, rychlost předtížení 2 mm/s a příslušná lisovací síla. Při lisování se horní čelist přístroje pohybovala směrem dolů k matrici a vyvíjeným tlakem na horní lisovací trn se vylisovala tableta bez půlící rýhy o průměru 13 mm. Po ukončení lisování se horní čelist přístroje vrátila na původní místo, matrice se vyjmula, jistící čep se vyndal a zatlačením na horní lisovací trn se vylisovaná tableta vyndala. Po každém vylisování tablety byla matrice očištěna štětečkem. U prvních deseti tablet z každé tabletoviny a každé lisovací síly byl v průběhu lisování pomocí programu testXpert V 9,01 zaznamenán energetický profil lisování. Příklad protokolu je uveden na obr. č. 17. Graf představuje záznam „síla-dráha“ a v tabulkách je vyčíslena energetická bilance lisování.

Jednalo se o tyto veličiny:[32,33]

- energie předlisování E_1 [J] - energie spotřebovaná na tření během lisování
- energie plastické deformace E_2 [J] - energie, která se akumuluje v tabletě po vylisování
- energie elastické deformace E_3 [J] - energie, která se uvolní z tablety po lisování
- celková energie E_{max} [J] - je součtem energií E_1, E_2 a E_3
- energie lisování E_{lis} [J] - je součtem energií E_2 a E_3
- plasticita Pl [%] - vyjádřená následujícím vzorcem č. (4):[32]

$$\boldsymbol{Pl} = \frac{\boldsymbol{E_2}}{\boldsymbol{E_2 + E_3}} . \mathbf{100} \qquad (4)$$

kde $\boldsymbol{Pl}$ je plasticita [%], $\boldsymbol{E_2}$ je energie plastické deformace [J] a $\boldsymbol{E_3}$ energie elastické deformace [J].

U dalších šesti vylisovaných tablet se pomocí programu testXpert V 9,01 zaznamenávala vytlačovací síla, tedy síla potřebná na vytlačení tablety horním trnem po odjištění spodního trnu. Příklad protokolu vytlačovací síly je uveden na obr. č. 18.

Zwick/Roell Protokol 25.02.2016

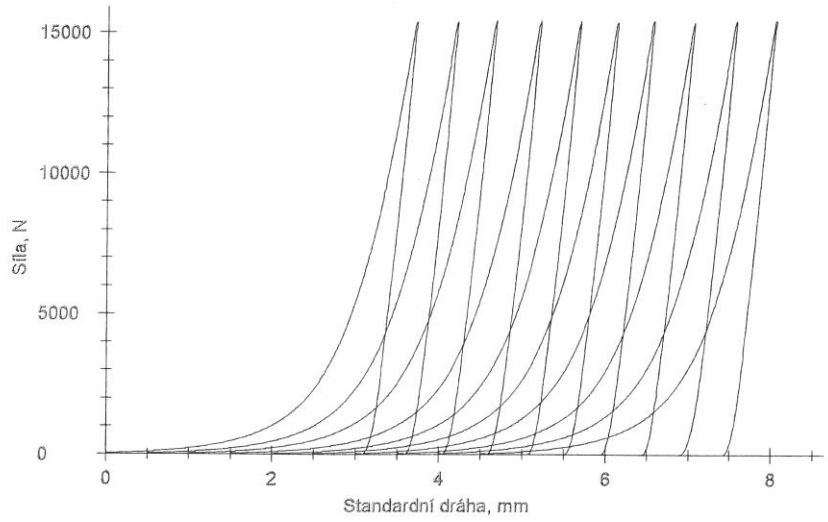
Zk. parametry:

Zákazník :
Zkoušel(a) :
Materiál : Lact + 1% StMg 15kN
Zkušební systém :

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %
1	15411,10	18,276	6,485	3,885	28,65	10,37	63,80	62,54
2	15423,33	18,290	6,463	3,867	28,62	10,33	63,91	62,56
3	15461,74	17,948	6,510	3,948	28,41	10,46	63,18	62,25
4	15455,95	18,282	6,487	3,902	28,67	10,39	63,77	62,44
5	15443,74	18,170	6,424	3,867	28,46	10,29	63,84	62,42
6	15426,61	17,685	6,505	3,873	28,06	10,38	63,02	62,68
7	15467,12	17,322	6,406	3,905	27,63	10,31	62,69	62,13
8	15426,37	17,234	6,389	3,879	27,50	10,27	62,66	62,23
9	15469,30	17,111	6,587	3,943	27,64	10,53	61,90	62,56
10	15459,92	17,167	6,399	3,876	27,44	10,27	62,56	62,28

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	EP %	PI %
$\bar{x}$	15444,52	17,748	6,465	3,894	28,11	10,36	63,13	62,41
s	21,10	0,502	0,062	0,030	0,51	0,08	0,69	0,18
v	0,14	2,83	0,96	0,77	1,81	0,81	1,09	0,29

strana 1/1

Obrázek č. 17: Příklad protokolu energetického profilu lisování

Protokol 22.02.2016

Parametry:

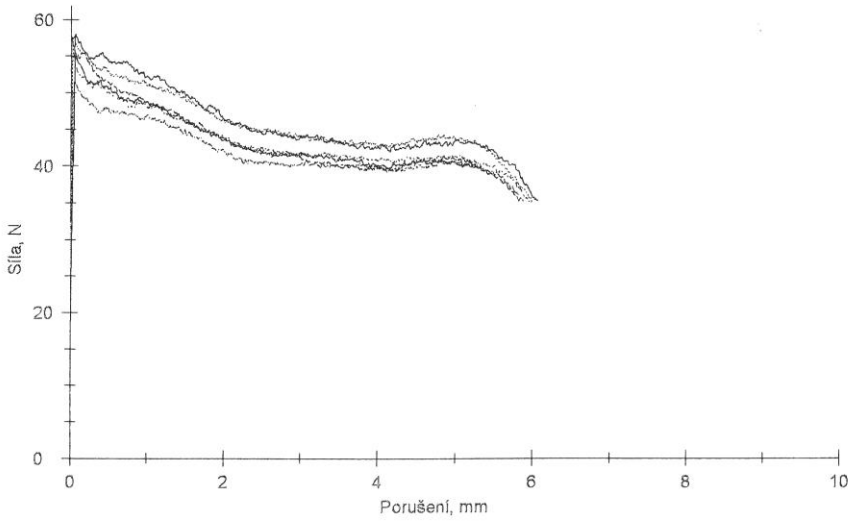
Èíslo objednávky:		Zákazník	:
Šarže	:	Materiál	: Lact + 1% StMg 15kN
Norma	:	Prùtahomìr	:
Zkoušel(a)	:	Snímaè síly	:

Pøedzatížení	:	2	N
Rychlost pøedzatìžování	:	10	mm/min
Rychlost zkoušky, øídicí parametr	:	10	mm/min

Výsledky:

Nr	d0 mm	Fmax. N	Lmax mm
1	13	58,07	0,06
2	13	57,61	0,02
3	13	57,67	0,04
4	13	53,84	0,06
5	13	51,56	0,05
6	13	55,46	0,06

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 6	d0 mm	Fmax. N	Lmax mm
$\bar{x}$	13	55,70	0,05
s	0,000	2,60	0,02
v	0,00	4,67	39,31

strana 1/1

Obrázek č. 18: Příklad protokolu vytlačovací síly

5.3.4. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu

Destrukční síla byla měřena vždy u 10 tablet od každé lisovací síly každé směsi a to nejdříve po 24 hodinách od vylisování tablet. Měření bylo prováděno na Schleunigerově přístroji TABLET TESTER M8 podle Českého lékopisu, Doplňku 2015.[34]

První tabletou ze série se nastavila rozteč čelistí. Vložením zkoušené tablety axiálně mezi čelisti přístroje se změřila výška tablety. Překlopením tablety radiálně, přístroj změřil průměr. Následně došlo pohybem jedné čelisti k druhé k rozdrcení tablety a k vyhodnocení destrukční síly v Newtonech [N]. Získané hodnoty byly dosazeny do vzorce č. (5) pro výpočet pevnosti tablet v tahu.[35]

$$\boldsymbol{P} = \frac{\mathbf{2}.\boldsymbol{F}}{(\boldsymbol{\pi}.\boldsymbol{d}.\boldsymbol{h})} \tag{5}$$

kde $\boldsymbol{P}$ je pevnost tablet v tahu [MPa], $\boldsymbol{F}$ je destrukční síla [N], $\boldsymbol{d}$ je průměr tablety [mm] a $\boldsymbol{h}$ je výška tablet [mm].

5.3.5. Zkouška doby rozpadu tablet

Doba rozpadu tablet byla měřena vždy u šesti tablet od každé lisovací síly, nejdříve po uplynutí 24 hodin od vylisování tablet. Měření probíhalo na přístroji Erweka ZT 301 dle požadavků ČL 2009, Doplňku 2015.[29] Ve vodní lázni přístroje se kádinka s čištěnou vodou o objemu 750 ml vytemperovala na teplotu 37 ± 1 °C. Poté se do košíčku s šesti průhlednými trubicemi zakončenými mřížkou vložily testované tablety a spustilo se měření. Přístroj s košíčky se pohyboval svisle nahoru a dolu a zároveň odpočítával čas. Zkouška byla ukončena v okamžiku, kdy se rozpadla poslední tableta, tj. kdy mřížkou propadl poslední kousek tablety. Po každém měření se voda v lázni vyměnila a opět vytemperovala na požadovanou teplotu.

5.3.6. Statistické zhodnocení výsledků

Získané hodnoty z měření sypné a setřesné hustoty, pevnosti a doby rozpadu byly zaznamenány a následně statisticky a graficky zpracovány pomocí programu Excel. Hodnoty energetického profilu lisovacího procesu a vytlačovací síly byly vyhodnoceny programem testXpert V 9,01 během lisovacího procesu. Výsledné hodnoty byly následně vloženy do tabulek a graficky zpracovány.

6. TABULKY A GRAFY

6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

COMP	Compritol® 888 ATO (glycerol-dibehenát)
DR	doba rozpadu tablet
E_1	energie předlisování
E_2	energie plastické deformace
E_3	energie elastické deformace
E_{lis}	energie lisování ($E_2 + E_3$)
E_{max}	celková energie lisování ($E_1 + E_2 + E_3$)
F	destrukční síla
Fv	vytlačovací síla
h	výška tablety
HP	Hausnerův poměr
L	Lubripharm® SSF (natrium-stearyl-fumarát)
Lact	Lactopress® Granulated
LS	lisovací síla
m	hmotnost
n	číslo měření
ø	průměrná hodnota souboru hodnot
P	pevnost tablet v tahu
Pl	plasticita
s	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot
StCa	stearan vápenatý

StMg	stearan hořečnatý
t	čas
V_0	sypný objem
V_{1250}	setřesný objem
$\rho_{setř.}$	setřesná hustota
$\rho_{syp.}$	sypná hustota

6.2. Tabulky

6.2.1. Hodnocení sypnosti, sypné a setřesné hustoty, Hausnerův poměr

Tab. č. 3: Hodnocení sypnosti – čas [s] na odsypání 50 g

n	Lact	Lact + 1 % StMg	Lact + 1 % StCa	Lact + 1 % L	Lact + 1 % COMP
1	10,3	5,6	6,6	7,2	7,8
2	9,4	5,8	6,4	7,3	7,7
3	10,1	5,8	6,3	7,7	7,7
4	9,8	5,9	6,2	7,4	7,7
5	10,0	5,9	6,2	7,4	7,7
$ø_t$ [s]	9,9	5,8	6,3	7,4	7,7
s_t [s]	0,3	0,1	0,2	0,2	0,0

Tab. č. 4: Hodnocení sypnosti – hmotnost [g] odsypaná za 3 s

n	Lact	Lact + 1 % StMg	Lact + 1 % StCa	Lact + 1 % L	Lact + 1 % COMP
1	17,3	32,3	27,0	24,5	21,7
2	17,5	33,7	30,4	27,3	24,6
3	18,8	32,5	29,7	26,9	24,9
4	17,7	32,0	30,5	26,4	24,0
5	18,4	32,3	29,9	26,9	24,5
$ø_m$ [g]	17,9	32,6	29,5	26,4	23,9
s_m [g]	0,6	0,7	1,4	1,1	1,3

Tab. č. 5: Sypná hustota tabletovin

Tabletovina	V_0 [ml]	m [g]	$ø_m$ [g]	s_m [g]	$ρ_{syp.}$ [g/ml]	$ø_{ρ\ syp.}$ [g/ml]	$s_{ρ\ syp.}$ [g/ml]
Lact	50	27,65 28,22 27,90	27,92	0,29	0,55 0,56 0,56	0,56	0,01
Lact + 1 % StMg	50	30,96 30,06 30,90	30,64	0,50	0,62 0,60 0,62	0,61	0,01
Lact + 1 % StCa	50	30,04 29,75 29,88	29,89	0,15	0,60 0,60 0,60	0,60	0,00
Lact + 1 % L	50	29,42 29,94 29,47	29,61	0,29	0,59 0,60 0,59	0,59	0,01
Lact + 1 % COMP	50	29,04 28,73 28,92	28,90	0,16	0,58 0,57 0,58	0,58	0,01

Tab. č. 6: Setřesná hustota tabletovin

Tabletovina	m [g]	$ø_m$ [g]	s_m [g]	V_{1250} [ml]	$ø_{V1250}$ [ml]	s_{V1250} [ml]	$ρ_{setř.}$ [g/ml]	$ø_{ρ\ setř.}$ [g/ml]	$s_{ρ\ setř.}$ [g/ml]
Lact	27,65 28,22 27,90	27,92	0,29	43,0 42,5 42,5	42,67	0,29	0,64 0,66 0,66	0,65	0,01
Lact + 1 % StMg	30,96 30,06 30,90	30,64	0,50	45,0 44,0 45,0	44,67	0,58	0,69 0,68 0,69	0,69	0,01
Lact + 1 % StCa	30,04 29,75 29,88	29,89	0,15	44,0 44,5 44,0	44,17	0,29	0,68 0,67 0,68	0,68	0,01
Lact + 1 % L	29,42 29,94 29,47	29,61	0,29	44,0 45,0 44,0	44,33	0,58	0,67 0,67 0,67	0,67	0,00
Lact + 1 % COMP	29,04 28,73 28,92	28,90	0,16	44,0 44,0 44,0	44,00	0,00	0,66 0,65 0,66	0,66	0,01

Tab. č. 7: Hausnerův poměr tabletovin

Tabletovina	HP	$ø_{HP}$	s_{HP}
Lact	1,16 1,18 1,18	1,17	0,01
Lact + 1 % StMg	1,11 1,13 1,11	1,12	0,01
Lact + 1 % StCa	1,13 1,12 1,13	1,13	0,01
Lact + 1 % L	1,14 1,12 1,14	1,13	0,01
Lact + 1 % COMP	1,14 1,14 1,14	1,14	0,00

6.2.2. Energetické hodnocení lisovacího procesu a vytlačovací síly

Tab. č. 8: Energetický profil lisování - hodnoty energií E_1, E_2, E_3

Tabletovina	LS	E_1 [J]		E_2 [J]		E_3 [J]	
	[kN]	$øE_1$	s_{E1}	$øE_2$	s_{E2}	$øE_3$	s_{E3}
Lact + 1 % StMg	13	15,096	0,741	5,704	0,063	3,018	0,024
	15	17,748	0,502	6,465	0,062	3,894	0,030
	17	19,101	0,488	7,088	0,104	4,906	0,018
Lact + 1 % StCa	13	14,206	0,200	5,616	0,057	3,018	0,016
	15	16,828	0,256	6,317	0,056	3,909	0,016
	17	19,060	0,713	6,976	0,059	4,927	0,023
Lact + 1 % L	13	15,075	0,609	5,630	0,044	3,027	0,027
	15	19,248	0,419	6,351	0,064	3,917	0,029
	17	22,872	0,339	7,033	0,079	4,921	0,034
Lact + 1 % COMP	13	16,586	0,431	5,789	0,053	2,996	0,024
	15	19,446	0,379	6,501	0,058	3,879	0,020
	17	21,781	0,447	7,251	0,102	4,825	0,040

Tab. č. 9: Energetický profil lisování - hodnoty energií E_{max}, E_{lis}, plasticity

Tabletovina	LS [kN]	E_{max} [J]		E_{lis} [J]		Pl [%]	
		øE_{max}	s_{Emax}	øE_{lis}	s_{Elis}	øPl	s_{Pl}
Lact + 1 % StMg	13	23,82	0,77	8,72	0,07	65,39	0,31
	15	28,11	0,51	10,36	0,08	62,41	0,18
	17	31,09	0,53	11,99	0,11	59,09	0,36
Lact + 1 % StCa	13	22,84	0,21	8,63	0,06	65,04	0,23
	15	27,05	0,25	10,23	0,06	61,77	0,24
	17	30,96	0,73	11,90	0,07	58,61	0,19
Lact + 1 % L	13	23,73	0,62	8,66	0,06	65,03	0,18
	15	29,52	0,43	10,27	0,08	61,85	0,25
	17	34,83	0,35	11,95	0,10	58,84	0,22
Lact + 1 % COMP	13	25,37	0,42	8,78	0,04	65,90	0,35
	15	29,83	0,38	10,38	0,07	62,63	0,19
	17	33,86	0,49	12,08	0,11	60,04	0,39

Tab. č. 10: Hodnoty vytlačovací síly

Tabletovina	LS [kN]	Fv [N]	
		øFv	s_{Fv}
Lact + 1 % StMg	13	54,25	3,52
	15	55,70	2,60
	17	64,02	3,50
Lact + 1 % StCa	13	53,48	3,28
	15	58,06	2,03
	17	67,09	2,06
Lact + 1 % L	13	64,76	1,61
	15	75,17	2,74
	17	81,38	2,64
Lact + 1 % COMP	13	236,82	55,36
	15	311,81	26,93
	17	518,02	143,73

6.2.3. Pevnost tablet v tahu

Tab. č. 11: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % StMg, LS 13 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,99	58	0,9499	
2	3,00	50	0,8162	
3	3,06	59	0,9442	
4	3,03	54	0,8727	$ø_p$ = 0,9211 [MPa]
5	2,99	55	0,9008	
6	3,03	58	0,9374	s_p = 0,0453 [MPa]
7	2,99	57	0,9336	
8	2,99	58	0,9499	
9	3,02	59	0,9567	
10	2,99	58	0,9499	

Tab. č. 12: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % StMg, LS 15 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,96	66	1,0919	
2	2,89	67	1,1353	
3	2,94	68	1,1327	
4	2,92	71	1,1907	$ø_p$ = 1,1255 [MPa]
5	2,97	68	1,1212	
6	2,94	67	1,1160	s_p = 0,0348 [MPa]
7	2,92	63	1,0566	
8	2,95	69	1,1454	
9	2,93	68	1,1365	
10	2,95	68	1,1288	

Tab. č. 13: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % StMg, LS 17 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,93	75	1,2535	
2	2,92	77	1,2914	
3	2,91	78	1,3126	
4	2,99	70	1,1465	$ø_p$ = 1,2708 [MPa]
5	2,94	79	1,3159	
6	2,92	79	1,3249	s_p = 0,0637 [MPa]
7	2,93	80	1,3371	
8	2,92	73	1,2243	
9	2,96	79	1,3070	
10	2,91	71	1,1948	

Tab. č. 14: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % StCa, LS 13 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	3,02	59	0,9567	
2	2,98	52	0,8545	
3	3,02	55	0,8919	
4	3,00	58	0,9468	$ø_p$ = 0,8968 [MPa]
5	2,99	52	0,8517	
6	3,01	56	0,9111	s_p = 0,0407 [MPa]
7	3,02	57	0,9243	
8	2,98	56	0,9203	
9	3,01	53	0,8623	
10	3,00	52	0,8488	

Tab. č. 15: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % StCa, LS 15 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,92	68	1,1404	
2	2,95	69	1,1454	
3	2,94	63	1,0494	
4	2,93	66	1,1031	$ø_p$ = 1,0910 [MPa]
5	2,93	62	1,0362	
6	2,92	65	1,0901	s_p = 0,0387 [MPa]
7	2,96	67	1,1085	
8	2,92	65	1,0901	
9	2,92	62	1,0398	
10	2,92	66	1,1069	

Tab. č. 16: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % StCa, LS 17 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,88	77	1,3093	
2	2,90	77	1,3003	
3	2,89	71	1,2031	
4	2,90	72	1,2158	$ø_p$ = 1,2856 [MPa]
5	2,88	76	1,2923	
6	2,89	77	1,3048	s_p = 0,0446 [MPa]
7	2,90	75	1,2665	
8	2,92	80	1,3417	
9	2,89	78	1,3217	
10	2,90	77	1,3003	

Tab. č. 17: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % L, LS 13 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,99	54	0,8844	
2	2,98	53	0,8710	
3	2,99	54	0,8844	
4	3,00	57	0,9304	$ø_p$ = 0,9161 [MPa]
5	2,99	58	0,9499	
6	2,99	53	0,8680	s_p = 0,0392 [MPa]
7	2,98	60	0,9860	
8	3,01	58	0,9436	
9	2,98	57	0,9367	
10	2,97	55	0,9069	

Tab. č. 18: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % L, LS 15 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,95	67	1,1122	
2	2,92	64	1,0733	
3	2,97	68	1,1212	
4	2,96	69	1,1415	$ø_p$ = 1,1235 [MPa]
5	2,93	68	1,1365	
6	2,94	71	1,1826	s_p = 0,0283 [MPa]
7	2,95	68	1,1288	
8	2,93	66	1,1031	
9	2,95	67	1,1122	
10	2,92	67	1,1236	

Tab. č. 19: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % L, LS 17 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,92	72	1,2075	
2	2,90	72	1,2158	
3	2,90	78	1,3171	
4	2,90	78	1,3171	$ø_p$ = 1,2571 [MPa]
5	2,91	78	1,3126	
6	2,91	76	1,2790	s_p = 0,0468 [MPa]
7	2,91	75	1,2621	
8	2,90	71	1,1989	
9	2,90	73	1,2327	
10	2,91	73	1,2285	

Tab. č. 20: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % COMP, LS 13 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,95	56	0,9296	
2	2,99	62	1,0154	
3	3,01	60	0,9762	
4	3,05	63	1,0115	$ø_p$ = 0,9924 [MPa]
5	2,97	60	0,9893	
6	3,00	64	1,0447	s_p = 0,0340 [MPa]
7	2,96	61	1,0092	
8	3,00	58	0,9468	
9	2,97	61	1,0058	
10	3,00	61	0,9957	

Tab. č. 21: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % COMP, LS 15 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,94	72	1,1993	
2	2,94	67	1,1160	
3	2,93	67	1,1198	
4	2,94	75	1,2493	$ø_p$ = 1,1721 [MPa]
5	2,93	68	1,1365	
6	2,93	67	1,1198	s_p = 0,0532 [MPa]
7	2,91	74	1,2453	
8	2,92	73	1,2243	
9	2,91	68	1,1443	
10	2,94	70	1,1660	

Tab. č. 22: Pevnost tablet v tahu – Lactopress® Granulated + 1 % COMP, LS 17 kN

n	h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické hodnoty
1	2,90	77	1,3003	
2	2,87	77	1,3138	
3	2,89	79	1,3386	
4	2,88	76	1,2923	$ø_p$ = 1,3369 [MPa]
5	2,89	79	1,3386	
6	2,91	79	1,3294	s_p = 0,0686 [MPa]
7	2,88	83	1,4113	
8	2,92	81	1,3584	
9	2,88	80	1,3603	
10	2,88	78	1,3263	

6.2.4. Doba rozpadu tablet

Tab. č. 23: Doba rozpadu tablet – Lactopress® Granulated + 1 % StMg

	Lisovací síla [kN]		
	13	**15**	**17**
DR [min]	2,22	2,28	2,53
	2,35	2,42	2,57
	2,50	2,73	2,62
	2,05	2,28	2,30
	2,08	2,57	2,47
	2,58	2,60	2,63
$ø_{DR}$ [min]	2,30	2,48	2,52
s_{DR} [min]	0,22	0,18	0,12

Tab. č. 24: Doba rozpadu tablet – Lactopress® Granulated + 1 % StCa

	Lisovací síla [kN]		
	13	**15**	**17**
DR [min]	1,32	1,75	1,95
	1,50	1,75	1,97
	1,53	1,75	2,05
	1,27	1,50	1,72
	1,28	1,58	1,80
	1,58	1,80	1,97
$ø_{DR}$ [min]	1,41	1,69	1,91
s_{DR} [min]	0,14	0,12	0,12

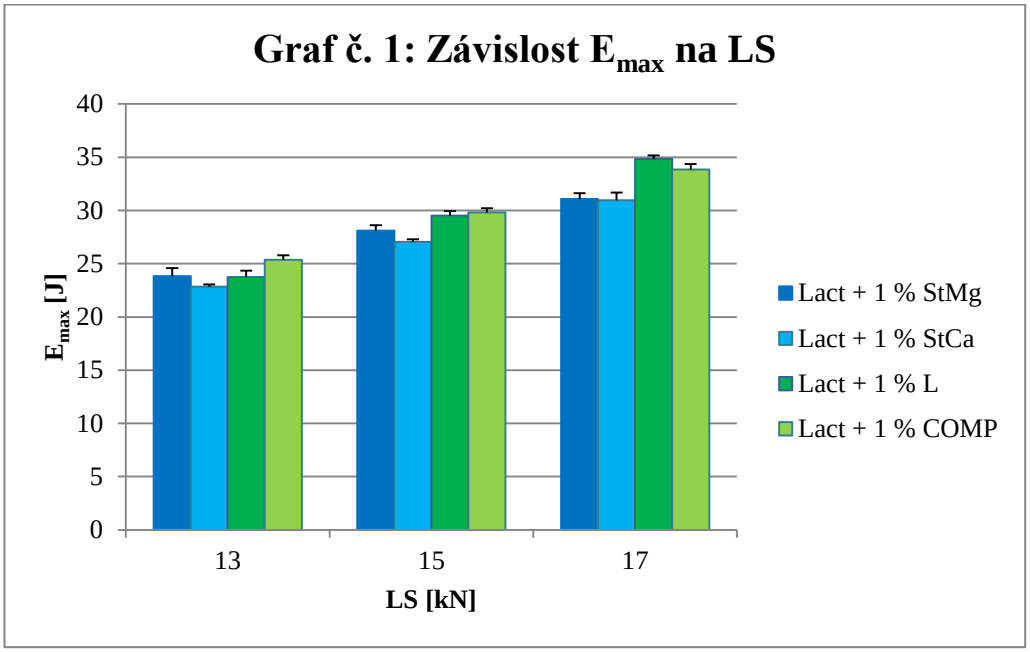
Tab. č. 25: Doba rozpadu tablet – Lactopress® Granulated + 1 % L

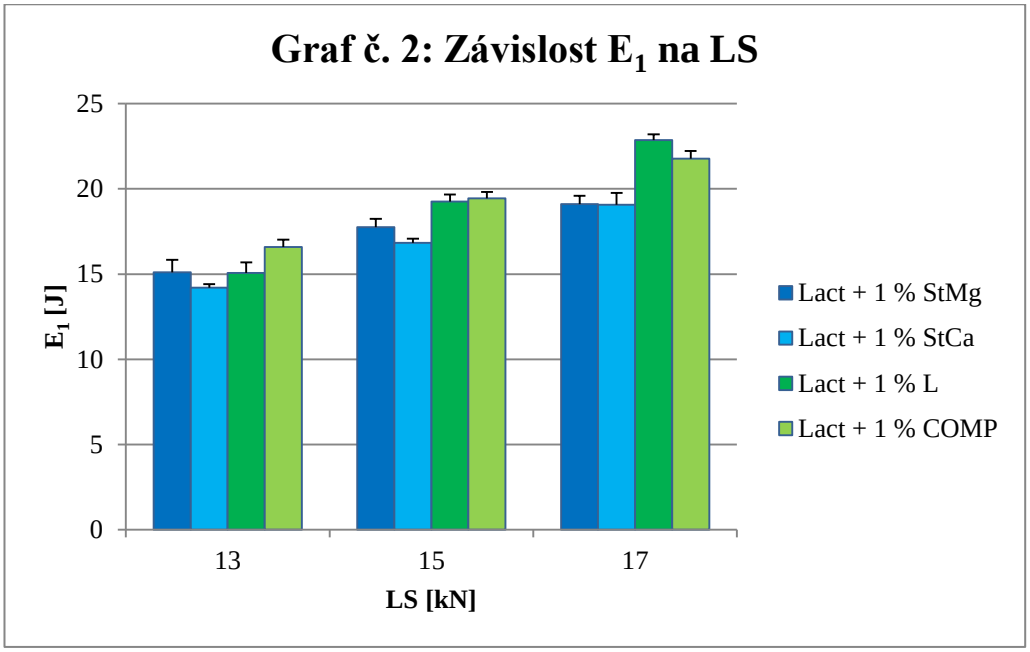
	Lisovací síla [kN]		
	13	**15**	**17**
DR [min]	2,68	2,90	3,25
	2,72	3,08	3,27
	2,83	3,30	3,33
	2,72	2,98	3,17
	2,75	3,15	3,28
	2,80	3,22	3,45
$ø_{DR}$ [min]	2,75	3,11	3,29
s_{DR} [min]	0,06	0,15	0,09

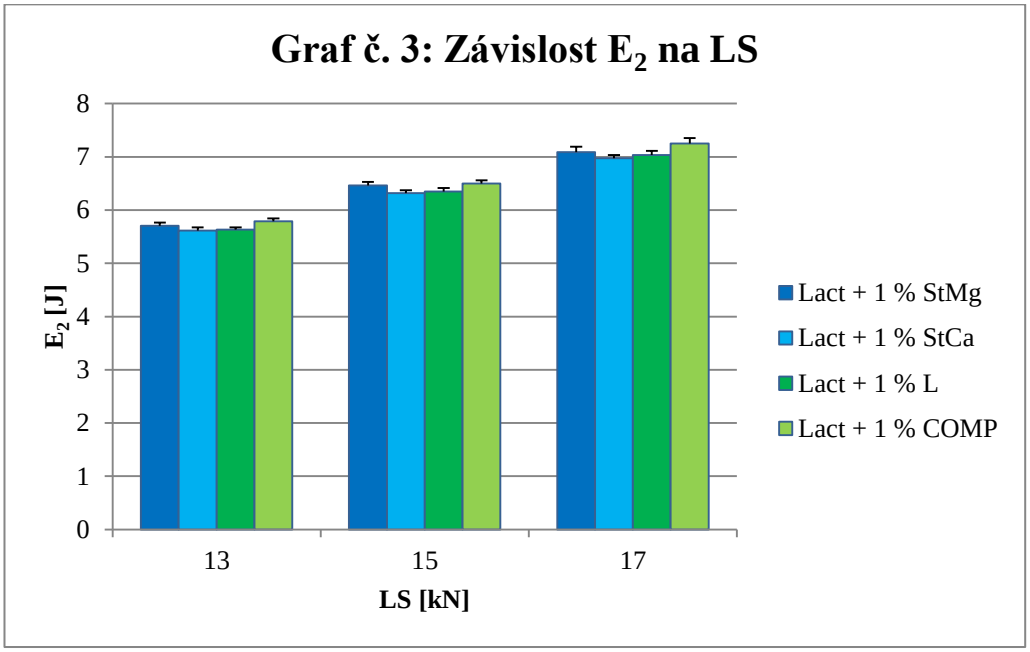
Tab. č. 26: Doba rozpadu tablet – Lactopress® Granulated + 1 % COMP

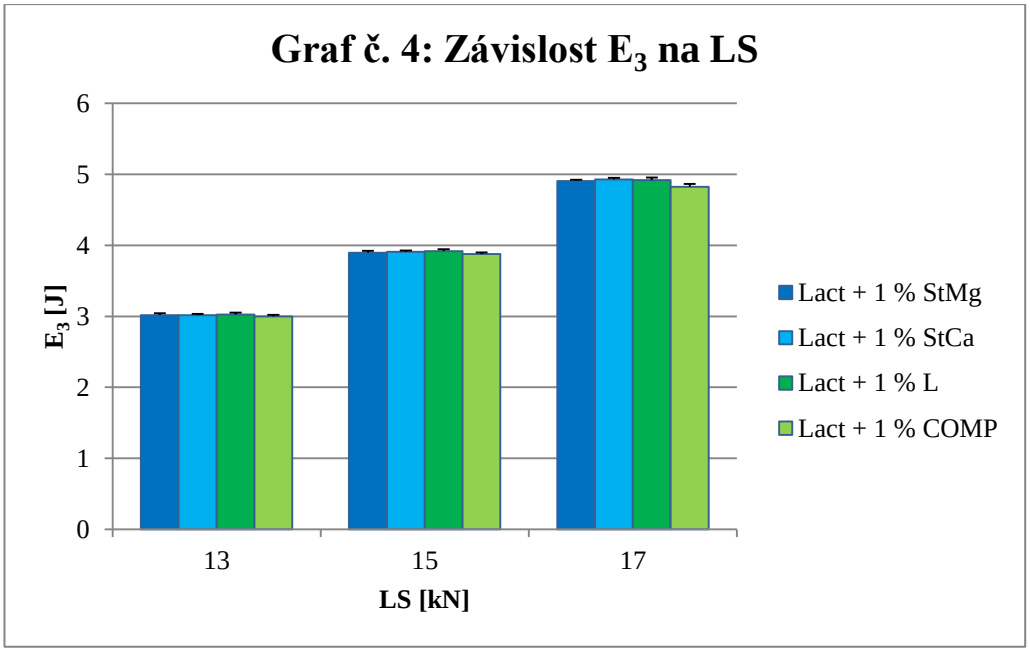
	Lisovací síla [kN]		
	13	**15**	**17**
DR [min]	0,63	0,72	0,83
	0,67	0,73	0,85
	0,70	0,73	0,88
	0,65	0,70	0,73
	0,65	0,72	0,80
	0,68	0,73	0,85
$ø_{DR}$ [min]	0,66	0,72	0,82
s_{DR} [min]	0,03	0,01	0,05

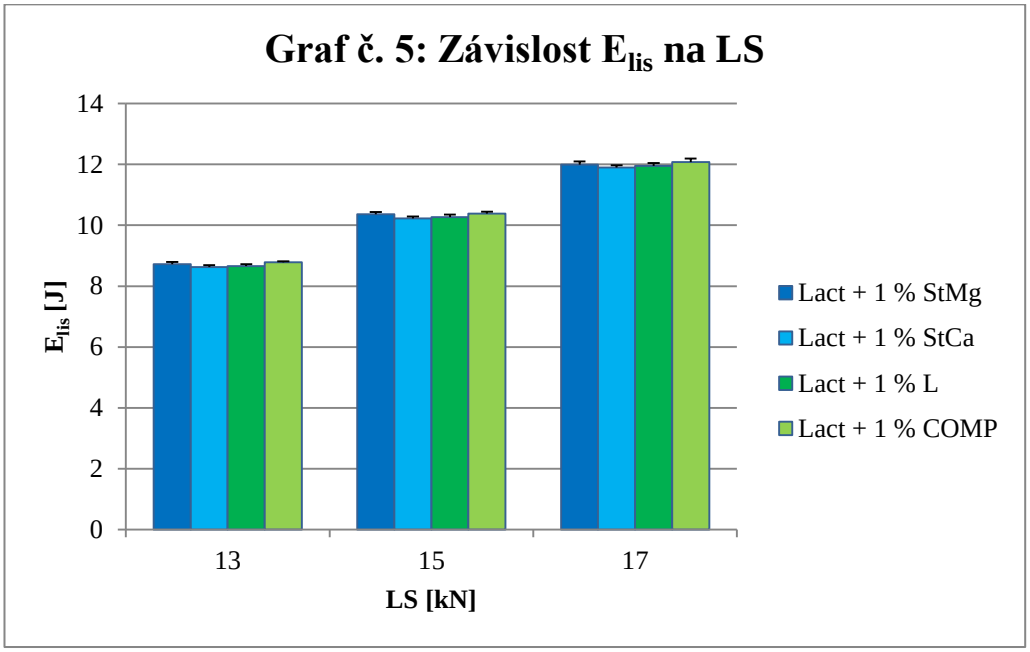
6.3. Grafy

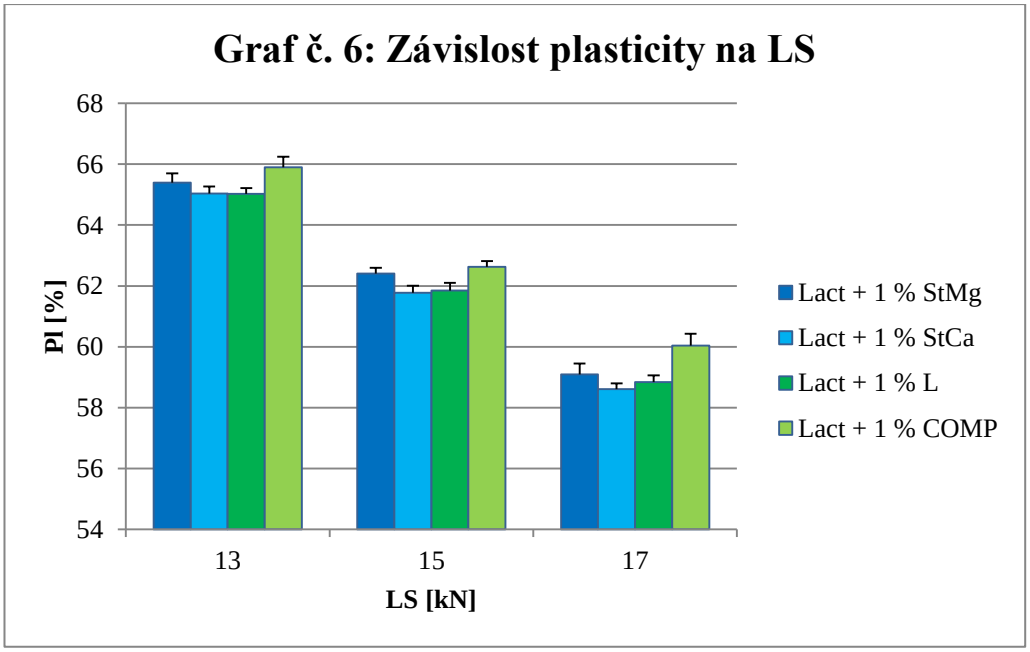

Graf č. 1: Závislost E_{max} na LS
E_{max} [J]
40
35
30
25
20
15
10
5
0
13
15
17
LS [kN]
Lact + 1 % StMg
Lact + 1 % StCa
Lact + 1 % L
Lact + 1 % COMP

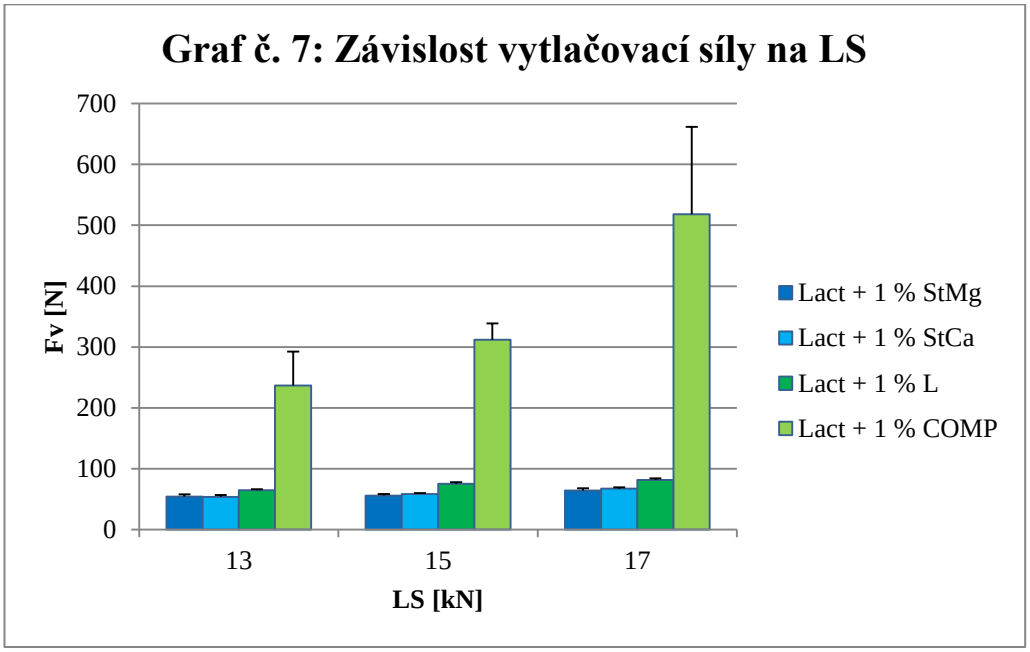

Graf č. 2: Závislost E_1 na LS
E_1 [J]
25
20
15
10
5
0
13
15
17
LS [kN]
Lact + 1 % StMg
Lact + 1 % StCa
Lact + 1 % L
Lact + 1 % COMP

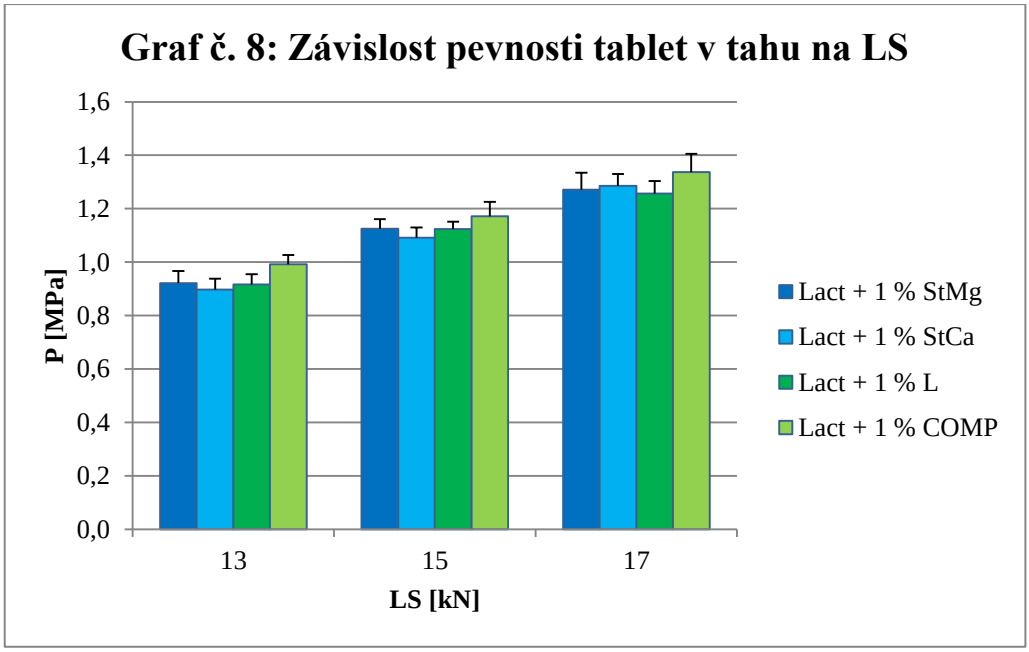

Graf č. 3: Závislost E_2 na LS
8
7
6
5
4
3
2
1
0
E_2 [J]
13
15
17
LS [kN]
Lact + 1 % StMg
Lact + 1 % StCa
Lact + 1 % L
Lact + 1 % COMP

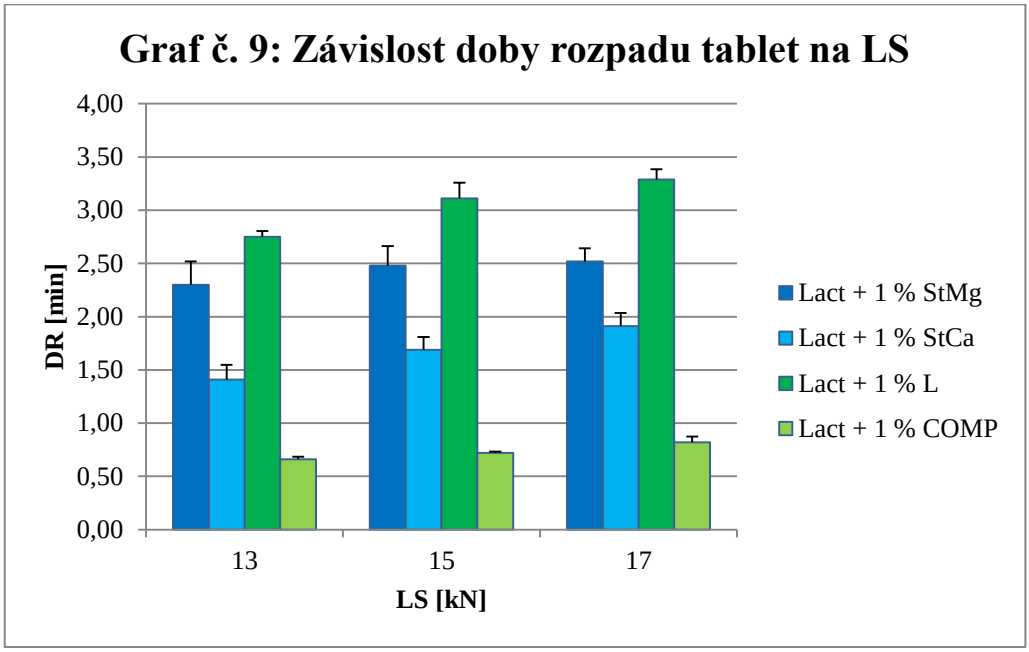

Graf č. 4: Závislost E_3 na LS
6
5
4
3
2
1
0
E_3 [J]
13
15
17
LS [kN]
Lact + 1 % StMg
Lact + 1 % StCa
Lact + 1 % L
Lact + 1 % COMP


Graf č. 5: Závislost E_{lis} na LS
14
12
10
8
6
4
2
0
E_{lis} [J]
13
15
17
LS [kN]
Lact + 1 % StMg
Lact + 1 % StCa
Lact + 1 % L
Lact + 1 % COMP


Graf č. 6: Závislost plasticity na LS
68
66
64
62
60
58
56
54
Pl [%]
13
15
17
LS [kN]
Lact + 1 % StMg
Lact + 1 % StCa
Lact + 1 % L
Lact + 1 % COMP


Graf č. 7: Závislost vytlačovací síly na LS
700
600
500
400
300
200
100
0
Fv [N]
13
15
17
LS [kN]
Lact + 1 % StMg
Lact + 1 % StCa
Lact + 1 % L
Lact + 1 % COMP


Graf č. 8: Závislost pevnosti tablet v tahu na LS
1,6
1,4
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
P [MPa]
13
15
17
LS [kN]
Lact + 1 % StMg
Lact + 1 % StCa
Lact + 1 % L
Lact + 1 % COMP


Graf č. 9: Závislost doby rozpadu tablet na LS
4,00
3,50
3,00
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
DR [min]
13
15
17
LS [kN]
Lact + 1 % StMg
Lact + 1 % StCa
Lact + 1 % L
Lact + 1 % COMP

7. DISKUZE

Cílem této práce bylo zhodnotit a porovnat tokové vlastnosti a lisovatelnost tabletovin obsahujících přímo lisovatelnou granulovanou laktosu Lactopress® Granulated v kombinaci se čtyřmi typy mazadel. Dalším hodnoceným parametrem byla vytlačovací síla, která měla porovnat účinnost jednotlivých mazadel. Použitými mazadly v koncentraci 1 % byly stearan hořečnatý, stearan vápenatý, natrium-stearyl-fumarát a glycerol-dibehenát. U hotových tablet byla dále hodnocena pevnost v tahu a doba rozpadu.

Tokové vlastnosti byly hodnoceny měřením rychlosti výtoku prášku z násypky a měřením hmotnosti prášku vysypaného z násypky za určitý čas, dále měřením sypné a setřesné hustoty tabletovin a vyjádřením jejich Hausnerova poměru. Lisovatelnost byla testována pomocí energetického profilu lisovacího procesu a stejně jako vytlačovací síla a vlastnosti tablet byla hodnocena v závislosti na lisovací síle. Zvolené lisovací síly 13, 15 a 17 kN byly vybrány tak, aby se pevnost tablet v tahu pohybovala v optimálním rozmezí, které je 0,56 – 1,12 MPa.[36]

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 3-26 a grafech č. 1-9.

7.1. Hodnocení tokových vlastností prášků

Hodnocení sypných vlastností uvádí tabulky č. 3-7. Ze získaných hodnot měření rychlosti výtoku prášku z násypky a měřením hmotnosti prášku vysypaného za určitý čas vyplývá, že nejlepší sypnost z uvedených tabletovin měla laktosa se stearanem hořečnatým. Dále sypnost klesala v pořadí kombinací se stearanem vápenatým, natrium-stearyl-fumarátem a nejhorší sypnost byla zaznamenána v kombinaci s glycerol-dibehenátem. Hodnoty v tabulkách č. 5 a 6 ukazují také u laktosy se stearanem hořečnatým na vyšší hodnoty sypné a setřesné hustoty.

Hausnerův poměr je další parametr charakterizující tok prášku. Čím je hodnota Hausnerova poměru nižší, tím má tabletovina lepší tok. Ze získaných hodnot uvedených v tabulce č. 7 vyplývá, že mají všechny směsi podle ČL 2009, Doplňku 2015 „dobrý“ tok.[30] Nejnižší hodnotu (1,12) má tabletovina se stearanem hořečnatým, zatímco laktosa bez přídavku mazadla má hodnotu nejvyšší (1,17). To poukazuje na to, že mazadlo výrazně zlepšuje sypnost tabletoviny a má tak velký význam i ve funkci kluzné látky.

7.2. Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu a vytlačovací síly

Výsledky hodnocení energetické bilance lisovacího procesu a vytlačovací síly uvádí tabulky č. 8-10 a grafy č. 1-7.

Hodnota celkové energie E_{max} je součtem energie předlisování (převážně na tření) E_1, energie plastické deformace E_2 a energie elastické deformace E_3. Její hodnoty v závislosti na lisovací síle pro tabletoviny s různými mazadly znázorňuje graf č. 1. Celková energie roste s lisovací silou, přičemž její hodnoty závisí na použitém mazadle i dané lisovací síle. Pro lisovací sílu 13 a 15 kN je nejvyšší hodnota celkové energie pro tabletovinu s glycerol-dibehenátem, zatímco pro lisovací sílu 17 kN je nejvyšší hodnota u tabletoviny s natrium stearyl-fumarátem. Průběh závislosti celkové energie je dán zejména energií na tření E_1, kde jsou závislosti podobné (graf č. 2). Hodnoty této energie opět rostou s lisovací silou. Její nejnižší hodnoty vykazuje u lisovacích sil 13 a 15 kN tabletovina se stearanem vápenatým, u lisovací síly 17 kN také spolu s tabletovinou se stearanem hořečnatým.

Na grafu č. 3 jsou uvedeny hodnoty energie plastické deformace E_2 v závislosti na lisovací síle. Nejvyšší hodnoty vykazuje tabletovina s glycerol-dibehenátem a následně se stearanem hořečnatým. Mezi hodnotami této energie pro tabletoviny se stearanem vápenatým a natrium-stearyl-fumarátem není statisticky významný rozdíl. Mezi hodnotami dekomprese, které uvádí graf č. 4, není u lisovací síly 13 kN statisticky významný rozdíl, u zbývajících lisovacích sil je zaznamenána lehce nižší hodnota pro tabletovinu s glycerol-dobehenátem.

Graf č. 5 znázorňuje závislost energie lisování E_{lis} v závislosti na lisovací síle. Energie lisování představuje součet energie plastické deformace E_2 (graf č. 3) a energie elastické deformace E_3 (graf č. 4). Hodnoty energie E_{lis} rostou s rostoucí silou a jsou velmi vyrovnané.

Na grafu č. 6 je uvedena závislost plasticity na lisovací síle. Hodnoty s rostoucí lisovací silou tentokrát klesají a to v důsledku snižování počtu pórů ve výlisku. Závislost na typu mazadla je u všech lisovacích sil stejná, přičemž nejnižší hodnoty plasticity vykazují tabletoviny se stearanem vápenatým a obdobné i s natrium-stearyl-fumarátem. O něco vyšší hodnoty plasticity mají tabletoviny se stearanem hořečnatým a nejvyšší hodnoty jsou u tabletovin s glycerol-dibehenátem.

Dalším hodnoceným parametrem byla vytlačovací síla, což je síla potřebná k vytlačení tablety z matrice, napovídající o mazacích vlastnostech použitých mazadel v dané koncentraci. Hodnoty vytlačovací síly jsou uvedeny v tabulce č. 10 a závislost vytlačovací síly na lisovací síle uvádí graf č. 7. Z grafu je patrné, že vytlačovací síla roste s lisovací silou. Nejnižší hodnoty vytlačovací síly vykazují tablety se stearanem hořečnatým, který má nejlepší mazací efekt. Hodnoty vytlačovací síly rostou jen nepatrně s rostoucí lisovací silou. Podobné je to u tablet se stearanem vápenatým. O něco vyšší hodnoty byly naměřeny u tablet s natrium-stearyl-fumarátem, zatímco nejvyšší hodnoty vykazovaly tablety s glycerol-dibehenátem. V případě tohoto mazadla došlo u všech lisovacích sil k výraznému navýšení vytlačovací síly a zejména tablety lisované lisovací silou 17 kN byly z matrice vysouvány velice obtížně. Znamená to, že koncentrace mazadla 1 % byla v tomto případě nedostatečná a bylo by ji nutné zvýšit.

7.3. Hodnocení pevnosti a doby rozpadu tablet

Hodnoty pevností tablet v tahu jsou uvedeny v tabulkách č. 11–22 a na grafu č. 8, který znázorňuje závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle. Z výsledků je patrné, že pevnost tablet roste s rostoucí lisovací silou. Ve všech třech případech použitých lisovacích sil byla naměřena nejvyšší pevnost u tablet s glycerol-dibehenátem, což odpovídá i nejvyšším hodnotám energie plastické deformace, která zodpovídá za tvorbu vazeb a v tabletě zůstává. Glycerol-dibehenát má ze všech použitých mazadel nejnižší teplotu tání, což je právě nejspíš důvod nejpevnějších tablet.[26] U lisovacích sil 13 a 15 kN byla zaznamenána nejnižší pevnost u tablet se stearanen vápenatým, zatímco při lisovací síle 17 kN to byly tablety s natrium-stearyl-fumarátem.

Další testovanou vlastností tablet bylo měření doby rozpadu tablet, hodnoty jsou uvedeny v tabulkách č. 23-26 a na grafu č. 9 v závislosti na lisovací síle. Doba rozpadu tablet roste ve všech případech s rostoucí lisovací silou. Vliv mazadel na granulovanou laktosu byl u všech lisovacích sil stejný. Nejrychleji se rozpadly tablety s obsahem glycerol-dibehenátu, který neprodlužuje dobu rozpadu, pravděpodobně díky nejnižší lipofilitě. Dále následovaly tablety se stearanem vápenatým, stearanem hořečnatým a naopak významně nejdelší doba rozpadu byla zaznamenána u tablet s natrium-stearyl-fumarátem.

8. ZÁVĚR

Závěr práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Sypnost látky Lactopress® Granulated zvyšoval nejvíce stearan hořečnatý, dále stearan vápenatý, natrium-stearyl-fumarát a nejméně glycerol-dibehenát. Tabletovina se stearanem hořečnatým vykazovala nejvyšší hodnoty sypné a setřesné hustoty a nejnižší hodnotu Hausnerova poměru.

2. Celková energie lisování rostla s lisovací silou, přičemž její hodnoty závisely na použité lisovací síle a mazadlu. Vyšších hodnot E_{max} dosahovaly tabletoviny s natrium-stearyl-fumarátem a glycerol-dibehenátem.

3. Energie lisování rostla s lisovací silou. Hodnoty energie lisování byly velice vyrovnané a nebyl mezi nimi statisticky významný rozdíl.

4. Plasticita klesala s lisovací silou. Nejvyšší hodnoty plasticity vykazovaly tabletoviny s glycerol-dibehenátem.

5. Vytlačovací síla rostla s lisovací silou. Její hodnoty byly nejnižší u tablet se stearanem hořečnatým a vápenatým. Tablety s glycerol-dibehenátem vykazovaly mnohonásobně vyšší hodnoty vytlačovací síly. Glycerol-dibehenát nelze tedy jako mazadlo v koncentraci 1 % pro granulovanou laktosu použít. V tomto případě by bylo nutné koncentraci tohoto mazadla zvýšit.

6. Pevnost tablet v tahu rostla s lisovací silou, nejpevnější výlisky poskytovaly tablety s glycerol-dibehenátem.

7. Doba rozpadu rostla s lisovací silou. Výrazně delší doby rozpadu vykazovaly tablety s natrium-stearyl-fumarátem, naopak nejkratší doby rozpadu měly tablety s glycerol-dibehenátem.

9. LITERATURA

1. BOLHUIS, G. K., WAARD, H. de, Compaction properties of directly compressible materials. In: CELIK, M., *Pharmaceutical powder compaction technology,* 2nd ed., New York: Informa Healthcare USA, 2011, s. 143-204. ISBN 978-1-4200-8917-2.

2. AMSTRONG, N. A., Lubricants, Glidants, and Antiadherents. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W., eds, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 3rd ed., New York: Informa Healthcare USA, 2008, Vol. 2, s. 251-267. ISBN 978-0849390159.

3. ARMSTRONG, N. A., Tablet Manufacture by Direct Compression. In: SWARBRICK, J., *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology*., 4th ed., CRS Press, 2013, s. 3539-3549. ISBN 978-1-84184-819-8.

4. CARLIN, B. A. C., Direct Compression ad the Role of Filler-binders. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W., eds, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 3rd ed., New York: Informa Healthcare USA, 2008, Vol. 2, s. 173-216. ISBN 978-0-8493-9015-9.

5. BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N. A., Excipients for Direct Compaction - an Update, *Pharm. Dev. Technol.*, 2006, Vol. 11, No. 1, s. 111-124. ISSN 1083-7450.

6. JIVRAJ, M., MARTINI, L. G., THOMSON, C.M., An overview of the different excipiens useful for the direct compression of tablets, *Pharm. Sci. Technol. Today*, 2000, Vol. 3, No. 2, s. 58-63. ISSN 1461-5347.

7. EDGE, S., KIBBE, A. H., SHUR, J., Lactose, Monohydrate. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E., eds, *Handbook of pharmaceutical excipients*, 6th ed., London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 364-369. ISBN 978-0-85369-792-3.

8. DFE Pharma, *Lactose some basic properties and characteristics*, Firemní literatura, [online], 2016, [cit. 2016-06-25]. http://www.dfepharma.com/en/knowledge-base/documentation/technical-documents/download-papers.aspx

9. DFE Pharma, *The unique position of DFE Pharma Lactose*, Firemní literatura, [online], 2016, [cit. 2016-06-25]. http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose.aspx

10. DFE Pharma, *Directly compressible lactose*, Firemní literatura, [online], 2016, [cit. 2016-06-25]. http://www.dfepharma.com/en/knowledge-base/documentation/technical-documents/download-papers.aspx

11. DFE Pharma, *Application notes Granulated lactose*, Firemní literatura, [online], 2016, [cit. 2016-06-25]. Dostupné z: http://www.dfepharma.com/en/excipients/lactose/granulated-lactose.aspx

12. EDGE, S., KIBBE, A. H., SHUR, J., Lactose, Anhydrous. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E., eds, *Handbook of pharmaceutical excipients,* 6th ed., London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 359-361. ISBN 978-0-85369-792-3.

13. BOLHUIS, G. K., HÖLZER, A. W., Lubrication issues in direct compaction. In: CELIK, M., *Pharmaceutical powder compaction technology,* 2nd ed., New York: Informa Healthcare USA, 2011, s. 205-234. ISBN 978-1-4200-8917-2.

14. CHALABALA, M., et al., *Technologie léků,* 2. vydání, Praha, Galén, 2001, s. 148-149. ISBN 80-7262-128-9.

15. WANG, J., WEN, H., DESAI, D., Lubrication in tablet formulations, *Eur. J.Pharm. Biopharm,* 2010, Vol. 75, No. 1, s. 1-15. ISSN 0939-6411.

16. JINJIANG, L., YONGMEI, W., Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms, *Open Access,* [online], 2014, 2, s. 21-43, [cit. 2016-05-16]. Dostupné z: http://www.mdpi.com/2075-4442/2/1/21

17. ALLEN, L. V., LUNER, P. E., Magnesium Stearate. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E., eds, *Handbook of pharmaceutical excipients,* 6th ed., London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 404-407. ISBN 978-0-85369-792-3.

18. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR, *Český lékopis 2009 – Doplněk 2015*, [CD-ROM], 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2015.

19. CHEMICAL BOOK, Magnesium stearate, [online], 2017, [cit. 2017-02-16]. Dostupné z: http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB5330900_EN.htm

20. ALLEN, L. V., Calcium Stearate. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E., eds, *Handbook of pharmaceutical excipients,* 6th ed., London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 103-105. ISBN 978-0-85369-792-3.

21. CHEMICAL BOOK, Calcium stearate, [online], 2017, [cit. 2017-02-16]. Dostupné z: http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB0115597_EN.htm

22. WELLER, P. J., Sodium Stearyl Fumarate. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E., eds, *Handbook of pharmaceutical excipients,* 6th ed., London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 667-669. ISBN 978-0-85369-792-3.

23. SPI Pharma, *Lubripharm® SSF, Firemní literatura,* [online], 2016, [cit. 2016-06-25]. Dostupné z: https://www.spipharma.com/content/documents//Lubripharm_SSF_071216_Updated_Logo.pdf

24. SPI Pharma, *Lubripharm® SSF, Firemní literatura,* [online], 2016, [cit. 2016-06-25]. Dostupné z: https://www.spipharma.com/products/lubripharm-ssf

25. CHEMICAL BOOK, Sodium stearyl fumarát, [online], 2017, [cit. 2017-02-16]. Dostupné z: http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB8725343_EN.htm

26. POPLE, P., SINGH, K. K., Glyceryl Behenate. In: ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E., eds, *Handbook of pharmaceutical excipients,* 6th ed., London: Pharmaceutical Press, 2009, s. 286-288. ISBN 978-0-85369-792-3.

27. GATTEFOSSÉ, *Compritol® 888 ATO*, Firemní literatura, [online], 2016, [cit. 2016-06-25]. Dostupné z: https://www.gattefosse.com/compritol-888-ato

28. CHEMICAL BOOK, Glycerol dibehenate, [online], 2017, [cit. 2017-02-22]. Dostupné z: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0587745.htm

29. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR, *Český lékopis 2009 – Doplněk 2015*, [CD-ROM], 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2015, s. 353-356.

30. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR, *Český lékopis 2009 – Doplněk 2015*, [CD-ROM], 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2015, s. 417-420.

31. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR, *Český lékopis 2009 – Doplněk 2015*, [CD-ROM], 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2015, s. 10219-10221.

32. SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M., Porovnání dvou metod charakterizujících lisování tablet, *Chem. Listy,* [online], 2014, Vol. 108, s. 624-629, [cit. 2016-05-28]. ISSN 1213-7103. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2014_06_624-629.pdf

33. CHALABALA, M., et al., *Technologie léků,* 2. vydání, Praha, Galén, 2001, s. 238-250. ISBN 80-7262-128-9.

34. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR, *Český lékopis 2009 – Doplněk 2015*, [CD-ROM], 1. vydání, Praha: Grada Publishing a.s., 2015, s. 366-367.

35. FELL, J. T., NEWTON, J. M., Determination of tablet strenght by diametral-compression test, *J. Pharm. Sci.,* 1970, Vol. 59, No. 5, s. 688-691. ISSN 1520-6017.

36. BELOUSOV, V. A., K voprosu o vybore optimalnych davlenij pressovanija pri tabletirovanii lekarstvennych poroškov, *Chim. Farm. ž.,* 1976, Vol. 10, No. 3, s. 105-111.