

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium přímo lisovatelných tabletovin a matricových tablet
s polyvinylalkoholem.

A study of directly compressible tableting materials and matrix
tablets with polyvinyl alcohol.

Hradec Králové 2018

Lucie Vildová

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

V Hradci Králové dne 23. 4. 2018

Lucie Vildová

„Mé poděkování patří PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu, milou spolupráci a cenné rady, které mi v průběhu zpracování této diplomové práce věnovala. Děkuji také paní laborantce Lence Svobodové za pomoc při vypracování experimentální části.“

Obsah

1. Abstrakt, abstract.....	6
2. Zadání.....	8
3. Úvod.....	9
4. Teoretická část.....	10
4.1. Matricové tablety pro prodloužené uvolňování léčiva.....	10
4.1.1. Typy matricových tablet.....	12
4.1.2. Retardující složky v matricových tabletách.....	16
4.1.2.1. Polyvinylalkohol.....	19
4.2. Směsná suchá pojiva.....	22
4.2.1. MicroceLac 100.....	24
4.3. Energetický profil lisovacího procesu.....	27
5. Experimentální část.....	29
5.1. Použité suroviny.....	29
5.2. Použité přístroje a zařízení.....	30
5.3. Postup práce.....	32
5.3.1. Příprava tabletovin.....	32
5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu.....	33
5.3.3. Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu.....	36
5.3.4. Zkouška disoluce tablet.....	36
5.3.5. Statistické zhodnocení výsledků.....	37
6. Tabulky a grafy.....	38
6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	38
6.2. Tabulky.....	39
6.2.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	39

6.2.2.	Pevnost tablet v tahu	41
6.2.3.	Disoluce tablet	50
6.3.	Grafy	52
7.	Diskuze	57
7.1.	Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu	57
7.2.	Hodnocení pevnosti tablet v tahu	58
7.3.	Hodnocení disoluce tablet	59
8.	Závěr	60
9.	Literatura	61

1. Abstrakt, abstract

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technologie

Student: Lucie Vildová

Školitel: PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Název diplomové práce: Studium přímo lisovatelných tabletovin a matricových tablet s polyvinylalkoholem

V práci jsou hodnoceny a porovnávány vlastnosti přímo lisovatelných tabletovin a matricových tablet obsahujících kombinaci α -laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy v poměru 3:1 ve fyzikální směsi a směsném suchém pojivu. Polyvinylalkohol je použit jako retardující složka v koncentracích 30, 40 a 50 %. Testovanými parametry jsou lisovatelnost, pevnost tablet v tahu a rychlost uvolňování léčiva z tablet. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu. Zkouška disoluce je prováděna metodou rotujícího košíčku.

Hodnoty celkové energie lisování, plasticity a pevnosti tablet v tahu byly vyšší u tabletovin se směsným suchým pojivem. S rostoucím množstvím polyvinylalkoholu klesaly hodnoty celkové energie lisování, plasticity, pevnosti tablet v tahu a rychlosti uvolňování léčiva. Disoluční chování tablet obsahujících fyzikální směs nebo směsné suché pojivo a stejné množství polyvinylalkoholu bylo srovnatelné.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology
Student: Lucie Vildová
Consultant: PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Title of the Diploma Thesis A study of directly compressible tableting materials and matrix tablets with polyvinyl alcohol

This work evaluates and compares the properties of directly compressible tableting materials and matrix tablets containing the combination of α -lactose monohydrate and microcrystalline cellulose in the ratio of 3:1 in a physical mixture and in a coprocessed dry binder. Polyvinyl alcohol is used as the retarding agent at the concentrations of 30, 40 and 50 %. Tested parameters are compressibility, tensile strength of tablets and the rate of drug release from tablets. Compressibility is evaluated by means of the energy profile of the compression process. Dissolution testing is performed using rotating basket method.

The values of total energy of compression, plasticity and tensile strength of the tablets were higher in the tableting materials with the coprocessed dry binder. Increasing additions of polyvinyl alcohol decreased the values of total energy of compression, plasticity, tensile strength of tablets and drug release rate. The dissolution behavior of tablets, which contained physical mixture or coprocessed dry binder and the same amount of polyvinyl alcohol was comparable.

2. Zadání

Cílem této práce bylo studium tabletovin a matricových tablet určených pro prodloužené uvolňování léčiva. Retardující složkou byl polyvinylalkohol ve třech koncentracích, a to 30, 40 a 50 %. Sledovaným faktorem byl rozdíl v použití směsného suchého pojiva a fyzikální směsi suchých pojiv ve stejném poměru. Konkrétně se jednalo o MicroceLac[®] 100 a fyzikální směs α -laktosy monohydrátu (Flowlac[®] 90) s mikrokrytalickou celulosou (Comprecel[®] 102) v poměru 3:1. Konkrétním cílem bylo hodnocení lisovatelnosti tabletovin pomocí energetického profilu lisovacího procesu a pevnosti tablet v tahu, dále také testování disoluce modelového léčiva z matricových tablet metodou rotujícího košíčku.

3. Úvod

Matricové tablety, které mají retardační složku dispergovanou v celém objemu tablety, jsou perorální lékovou formou umožňující prodloužené uvolňování léčiva. Dle použité retardující složky lze dělit na polymerní nerozpustné, hydrofilní gelové, lipofilní a směsné matrice. V případě polymerních nerozpustných matric se léčivo uvolňuje póry. U hydrofilních gelových matric probíhá liberace léčiva difuzí, erozí nebo kombinací obou mechanismů. V případě lipofilních matric je hlavním uvolňovacím mechanismem eroze. U směsných matric, které obsahují lipofilní látku i hydrofilní gelotvorný polymer je mechanismus uvolňování léčiva kombinovaný^{1,2}.

Velmi častou a zároveň jednoduchou metodou výroby matricových tablet je přímé lisování. Pro přímé lisování je nezbytně nutnou pomocnou látkou suché pojivo, které plní funkci plniva a pojiva zároveň. Na suchá pojiva jsou kladeny vysoké požadavky týkající se např. dobré sypanosti, lisovatelnosti a nízké citlivosti na mazadla³. Ideální suché pojivo, které splňuje zcela všechny požadavky, ale neexistuje, proto se suchá pojiva často kombinují. Kombinují se buď formou fyzikální směsi anebo některá existují v kombinaci v tzv. směsných suchých pojivech. Směsná suchá pojiva obsahují více látek, které jsou do sebe vzájemně nainkorporovány např. sprejovým sušením. Tyto látky se mohou doplňovat v jedné funkci anebo mohou mít funkce různé. Ve druhém případě vzniká multifunkční pomocná látka⁴⁻⁶. Velmi oblíbenou kombinací suchých pojiv, která se ve své funkci vzájemně doplňují, je kombinace mikrokrystalické celulosy a α -laktosy monohydrátu. Mikrokrystalická celuloza zlepšuje lisovatelnost tabletoviny, α -laktosa monohydrát snižuje citlivost na přídavek mazadel a zkracuje rozpad tablet. Nejvýhodnější poměr těchto látek je 1:3⁷. V tomto poměru jsou tato suchá pojiva zastoupena i ve směsném suchém pojivu MicroceLac[®] 100⁸.

Studium tabletovin a matricových tablet s polyvinylalkoholem a s kombinací mikrokrystalické celulosy s α -laktosou monohydrátem ve fyzikální směsi a ve směsném suchém pojivu se stalo náplní této práce.

4. Teoretická část

4.1. Matricové tablety pro prodloužené uvolňování léčiva

Je všeobecně známo, že perorální způsob podání je nejčastější cestou aplikace léčiva, především kvůli nízkým nákladům na léčbu a jednoduchosti podání, přičemž primární perorální lékovou formou jsou tablety. Konvenční lékové formy umožňují okamžité uvolňování léčivé látky, což vede k poměrně rychlému nástupu účinku, nicméně po absorpci léčiva z lékové formy klesají plazmatické koncentrace léčivé látky pod hodnotu minimální účinné koncentrace. Tato skutečnost má za následek ztrátu terapeutického účinku léčiva ⁹. Z tohoto důvodu se stal předmětem zájmu vývoj modifikovaných perorálních lékových forem. V dnešní době jsou lékové systémy s řízeným uvolňováním léčiva nepostradatelnou součástí běžné farmakoterapie. Mezi tyto systémy patří lékové formy s prodlouženým uvolňováním a účinkem léčiva ¹. Oproti konvenčním lékovým formám mají mnoho výhodných vlastností a jejich cílem je udržet požadovanou koncentraci látky po stanovenou dobu ^{1,9,10}.

Výhody perorálních lékových forem s prodlouženým uvolňováním ¹¹:

- systém dodává léčivo lokálně nebo systémově předem stanovenou rychlostí po požadovaný časový interval
- frekvence dávkování je snížena vzhledem k tomu, že je léčivo uvolňováno po delší časové období ve srovnání s konvenční lékovou formou
- snížení nebo zamezení výskytu nežádoucích účinků
- zlepšení compliance pacientů v důsledku sníženého dávkování a nižšího výskytu nežádoucích účinků
- menší výkyvy plazmatických hladin léčiv
- cenově výhodná výroba z důvodu menšího množství tablet potřebného pro jednoho pacienta oproti konvenční formě

Nevýhody perorálních formulací s prodlouženým uvolňováním ¹¹:

- vysoké náklady na vývoj – někdy je požadováno použití drahého specializovaného zařízení a speciálních pomocných látek
- rychlost uvolňování léčiva může být ovlivněna potravou a rychlostí průchodu žaludkem
- léčivé přípravky nesmí být rozdrčeny ani žvýkány, protože to může vést ke ztrátě vlastností "pomalého uvolňování" a k toxicitě

Plazmatické hladiny léčivé látky nejsou ovlivňovány pouze farmakokinetickými vlastnostmi léčiva, ale také vlastnostmi lékové formy. Podání konvenční lékové formy několikrát za den má za následek kolísání hladiny léčiva v krvi vedoucí k potenciaci nežádoucích účinků a tím k snížení compliance pacienta. Prodlouženým uvolňováním je zajištěno delší působení léčivé látky v systémové cirkulaci, než po podání konvenční formy. Prodlouženého účinku léčiva je možné dosáhnout pomocí specifických pomocných látek, zvláštními technologickými postupy nebo kombinací obojího. V perorální oblasti je vhodné využít tzv. matricové tablety. Matricové tablety mohou být opatřeny také obalem, který dále modifikuje uvolnění léčivé látky ¹. Do lékové formy s prodlouženým uvolňováním se zpracovávají léčiva, která mají krátký poločas a tedy i vysokou frekvenci dávkování. Pokud by léčivo mělo poločas dlouhý, existuje možnost jeho akumulace ¹¹.

Léčivá látka, která má být formulována do matricových tablet s prodlouženým uvolňováním, by měla splňovat následující parametry ⁹:

- perorální účinnost a stabilita v GIT
- krátký biologický poločas (ideálně 2 – 4 hod.)
- dávky menší než 0,5 g
- dostatečně široké terapeutické okno, aby změny v uvolňování nevedly k toxickým hladinám

Matricové tablety mají léčivou látku rozprostřenou v celém svém objemu. Jedná se o nejjednodušší typ lékové formy s řízeným uvolňováním pracující jako jeden celek ¹⁰. Obsahují speciální pomocné látky, které řídí uvolňování léčivé látky.

Vlastnosti těchto tablet jsou závislé na vlastnostech všech pomocných látek a léčivé látky².

Výhodné vlastnosti, které matricové tablety nabízejí⁹:

- udržení terapeutické hladiny po delší časový interval
- zabránění vysoké koncentraci léčiva v krvi
- snížení toxicity zpomalením vstřebávání léčiva
- minimalizace místních a systémových vedlejších účinků
- zlepšení účinnosti léčby
- vyšší utilizace léčivé látky
- minimalizace akumulace léčiva
- snížení nákladů na zdravotní péči
- podpora compliance pacienta
- zvýšení stability léčiva ochranou před hydrolýzou a dalšími změnami, ke kterým může dojít v gastrointestinálním traktu

Nevýhody charakteristické pro matricové tablety⁹:

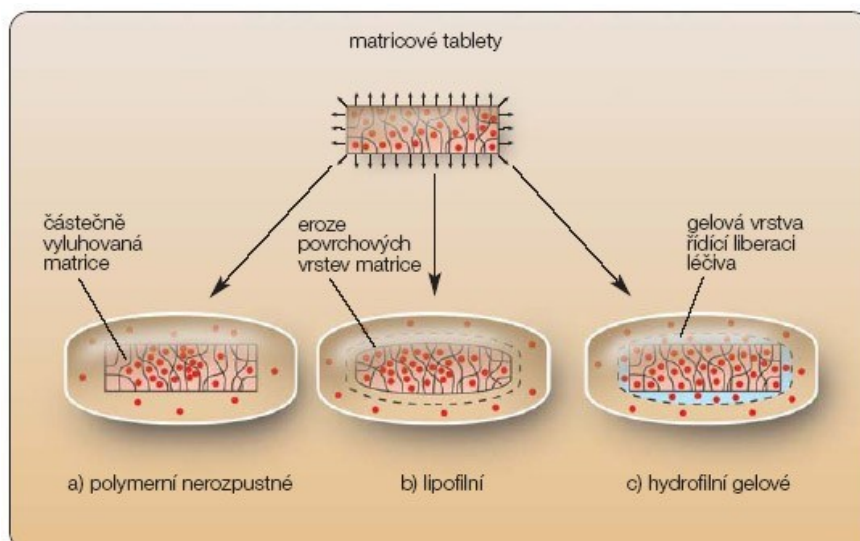
- nástup účinku je zpožděn
- rychlost uvolňování léčiva plynule klesá
- míra uvolňování je ovlivněna potravinami a rychlostí průchodu střevem

4.1.1. Typy matricových tablet

Matricové tablety se mohou dělit podle charakteru retardující složky na^{1,2}:

- a) polymerní nerozpustné matricové tablety (skeletové tablety)
- b) lipofilní matricové tablety
- c) hydrofilní gelové matricové tablety
- d) směsné matricové tablety (hydrofilně – lipofilní)

Dělení matricových tablet je znázorněno na obr. č. 1.



Obr. č. 1: Typy matricových tablet²

Za nejstarší perorální matricové tablety jsou považovány polymerní nerozpustné matrice. V tomto systému je nosičem léčivé látky nerozpustný polymer typu amonioalkylmethakrylátových kopolymerů, ethylcelulosity, polyvinylchloridu, polystyrenu nebo polyethylenu. Mohou obsahovat i další pomocné látky jako například látky modifikující disoluční profil léčivé látky. Tento typ matricových tablet může být též nazýván skeletové tablety. Důvodem tohoto označení je schopnost nosné pomocné látky utvořit po slisování pórovitou strukturu neboli skelet, který zajistí pomalé uvolňování léčivé látky, což vede k prodlouženému účinku. Charakteristický pro tyto tablety je fakt, že jejich tvar zůstává neměnný a organismus opouští jako částečně vyluhovaný skelet. Po podání tablety do gastrointestinálního traktu se léčivá látka celkem rychle rozpouští a uvolňuje z povrchu tablety, tím je dosaženo terapeutické hladiny léčiva. Další uvolňování léčiva je zpomalené a závisí na dráze, která musí být léčivem překonána při jeho pohybu z vnitřní části skeletu. Léčivá látka opouští matrici skrz kanálky, které jsou vyplněny vodou. Z tohoto důvodu je uvolňování léčiva z matricové tablety závislé na její pórovitosti. Uvolňování léčivé látky lze urychlit nebo zpomalit pomocí vhodných pomocných látek. Přidáním hydrofilních pomocných látek se rychlost uvolňování zvyšuje. Naopak je tomu u hydrofobních pomocných látek, které mohou vyplnit některé póry matrice a snížit její smáčivost. Tím se rychlost uvolňování léčiva zpomaluje^{1,2}.

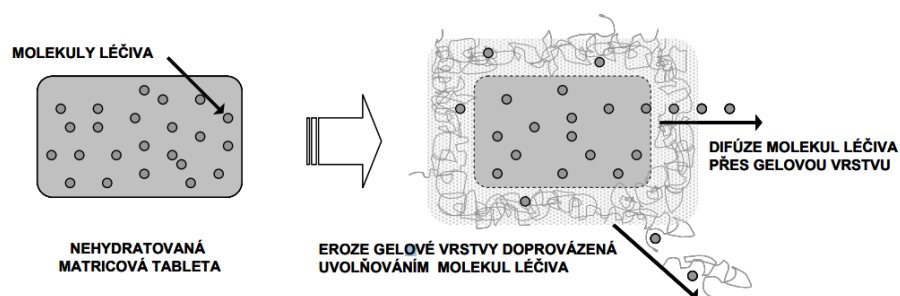
Základem lipofilních matricových tablet jsou tuky a vosky, ve kterých je léčivá látka dispergována. Součástí lipofilní matrice mohou být i další pomocné látky, které společně s nosičem v závislosti na jejich vlastnostech a koncentraci upravují rychlost uvolňování léčivé látky z tablety. Způsob uvolňování léčiva z tablety probíhá odlišným mechanismem než v případě polymerní nerozpustné matrice. V tomto případě dochází k tzv. erozi čili postupnému zmenšování tablety, které může být způsobeno hydrolyzou, změnami pH v trávicím traktu nebo rozpouštěním tuků a vosků prostřednictvím trávicích enzymů. Lipofilní matricové tablety jsou vhodné pro léčiva, která jsou vysoce rozpustná^{1,2}.

Hydrofilní gelové tablety jsou v dnešní době čím dál více používaným matricovým systémem, především díky svým výhodným vlastnostem. Za významné vlastnosti tohoto typu matric se považují snadná výroba, finanční nenáročnost, přijatelná cena pomocných látek a vhodnost pro špatně i dobře rozpustná léčiva^{1,2}.

Jako základní nosné pomocné látky pro hydrofilní gelové matrice se používají hydrofilní polymery, které při kontaktu s vodným prostředím bobtnají a vytváří vrstvu gelu na povrchu výlisku, která ovlivňuje uvolňování léčivé látky z matrice¹⁰.

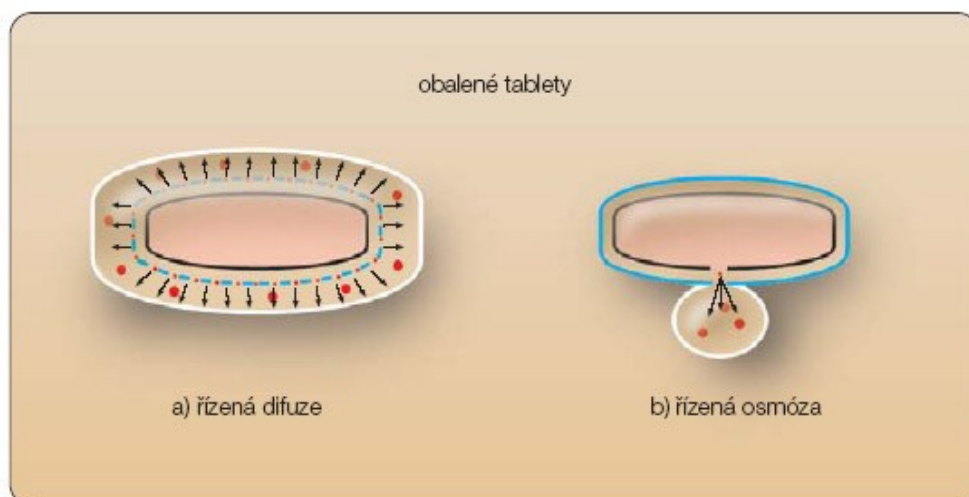
Uvolňování léčivé látky z hydrofilní gelové matrice je tedy založeno na principu gelové vrstvy řídicí liberaci léčiva. V průběhu expozice tablety v trávicím traktu nejprve dojde ke kontaktu tablety s vodným prostředím a k jejímu zvlhčení. Tím se z povrchu tablety uvolní potřebné množství léčivé látky a je dosaženo požadované terapeutické hladiny léčiva v plazmě. Zároveň dochází k hydrataci polymeru. Vstup rozpouštědla způsobí rozvolňování řetězců polymeru, což vede k tvorbě gelové vrstvy na povrchu výlisku, a právě tento nabobtnalý gel řídí liberaci léčivé látky z matrice. Díky gelové bariéře může rozpouštědlo nepřetržitě prostupovat do tablety. Následně dochází k postupnému zániku gelové bariéry a k jejímu nahrazení vrstvou novou. Aby tato nová vrstva nadále prodlužovala uvolňování léčivé látky, musí být dostatečně pevná. Velikost tablety se zprvu zvětšuje díky nabobtnání polymeru, ale postupným zánikem gelové vrstvy se tableta začne zmenšovat, až úplně vymizí^{1,2}.

Mechanismus uvolňování léčiva z hydrofilní gelové matrice je znázorněn na obr. č. 2. Liberace léčiva z matrice závisí na rozpustnosti léčiva a může probíhat difuzí, erozí nebo kombinací obou těchto mechanismů. Difuzí gelovou vrstvou se uvolňují převážně molekuly léčivé látky dobře rozpustné ve vodě, naopak u léčiv špatně rozpustných ve vodě převládá mechanismus eroze gelové vrstvy^{1,10}.



Obr. č. 2: Způsoby uvolňování léčivé látky z hydrofilní gelové matrice¹⁰

Některé matricové tablety mohou být potaženy vhodným obalem, který dále prodlužuje uvolňování léčiva z matrice. Tento obal je tvořen nerozpustným polymerem typu ethylcelulosity nebo polyakrylátu a může být pro roztok léčivé látky permeabilní nebo semipermeabilní. Propustnost nerozpustných polymerů lze ovlivnit přidáním hydrofilních pomocných látek. Ve zvlhčeném obalu vznikají rozpuštěním těchto hydrofilních pomocných látek póry, kterými léčivá látka difunduje ven. Polopropustné obaly jsou založeny na mechanismu řízené osmózy. Umožňují trávícím tekutinám průnik do jádra tablety, ale zamezují léčivé látce výstup do vnějšího prostoru. Uvnitř tablety tak vzniká vysoký osmotický tlak. Pokud je obal jakýmkoliv způsobem perforován, uniká roztok léčiva do vnějšího prostředí s nižším osmotickým tlakem. Konstantní rychlost uvolňování léčiva je předností této metody. Druhy obalů pro matricové tablety jsou zobrazeny na obr. č. 3^{1,2}.



Obr. č. 3: Druhy obalů pro matricové tablety ²

4.1.2. Retardující složky v matricových tabletách

Pro úspěšné vyléčení pacienta je nezbytná jeho dostatečná compliance s léčbou. Ta může být podpořena sníženou frekvencí dávkování díky lékovým formám s prodlouženým uvolňováním, které může být zajištěno přítomností speciálních retardujících látek zpomalujících uvolňování léčiva z lékové formy. Tyto látky mohou mít charakter polymeru nebo například tuků a vosků v případě lipofilních matricových tablet.

Polymery tvoří základ jak konvenčních lékových forem, tak i lékových forem s řízeným uvolňováním. Při jejich použití ve formulacích s prodlouženým uvolňováním musí splňovat určité vlastnosti, aby řídily a udržovaly rigiditu matrice po delší časový interval ¹¹. Je známo velké množství polymerů, které mohou být použity v matricových tabletách v závislosti na fyzikálně-chemických vlastnostech léčivé látky, která má být začleněna do matricového systému a typu požadovaného uvolňování léčiva ⁹. Existuje několik způsobů klasifikace retardujících složek.

Jedna z možných klasifikací polymerů používaných pro matricové tablety je dělení na ^{9,12,13,15}:

A) hydrogely

- a) polyhydroxyethylmetakrylát (PHEMA)

- b) zesíťovaný polyvinylalkohol (PVA)
- c) zesíťovaný polyvinylpyrrolidon (PVP)
- d) polyethylenoxid (PEO)
- e) polyakrylamid (PA)

B) rozpustné polymery

- a) polyethylenglykol (PEG)
- b) polyvinylalkohol (PVA)
- c) polyvinylpyrrolidon (PVP)
- d) hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC)

C) biodegradabilní polymery

- a) kyselina polymléčná (PLA)
- b) kyselina polyglykolová (PGA)
- c) polykaprolakton (PCL)
- d) polyanhydridy

D) nebiodegradabilní polymery

- a) polyethylenvinylacetát (PVA)
- b) polydimethylsiloxan (PDS)
- c) polyether urethan (PEU)
- d) polyvinylchlorid (PVC)
- e) acetát celulosy
- f) etylcelulosa

E) mukoadhezivní polymery

- a) polykarbofil
- b) sodná sůl karboxymethylcelulosy
- c) kyselina polyakrylová
- d) tragant
- e) methylcelulosa
- f) pektin

F) přírodní klovatiny

- a) xanthanová klovatina
- b) guarová klovatina
- c) karayaová klovatina

d) arabská klovatina

Další způsob dělení retardujících složek může být na ^{1,2,14,15}:

A) Nerozpustné polymery používané při přípravě skeletových tablet:

amonioalkylmethakrylátové kopolymery, ethylcelulosa, polyvinylchlorid, polystyren a polyethylen

B) Hydrofilní polymery používané při přípravě hydrofilních matric:

a) celulosové deriváty – hydroxypropylmethylcelulosa (hypromelosa), hydroxypropylcelulosa, hydroxyethylcelulosa, methylcelulosa a sodná sůl karboxymethylcelulosity

b) necelulosové přírodní nebo polosyntetické polymery – agar-agar, algináty, pektiny, karobová klovatina, arabská klovatina, xanthanová klovatina, polysacharidy mannosy a galaktosy, chitosan a modifikované škroby,

c) polymery kyseliny akrylové – karbomery

C) Lipofilní polymery používané při přípravě lipofilních matric:

a) mastné alkoholy a jejich estery – cetylalkohol, stearylalkohol, montaglykolový vosk, karnaubský vosk, glycerol-tribehenát, glycerol-dibehenát, glycerol-monostearát

b) mastné kyseliny – kyselina stearová

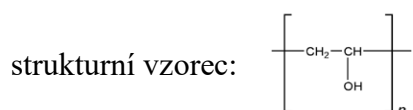
Jedním z nejčastěji používaných nosičů hydrofilních matricových systémů je hydroxypropylmethylcelulosa neboli hypromelosa, která je schopna velice rychle tvořit gelovou vrstvu, čímž zpomalí uvolňování léčiva. Její velkou předností je stálost v širokém rozpětí pH (3-11) a rezistence vůči působení enzymů. Kromě toho je dobře lisovatelná, netoxická a jednoduše dostupná pro použití. Její použití je nákladově efektivní ^{10,11}. Naopak např. sodná sůl karboxymethylcelulosity je citlivá na změny pH.

Za zmínku stojí též algináty, což jsou přírodní polymery nacházející se v hnědých mořských řasách. Díky své schopnosti tvořit gel po hydrataci jsou používány jako retardující složka v lékových formách s prodlouženým uvolňováním.

Studie ukázaly, že velikost částic alginátu, viskozita a koncentrace ovlivňují nejen rychlost uvolňování, ale také mechanismus uvolňování léčiva. Zmenšení velikosti částic alginátu vede k pomalejšímu uvolňování léčiva z matrice. Citlivost na pH a schopnost vytvářet gelovou bariéru v kyselém i téměř neutrálním prostředí je jedinečným znakem alginátu sodného. Dále výsledky ukázaly, že matrice alginátu sodného mohou udržovat uvolňování léčiva po dobu minimálně 8 hodin, a to i pro léčiva vysoce rozpustná ve vodě^{11,16}.

4.1.2.1. Polyvinylalkohol

Charakteristické vlastnosti¹⁷:



empirický vzorec: $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$

molekulová hmotnost: 20 000 – 200 000

index lomu: 1,49 – 1,53

teplota tání: 228 °C pro plně hydrolyzované stupně, 180 °C – 190 °C pro částečně hydrolyzované stupně

rozpustnost: rozpustný ve vodě, lehce rozpustný v ethanolu (95%), nerozpustný v organických rozpouštědlech

Polyvinylalkohol (PVA) je syntetický polymer, který se vyskytuje jako bílý až krémově zbarvený, ve vodě rozpustný granulovaný prášek bez zápachu. Převážně se používá v topických farmaceutických a oftalmologických přípravcích jako viskozifiant a emulgátor. Využívá se také v umělých slzách a roztocích kontaktních čoček pro lubrikační účely, v transdermálních náplastech a jako retardující složka se uplatňuje v perorálních lékových formách s prodlouženým uvolňováním. Slouží jako filmtvorná a potahovací látka. Obecně se považuje za netoxický materiál. V koncentracích do 10 % není dráždivý pro pokožku a oči. V kosmetických přípravcích se používají koncentrace do 7 %¹⁷.

PVA se vyrábí hydrolýzou polyvinylacetátu. Opakující se jednotka vinylalkoholu se nepoužívá jako výchozí látka, protože nemůže být získána v množstvích a čistotě požadovaných pro účely polymerace. Hydrolýza probíhá rychle v methanolu, ethanolu nebo ve směsi alkoholu a methylacetátu, za použití alkalických minerálních kyselin jako katalyzátorů. Stupeň polymerace a stupeň hydrolýzy jsou parametry určující fyzikální vlastnosti polyvinylalkoholu¹⁷.

Jako sekundární alkohol podléhá esterifikaci, která je typická pro sloučeniny obsahující sekundární hydroxyskupinu. Rozkládá se v silných kyselinách a změkčuje nebo rozpouští ve slabých kyselinách a zásadách. Ve vysokých koncentracích je inkompatibilní s anorganickými solemi, zejména s obsahem síranů a fosforečnanů. V přítomnosti boraxu může dojít ke zgelovatění roztoku polyvinylalkoholu¹⁷.

Jeho rozpuštění vyžaduje dispergování při pokojové teplotě a následně zahřátí k cca 90 °C na přibližně pět minut. Roztok by se měl míchat do vychladnutí¹⁷.

PVA je stabilní, pokud je skladován v těsně uzavřeném obalu na chladném, suchém místě. Vystavení světlu nenaruší jeho stabilitu. Vodné roztoky jsou stabilní v uzavřených kontejnerech odolných proti korozi. V případě potřeby delšího skladování mohou být k roztoku přidána konzervační činidla. Při 100 °C podléhá PVA pomalé degradaci, zatímco při 200 °C dochází k jeho rychlé degradaci¹⁷.

Existují různé druhy komerčně dostupného polyvinylalkoholu. Jedním z firemních produktů je Parateck[®] SRP 80, který byl použit v této práci. Jde o funkční pomocnou látku na bázi hydrofilního polymeru polyvinylalkoholu (PVA) používanou při přípravě pevných lékových forem s prodlouženým uvolňováním léčivé látky. Obsahuje pouze jedinou složku a to polyvinylalkohol bez dalších přísad. Tato pomocná látka je zcela syntetického původu. V porovnání s polosyntetickými nebo přírodními polymery zaručuje zjednodušení procesů validace a kvalitní výroby. Zajišťuje spolehlivé a trvalé dodávání léčiva během dlouhých uvolňovacích period. Jeho matricová difúzní technologie napomáhá zvyšovat účinnost a biologickou dostupnost léčivé látky za současného snižování nežádoucích účinků. Je v souladu s Evropským lékopisem (Ph Eur), Japonským lékopisem (JPE) a Lékopisem Spojených států amerických (USP)^{18,19}.

Pardeck® SRP 80 nabízí širokou škálu vlastností a výhod, jako např. ^{18,19}:

- vhodnost pro přímé lisování - zjednodušení vývoje a umožnění rychlé a nákladově efektivní výroby
- uvolňování léčivé látky nezávisí na použité lisovací síle
- odolnost vůči alkoholu - nedochází k předčasnému a zvýšenému uvolňování léčiva způsobeného alkoholem
- uvolňování léčivé látky nezávislé na pH
- výborná lisovatelnost
- vysoký diluční potenciál
- nízká hygroskopicitá - výhodné pro výrobní proces, výborná stabilita přípravku
- plně syntetický původ - snížená variabilita kvality
- vysoká sypná a setřesná hustota - malá velikost tablet, jednoduchá manipulace
- nízká ejekční síla
- v souladu s Ph Eur, JPE a USP - usnadnění registračních procesů
- součást Emprove® programu - rychlé schválení a rychlejší uvedení na trh, což šetří náklady a čas

Pardeck® SRP 80 je téměř bílý jemnozrný prášek. Je vhodný k přípravě lékových forem s prodlouženým uvolňováním metodou přímého lisování, zvláště při použití v kombinaci s některými druhy mikrokrytalické celulosy, kdy výsledné tablety vykazují dobré vlastnosti. Tablety s látkou Pardeck® SRP 80 vykazují vysokou pevnost a nízký oděr ¹⁸.

Základní parametry látky Pardeck® SRP 80 ¹⁸:

sypná hustota:	0,51 – 0,58 g/cm ³
setřesná hustota:	0,70 – 0,77 g/cm ³
sypný úhel:	32° – 37°
velikost částic:	D ₅₀ - 60 – 100 μm
specifický povrch:	0,3 – 0,5 m ² /g

ztráta sušením:

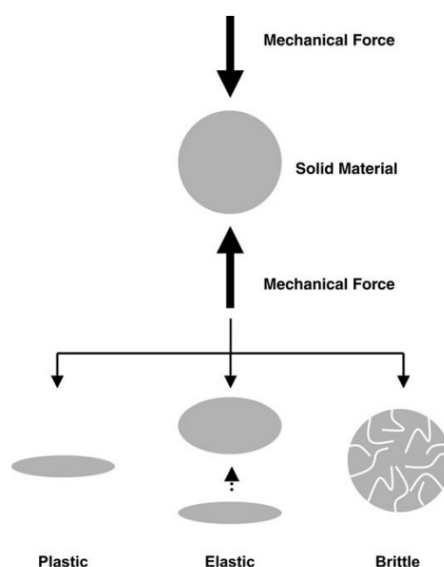
$\leq 5,0 \%$

4. 2. Směsná suchá pojiva

Tablety se vyrábí lisováním tabletoviny, která se lisuje buď přímo, anebo se před lisováním upravuje vlhkou nebo suchou granulací. Při vlhké a suché granulaci dochází k několika různým krokům zpracování, což je časově náročnější a více nákladné. Na rozdíl od těchto metod zahrnuje přímé lisování pouze kompresi suché práškové směsi, která obsahuje jak účinné tak pomocné látky. Jednoduchost a nákladová efektivnost procesu přímého lisování ho umístily jako preferovanou metodu výroby tablet. Postup přímé komprese je však značně ovlivněn práškovými vlastnostmi tabletoviny, jako je především sypnost a lisovatelnost. Tablety obsahují kromě léčivé látky řadu pomocných látek, které ovlivňují funkčnost a zpracovatelnost formulace ²⁰. Základní pomocné látky pro přímé lisování jsou suchá pojiva.

Progres výroby tablet roste, a proto se zvyšuje poptávka po pomocných látkách s výhodnými vlastnostmi, zejména z hlediska sypnosti a lisovatelnosti ²⁰. Jelikož tyto parametry nejsou u stávajících suchých pojiv úplně ideální, hledají se stále možnosti, jak je upravit ²¹. Tyto pomocné látky lze získat buď vývojem nové pomocné látky, úpravou vlastností již existujícího materiálu, ale i tzv. „co-processingem“ neboli spoluzpracováním dvou i více známých pomocných látek. Touto metodou se připravují směsná suchá pojiva ²². Směsná suchá pojiva jsou pomocné látky, které mají zlepšené tabletovací vlastnosti. Vývoj směsných suchých pojiv začíná výběrem pomocných látek, které mají být kombinovány, určením jejich cílových poměrů a výběrem způsobu přípravy pro získání produktu s požadovanými fyzikálně-chemickými parametry. Připravují se již zmíněným „co-processingem“, kdy spolu dvě a více pomocných látek interagují na submolekulární úrovni ²². Během tohoto procesu se jedna látka začlení do částicové struktury jiné látky a to nejčastěji metodou sprejového sušení ²¹. Sprejové sušení umožňuje vznik sférických částic a tím zlepšuje sypnost ²⁵. Vzniklé produkty jsou fyzikálně modifikovány beze změny chemické struktury ²¹.

Pomocné látky pro společné zpracování by se měly vybírat tak, aby se jejich požadované vlastnosti zachovaly nebo zlepšovaly, vzájemně doplňovaly a zároveň maskovaly nežádoucí vlastnosti jednotlivých složek. Důležitá je též jejich materiálová charakteristika znázorněná na obr. č. 4. Pevné materiály mohou být na základě své odezvy na aplikovanou mechanickou sílu klasifikovány na elastické, plastické a křehké. U elastických materiálů je jakákoli změna tvaru zcela reverzibilní a materiál se po uvolnění působícího napětí vrací do původního tvaru. Působením mechanické síly na plastické materiály dochází k trvalé změně tvaru po překonání meze plasticity. V křehkém materiálu se při aplikaci mechanické síly rychle vytváří trhliny, a proto dochází k drcení částic. Většina materiálů nemůže být jednoznačně zařazena pouze do jedné ze zmíněných kategorií. Léčiva vykazují všechny tři charakteristiky, přičemž jedna z nich převládá ⁴. Většina „co-processingem“ vzniklých produktů se skládá z relativně velkého množství křehkého materiálu jako je např. monohydrát α -laktosy a z menšího množství plastického materiálu, což je např. mikrokrytalická celulóza, která je fixována mezi nebo na částicích křehkého materiálu. Plastický materiál poskytuje dobré pojivové vlastnosti. Naproti tomu velké množství křehkého materiálu snižuje citlivost vůči mazadlům tím, že během lisování vznikají nové mezipovrchy nepotažené filmem mazadla. Takové kombinace mohou přispět ke zlepšení funkčnosti a mají lepší vlastnosti než fyzikální směs z výchozích složek ²³.



Obr. č. 4: Klasifikace materiálů na základě odezvy na aplikovanou mechanickou sílu⁴

„Co-processing“ poskytuje produkty s vynikajícími vlastnostmi ve srovnání s jejich mateřskými pomocnými látkami ⁴. Směsná suchá pojiva pro přímé lisování jsou multifunkční pomocné látky schopné nahradit dvě i více pomocných látek v tabletě, což umožňuje zkrátit výrobní proces a snížit náklady na technologické zpracování ²². Optimální velikost částic a homogenní distribuce částic zajišťuje jejich vynikající tokové vlastnosti často i bez nutnosti přidávání kluzné látky. Vzhledem k výborné lisovatelnosti se směsná suchá pojiva používají především při výrobě tablet metodou přímého lisování. Díky vyššímu dilučnímu potenciálu směsných suchých pojiv získáme kvalitní výlisek i při použití většího množství špatně lisovatelné účinné látky. Mezi další benefity těchto pomocných látek patří lepší organoleptické vlastnosti, lepší hmotnostní stejnoměrnost a vyšší homogenita tabletoviny. Vezmeme-li v úvahu skutečnost, že v průběhu „co-processingu“ nevznikají u výchozích látek žádné chemické změny, mohou být brány za bezpečné a nemusí se u nich provádět další toxikologické zkoušky ^{20,22}.

Jednou z nevýhod „co-processingem“ zpracovaných pomocných látek je jejich fixní poměr ve směsi, který nemusí být při vývoji nové formulace optimální volbou pro danou účinnou látku. Další překážkou v úspěchu směsných suchých pojiv je jejich vysoká cena a fakt, že zatím nemají vlastní monografie v lékopise, což odrazuje farmaceutické výrobce od jejich použití ^{23,24}.

4.2.1. MicroceLac 100

Charakteristické vlastnosti ^{26,27}:

acidita/bazicita: pH = 4,0 – 7,0

sypný úhel: 34°

sypná hustota: 0,46 g/cm³

setřesná hustota: 0,58 g/cm³

Hausnerův poměr: 1,26

distribuce velikosti částic: ≤ 15% < 32 μm, 45 – 70% < 160 μm, ≥ 90 % < 250 μm

rozpuštnost: částečně rozpustný ve vodě

obsah vlhkosti: 4 – 6 %

MicroceLac[®] 100 (obr. č. 5), vyráběný firmou Meggle, je směsné suché pojivo složené ze 75 % monohydrátu α -laktosy a 25 % mikrokrystalické celulosy (MCC), přičemž si obě tyto látky zachovávají svou chemickou totožnost^{8,27}. Jak monohydrát α -laktosy, tak mikrokrystalická celulosa mají své samostatné monografie v evropském, japonském a americkém lékopise, nicméně jejich kombinace nemá v současné době oficiální charakter. Spojením plnivových vlastností monohydrátu α -laktosy a pojivových vlastností mikrokrystalické celulosy do jedné pomocné látky vzniká pomocná látka, která poskytuje lepší tabletovací vlastnosti. Tato pomocná látka se vyskytuje jako bílý prášek bez zápachu. Jedná se o volně tekoucí prášek v důsledku své sférické struktury a typické střední velikosti částic^{8,26}.

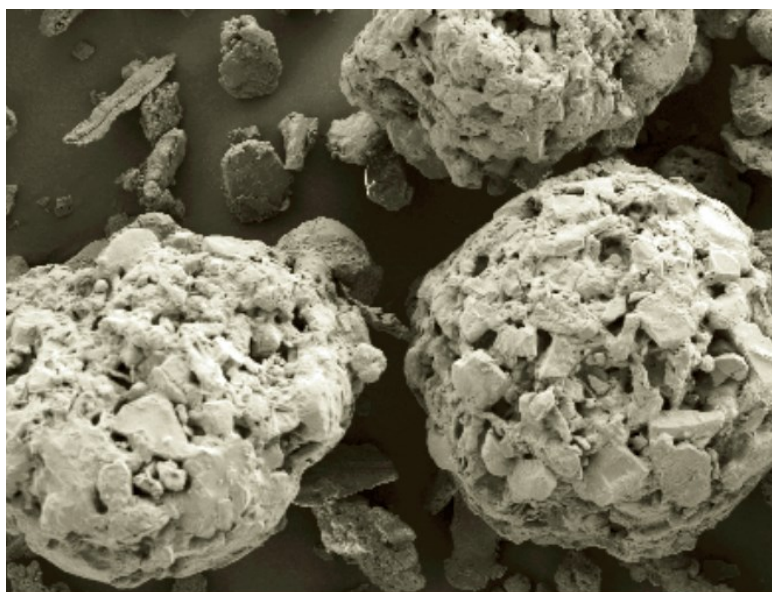
Monohydrát α -laktosy a mikrokrystalická celulosa jsou pomocné látky užívané v perorálních pevných lékových formách. Obě jsou hojně používané ve farmaceutickém průmyslu ať už samostatně nebo v kombinaci. Aby se dosáhlo synergicky působícího systému, připravuje se směsné suché pojivo metodou sprejového sušení. Díky tomu se obě látky spojí a vznikne monočásticový systém. Mikrokrystalická celulosa má ve směsi charakter plastického materiálu, zatímco monohydrát α -laktosy křehkého materiálu⁸.

Monohydrát α -laktosy, ve formě sprejově sušené nebo granulované, se díky své výborné sypnosti používá při výrobě tablet metodou přímého lisování, avšak vykazuje poměrně nízké pojivové vlastnosti. Mikrokrystalická celulosa má vazebné vlastnosti velice silné a to je hlavním důvodem její výborné lisovatelnosti²⁴. V látce MicroceLac[®] 100 jsou vlákna mikrokrystalické celulosy kratší, což podporuje sférický charakter²⁸. Kombinace těchto dvou látek vede k větší pevnosti tablet a k jejich rychlejšímu rozpadu²⁴.

MicroceLac[®] 100 může být také použit jako plnivo do tobolek a při suché granulaci. Oproti fyzikální směsi vykazuje lepší tokové vlastnosti, pevnost tablet v tahu a také má vyšší adhezní kapacitu, což umožňuje výrobu nízko dávkových

formulací bez nebezpečí segregace léčivé látky. Zároveň jeho vynikající lisovatelnost umožňuje výrobu tablet s vyšším obsahem účinné látky ^{8,27}.

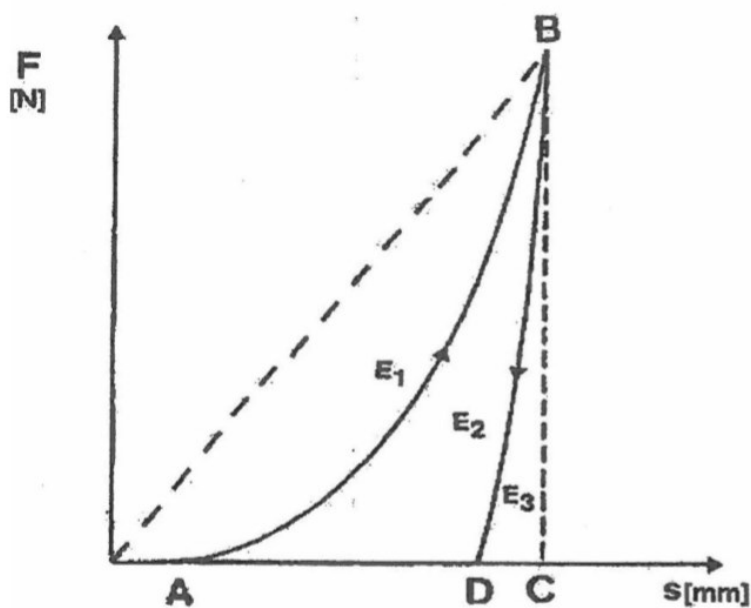
Studie porovnávací MicroceLac[®] 100 s třemi různými typy laktosy (monohdrát α -laktosy – lactosa 100 M; anhydrát β -laktosy – Pharmatosa DCL21; sprejově sušená laktosa – Pharmatosa DCL11) kombinovanými s mikrokrystalickou celulosou (Avicel PH 102) prokázala vynikající tokové a pojivové vlastnosti látky MicroceLac[®] 100. Kromě tokových a vazebných vlastností byly také sledovány interakce a segregační chování při smíchání s kyselinou listovou. Kyselina listová vykazuje vysokou adhezní schopnost k pórovitému povrchu této sprejově sušené látky, čímž se snižuje možnost segregace léčivé látky a pomocné látky. Tato studie dále prokázala, že tablety s MicroceLacem[®] 100 mají nejvyšší pevnost v tahu v porovnání se sledovanými typy fyzikálních směsí, což ukazuje na jeho účinné využití lisovací energie, které má za následek pevné vazby částic ²⁵.



Obr. č. 5: MicroceLac[®] 100, zvětšení není uvedeno ²⁷

4.3. Energetický profil lisovacího procesu

Nejčastější metodou výroby tablet je lisování tabletoviny, při kterém dochází k zhušťování částic pomocí tlaku za vzniku pevného výlisku. Pro lisování materiálu a tvorbu pevných výlisků je potřeba energie. Záznam „síla-dráha“ je jednou z nejpoužívanějších metod pro studium průběhu lisovacího procesu během tabletování. Dává nám příležitost popsat energetický profil lisovacího procesu v dílčích fázích děje. Hodnotí lisovací proces jak ve fázi komprese, tak i ve fázi relaxace tablety. Konečné hodnoty mohou být použity k porovnání vlastností různých materiálů. Výsledné křivky jsou získané z měření lisovací síly F [N] a dráhy horního lisovacího trnu s [mm] ^{29,30,33}. Obrázek č. 6 schematicky znázorňuje tuto závislost.



Obr. č. 6: Schéma závislosti lisovací síly na dráze horního lisovacího trnu ³¹

Počáteční bod A charakterizuje, kdy se horní lisovací trn dostává do kontaktu s materiálem v raznici. Bod B zobrazuje maximální lisovací sílu, které bylo dosaženo. Spojnice bodů A a B, znázorněna plnou čarou, popisuje kompresi tabletoviny. Spojením těchto dvou bodů pomocí přímky, zaznamenané čárkovaně,

dojde k vymezení plochy E_1 . Tato plocha vyobrazuje energii předlisování, což je energie spotřebovaná vzájemným třením jednotlivých částic a třením částic se stěnami matrice. Křivka spojující body B a D zobrazuje relaxaci tablety. Plocha ABD odpovídá energii E_2 , označované též jako energie plastické deformace, která zůstává akumulovaná v tabletě po skončení procesu lisování. Energie elastické deformace, neboli E_3 je uvolněna během dekomprese z tablety a je znázorněna plochou DBC. Součtem parametrů E_2 a E_3 získáme hodnotu energie využitě k lisování E_{lis} . Celková energie spotřebovaná při lisování je reprezentována plochou ABC a vyjádřena vztahem $E_{max} = E_1 + E_2 + E_3$. Základní jednotkou těchto energií je joule (J).²⁹⁻³¹

Dalším parametrem, který lze vypočítat z energií naměřených v záznamu „síla-dráha“ je faktor plasticity [FP]. Faktor plasticity je možné vypočítat podle vzorce (1) a je vyjádřen jako poměr energie plastické deformace k energii lisování. Vysoká hodnota plasticity indikuje, že velké množství vložené energie bylo využito na nevratnou deformaci materiálu. Hodnota faktoru plasticity klesá s rostoucím lisovacím tlakem^{30,32}.

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

5. Experimentální část

5.1. Použité suroviny

MicroceLac[®] 100 (Meggler Pharma, SRN)

číslo šarže: 1572

směsné suché pojivo obsahující 75 % monohydrátu α -laktosy a 25 % mikrokrytalické celulosy

distribuce velikosti částic: $\leq 15\% < 32\ \mu\text{m}$, $45 - 70\% < 160\ \mu\text{m}$, $\geq 90\% < 250\ \mu\text{m}$

sypná hustota: $0,46\ \text{g/cm}^3$

setřesná hustota: $0,58\ \text{g/cm}^3$

obsah vlhkosti: 4,56 %

Parteck[®] SRP 80 (Merck KGaA, SRN)

číslo šarže: F1885739629

polyvinylalkohol

velikosti částic: $D_{50} - 60 - 100\ \mu\text{m}$

sypná hustota: $0,54\ \text{g/cm}^3$

setřesná hustota: $0,75\ \text{g/cm}^3$

Flowlac[®] 90 (Meggler Pharma, SRN)

číslo šarže: MPH12-01568

α -laktosa monohydrát sprejově sušená

distribuce velikosti částic: $\leq 5\% < 32\ \mu\text{m}$, $25 - 40\% < 100\ \mu\text{m}$, $\geq 85\% < 200\ \mu\text{m}$

sypná hustota: $0,56\ \text{g/cm}^3$

setřesná hustota: $0,67\ \text{g/cm}^3$

obsah vlhkosti: 5,02

Comprecel® 102 (Mingtai Chemical Co., Ltd., Taiwan)

číslo šarže: C1307086

mikrokrystalická celulóza

velikost částic: $D_{50} - 70 - 100 \mu\text{m}$

sypná hustota: $0,32 \text{ g/cm}^3$

setřesná hustota: $0,49 \text{ g/cm}^3$

obsah vlhkosti: 5,13 %

Stearan hořčnatý (Acros Organics, New Jersey, USA)

číslo šarže: A 011241701

specifický povrch: $1,6083 \text{ m}^2/\text{g}$

Kyselina salicylová (JQC (Huayin) Pharmaceutical Co., Ltd., Čína)

číslo šarže: 41303019

Vyhovuje požadavkům ČL 2009 doplnku 2014.

5. 2. Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A & D Company, Limited, Japonsko

Analytické váhy s citlivostí $0,0001 \text{ g}$ a váživostí do 120 g .

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN

Digitální váhy s citlivostí $0,01 \text{ g}$ a váživostí do 200 g .

Mísíci krychle KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN

Mísící krychle o objemu 3,5 litru, zhotovená z nerezové oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401. Rychlost otáček je možné nastavit.

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

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, SRN

Zařízení je používáno k vylišování tablet. Je tvořeno dolní stacionární a horní pohyblivou lisovací čelistí, která může vyvinout sílu v tlaku i tahu do 50 kN. Pro lisování tablet na tomto zařízení je použita dvouplášťová ocelová matrice s horním a dolním lisovacím trnem. Pomocí počítačového programu testXpert V 9,01 mohou být nastaveny lisovací parametry a vyhodnocena výstupní data.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester 8M

Výrobce: K. Schleuniger Pharmatron, Švýcarsko

Přístroj slouží k měření rozměrů tablet (výška, průměr) a síly potřebné k destrukci radiálně situované tablety. Základem zařízení jsou dvě čelisti – pohyblivá a stacionární. Pohyblivá čelist se v průběhu měření posunuje směrem ke stacionární a způsobuje rozdrčení tablety. Ze získaných parametrů lze vypočítat pevnost tablet v tahu.

Disoluční jednotka Sotax AT7 smart

Výrobce: Sotax, Švýcarsko

Disoluční zařízení slouží ke stanovení množství uvolněného léčiva z lékové formy in-vitro. Je tvořeno vodní lázní, ve které je umístěno sedm skleněných nádob. Každá nádoba je opatřena hřídelí s košíčkem nebo pádlem v závislosti na disoluční metodě. Zařízení je propojeno s čerpadlem a odběrovou jednotkou. Prostřednictvím řídicího panelu se nastavují parametry disoluce.

Specord 205

Výrobce: Analytic Jena, SRN

Jedná se dvoupaprskový UV-Vis spektrofotometr, který umožňuje stanovit absorbanci. Požadované parametry měření jsou nastaveny prostřednictvím externího počítače programem WinASPECT.

5.3. Postup práce

Nejprve byly připraveny tabletoviny, ze kterých byly následně na materiálovém testovacím zařízení Zwick/Roell vylisovány tablety. Současně byl zaznamenáván energetický profil lisovacího procesu. S 24hodinovým odstupem byly u tablet měřeny jejich rozměry a destrukční síla, pomocí kterých byla spočítána pevnost tablet v tahu. Dále byly tablety podrobeny disoluční zkoušce metodou rotujícího košíčku. Veškeré naměřené hodnoty byly zaznamenány do tabulek a prostřednictvím počítačového programu Microsoft Excel 2013 statisticky a graficky zpracovány.

5.3.1. Příprava tabletovin

V této práci bylo použito celkem 12 tabletovin, jejichž složení je uvedeno v tabulce č. 1. Polovina tabletovin obsahovala směsné suché pojivo MicroceLac[®] 100, druhá polovina pak fyzikální směs suchých pojiv Flowlac[®] 90 a Comprecel[®] 102 v poměru 3:1. Tabletoviny č. 1 – 6 obsahovaly léčivo, zatímco tabletoviny č. 7 – 12 sloužily jako slepý vzorek pro zkoušku disoluce.

Pro přípravu tabletovacích směsí byla použita mísící krychle KB 15S, ve které bylo postupně míseno předepsané množství surovin. Tabletovací materiály pro matricové tablety byly připraveny mísením směsného suchého pojiva MicroceLac[®] 100 s retardující složkou Parreck[®] SRP 80 o požadované koncentraci po dobu 2,5 minut. Následně byla směs mísená s kyselinou salicylovou po stejně dlouhou dobu. Nakonec byl ke směsi přidán stearan hořečnatý a mísení probíhalo opět 2,5 minuty. V případě tabletovin obsahujících fyzikální směs suchých pojiv Flowlac[®] 90 a

Comprecel® 102 byly nejprve tyto látky míseny po dobu 2,5 minut, poté byl průběh stejný jako u tabletovin s látkou MicroceLac® 100. Tabletoviny určené pro slepý vzorek byly připraveny stejným způsobem, ale neobsahovaly kyselinu salicylovou.

Tab. č. 1: Složení jednotlivých tabletovin

Tabletovina	ML 100 (%)	F 90 + C 102 (3:1) (%)	PAR (%)	KS (%)	Mgst (%)
T 1	44		30	25	1
T 2	34		40	25	1
T 3	24		50	25	1
T 4		44	30	25	1
T 5		34	40	25	1
T 6		24	50	25	1
T 7	69		30		1
T 8	59		40		1
T 9	49		50		1
T 10		69	30		1
T 11		59	40		1
T 12		49	50		1

ML 100: MicroceLac 100; F 90: Flowlac 90; C 102: Comprecel 102; T: tabletovina; PAR: Parateck SRP 80; KS: kyselina salicylová; Mgst: stearan hořečnatý

5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím stroji T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell pomocí speciální matrice s dolním a horním lisovacím trnem. Před zahájením lisovacího procesu byly prostřednictvím počítačového programu testXpert V 9.01 propojeného s lisovacím zařízením nastaveny základní parametry lisování. Použité lisovací síly byly 14, 16 a 18 kN jak pro tabletoviny se směsným suchým

pojivem MicroceLac[®] 100, tak pro tabletoviny s fyzikální směsí suchých poživ Flowlac[®] 90 a Comprecel[®] 102 v poměru 3:1. Dalšími nastavenými parametry byly rychlost lisování 40 mm/min, předzatižení 2 N a rychlost předzatižení 2 mm/s.

Navážka pro vylisování jedné tablety, která činila $0,5000 \pm 0,0010$ g, byla kvantitativně převedena do matrice opatřené dolním lisovacím trnem. Horní lisovací trn byl do matrice vpraven až po mírném sklepaní tabletoviny. Následně byla matrice postavena na spodní stacionární čelist přístroje a proces lisování byl spuštěn. Horní pohyblivá čelist sestupovala směrem k matrici a vyvíjela tlak na horní lisovací trn matrice. V okamžiku dosažení nastavené lisovací síly se čelist začala vracet zpět do své původní polohy. Vylisovaná tableta byla vysunuta z matrice odstraněním zajišťovací součásti a následným mírným stlačením na horní lisovacího trn. Před lisováním další tablety byla matrice pečlivě očištěna gázou. Vzniklé tablety byly ploché, kulaté bez fazet a půlící rýhy s průměrem 13 mm. Z každého hodnoceného tabletovacího materiálu bylo vylisováno 10 výlisků při lisovacích silách 14, 16 a 18 kN.

Během lisovacího procesu vytvořil program testXpert V 9.01 záznam "síla-dráha", který popisuje energetický profil lisovacího procesu²⁹. Dále číselně vyhodnotil parametry popisující proces lisování. Příklad protokolu z měření energetického profilu lisování je znázorněn na obr. č. 7. Hodnocené parametry byly E_1 – energie předlisování [J], E_2 – energie plastické deformace [J], E_3 – energie elastické deformace [J], E_{max} – celková energie lisování [J], E_{lis} – energie lisování [J] a Pl – plasticita [%]^{31,32}.

Dále byly lisovány tablety pro zkoušku disoluce. Z každé tabletoviny, která obsahovala léčivo, bylo vylisováno 6 tablet. Cílem bylo, aby jejich výsledná pevnost v tahu byla v rozmezí 0,8 až 1,0 MPa. Z každého tabletovacího materiálu, který neobsahoval léčivo, byly stejným způsobem vylisovány 2 tablety sloužící jako slepý vzorek pro zkoušku disoluce. Lisovací síly byly v případě tablet neobsahujících účinnou látku nižší než u tablet s léčivem.

Použité lisovací síly pro disoluci byly: T1 – 14 kN; T2 – 16 kN; T3 – 18 kN; T4 – 16 kN; T5 – 18 kN; T6 – 20 kN; T7 – 9 kN; T8 – 10 kN; T9 – 10 kN; T10 – 12 kN; T11 – 13 kN; T12 – 13 kN.

Obr. č 7: Příklad protokolu z měření energetického profilu lisovacího procesu



Protokol

02.03.2017

Zk. parametry:

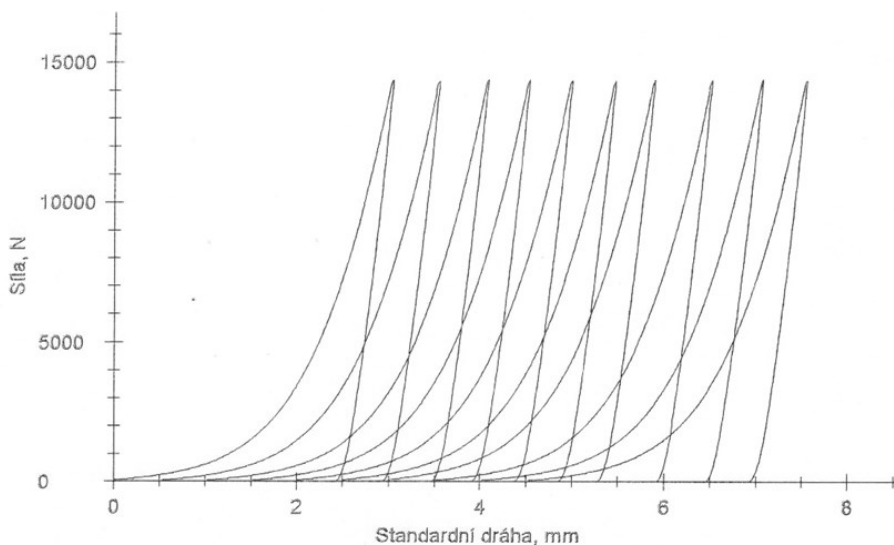
Zákazník :
Zkoušel(a) :

Materiál : ML+30%Par+AS+St - 14kN
Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčnick Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %
1	14389,35	11,583	6,801	3,453	21,84	10,25	53,04	66,32
2	14348,18	11,598	6,746	3,474	21,82	10,22	53,16	66,01
3	14410,36	11,951	6,733	3,460	22,14	10,19	53,97	66,06
4	14390,98	11,441	6,860	3,472	21,77	10,33	52,55	66,39
5	14361,57	11,129	6,865	3,458	21,45	10,32	51,88	66,51
6	14355,19	10,962	6,846	3,441	21,25	10,29	51,59	66,55
7	14385,00	10,456	6,833	3,482	20,77	10,32	50,34	66,24
8	14376,49	11,431	6,778	3,452	21,66	10,23	52,77	66,26
9	14413,86	11,788	6,802	3,519	22,11	10,32	53,32	65,91
10	14356,98	11,606	6,815	3,442	21,86	10,26	53,08	66,44

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %
x	14378,80	11,395	6,808	3,465	21,67	10,27	52,57	66,27
s	23,08	0,438	0,045	0,023	0,41	0,05	1,04	0,22
v	0,16	3,85	0,67	0,66	1,91	0,48	1,99	0,33

5.3.3. Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Pomocí Schleunigerova přístroje pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester 8M byla vždy u 10 tablet od každé lisovací síly měřena jejich výška a průměr s přesností na 0,1 mm. Nejprve byla tableta postavena mezi čelisti stroje vertikálně pro změření její výšky, poté byla položena horizontálně pro stanovení destrukční síly v newtonech. Před každým dalším měřením byly pomocí štětečku odstraněny zbytky rozdrčených tablet z čelistí a z prostoru mezi nimi. Tablety byly testovány nejdříve 24 hodin po jejich vylisování. Po stanovení těchto parametrů byl pro výpočet pevnosti tablet v tahu použit následující vzorec (2):

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

P pevnost tablet v tahu [MPa]

F destrukční síla [N]

d průměr tablet [mm]

h výška tablet [mm]

5.3.4. Zkouška disoluce tablet

Zkouška disoluce byla provedena v disolučním zařízení Sotax AT 7 smart za použití metody rotujícího košíčku. Na řídicím panelu přístroje byly nastaveny parametry disoluce. Košíčky se točily rychlostí 100 otáček za minutu. Jako disoluční médium byla použita čištěná voda, kterou byla naplněna každá skleněná nádoba a jejíž teplota byla temperována na $37,0 \pm 0,5$ °C.

Šest tablet obsahujících kyselinu salicylovou a jedna tableta bez účinné látky fungující jako slepý vzorek bylo umístěno do suchých košíčků. Následně byly košíčky připevněny na hnací hřídel a i s tabletami ponořeny do nádoby s vytemperovaným disolučním médiem (900 ml). V předem stanovených časových intervalech se automaticky odebíraly 3 ml vzorku z každé nádoby. Chybějící množství disolučního média bylo po každém měření doplněno čistým médiem. Během první hodiny byly vzorky odebírány po 15 minutách celkem tedy 4 krát, poté

každou půl hodinu až do ukončení 6. hodiny a následně každou hodinu. Zkouška probíhala vždy do uvolnění celkového množství léčivé látky.

Hodnoty absorbance byly stanoveny pomocí UV-Vis spektrofotometru při vlnové délce 270 nm proti odpovídajícímu slepému vzorku. Každý vzorek byl proměřen pětkrát. Pro transformaci hodnot absorbancí na koncentraci a procentuální množství uvolněného léčiva byla použita metoda kalibrační křivky.

5.3.5. Statistické zhodnocení výsledků

Energetický profil lisovacího procesu byl statisticky vyhodnocen počítačovým programem testXpert V 9.01 přímo během lisovacího procesu. Výsledky získané z měření pevnosti tablet v tahu a disoluce tablet byly statisticky vyhodnoceny prostřednictvím programu Microsoft Excel 2013. Při nejasnosti v rozdílech mezi naměřenými hodnotami byl použit nepárový t-test s hladinou statistické významnosti 0,05.

6. Tabulky a grafy

6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

C 102		Comprecel [®] 102
E ₁	[J]	energie předlisování
E ₂	[J]	energie plastické deformace
E ₃	[J]	energie elastické deformace
E _{lis}	[J]	energie lisování (E ₂ + E ₃)
E _{max}	[J]	celková energie lisování (E ₁ + E ₂ + E ₃)
F	[N]	destrukční síla
F 90		Flowlac [®] 90
h	[mm]	výška tablety
LL		léčivá látka
LS	[kN]	lisovací síla
Mgst		stearan hořečnatý
ML 100		MicroceLac [®] 100
PAR		Pardeck [®] SRP 80
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
Pl	[%]	plasticita
PVA		polyvinylalkohol
s		směrodatná odchylka pro průměr hodnot
T		tabletovina
t	[hod]	čas
Ø		průměrná hodnota

6. 2. Tabulky

Pozn.: Všechny tabletoviny v následujících tabulkách obsahovaly kromě uvedených látek 25 % kyseliny salicylové a 1 % stearanu hořečnatého. V tabletovinách s označením F 90 a C 102 je poměr složek 3:1.

6.2.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 2: Hodnoty energií E₁, E₂ a E₃

Tabletovina	LS [kN]	E ₁ [J]		E ₂ [J]		E ₃ [J]	
		Ø _{E1}	SE ₁	Ø _{E2}	SE ₂	Ø _{E3}	SE ₃
ML 100 + 30 % PAR	14	11,395	0,438	6,808	0,045	3,465	0,023
	16	13,461	0,396	7,715	0,079	4,416	0,023
	18	15,558	0,438	8,504	0,090	5,469	0,033
ML 100 + 40 % PAR	14	9,472	0,219	6,832	0,058	3,496	0,010
	16	11,311	0,213	7,658	0,086	4,570	0,061
	18	13,324	0,267	8,468	0,068	5,549	0,036
ML 100 + 50 % PAR	14	8,463	0,137	6,749	0,103	3,544	0,042
	16	10,161	0,188	7,554	0,178	4,494	0,051
	18	11,945	0,214	8,214	0,052	5,562	0,038
F 90 + C 102 + 30 % PAR	14	9,786	0,242	6,647	0,034	3,506	0,028
	16	11,935	0,388	7,493	0,051	4,493	0,049
	18	13,756	0,288	8,231	0,091	5,531	0,062
F 90 + C 102 + 40 % PAR	14	9,155	0,243	6,743	0,126	3,534	0,024
	16	11,049	0,202	7,546	0,073	4,502	0,054
	18	12,983	0,278	8,253	0,084	5,571	0,029
F 90 + C 102 + 50 % PAR	14	7,930	0,160	6,549	0,064	3,539	0,008
	16	9,717	0,171	7,390	0,092	4,491	0,034
	18	11,746	0,204	8,134	0,100	5,601	0,053

Tab. č. 3: Hodnoty energií E_{\max} , E_{lis} a plasticity

Tabletovina	LS [kN]	E_{\max} [J]		E_{lis} [J]		PI [%]	
		\emptyset	SE _{max}	\emptyset	SE _{lis}	\emptyset	SP _I
ML 100 + 30 % PAR	14	21,67	0,41	10,27	0,05	66,27	0,22
	16	25,59	0,42	12,13	0,08	63,60	0,28
	18	29,53	0,45	13,97	0,08	60,86	0,33
ML 100 + 40 % PAR	14	19,80	0,25	10,33	0,06	66,15	0,22
	16	23,43	0,23	12,12	0,12	63,21	0,35
	18	27,34	0,29	14,02	0,06	60,41	0,30
ML 100 + 50 % PAR	14	18,76	0,22	10,29	0,13	65,57	0,33
	16	22,21	0,27	12,05	0,18	62,69	0,65
	18	25,72	0,21	13,78	0,06	59,63	0,24
F 90 + C 102 + 30 % PAR	14	19,94	0,24	10,15	0,05	65,47	0,17
	16	23,92	0,39	11,99	0,08	62,51	0,24
	18	27,52	0,35	13,76	0,09	59,81	0,44
F 90 + C 102 + 40 % PAR	14	19,43	0,32	10,28	0,14	65,61	0,40
	16	23,10	0,25	12,05	0,09	62,63	0,38
	18	26,81	0,31	13,82	0,09	59,70	0,28
F 90 + C 102 + 50 % PAR	14	18,02	0,15	10,09	0,06	64,92	0,25
	16	21,60	0,17	11,88	0,11	62,20	0,27
	18	25,48	0,22	13,74	0,12	59,22	0,36

6.2.2. Pevnost tablet v tahu

Pozn.: Průměr tablet byl 13 mm.

Tab. č. 4: Pevnost tablet v tahu - ML 100 + 30 % PAR; LS 14 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,24	56	0,8464	Ø _p = 0,8624 s _p = 0,0359
3,19	58	0,8904	
3,17	59	0,9114	
3,21	53	0,8086	
3,18	54	0,8316	
3,19	56	0,8597	
3,23	56	0,8490	
3,22	59	0,8973	
3,20	59	0,9029	
3,20	54	0,8264	

Tab. č. 5: Pevnost tablet v tahu - ML 100 + 30 % PAR; LS 16 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,22	68	1,0342	Ø _p = 1,0378 s _p = 0,0213
3,13	66	1,0326	
3,15	68	1,0571	
3,17	65	1,0041	
3,18	66	1,0164	
3,17	67	1,0350	
3,14	68	1,0605	
3,13	66	1,0326	
3,14	69	1,0761	
3,14	66	1,0293	

Tab. č. 6: Pevnost tablet v tahu - ML 100 + 30 % PAR; LS 18 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,14	77	1,2009	$\bar{\sigma}_p = 1,2147$ $s_p = 0,0381$
3,17	76	1,1741	
3,14	77	1,2009	
3,14	78	1,2165	
3,12	76	1,1929	
3,10	78	1,2322	
3,08	81	1,2879	
3,12	74	1,1615	
3,13	78	1,2204	
3,11	80	1,2597	

Tab. č. 7: Pevnost tablet v tahu - F 90 + COM 102 + 30 % PAR; LS 14 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,19	39	0,5987	$\bar{\sigma}_p = 0,6437$ $s_p = 0,0330$
3,12	42	0,6592	
3,17	41	0,6334	
3,14	42	0,6550	
3,15	42	0,6529	
3,13	46	0,7197	
3,18	41	0,6314	
3,15	41	0,6374	
3,13	41	0,6415	
3,14	39	0,6082	

Tab. č. 8: Pevnost tablet v tahu - F 90 + COM 102 + 30 % PAR; LS 16 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,07	49	0,7816	$\bar{\sigma}_p = 0,7724$ $s_p = 0,0326$
3,06	49	0,7842	
3,00	47	0,7672	
3,12	50	0,7848	
3,08	50	0,7950	
3,08	49	0,7791	
3,12	44	0,6906	
3,11	50	0,7873	
3,14	48	0,7486	
3,10	51	0,8056	

Tab. č. 9: Pevnost tablet v tahu - F 90 + COM 102 + 30 % PAR; LS 18 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,09	56	0,8875	$\bar{\sigma}_p = 0,8932$ $s_p = 0,0130$
3,10	55	0,8688	
3,10	57	0,9004	
3,11	58	0,9133	
3,13	57	0,8918	
3,10	56	0,8846	
3,09	56	0,8875	
3,13	58	0,9074	
3,09	56	0,8875	
3,09	57	0,9033	

Tab. č. 10: Pevnost tablet v tahu - ML 100 + 40 % PAR, LS 14kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje $\bar{\sigma}_p = 0,7429$ $s_p = 0,0398$
3,30	54	0,8013	
3,28	50	0,7465	
3,28	53	0,7913	
3,31	51	0,7545	
3,30	52	0,7717	
3,27	50	0,7488	
3,29	48	0,7145	
3,31	49	0,7249	
3,29	47	0,6996	
3,26	45	0,6760	

Tab. č. 11: Pevnost tablet v tahu - ML 100 + 40 % PAR, LS 16kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje $\bar{\sigma}_p = 0,9161$ $s_p = 0,0632$
3,24	58	0,8766	
3,26	61	0,9163	
3,22	59	0,8973	
3,20	57	0,8723	
3,25	58	0,8739	
3,26	61	0,9163	
3,26	59	0,8863	
3,25	60	0,9041	
3,20	71	1,0865	
3,26	62	0,9313	

Tab. č. 12: Pevnost tablet v tahu - ML 100 + 40 % PAR, LS 18kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,18	83	1,2782	$\bar{\sigma}_p = 1,0475$ $s_p = 0,0884$
3,19	70	1,0746	
3,22	68	1,0342	
3,22	67	1,0190	
3,20	67	1,0253	
3,20	69	1,0559	
3,23	66	1,0006	
3,22	68	1,0342	
3,25	67	1,0096	
3,22	62	0,9429	

Tab. č. 13: Pevnost tablet v tahu - F 90 + COM 102 + 40 % PAR; LS 14 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,24	40	0,6046	$\bar{\sigma}_p = 0,5695$ $s_p = 0,0336$
3,25	35	0,5274	
3,23	42	0,6368	
3,26	36	0,5408	
3,27	37	0,5541	
3,24	37	0,5592	
3,25	39	0,5876	
3,24	37	0,5592	
3,27	39	0,5841	
3,26	36	0,5408	

Tab. č. 14: Pevnost tablet v tahu - F 90 + COM 102 + 40 % PAR; LS 16 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,21	46	0,7018	$\bar{\sigma}_p = 0,6846$ $s_p = 0,0136$
3,19	45	0,6908	
3,19	44	0,6755	
3,19	44	0,6755	
3,20	46	0,7040	
3,20	44	0,6733	
3,19	44	0,6755	
3,25	45	0,6781	
3,22	44	0,6692	
3,21	46	0,7018	

Tab. č. 15: Pevnost tablet v tahu - F 90 + COM 102 + 40 % PAR; LS 18 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,15	53	0,8240	$\bar{\sigma}_p = 0,8267$ $s_p = 0,0397$
3,19	57	0,8750	
3,16	51	0,7904	
3,17	57	0,8805	
3,17	53	0,8188	
3,19	56	0,8597	
3,21	53	0,8086	
3,15	49	0,7618	
3,15	51	0,7929	
3,15	55	0,8550	

Tab. č. 16: Pevnost tablet v tahu - ML 100 + 50 % PAR, LS 14kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,34	37	0,5425	$\bar{\sigma}_p = 0,5347$ $s_p = 0,0123$
3,33	37	0,5441	
3,30	37	0,5491	
3,33	36	0,5294	
3,31	36	0,5326	
3,31	35	0,5178	
3,33	37	0,5441	
3,31	37	0,5474	
3,28	35	0,5226	
3,31	35	0,5178	

Tab. č. 17: Pevnost tablet v tahu - ML 100 + 50 % PAR, LS 16kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,26	50	0,7511	$\bar{\sigma}_p = 0,6484$ $s_p = 0,0527$
3,25	48	0,7233	
3,28	42	0,6271	
3,28	43	0,6420	
3,28	44	0,6569	
3,30	43	0,6381	
3,25	43	0,6479	
3,31	42	0,6214	
3,29	39	0,5805	
3,29	40	0,5954	

Tab. č. 18: Pevnost tablet v tahu - ML 100 + 50 % PAR, LS 18kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,26	52	0,7811	$\bar{\sigma}_p = 0,8468$ $s_p = 0,0547$
3,22	61	0,9277	
3,23	56	0,8490	
3,25	59	0,8890	
3,22	58	0,8821	
3,25	55	0,8287	
3,24	56	0,8464	
3,24	58	0,8766	
3,25	49	0,7383	
3,23	56	0,8490	

Tab. č. 19: Pevnost tablet v tahu - F 90 + COM 102 + 50 % PAR; LS 14 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,30	38	0,5639	$\bar{\sigma}_p = 0,5077$ $s_p = 0,0409$
3,26	38	0,5708	
3,26	36	0,5408	
3,26	33	0,4957	
3,28	35	0,5226	
3,27	34	0,5092	
3,28	32	0,4778	
3,28	32	0,4778	
3,30	31	0,4600	
3,31	31	0,4586	

Tab. č. 20: Pevnost tablet v tahu - F 90 + COM 102 + 50 % PAR; LS 16 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,26	37	0,5558	$\bar{\sigma}_p = 0,6049$ $s_p = 0,0456$
3,26	39	0,5858	
3,24	35	0,5290	
3,26	40	0,6009	
3,24	40	0,6046	
3,27	39	0,5841	
3,29	44	0,6549	
3,23	40	0,6064	
3,23	43	0,6519	
3,26	45	0,6760	

Tab. č. 21: Pevnost tablet v tahu - F 90 + COM 102 + 50 % PAR; LS 18 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,20	45	0,6887	$\bar{\sigma}_p = 0,7267$ $s_p = 0,0255$
3,20	49	0,7499	
3,23	49	0,7429	
3,21	50	0,7628	
3,23	47	0,7126	
3,25	46	0,6931	
3,24	49	0,7406	
3,23	49	0,7429	
3,22	48	0,7300	
3,27	47	0,7039	

6.2.3. Disoluce tablet

Tab. č. 22: Rychlost uvolňování kyseliny salicylové z tablet obsahujících ML 100

t [hod]	ML 100 + 30 % PAR		ML 100 + 40 % PAR		ML 100 + 50 % PAR	
	% LL	SD	% LL	SD	% LL	SD
0,25	5,46	1,17	5,00	0,59	2,63	0,27
0,5	12,49	1,23	11,00	0,82	7,77	0,51
0,75	20,80	1,46	16,88	0,88	12,51	0,77
1	28,45	1,55	23,18	1,24	18,02	1,26
1,5	41,10	1,74	35,19	2,13	27,72	2,24
2	52,25	2,27	46,40	2,70	37,26	3,24
2,5	62,16	2,89	56,93	3,08	46,04	3,87
3	71,21	4,24	66,00	3,21	54,43	4,49
3,5	80,65	3,66	73,66	3,32	62,17	5,08
4	89,42	3,35	81,41	3,99	69,13	5,67
4,5	95,18	2,73	88,17	4,25	75,22	5,89
5	98,81	2,42	93,21	4,24	81,03	6,37
5,5	100,77	1,92	97,11	4,00	86,37	6,75
6			99,64	3,79	90,01	5,88
7			102,35	3,10	94,21	4,46
8					96,44	2,95

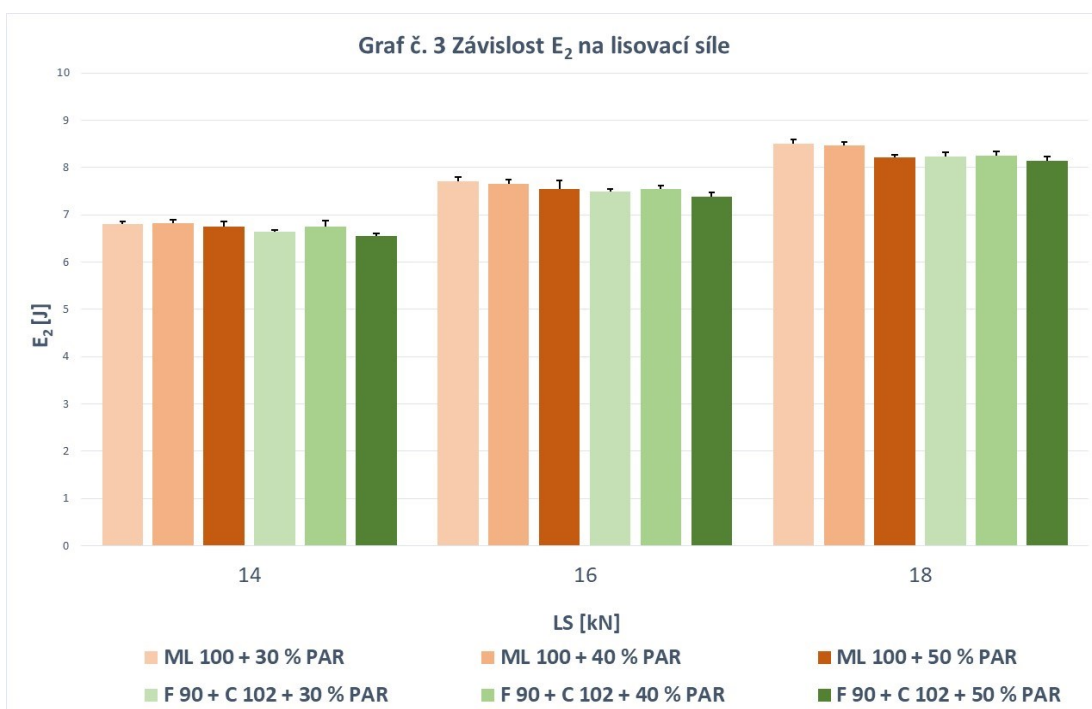
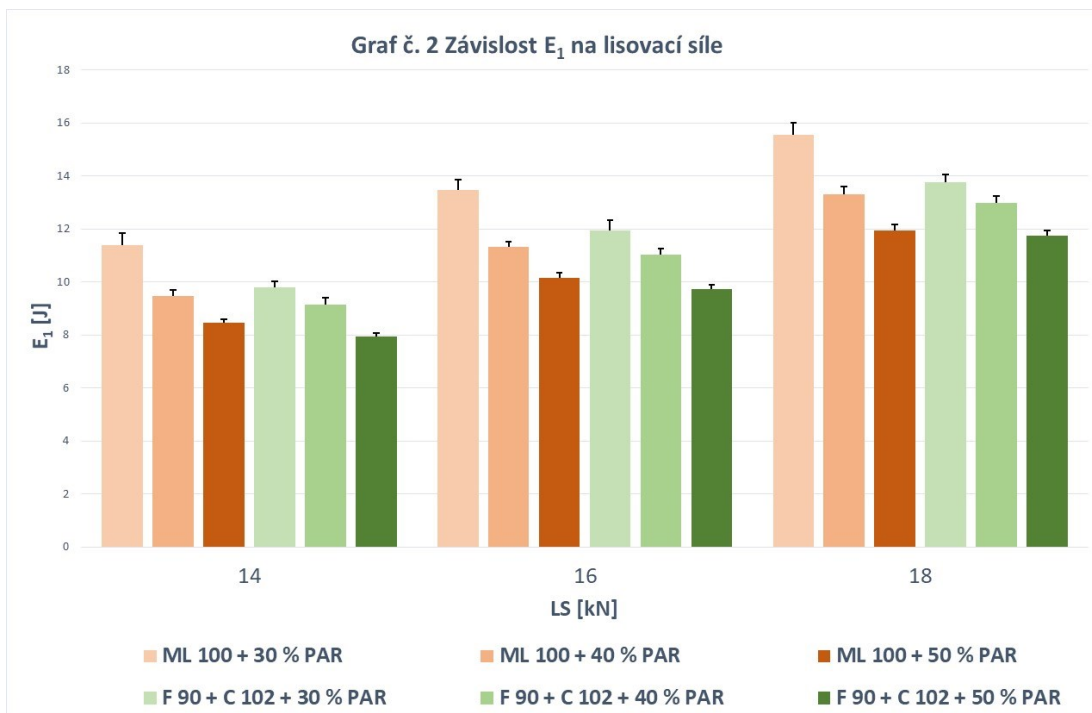
Tab. č. 23: Rychlost uvolňování kyseliny salicylové z tablet obsahujících F 90 + C 102

t [hod]	F 90 + C 102 + 30 % PAR		F 90 + C 102 + 40 % PAR		F 90 + C 102 + 50 % PAR	
	% LL	s_E	% LL	s_E	% LL	s_E
0,25	7,35	0,51	4,54	1,65	3,50	0,12
0,5	15,12	1,01	9,99	1,16	8,36	0,16
0,75	22,95	1,21	15,80	1,27	13,09	0,30
1 hod	30,06	1,22	22,05	1,58	17,98	0,47
1,5 hod	42,91	2,11	33,64	2,14	27,79	0,70
2 hod	54,10	3,12	44,42	2,98	37,40	1,02
2,5 hod	64,05	3,75	54,61	3,87	46,36	1,35
3 hod	73,42	4,46	63,46	4,81	55,37	1,64
3,5 hod	82,41	4,69	71,51	5,58	63,78	1,91
4 hod	90,54	4,25	78,85	6,21	71,28	2,18
4,5 hod	95,27	3,99	85,80	6,53	78,30	2,67
5 hod	99,06	3,07	91,18	5,78	84,88	2,91
5,5 hod	100,54	2,54	95,48	4,94	89,93	3,05
6 hod			98,45	4,04	93,57	3,25
7 hod			101,13	2,57	98,39	3,35
8 hod					98,52	3,43

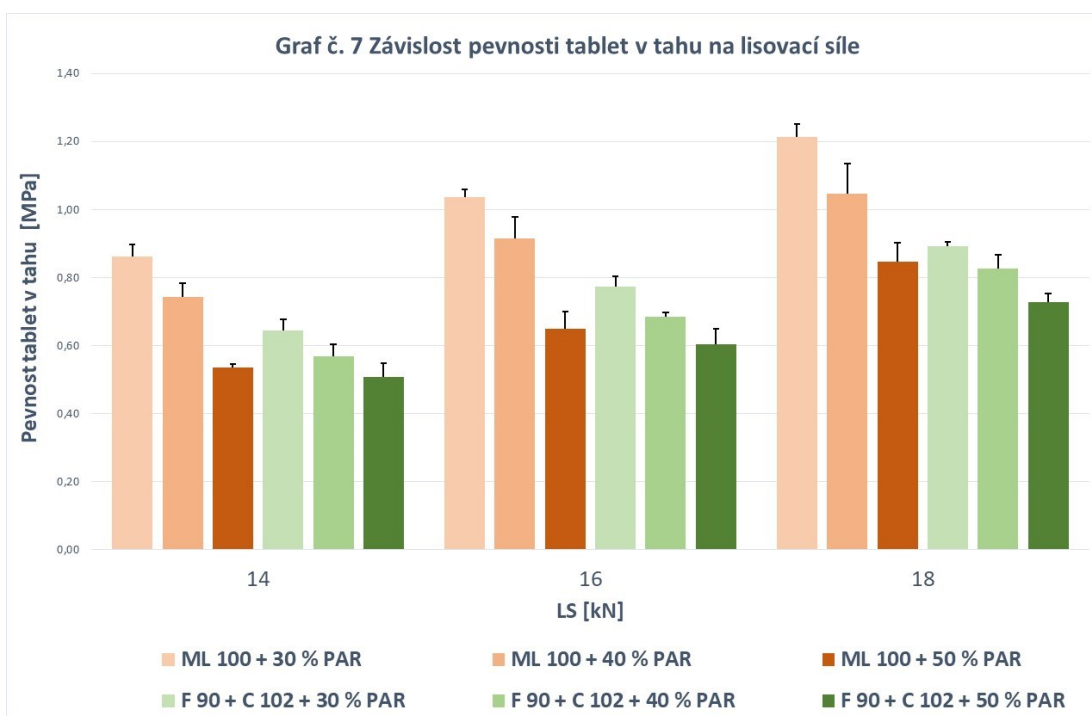
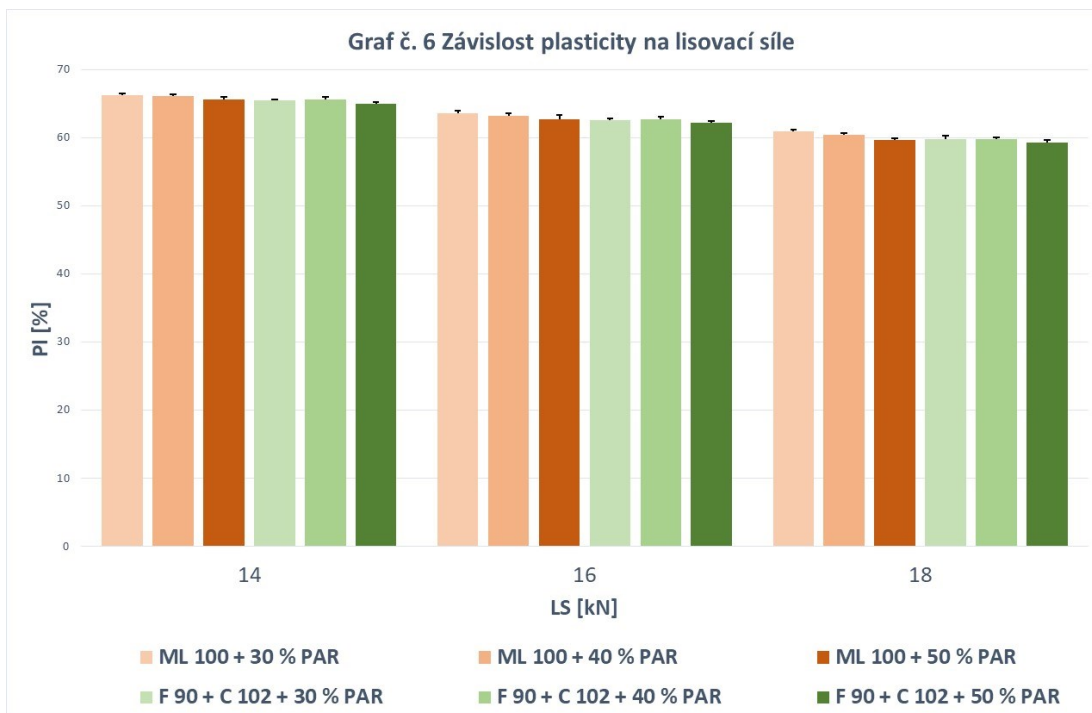
6.3. Grafy

Pozn.: Všechny tabletoviny v následujících grafech obsahovaly kromě uvedených látek 25 % kyseliny salicylové a 1 % stearanu hořečnatého. V tabletovinách s označením F 90 a C 102 je poměr složek 3:1.

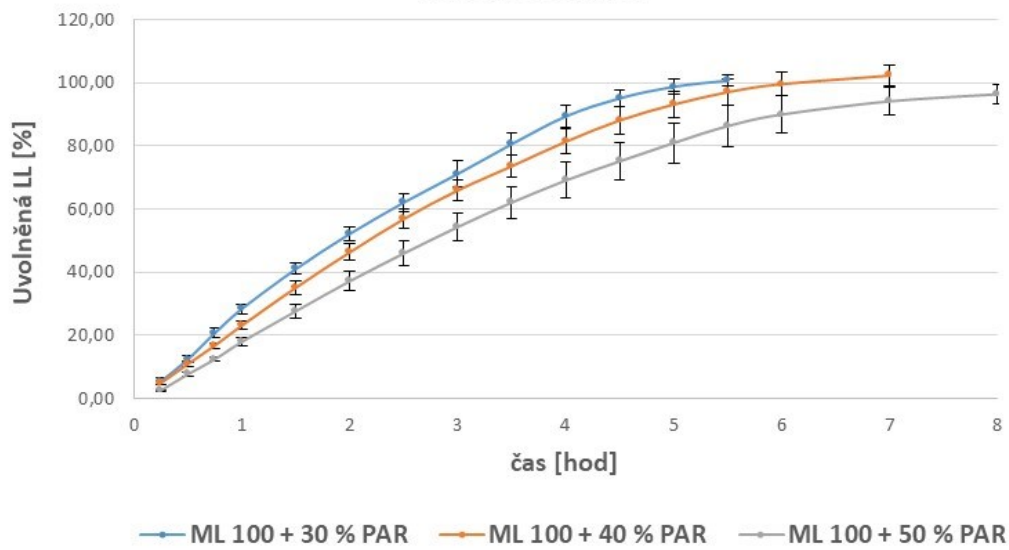




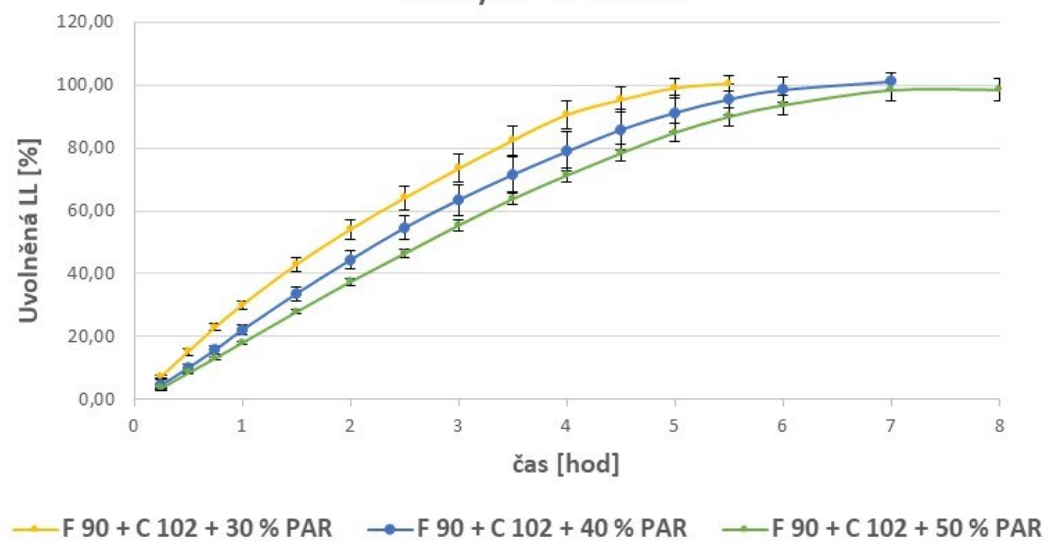




**Graf č. 8 Závislost množství uvolněné léčivé látky na čase
Tablety s ML 100**



**Graf č. 9 Závislost množství uvolněné léčivé látky na čase
Tablety s F 90 + C 102**



7. Diskuze

Cílem této práce bylo zhodnotit a porovnat lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin a vlastností matricových tablet s retardující složkou polyvinylalkoholem. Dalším dílčím úkolem bylo porovnat tabletovinu se suchými pojivy ve fyzikální směsi a ve směsném suchém pojivu. Ve fyzikální směsi bylo použito 75 % sprejově sušeného monohydrátu α -laktosy (Flowlac[®] 90) a 25 % mikrokrystalické celulosy (Comprecel[®] 102) v poměru 3:1. Jako směsné suché pojivo byl použit MicroceLac 100[®], který obsahuje monohydrát α -laktosy a mikrokrystalickou celulosu ve stejném poměru. Použité koncentrace retardující složky polyvinylalkoholu (Pardeck[®] SRP 80) byly 30, 40 a 50 %. Modelovým léčivem pro sledování rychlosti jeho uvolňování byla kyselina salicylová.

Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu. U hotových tablet byla testována pevnost v tahu a rychlost uvolňování léčiva pomocí zkoušky disoluce, jež byla provedena metodou rotujícího košíčku. Energetické parametry a parametr pevnosti tablet byly hodnoceny také v závislosti na lisovací síle. Lisovací síly 14, 16 a 18 kN byly vybrány tak, aby se pevnost tablet v tahu pohybovala v rozmezí optimální pevnosti a to 0,56 – 1,12 MPa³⁴. Tablety určené pro zkoušku disoluce byly lisovány při takových lisovacích silách, aby jejich pevnost v tahu byla v rozmezí 0,8 – 1,0 MPa, z důvodu předejití případného vlivu pevnosti tablet na disoluci.

Výsledky této práce jsou zaznamenány v tabulkách č. 2 – 23 a grafech č. 1 – 9.

7.1. Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Hodnoty energetického profilu lisování jsou znázorněny v tabulkách č. 2 a 3. Závislosti jednotlivých parametrů lisovacího procesu na lisovací síle uvádí grafy č. 1 – 6. Z grafu č. 1 je patrné, že celková energie lisování E_{\max} roste s lisovací silou a její hodnoty jsou vyšší u tabletovin se směsným suchým pojivem MicroceLac[®] 100. Hodnoty této energie klesají s přibývajícím množstvím polyvinylalkoholu v případě obou typů tabletovin. Podobný průběh závislosti je patrný z grafu č. 2, na kterém je

zobrazena závislost energie předlisování E_1 na lisovací síle. Energie plastické deformace E_2 , která je důležitá pro vytváření vazeb, roste s lisovací silou a je mírně vyšší u tabletovin s MicroceLacem[®] 100 (graf č. 3). Polyvinylalkohol ovlivňuje hodnoty energie plastické deformace pouze v případě tabletovin obsahujících fyzikální směs suchých pojiv, a to v koncentraci 50 %, kdy je hodnota E_2 nižší. Pro tabletovinu s látkou MicroceLac[®] 100 platí tato skutečnost pouze v případě lisovací síly 18 kN. Graf č. 4 zobrazuje závislost energie elastické deformace E_3 na lisovací síle. Z tohoto grafu je patrné, že hodnoty E_3 také rostou s lisovací silou a u tabletovin s MicroceLacem[®] 100 jsou nejnižší hodnoty této energie zaznamenány v případě 30 % polyvinylalkoholu u lisovacích sil 16 a 18 kN. Jinak mezi hodnotami není statisticky významný rozdíl. Na grafu č. 5 je zobrazena závislost energie lisování E_{lis} na lisovací síle. Hodnoty pro jednotlivé tabletovinu jsou vyrovnané s výjimkou nižších hodnot pro 50% koncentraci polyvinylalkoholu v případě fyzikální směsi suchých pojiv. Stejný výsledek se projevuje u tabletovin s MicroceLacem[®] 100 v případě lisovací síly 18 kN. V grafu č. 6 jsou uvedeny závislosti hodnot plasticity na lisovací síle. S rostoucí lisovací silou hodnoty plasticity klesají a její vyšší hodnoty jsou zaznamenány v případě tabletovin se směsným suchým pojivem. 50% koncentrace polyvinylalkoholu snižuje hodnoty plasticity. Hodnoty plasticity tabletovin s 30 a 40 % polyvinylalkoholu se statisticky významně neliší s výjimkou hodnot pro tabletovinu se směsným suchým pojivem u lisovacích sil 16 a 18 kN.

7. 2. Hodnocení pevnosti tablet v tahu

Pevnost v tahu matricových tablet byla hodnocena v závislosti na lisovací síle. V tabulkách č. 4 – 22 jsou zaznamenány naměřené hodnoty pevností tablet v tahu včetně statistických hodnot. Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle graficky znázorňuje graf č. 7. Pevnost tablet v tahu roste s lisovací silou a její hodnoty jsou vyšší v případě tabletovin obsahujících MicroceLac[®] 100. Toto směsné suché pojivo má jako produkt sprejového sušení dobré deformační vlastnosti a silnější vazby s částicemi léčiva díky jeho specifickému pórovitému povrchu ²⁵, vykazuje také vyšší plasticitu (graf č. 6). Vyšší pevnost tablet v tahu je spojena také s vyššími hodnotami energie plastické deformace E_2 (graf č. 3), která se po lisování

akumuluje v tabletách. Vyšší hodnoty této energie vedou k silnějším vazbám mezi částicemi. Rostoucí koncentrace polyvinylalkoholu snižuje pevnost tablet, výrazněji pak u tabletovin s látkou MicroceLac[®] 100.

7. 3. Hodnocení disoluce tablet

Pro zkoušku disoluce bylo testováno vždy 6 tablet s modelovým léčivem kyselinou salicylovou. Jako slepý vzorek byla použita tableta stejného složení, ale bez léčivé látky. Tablety byly lisovány tak, aby jejich výsledná pevnost v tahu byla v rozmezí 0,8 – 1,0 MPa a byl tak minimalizován vliv pevnosti na disoluci. Zkouška byla prováděna 14 dní po vylisování tablet metodou rotujícího košíčku v čištěné vodě. Zkouška disoluce byla prováděna do uvolnění celkového množství modelového léčiva. Množství uvolněné kyseliny salicylové v závislosti na čase je uvedeno v tabulkách č. 22 a 23 a graficky znázorněno v grafech č. 8 a 9. Z výsledků je patrné, že u obou typů tablet (se směsným suchým pojivem nebo s fyzikální směsí) se rychlost uvolňování léčiva snižuje s rostoucím množstvím polyvinylalkoholu, který je hydrofilní a vytváří gelovitou bariéru na tabletě, jež zpomaluje uvolňování léčiva¹⁰. Rozdíly v disolučním profilu tablet obsahujících fyzikální směs nebo směsné suché pojivo a stejné množství polyvinylalkoholu jsou statisticky nevýznamné. Výjimkou jsou první tři hodnoty u koncentrace polyvinylalkoholu 30 % a první dvě hodnoty u koncentrace 50 %, kdy jsou nepatrně vyšší hodnoty pro tabletovinu s fyzikální směsí suchých pojiv. Z výsledků je zřejmé, že v případě obou typů tablet se celkové množství léčiva uvolňuje z tablet obsahujících 30 % polyvinylalkoholu za 5,5 hodiny, z tablet obsahujících 40 % polyvinylalkoholu za 7 hodin a z tablet s 50 % polyvinylalkoholu za cca 8 hodin.

8. Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Celková energie lisování E_{\max} a energie předlisování E_1 rostou s lisovací silou a klesají s rostoucím množstvím polyvinylalkoholu. Jejich hodnoty jsou vyšší u tabletovin se směsným suchým pojivem MicroceLac[®] 100.
2. Hodnoty energie plastické deformace E_2 rostou s lisovací silou. Vyšších hodnot dosahují opět tabletoviny obsahující směsné suché pojivo MicroceLac[®] 100. Polyvinylalkohol snižuje hodnoty plastické deformace v koncentraci 50 % u tabletovin s fyzikální směsí suchých pojiv.
3. Energie elastické deformace E_3 rostou s lisovací silou. Vliv polyvinylalkoholu je patrný pouze při přídavku 30 %, kdy jsou hodnoty nižší u lisovacích sil 16 a 18 kN pro tabletoviny se směsným suchým pojivem.
4. Plasticita klesá s rostoucí lisovací silou. Její hodnoty jsou vyšší v případě tabletovin s látkou MicroceLac[®] 100. 50% koncentrace polyvinylalkoholu, snižuje hodnoty plasticity.
5. Pevnost tablet v tahu roste s rostoucí lisovací silou. Při stejné lisovací síle vykazují tablety se směsným suchým pojivem MicroceLac[®] 100 vyšší pevnost v tahu než tablety s fyzikální směsí suchých pojiv. Pevnost tablet se snižuje s rostoucím množstvím polyvinylalkoholu.
6. Rychlost uvolňování léčiva z tablety klesá s rostoucím množstvím polyvinylalkoholu jak v případě tablet se směsným suchým pojivem, tak u tablet s fyzikální směsí suchých pojiv. Disoluční profil léčivé látky je pro tablety s fyzikální směsí suchých pojiv i směsným suchým pojivem srovnatelný.

9. Literatura

1. RABIŠKOVÁ, M., FRIČOVÁ, V. Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiva. *Prakt. lékáren.* 2008, **4**(4), 186-190. ISSN 1801-2434.
2. RABIŠKOVÁ, M. Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva. *Remedia.* 2007, **17**(2), 188-192. ISSN 0862-8947.
3. CARLIN, B. A. C. Direct compression and the role of filler-binders. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W., eds. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets.* 3rd ed. Vol. 2, New York: Informa Healthcare, 2008, s. 173-16. ISBN 978-0-8493-9015-9.
4. GUPTA, P., NACHAEGARI, S. K., BANSAL, A. K. Improved Excipient Functionality by Coprocessing. In: KATDARE, K. A., CHAUBAL, M. V., eds. *Excipient Development for Pharmaceutical Biotechnology and Drug Delivery Systems.* New York: Informa Healthcare, 2006, s. 109-126. ISBN 978-0-8493-2706-3.
5. KATHPALIA, H., JOGI, K. Coprocessed excipients - A Review. *WJPR.* 2014, **3**(3), 3863-3885. ISSN 2277-7105.
6. BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N. A. Excipients for Direct Compaction-an update. *Pharm. Dev. Technol.* 2006, **11**(1), 111-124. ISSN 1083-7450.
7. GAR, J. S. M., RUBINSTEIN, M. H. Compaction properties of cellulose-lactose direct-compression excipient. *Pharm. Tech. Int.* 1991, **15**(4), 24-27.
8. Meggle Excipients and Technology. Technical brochure MicroceLac[®] 100. *Firm. Lit.* [online]. [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: www.megglepharma.com/en/documents/upload/90/microcelac100.pdf.

9. DASH, T. R., VERMA, P. Matrix Tablets: An Approach towards Oral Extended Release Drug Delivery. *IJPRR*. 2013, **2**(2), 12-24. ISSN 2248-9207.
10. DVOŘÁČKOVÁ, K. Principy uvolňování léčiv z perorálních matricových tablet obsahujících hypromelosu. *Chem. Listy*. 2009, **103**(1), 66-72. ISSN 0009-2770.
11. NOKHODCHI, A., RAJA, S., PATEL, P., ASARE-ADDO, K. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *BioImpacts*. 2012, **2**(4), 175-187. ISSN 2228-5652.
12. AGARWAL, G., AGARWAL, S., KARAR, P. K., GOYAL, S. Oral Sustained Release Tablets: An Overview with a special emphasis on Matrix Tablet. *American Journal of Advanced Drug Delivery*. 2017, **5**(2), ISSN 2321-547X.
13. PATEL, H., PANCHAL, D. R., PATEL, U., BRAHMBHATT, T., SUTHAR, M. Matrix Type Drug Delivery System: A Review. *JPSBR*. 2011, **1**(3), 143-151. ISSN 2277-3681.
14. RABIŠKOVÁ, M. *MATRICOVÉ TABLETY*. Přednáška. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, květen, 2016.
15. ZALTE, H. D., SAUDAGAR, R. B. Review on sustained release matrix tablet. *IJPBS*. 2013, **3**(4), 17-29. ISSN 2321-3272.
16. LIEW, C. V., CHAN, L. W., CHING, A. L., HENG, P. W. S. Evaluation of sodium alginate as drug release modifier in matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 2006, **309**(1-2), 25-37. ISSN 0378-5173.
17. ABUBAKER, O. Polyvinyl alcohol. In: SHESKEJ, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 8th ed. London: Pharmaceutical Press, 2017, s. 758-760. ISBN 9780857112712.

18. Merck Millipore. Take control of sustained drug release: Parteck[®] SRP 80. *Firm. Lit.* [online]. [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: www.merckmillipore.com
19. Merck Millipore. Technical Information 141439 Parteck[®] SRP 80. *Firm. Lit.* [online]. [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: www.merckmillipore.com
20. SAHA, S., SHAHIWALA, A. F. Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert. Opin. Drug. Deliv.* 2009, **6**(2), 197-208. ISSN 1744-7593.
21. MUŽÍKOVÁ, J., HOLUBOVÁ, K. Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. *Chem. Listy.* 2013, **107**(1), 66-70. ISSN 0009-2770.
22. NACHAEGARI, S. K., BANSAL, A. K. Coprocessed Excipients for Solid Dosage Forms. *Pharm. Tech.* 2004, **28**(1), 52-64. ISSN 1543-2521.
23. SREEKANTH BABU, S., AJAY KUMAR, A., SUMAN, D. R. Co-Processed Excipients: A Review. *IJCTPR.* 2013, **1**(3), 205-214. ISSN 2321-3760.
24. GOHEL, M. C., JOGANI, P. D. A review of co-processed directly compressible excipients. *JPPS.* 2005, **8**(1), 76-93. ISSN 1482-1826.
25. MICHOEL, A., ROMBAUT, P., VERHOYE, A. Comparative Evaluation of Co-processed Lactose and Microcrystalline Cellulose with Their Physical Mixtures in the Formulation of Folic Acid Tablets. *Pharm. Dev. Technol.* 2002, **7**(1), 79-87. ISSN 1083-7450.
26. PENZ, F. A., ZELEZNIK, J. A. Lactose Monohydrate and Microcrystalline cellulose, Coprocessed. In: SHESKEJ, P. J., COOK, W. G., CABLE, C. G., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 8th ed. London: Pharmaceutical Press, 2017, s. 521-522. ISBN 9780857112712.

27. Meggle Excipients and Technology. MicroceLac® 100. *Firm. Lit.* [online]. [cit. 2017-03-09]. Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/13-microcelac-100.html>
28. BOLHUIS, G. K., DE WAARD, H. Compaction properties of directly compressible materials. In: ÇELIK, M., ed. *Pharmaceutical powder compaction technology*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 2011, 8, s. 143-204. ISBN 978-1-4200-8917-2.
29. RAGNARSSON, G. Force-Displacement and Network Measurements. In: ALDERBORN, G., NYSTRÖM, C., eds. *Pharmaceutical powder compaction technology*. New York, Basel and Hongkong: Marcel Dekker, Inc., 1996, 4, s. 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.
30. SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., ONDREJČEK, P., RABIŠKOVÁ, M. Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chem. Listy*. 2014, **108**(6), 624-629. ISSN 0009-2770.
31. MUŽÍKOVÁ, J. *Tablety - Tabulettae*. Přednáška. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, duben, 2017.
32. STAMM, A., MATHIS, C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm Technol Suppl.* 1976, 22, 7-16.
33. ANTIKAINEN, O., YLIRUUSI, J. Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. *Int. J. Pharm.* 2003, **252**(1-2), 253-261. ISSN 0378-5173.
34. BELOUSOV, V. A. K voprosu o vybore optimalnykh davlenij pressovanija pri tablettirovanii lekarstvennykh poroškov. *Chim. Farm. Zh.* 1976, **10**(3), 105-111.