

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

**Katedra farmaceutické technologie**

**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

Studium vlastností tablet ze dvou typů  
mikrokrytalické celulosy

Hradec Králové 2009

Lišková Simona

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem.

Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Za odborné vedení, ochotu, péči a cennou pomoc při vypracování této rigorózní práce děkuji paní PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D.

V Hradci Králové, 14. 12. 2009

Lišková Simona

# Obsah

1	Úvod.....	4
2	Teoretická část.....	5
2.1	Technologie přímého lisování ve výrobě tablet.....	5
2.1.1	Možnosti využití, výhody, nevýhody, omezení .....	9
2.1.2	Suchá pojiva .....	10
2.1.2.1	Cukry .....	12
2.1.2.2	Cukerné alkoholy.....	14
2.1.2.3	Polysacharidy.....	15
2.1.2.4	Anorganické látky.....	16
2.1.3	Mikrokrystalická celulóza .....	17
2.1.3.1	Avicel® .....	18
2.1.3.2	Microcel® .....	21
2.1.4	Mazadla – funkce, dělení .....	23
2.1.4.1	Stearan hořčnatý .....	24
2.1.4.2	Stearyl fumarát sodný .....	25
2.1.5	Vliv přítomnosti mazadel na vlastnosti tablet.....	26
2.1.5.1	Možnosti omezení vlivu mazadel na pevnost tablet .....	28
3	Cíl práce .....	30
4	Experimentální část .....	31
4.1	Použité suroviny .....	31
4.2	Použité přístroje a zařízení.....	33
4.3	Postup práce.....	34
4.3.1	Příprava tabletovin .....	34
4.3.2	Příprava tablet .....	35
4.3.3	Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR....	35
4.3.4	Měření doby rozpadu tablet.....	36

5	Tabulky a grafy .....	37
5.1	Tabulky .....	38
5.2	Grafy .....	76
6	Diskuse .....	81
7	Závěr.....	84
8	Souhrn .....	85
9	Literatura .....	87

# 1 Úvod

Mikrokrytalická celuloza je považována za nejlepší suché pojivo v přímém lisování. Má výbornou lisovatelnost vyplývající z rovnováhy mezi vysokou plasticitou a viskoelasticitou a malou křehkostí. Výsledkem jsou pevné, dobře se rozpadající výlisky.<sup>1</sup> Mikrokrytalická celuloza má také mazací účinky, proto ji lze lisovat bez přídavku mazadla. Ve formulacích, kdy je přídavek mazadla přece jen nutný, dochází z důvodu plastické deformace látky ke snížení pevnosti výlisků, neboť film mazadla vytvořený na částicích během mísení snižuje pevnost vazeb mezi částicemi suchého pojiva.<sup>2</sup> Tento negativní jev u této látky, označovaný jako vysoká citlivost na mazadlo, lze snížit vytvořením směsného suchého pojiva např. s laktosou, která se lisuje převážně fragmentací, a proto je její citlivost na mazadlo téměř nulová. Takto lze připravit fyzikální směs těchto dvou suchých pojiv anebo se používají ve formě jedné látky, tzv. směsného suchého pojiva, jehož příkladem je MicroceLac<sup>®</sup> se 75 %  $\alpha$  - laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrytalické celulosy.<sup>3</sup>

První komerčně nabízenou mikrokrytalickou celulosou byl Avicel<sup>®</sup>, který se vyrábí už od roku 1962. Dalším novějším firemním produktem je Microcel<sup>®</sup>, který se vyrábí obdobně jako Avicel<sup>®</sup> v několika typech, lišících se průměrnou velikostí částic, obsahem vlhkosti a parametry sypné a setřesné hustoty. Studium vlastností tablet ze dvou typů Microcelu<sup>®</sup> se stalo náplní této rigorózní práce.

## 2 Teoretická část

### 2.1 Technologie přímého lisování ve výrobě tablet<sup>4-10</sup>

Přímé lisování je tabletovací proces bez předchozí granulace. Tabletovina obsahuje účinnou látku spojenou ve směsi s jednou nebo více pomocnými látkami.<sup>4</sup>

Přestože je tento technologický postup velmi ekonomický a produktivní, stále ještě není tak populární jako technologie vlhké granulace. Stává se však vhodnou volbou pro přípravu tablet s obsahem léčivých látek citlivých na teplotu a vlhkost.<sup>5</sup>

Začátkem 60. let byly představeny dvě zcela nové pomocné látky, speciálně navržené pro přímé lisování tablet, a to sprayově sušená laktosa (1962) a mikrokrytalická celuloza (1964). Tyto látky mají dobrou sypnost (zejména sprayově sušená laktosa) a lisovatelnost (mikrokrytalická celuloza) a označujeme je jako suchá pojiva. Od té doby byla dostupná celá řada suchých pojiv pro přímé lisování.

Do té doby existovalo jen velmi málo, zejména krystalických, látek, které měly vlastnosti vhodné pro přímé lisování (NaCl, NaBr, KBr, hexamin, NH<sub>4</sub>Cl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI), proto byla převážná většina tablet vyráběna procesem vyžadujícím úpravu lisovaného materiálu granulací.<sup>6,7</sup>

Přímé lisování je nejjednodušší proces, ale požaduje, aby hlavní složka lisované směsi měla adekvátní hustotu, sypnost a lisovací vlastnosti. Pokud je sypná hustota nízká tak, že objem odpovídající cílové dávce převyšuje plnicí objem matrice, není přímé lisování možné. K zajištění plynulosti výroby je požadována dobrá sypnost tabletoviny. Nízká lisovatelnost je také limitujícím faktorem.

Rozdíl mezi přímým lisováním a vlhkou nebo suchou granulací není absolutní, neboť přídavek extragranulárních přísad („post - granulační kluzné látky“) tvoří krok přímého lisování, kde samotný granulát může být považován za jeden z přísad přímého lisování. Jelikož granulace ne vždy dodává potřebnou lisovatelnost, musela být pevnost tablet při použití mikrokrytalické celulosy zvyšována post - granulačně, dokud nebyla představena technika přímého lisování. Mísení a lisování jsou dva jednotlivé procesy v obou způsobech tabletování.<sup>4</sup>

Pomocné látky pro přímé lisování by měly být tedy dobře sypné a lisovatelné. Při formulaci tablet přímým lisováním je velmi důležitý výběr pomocných látek, a proto jsou vlastnosti každého materiálu přísně sledovány. Nedostatky těchto materiálů totiž není možné během procesu zakrýt, jak je to možné u vlhké granulace. Mezi tyto

pomocné látky patří suchá pojiva, mazadla a kluzné látky, eventuálně látky ovlivňující uvolňování léčiva (rozvolňovadla nebo látky prodlužující uvolňování).<sup>8</sup>

Suchá pojiva v přímém lisování jsou látky, které se přidávají za účelem poskytnout směsi dobrou lisovatelnost a zároveň potřebnou velikost tablety, tyto látky plní tedy i funkci plniva. Kluzné látky a mazadla jsou látky snižující tření v násypce tabletovacího lisu, zlepšující skluz tabletoviny do matrice a brání ulpívání tablety na stěnách matrice a razidel.<sup>9, 10</sup>

Je obtížné přímo lisovat vysoké dávky účinné látky s nevhodnou hustotou, sypností, lisovatelností nebo rozpustností. Nutné je dodržet vhodnou velikost a hmotnost tablety, kdy limitem je 1, 2 – 1, 5 g pro tablety, které jsou určeny ke spolknutí a neobsahují významné množství anorganických látek. Žvýkácké tablety mohou být větší, takže nepříznivé vlastnosti účinné látky se tím zmírní. Předpokládá se, že se na výrobu použijí takové pomocné látky, které zabrání problémům s hustotou, sypností a lisovatelností nezávisle na účinné látce.<sup>4</sup>

#### Proces přímého lisování:

Pokud jsou vlastnosti účinné látky vhodné pro přímé lisování, je tento postup výběrem první volby. Jedná se o jednoduché mísení účinné látky se suchými pojivy, popř. jinými pomocnými látkami a následné lisování do tablet.<sup>4</sup>

Aby mohla být účinná látka transformována do formy tablety požadované kvality, musí mít tabletovina tři nezbytné vlastnosti.

- zajištění dostatečně rychlého toku tabletoviny do prostoru matrice, aby byla zajištěna homogenita směsi a stejné množství účinné látky v tabletách
- správná soudržnost částic tabletoviny v závislosti na lisovací síle, která přetrvává i po odstranění působících sil
- vyjmutí tablety z lisu, aniž by se jakkoliv poškodila

Velmi málo účinných látek však všechny tyto vlastnosti má, častěji se setkáme s látkami, které nemají ani jednu z nich, proto je téměř vždy nezbytná úprava těchto látek před lisovacím procesem.

Podle vlastností účinné látky se zvolí taková technologie výroby tablet, aby postup dodal tabletovině všechny požadované vlastnosti.<sup>6</sup>

Větší pozornosti je třeba věnovat obsahové stejnoměrnosti účinné látky ve směsi pro přímé lisování ve srovnání se směsí připravenou granulací. Problém také nastává, pokud nedojde během mísení k vytvoření homogenní směsi, ale naopak k segregaci. Musí být proto minimalizovány rozdíly ve velikosti částic jednotlivých látek a hustotě, což ale může být v rozporu s požadavky pro přímé lisování jako je sypnost, zejména u mikronizovaných léčiv.

Kombinace velkých částic pomocné látky a mikronizovaného léčiva dává předpoklad pro dosažení dobré sypnosti a uvolňování léčiva.

Výběr pomocných látek do tablet vyráběných přímým lisováním je mimořádně rozhodující.<sup>4</sup>

Tab. 1 a : Srovnání přímého lisování a vlhké granulace:<sup>8</sup>

<b>srovnávaný parametr</b>	<b>vlhká granulace</b>	<b>přímé lisování</b>
lisovatelnost	- pevnější tablety pro látky se špatnou lisovatelností	- potenciální problém v případě účinné látky ve vysokých dávkách se špatnou lisovatelností
sypnost	- ve většině případů skvělá, zvýšená procesem granulace	- některé směsi mohou vyžadovat přidání kluzné látky
obsahová stejnoměrnost	- zajištěna procesem granulace	- nebezpečí segregace



Tab. 1 b : Srovnání přímého lisování a vlhké granulace: <sup>8</sup>

<b>srovnávaný parametr</b>	<b>vlhká granulace</b>	<b>přímé lisování</b>
doba rozpadu	- pomalejší  - jsou požadovány vyšší koncentrace rozvolňovadel jejichž funkčnost je potlačena proudem vlhké granulace	- rychlejší  - možno použít menší koncentrace rozvolňovadel jejichž funkčnost není snížena
náklady	- vyšší - vybavení, čas, validace, energie	- vyšší náklady spojené s použitím pomocných látek pro přímé lisování
stabilita	- nevhodné pro látky citlivé na vlhkost a teplotu	- stabilní
rychlost tabletování	- vyšší	- nižší v závislosti na rychlosti sypnosti
prach	- méně prachu	- větší množství prachu
barva tablet	- sytá nebo pastelová	- pouze pastelová

### 2.1.1 Možnosti využití, výhody, nevýhody, omezení<sup>5, 6, 11</sup>

Významným rysem přímého lisování je jeho jednoduchost, a tudíž ekonomičnost. Není potřeba velkého počtu zařízení, surovin a kroků v procesu výroby tablet jako při vlhké granulaci, a tedy i náklady spojené s tímto technologickým procesem jsou nižší. Významnou výhodou je, že se jedná o suchou proceduru, bez nároků na vlhkost a teplo – na rozdíl od vlhkého granulárního procesu – a je tedy možné zabránit vystavování látek vodě a zvýšeným teplotám, což může vést u nestabilních látek k jejich poškození a rozkladu.

Další výhodou přímého lisování je rozpad tablet na jednotlivé primární částice, což je lepší než rozpad granulátu na shluky. Výsledný zvětšený povrch pro disoluci umožňuje rychlejší uvolňování účinné látky.

Jedním z hlavních omezení v použití přímého lisování je závislost na sypných vlastnostech a lisovatelnosti látek. Proto nemůže být použito pro látky nízkoúčinné s vysokým dávkováním, neboť přidáním vhodné pomocné látky, která zajistí dobrou lisovatelnost, by vznikly nepříjemně velké tablety. Přesto jsou tyto látky (např. kyselina acetylsalicylová, paracetamol) často dostupné pro přímé lisování, a to v tzv. pregranulační formě.

Dalším problémem může být také fakt, že při vlhké granulaci se dají zamaskovat menší rozdílnosti ve vlastnostech jednotlivých složek právě přípravou granulátu. Zatímco ve směsi pro přímé lisování zůstávají vlastnosti částic každé obsažené látky nezměněny.

Je tady také možnost oddělení jednotlivých složek ve směsi po dosažení homogenizace. V granulátu jsou jednotlivé částice spojeny pojivem, a tím je riziko segregace sníženo na minimum. Pravděpodobnost oddělení částic je tím větší, čím je větší rozdíl ve velikosti částic látek ve směsi. Proto je vhodné použít pro přímé lisování takové pomocné látky, které mají stejnou (nebo podobnou) velikost částic jako látka aktivní. Což není vždy uskutečnitelné.

Dále pak obtížnost zajištění obsahové stejnoměrnosti. Přitom jedním z hlavních požadavků je dosažení vysokého stupně homogenity v tabletě. Správné homogenizování směsi je závislé např. na počtu otáček, rychlosti míchání, délce procesu a stupni zaplnění mísícího zařízení. Na optimalizaci parametrů procesu homogenizace směsi určené pro přímé lisování se zaměřily některé současné experimenty. Z výsledků měření

vyplývalo, že některé pomocné látky mají sklon k segregaci. Byla zjištěna nehomogenita nejen mezi tabletovinou a tabletami, ale také v samotné tabletovině.<sup>5, 11</sup>

Celkově bychom mohli shrnout **výhody a nevýhody přímého lisování** do těchto bodů:<sup>6</sup>

➤ Výhody:

- ekonomičnost procesu, kratší výrobní proces
- technologie vhodná pro látky citlivé na teplo a vlhkost
- zajištění optimální rychlosti uvolňování léčivé látky
- použití menšího množství pomocných látek

➤ Nevýhody:

- segregace částic léčivých a pomocných látek
- limitace obsahu účinné látky (cca 30 % směsi, nebo 50 mg)
- nevhodné pro materiály s nízkou sypnou hustotou (tablety pak mohou být příliš tenké)
- nevhodné pro látky, které mají špatné tokové vlastnosti (sypnost) vznik aglomerátů (během mísení může vznikat mezi částicemi statický náboj, způsobující shlukování částic léčiva nebo pomocné látky)
- cena pomocných látek pro přímé lisování
- špatná homogenita

### 2.1.2 Suchá pojiva<sup>4, 8, 12</sup>

Suchá pojiva jsou pomocné látky, které plní především funkci pojiva a zároveň přímo lisovatelného plniva. Jsou to ve většině případů látky, které byly fyzikálně upraveny, aby měly dobrou sypnost a lisovatelnost. Výběr optimálního suchého pojiva ovlivňuje mnoho faktorů. Ty se liší od základních vlastností prachů – velikost částic, tvar, sypná hustota a rozpustnost až po charakteristiky, které jsou požadovány pro přípravu výlisků (sypnost, lisovatelnost) a faktory ovlivňující stabilitu (vlhkost), dále náklady a dostupnost.<sup>8, 12</sup>

Faktory ovlivňující výběr suchých pojiv:<sup>4</sup>

➤ Lisovatelnost:

- sama o sobě

- diluční kapacita
- účinek mazadla, rozvolňovadla a kluzných látek
- Sypnost:
  - sama o sobě
  - v konečném produktu
  - potřeba kluzné látky
- Velikost částic a rozdělení :
  - vliv na sypnost
  - lisovatelnost
  - mísení
  - problémy s prachem
- Obsah vlhkosti a typ:
  - vázaná a volná vlhkost
  - přístupnost pro chemickou degradaci
  - vliv na lisovatelnost
  - hygroskopičnost
- Sypná hustota:
  - vliv na sypnost a lisovatelnost
  - vliv na manipulaci a mísení
- Kompatibilita s aktivní látkou:
  - vlhkost
  - pH
  - redukující cukry
- Rozpustnost:
  - stupeň disoluce
  - vliv pH
- Stabilita tablet:
  - barva
  - objem
  - pevnost
- Fyziologická přijatelnost:
  - toxicita
  - osmotický efekt
  - chuť

- Náklady a dostupnost:
  - náklady na použití
  - komerční dostupnost
  - bezpečnost dodání

Pro použití je výhodná forma amorfni než krystalická, je lépe lisovatelná a také má lepší sypnost.

### 2.1.2.1 Cukry

#### Sacharosa<sup>4, 13, 14</sup>

Čistá krystalická sacharosa není vhodná, pro přímé lisování jsou používány její různé modifikace, např. **Di - Pac**<sup>®</sup> – vyrobený společnou krystalizací sacharosy s 3 % modifikovaných dextrinů. Takto upravená sacharosa má lepší sypnost a mazadlo je potřeba pouze při relativní vlhkosti nad 50 %. Má také výbornou barevnou stálost. Obsah vlhkosti významně ovlivňuje lisovatelnost. Pro farmaceutické použití je optimální vlhkost 0,4 % (vyšší obsahová vlhkost je výhodná při výrobě pastilek a žvýkacích tablet). Zajímavé je, že s rostoucím stupněm vlhkosti nároky na mazadlo klesají. Upravené produkty sacharosy pro přímé lisování jsou používány především k výrobě žvýkacích tablet. **Nu - Tab**<sup>®</sup> je přímo lisovatelná sacharosa se 4 % invertního cukru a 0,1 – 0,2 % kukuřičného škrobu a stejné množství stearanu hořečnatého. Má poměrně velké částice, což zajišťuje dobrou sypnost, ale může také způsobit problémy při mísení. Má slabou barevnou stálost.

#### Dextrosa<sup>4, 8</sup>

Pro přímé lisování je používán **Emdex**<sup>®</sup>, sprayově krystalizovaná dextrosa, obsahující 3 – 5 % maltosy a malé množství glukosových oligomerů. Je dostupný anhydričtý i vodný produkt. Anhydričtá forma je více lisovatelná. Obě jsou, ale velmi dobře lisovatelné, na druhém místě hned po mikrokrystalické celuloze, pokud nelze mikrokrystalickou celulosu použít. Tablety s obsahem Emdexu<sup>®</sup> vykazují výraznou pevnost prvních pár hodin. Emdex<sup>®</sup> má ze všech pomocných látek největší velikost částic. Problémy s obsahovou stejnoměrností mohou být zmírněny přidáním jiné pomocné látky s menšími částicemi.

**Laktosa**<sup>4, 8, 15 - 17</sup>

Jedná se o disacharid galaktosy a glukosy. Získává se z kravského mléka. Existuje ve dvou izomerních formách -  $\alpha$  a  $\beta$ .  $\beta$  - laktosa se získává při teplotě nad 93,5 °C jako nehygroskopická forma anhydridu, zatímco  $\alpha$  - laktosa se získává při nižší teplotě, tvoří monohydrát, který se při 130 °C mění ve stabilní anhydrid. Amorfni laktosa je hygroskopická a ve vlhkém prostředí rekrystalizuje. Ve skutečnosti není laktosa izomericky čistá, ale vždy se vyskytují oba izomery v určitém poměru. Hrubá (> 150  $\mu$ m) krystalická  $\alpha$  - laktosa (monohydrát) má dobrou sypnost, ale je méně lisovatelná. Jemnější částice jsou sice lépe lisovatelné, za to mají horší sypnost. Krystalická  $\beta$  - laktosa (anhydrid) má podobnou lisovatelnost jako monohydrát  $\alpha$  - laktosy.

Sprayově sušená laktosa je jedním z prvních a také nejvíce používaných plniv pro přímé lisování. Procesem sprayového sušení vznikají aglomeráty, které mají jak dobrou sypnost, tak lisovatelnost. Obsahuje monohydrát  $\alpha$  - laktosy (krystalická forma) a také amorfni podíl. Má výbornou sypnost vzhledem k velikosti částic, je relativně nehygroskopická. Příklady firemních produktů přímo lisovatelných laktos jsou **Pharmatosa**<sup>®</sup> a **Tablettosa**<sup>®</sup>.<sup>4, 8, 15</sup>

Pharmatosa<sup>®</sup> je aglomerovaná forma přímo lisovatelné laktosy, fyzikálně a chemicky inertní, nízká citlivost k mazadlům a rychlosti lisování, významně zvyšuje sypnost a lisovatelnost práškové směsi určené pro přímé lisování.<sup>16</sup>

Tablettosa<sup>®</sup> 70, 80, 100 je aglomerovaná monohydrát  $\alpha$  - laktosa, speciálně vyrobená pro přímé lisování (kombinace dobré sypnosti vzhledem k obsahu krystalů a dobré lisovatelnosti díky jemné struktuře), liší se rozdělením velikosti částic.<sup>17</sup>

### 2.1.2.2 Cukerné alkoholy

#### **Sorbitol**<sup>4, 18, 19</sup>

Má několik polymorfních stejně jako amorfních forem, což může mít vliv na lisovatelnost a stabilitu. Nejstabilnější je  $\gamma$  - forma (krystalická). Používá se zejména na výrobu žvýkacích tablet a bonbonů bez cukru. Tvoří relativně tvrdé výlisky, zanechává chladivý pocit v ústech a je hygroskopický. Příklady firemních produktů této látky jsou **Neosorb**<sup>®</sup> a **Sorbitab**<sup>™</sup>.<sup>4</sup>

Pod názvem Neosorb<sup>®</sup> se skrývá několik variant sorbitolu, které se liší velikostí svých částic a následně i použitím. Používá se nejen v tabletách, ale také např. v sirupech, suspenzích a jeho nepyrogní forma i v parenterální výživě.<sup>18</sup>

Sorbitab<sup>™</sup> SD 250 a Sorbitab<sup>™</sup> SD 500 jsou formou sorbitolu navrženou pro přímé lisování tablet. Jsou tvořeny stejnoměrnými kulovitými částicemi výborných tokových vlastností. Jsou vysoce stlačitelné, což umožňuje získat vysoce pevné tablety za použití nižších lisovacích sil, a tím se šetří opotřebování tabletovacích lisů. Mají sladkou chuť a vysokou rozpustnost. Používají se i pro výrobu žvýkacích a šumivých tablet.<sup>19</sup>

#### **Mannitol**<sup>4, 20</sup>

Neposkytuje sice tak tvrdé tablety jako sorbitol, není však hygroskopický. Široké použití nachází při výrobě žvýkacích tablet, zanechává chladivý pocit v ústech, je polymorfní.<sup>4</sup>

Příkladem firemního produktu této látky je **Mannogem**<sup>™</sup>. Je navržen k použití pro přímé lisování a stejně tak dobře i pro aplikaci v suspenzích. Je velmi dobře lisovatelný, má sladkou chuť, není hygroskopický, je chemicky inertní.<sup>20</sup>

#### **Maltodextrin**<sup>8</sup>

Je dostupný pro přímé lisování pod názvem **Maltrin**<sup>®</sup>, což je volně sypaný aglomerovaný maltodextrin. Je vysoce rozpustný a má velmi nízkou hygroskopičnost.

### 2.1.2.3 Polysacharidy

#### Škroby<sup>4,8</sup>

Přírodní škroby nemají dvě vlastnosti nezbytné pro výrobu dobrých výlisků – sypnost a lisovatelnost. Jediná úprava, která přijala široké uplatnění v přímém lisování, je **Starch 1500**. Starch 1500 má lepší sypné vlastnosti než běžné škroby. Má extrémně vysoký obsah vlhkosti (12 – 13 %), je zde však malý náznak, že je tato vlhkost prospěšná k urychlení rozpadu léčiv citlivých na vlhkost. Přestože je tento upravený škrob snadno lisovatelný, vzniklé výlisky nemají dostatečnou pevnost. Sám o sobě nevyžaduje použití mazadel, které je ovšem důležité ve formulaci s léčivými látkami. Problém je velká citlivost na přídavek mazadla především typu stearanu, proto se upřednostňuje kyselina stearová a rostlinné hydrogenované oleje.

#### Celulosa<sup>4,9,13</sup>

Celulosa je lineárně kondenzovaný polymer glukosy, obsahující vazbu  $\beta$  (1, 4). V přírodě je velice hojně rozšířena, podílí se mimo jiné i na stavbě rostlinné buněčné stěny. Získává se z bavlny, produktu bavlníku nebo ze dřeva ve formě tzv. buničiny, tj. vybělené dřevné celulosy. Používá se jí zejména jako obvazového materiálu (vaty). Neméně důležité je však i její vnitřní působení. Celulosa je totiž pro organismus obtížně stravitelná, takže dojde až do tlustého střeva téměř neporušena. Proto může tlusté střevo mechanicky pročistit a zbavit jej tak škodlivých látek.<sup>13</sup>

Pro tabletování se používá mikrokrystalická celulosa a práškovaná celulosa známá např. pod firemním názvem **Arbocel**<sup>®</sup>. Mikrokrystalická celulosa je považována za plnivo s nejlepšími pojivými vlastnostmi. Vyznačuje se dobrou sypností s nízkým obsahem vlhkosti, je velmi dobře lisovatelná, proto se s úspěchem využívá jako plnivo a pojivo pro přímé lisování. Komerčně je dostupná pod firemními názvy **Avicel**<sup>®</sup> a **Microcel**<sup>®</sup>. Více o mikrokrystalické celuloze a jejich jednotlivých typech je pojednáno v následující kapitole – viz. 2. 1. 3.<sup>4,9</sup>

Silicifikovaná mikrokrystalická celulosa (SMCC) je kombinací plniva s mazadlem v jedné pomocné látce. Spojuje tak výhody obou pomocných látek (lepší sypnost bez potřeby přídavku dalšího mazadla, a tím lepší lisovatelnost). Vyrábí se společným procesem za použití 98 % mikrokrystalické celulosy a 2 % koloidního



oxidu křemičitého a je dostupná ve dvou stupních, lišících se velikostí částic, komerčně označených **Prosolv<sup>®</sup> SMCC 50** a **Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90**.

Prášková celulóza má horší pojivové vlastnosti než mikrokrystalická celulóza. Známa je především prášková celulóza s nízkým stupněm krystalinity, která se vyrábí dekrystalizací a depolymerizací celulózy a kyseliny fosforečné. Tablety, u kterých byla použita tato prášková celulóza, mají ve srovnání s tabletami obsahujícími mikrokrystalickou celulosu kratší dobu rozpadu.

Další pomocnou látkou, která má celulosový základ, je **UICEL**. Vyrábí se působením vodného roztoku hydroxidu sodného na celulosu a následnou precipitací s etanolem. Přestože lisovatelnost je o něco horší než u mikrokrystalické celulózy, tablety vykazují dostatečnou pevnost pro použití v praxi.<sup>9</sup>

#### **2.1.2.4 Anorganické látky<sup>4,8</sup>**

##### **Anorganické vápenaté soli**

**Fosforečnan divápenatý** je tvořen volně sypnými agregáty malých mikrokrystalů, které se během lisování drtí. Komerčně je dostupný pod názvem **Emcompress<sup>®</sup>** nebo **DiTab<sup>®</sup>**. Je relativně nenákladný a má dobrou fyzikální a chemickou stabilitu. Při relativní vlhkosti do 80 % není hygroskopický. Přímou lisovatelná je forma dihydrátu, stabilní při tělní a skladovací teplotě (do 40 - 60 °C). Má dobrou sypnost a je lépe lisovatelný než škroby. Je nerozpustný a tím tvoří nerozpadavé tablety, je nutný přídavek rozvolňovačů.

**Fosforečnan trivápenatý** existuje pod názvem **TriTab<sup>®</sup>**. Je hůře stlačitelný a méně rozpustný, obsahuje velké množství vápenatých iontů.

**Síran vápenatý** se objevuje pod názvy **Delaflo<sup>®</sup>** a **Compactrol<sup>®</sup>**.

**Uhličitan vápenatý** je také používán jako plnivo tablet kromě svého terapeutického využití (je to antacidum).

### 2.1.3 Mikrokrystalická celulóza<sup>4, 21 - 23</sup>

Mikrokrystalická celulóza (MCC) je čištěná částečně depolymerovaná celulóza. Celulóza sestává z lineárních řetězců jednotek  $\beta$  (1 - 4) – D - glukopyranosy. Stupeň polymerizace je různý a může být až 9000. Makromolekulární řetězce jsou uspořádány do vrstev, držených pohromadě silnými vodíkovými vazbami. Přírodní celulóza má vláknitou strukturu a je semi - krystalická. Opakující se dimer v celulóze se nazývá cellobiosa. Některé úseky jsou více krystalické, některé zase spíše amorfní.<sup>4, 22</sup>

MCC je bílý krystalický prášek bez chuti a zápachu. Ve farmaceutickém průmyslu je využívána především jako plnivo, a to jak u tablet vyráběných vlhkou granulací, tak procesem přímého lisování. Je používána i v kosmetických a potravních produktech. Vyrábí se hydrolyzou z  $\alpha$  - celulózy pomocí slabých roztoků minerálních kyselin. Následně se čistí filtrací a sprayově suší. Vznikají suché porézní částice s rozdílnou velikostí částic. Mikrokrystalická celulóza není kompatibilní se silně oxidujícími látkami.<sup>21, 22</sup>

MCC je nejlépe lisovatelná ze všech plniv pro přímé lisování a má nejvyšší schopnost zhušťování. Při lisování vznikají extrémně pevné výlisky. Pevný výlisek je formován díky extrémně velké ploše čistých povrchů vzniklých při kontaktu během plastické deformace a díky zformovaným hydrogenovaným vazbám. Další důležité vlastnosti jsou ve schopnosti v relativně malém množství vázat jiné látky během lisování, nízká sypaná hustota a velké rozmezí velikosti částic. Vzhledem k mimořádně nízkému koeficientu tření, není potřeba přidávat mazadlo. Pokud se přidá více než 20 % aktivní látky, pak je mazadlo nutné. Je – li mazadlo přidáno ve větším množství, zvláště alkalické stearany a je dlouhá doba mísení, potom tablety měknou, zvláště pokud jsou skladovány ve vlhčím prostředí.<sup>4, 21, 23</sup>

Mechanismus lisování mikrokrystalické celulózy záleží na lisovací síle. Při nízkých lisovacích silách je dominantním mechanismem lisování elastická deformace, což je způsobeno dutou mikrovláknitou strukturou. Při vyšších lisovacích silách dochází k plastické deformaci. To je usnadněno přítomností smykové plochy a malou velikostí jednotlivých mikrokrystalů.<sup>21, 23</sup>

Pro každý účel vyhovují jiné parametry, proto se vyrábí několik typů MCC pod různými firemními názvy s různými vlastnostmi. Jedním z nich je Avicel<sup>®</sup> a dále pak Microcel<sup>®</sup>.

### 2.1.3.1 Avicel<sup>®</sup> 24

Avicel<sup>®</sup> existuje v několika typech, které se liší velikostí částic, vlhkostí a sypnou hustotou. Kvalifikovaná společnost, která se zabývá formulací, přípravou a zásobováním této látky, se nazývá FMC Corporation Philadelphia.

**Avicel<sup>®</sup> PH - 101 MCC**, je nejlepším produktem pro méně specializované použití, hlavně pro vlhkou granulaci.

Charakteristika: průměrná velikost částic – 50  $\mu\text{m}$

vlhkost – 5 %

sypná hustota – 0,29  $\text{g/cm}^3$

sypnost – 0,56  $\text{kg/min}$

**Avicel<sup>®</sup> PH - 102 MCC**, byl vyvinut na základě požadavků zákazníků. Má srovnatelnou lisovatelnost, ale s větší velikostí částic, což zajišťuje lepší sypnost při přímém lisování, suché fázi vlhké granulace a suché granulace.

Charakteristika: průměrná velikost částic – 90  $\mu\text{m}$

vlhkost – 5 %

sypná hustota – 0,30  $\text{g/cm}^3$

sypnost – 1,03  $\text{kg/min}$

**Avicel<sup>®</sup> PH - 103 MCC**, je speciálním stupněm MCC, který nabízí nízký obsah vlhkosti v kombinaci se střední velikostí částic. Je zvláště vhodný pro přípravu tablet s léčivými složkami citlivými na vlhkost.

Charakteristika: průměrná velikost částic – 50  $\mu\text{m}$

vlhkost – 3 %

sypná hustota – 0, 28 g/cm<sup>3</sup>

sypnost – 0, 57 kg/min

**Avicel<sup>®</sup> PH - 105 MCC**, má velmi jemné částice, a tedy zvětšený výsledný povrch. Tento stupeň MCC má specifické použití v přímém lisování těžko lisovatelných materiálů. Používá se ve směsi s PH - 101 nebo PH - 102, které zajišťují sypné a/nebo lisovací vlastnosti směsi.

Charakteristika: průměrná velikost částic – 20 μm

vlhkost – 5 %

sypná hustota – 0, 25 g/cm<sup>3</sup>

sypnost – 0, 66 kg/min

**Avicel<sup>®</sup> PH - 112 MCC**, je kombinací velkých částic a nízkého obsahu vlhkosti. Jeho použití je vhodné ve směsi léčiv citlivých na vlhkost, požadujících zvýšenou sypnost pro stejnoměrné přímé lisování.

Charakteristika: průměrná velikost částic – 90 μm

vlhkost – 1, 5 %

sypná hustota – 0, 30 g/cm<sup>3</sup>

sypnost – 1, 00 kg/min

**Avicel<sup>®</sup> PH - 113 MCC**, je dalším stupněm MCC s nízkou vlhkostí, který pomáhá prodloužit skladovatelnost a zvýšit stabilitu konečného produktu, zejména pro léčiva citlivá na obsah vlhkosti.

Charakteristika: průměrná velikost částic – 50 μm

vlhkost – 2 %

sypná hustota – 0,30 g/cm<sup>3</sup>

sypnost – 0,46 kg/min

**Avicel® PH - 200 MCC**, je stupněm s největšími částicemi, tedy s nejlepší sypností. Vykazuje však vyšší stupeň lisovatelnosti. Je nejvhodnější pomocnou látkou pro zabránění problémů s hmotnostní variabilitou a obsahovou stejnoměrností.

Charakteristika: průměrná velikost částic – 180 μm

vlhkost – 5 %

sypná hustota – 0,32 g/cm<sup>3</sup>

sypnost – 1,44 kg/min

**Avicel® PH - 301 MCC**, se používá pro zajištění vysoké sypné hustoty, k redukci vrstvení a hmotnostní variability tablet. Tato vlastnost usnadňuje přípravu směsí s jemnými aktivními látkami a zvyšuje schopnost přípravy menších tablet.

Charakteristika: průměrná velikost částic – 50 μm

vlhkost – 5 %

sypná hustota – 0,42 g/cm<sup>3</sup>

sypnost – 0,88 kg/min

**Avicel® PH - 302 MCC**, je vhodným stupněm mikrokrytalické celulosy pro přípravu tablet, kde je potřeba zabránit segregaci, zatímco je zajištěn větší stupeň sypnosti. Má vysokou sypnou hustotu a velkou velikost částic.

Charakteristika: průměrná velikost částic – 90 μm

vlhkost – 5 %

sypná hustota – 0,44 g/cm<sup>3</sup>

sypnost – 1,22 kg/min

Avicel<sup>®</sup> PH - 301 a PH - 302 jsou stupně MCC s vysokou hustotou, které si udržují lisovatelnost klasického Avicelu<sup>®</sup> a zároveň poskytují výhody jako větší kompatibilita s určitými aktivními látkami, eliminace vrstvení a variability obsahu léčivé látky, lepší hmotnostní stejnoměrnost tablet, redukce velikosti konečného výlisku a lepší syponost při plnění kapslí.

Velikost částic je nepochybně významným faktorem v přímém lisování. Pokud velikost částic léčiva a pomocné látky není vhodně odpovídající, vzniklá směs může jevit známky segregace v různých stupních výroby. Během přípravy může větší velikost částic (v případě Avicelu<sup>®</sup> PH - 200) zlepšit syponost, obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost tablet, dobrou lisovatelnost a zvětšit citlivost na mazadlo. Ve výsledném produktu může velikost částic ovlivnit pevnost a oděr, dobu rozpadu a disoluci.

Vlhkost může mít závažný dopad na stabilitu léčiva, efektivitu výroby a skladovatelnost konečného produktu. Pro tento případ jsou k dispozici 3 komerčně známé stupně MCC – Avicel<sup>®</sup> PH - 103, PH - 112 a PH - 113. Jsou kompatibilnější s látkami citlivými na vlhkost, prodlužují skladovatelnost, zvyšují stabilitu produktu a svým vysušujícím působením eliminují potřebu předsušení, čímž urychlují výrobní proces a snižují náklady.

### **2.1.3.2 Microcel<sup>®</sup> 25**

Dalším firemním produktem mikrokrytalické celulosy, je Microcel<sup>®</sup>, který je obdobou Avicelu<sup>®</sup>. Je tvořen agregáty pórovitých, plastických a vysoce lisovatelných částic. Získává se částečnou hydrolyzou vysoce čištěné celulosy depolymerizací. Je ve vodě nerozpustný díky vodíkovým vazbám mezi molekulami řetězce, založenými zejména na krystalických oblastech. Jeví se jako jemný prášek s různými velikostmi částic.

Typy Microcelu<sup>®</sup> vhodné pro přímé lisování:

**Microcel<sup>®</sup> MC – 101**, primárně je využíván u vlhké granulace.

**Microcel<sup>®</sup> MC – 102**, je nejvýznamnější v použití pro přímé lisování.

**Microcel<sup>®</sup> MC - 12, MC - 200 a MC – 250**, pro svoji větší velikost

částic zlepšují tokové vlastnosti.

**Microcel<sup>®</sup> MC – 500**, má největší velikost částic, používá se tedy v případě použití léčiva s extrémně nízkou sypností.

**Microcel<sup>®</sup> MC – 302**, má vysokou sypnou hustotu a používá se pro zlepšení sypnosti aktivní látky s nízkou hustotou.

**Microcel<sup>®</sup> MC - 103 a MC – 122**, mají nízký obsah vlhkosti.

Pro použití při výrobě tablet přímým lisováním poskytuje Microcel<sup>®</sup>:

- vysokou pevnost při nízkém lisovacím tlaku
- krátkou dobu rozpadu
- nízký oděr tablet a minimální hmotnostní variabilitu bez víčkování
- výborné plnění matrice
- vhodný při použití volně sypného léčiva
- zlepšuje lisovatelnost v koncentraci 2 – 10 % léčiv se střední sypností (jinak se používají v koncentraci 10 – 50 %)

Tab. 2: Vlastnosti Microcelu<sup>®</sup>:<sup>25</sup>

<b>Microcel<sup>®</sup></b>	<b>Průměrná velikost částic [μm]</b>	<b>Hustota (sypná) [g/cm<sup>3</sup>]</b>	<b>Hustota (po setřesení) [g/cm<sup>3</sup>]</b>
<b>MC - 101</b>	50	0, 26 - 0, 31	0, 44 - 0, 50
<b>MC - 102</b>	100	0, 28 - 0, 33	0, 45 - 0, 52
<b>MC - 12</b>	160	0, 30 - 0, 40	0, 48 - 0, 58
<b>MC - 200</b>	180	0, 33 - 0, 40	0, 48 - 0, 58
<b>MC - 250</b>	230	0, 33 - 0, 40	0, 48 - 0, 58
<b>MC - 500</b>	270	0, 40 – 0, 50	0, 50 - 0, 60
<b>MC - 302</b>	100	0, 35 - 0, 45	0, 50 - 0, 65
<b>MC - 103</b>	50	0, 26 - 0, 31	0, 44 - 0, 50
<b>MC - 122</b>	100	0, 28 - 0, 33	0, 45 - 0, 52

### 2.1.4 Mazadla – funkce, dělení<sup>22, 26</sup>

Mazadla neboli antiadhezivní látky zmenšují tření mezi tabletou a stěnou matrice při lisování a vysouvání tablety a zabraňují lepení tablet na stěny matrice a plochy razidel. Většina látek této skupiny má navíc schopnost zlepšovat tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčovat plnění matrice, čímž plní i funkci kluzných látek.

Mohou působit dvojím mechanismem, kapalinovým nebo stykovým. Při kapalinovém mazání se dva povrchy pohybují jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla. Tak působí minerální oleje, které se však při výrobě tablet používají jen zřídka, protože i ve velmi jemné disperzi vytvářejí na povrchu tablet mastné skvrny. Při stykovém mazání vyplývá mazací účinek z přilnavosti polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstvička hydrofilních kovových oxidů.

Mazadlo by mělo být:

- použito v nízké koncentraci
- inertní vůči ostatním složkám v tabletovině
- bez vlivu na rozpadavost tablet
- dostupné
- za přijatelnou cenu<sup>22</sup>

#### Dělení mazadel<sup>26</sup>

Podle rozpustnosti ve vodě se dělí na mazadla ve vodě rozpustná (hydrofilní) a na mazadla ve vodě nerozpustná (hydrofobní).

- Mazadla rozpustná ve vodě

Patří sem spíše hydrofilní látky, které však, jak se zdá, nejsou tak dobrá mazadla jako níže zmíněná mazadla ve vodě nerozpustná. Hlavním zástupcem této skupiny je laurylsíran sodný.

Vykazují povrchově aktivní vlastnosti a při srovnání stupně disoluce výsledných tablet, tablety s laurylsíranem sodným měly stupeň disoluce prokazatelně vyšší než tablety obsahující jako mazadlo stearan hořečnatý.



Ve výsledném efektu však kompromis mezi potřebnou lubrikací, pevností a rozpadavostí tablety splňuje spíše stearan hořčnatý, a to v nižších koncentracích (cca 2 %), než zmíněný laurylsíran sodný (v koncentracích okolo 5 %).

➤ Mazadla nerozpustná ve vodě

Tyto látky mají hydrofóbní charakter, a mohou proto negativně ovlivňovat rozpad a uvolňování léčivé látky. Z tohoto důvodu by měla být použita v co nejnižší možné koncentraci a čas, během kterého je mazadlo přimíseno do směsi, by měl být také zkrácen na minimum. Jejich přidavek může současně významně snížit pevnost výsledné tablety.

Přestože je jejich použití přednostně požadováno na styčné ploše mezi materiálem a stěnou tabletovacího lisu, je možné je rovněž přidat přímo do směsi připravované pro lisování. V tomto případě je však nutné mít na paměti, že v přítomnosti rozvolňovadla může dojít k obalení částic rozvolňovadla mazadlem, a tím ke snížení jeho účinnosti, zvláště jsou – li obě pomocné látky přidány současně v jednom mísicím kroku. Určitým řešením je přidání každé látky zvlášť, a to nejprve rozvolňovadlo, pak teprve mazadlo.

Mezi nerozpustná mazadla patří např. kyselina stearová a její hořčnatá a vápenatá sůl, glyceryl monostearát, glyceryl palmitostearát, hydrogenované rostlinné oleje, hydrogenovaný ricinový olej, lehký minerální olej, tekuté parafíny (zejména s nízkou viskozitou) – vhodné pro barevné tablety, stearyl fumarát sodný, talek (spíše považován za kluznou látku, jeho použití má však spoustu nevýhod) a vosky.

#### **2.1.4.1 Stearan hořčnatý<sup>27</sup>**

Je to jemný bílý precipitovaný, nebo mletý prášek o nízké sypné hustotě. Má charakteristickou chuť a slabý zápach stearové kyseliny. Na dotek je mazlavý a snadno přilne k pokožce.

Jeho použití je široké nejen v kosmetice, potravinářství, ale i ve farmaceutickém průmyslu, kde je především používán jako mazadlo v tabletách a kapslích. Zde se používá v koncentraci 0,25 – 5 %. Je prakticky nerozpustný v etanolu, éteru a vodě. Mírně rozpustný je v horkém benzenu a horkém etanolu (95 %).

Vyrábí se reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearanem sodným, nebo reakcí oxidu, hydroxidu nebo uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty.

Pro perorální aplikaci je považován za netoxický (jeho zvýšené množství však může působit laxativně a může dráždit sliznici).

Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa. Při jeho použití do směsi pro přímé lisování je potřeba vyhnout se mísení se silně oxidujícími materiály.

Snižuje pevnost výlisků a svým hydrofobním charakterem prodlužuje rozpadavost tablet, a tím oddaluje uvolňování léčivé látky. Výsledný vliv na tyto vlastnosti závisí především na použitém množství a na době mísení.

#### **2.1.4.2 Stearylfumarát sodný<sup>28</sup>**

Jedná se o jemný bílý prášek s aglomeráty plochých kruhových částic. V koncentracích 0,5 - 2,0 % se používá jako mazadlo při výrobě kapslí a tablet. Je prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu, etanolu a je mírně rozpustný v metanolu. Často se také používá v potravinářství. Je považován za netoxický a nedráždivý materiál.

Vyrábí se reakcí stearylalkoholu s anhydridem kyseliny maleinové, následuje izomerace a příprava sodné soli.

Ve farmaceutickém průmyslu je známý pod firemním názvem Pruv<sup>®</sup>. Vzhledem k nižším lubrikačním schopnostem ve srovnání se stearanem hořečnatým je nutné pro dosažení optimálního efektu použití vyšších koncentrací. Méně však snižuje pevnost finálního výlisku a disoluci než stearan hořečnatý.

Používá se v případech, kdy není možné použít méně čistá mazadla stearanového typu kvůli chemickým inkompatibilitám.

### 2.1.5 Vliv přítomnosti mazadel na vlastnosti tablet<sup>4, 29 - 34</sup>

Přítomnost mazadel je nezbytná, aby se snížilo tření o stěnu matrice během lisování a zlepšilo se vysunutí tablety. Jejich přítomnost však může způsobit ve vlastnostech tablety nežádoucí změny. Mazadlo snižuje pevnost tablet, neboť ulpívá na povrchu jednotlivých částic a vytváří kolem nich film, díky čemuž jsou tablety měkčí (a to nejen v případě stearanu hořečnatého). Tento film okolo částic se vytváří během mísícího procesu, interferuje s pojivými vlastnostmi částic, a tím vzniká fyzikální bariéra. Efekt významně závisí na použité látce a čase mísení s mazadlem. Kromě snížených vazebných vlastností, přídavek hydrofobního mazadla způsobuje zvýšený čas rozpadu a snížení disoluce.

Velikost vlivu mazadla na pevnost je ovlivněna velkým množstvím faktorů (povahou a vlastnostmi mazadla a ostatních použitých látek a také na podmínkách, za kterých celý mísící proces probíhá). Po přidání mazadla k mísící směsi může dojít k ulpění na povrchu jednotlivých částic a vytvoření filmu, zvláště pokud je mazadlo náchylné k deaglomeraci a následnému odvrstvení. Čím déle je pak směs spolu s mazadlem mísená, tím více přechází mazadlo z volné frakce k povrchovému filmu.

Snížení pevnosti po vylisování je přisuzováno vzniku slabších vazeb mezi molekulami mazadla, které vznikají místo silnějších vazeb mezi částicemi pomocných látek. U látek, které mají mechanismus lisování plastickou deformaci, což je např. mikrokrystalická celulóza, dochází ke snížení pevnosti tablet vlivem přídavku mazadla. U látek, které se lisují drcením částic, k tomuto jevu nedochází (Emcompress<sup>®</sup>).<sup>4</sup>

Stupeň a míra pokrytí povrchu částic mazadlem lze popsat alespoň 3 odlišnými mechanismy:<sup>4</sup>

- adsorpce anebo kontaktní adheze k povrchu
- difúze nebo penetrace pevných částic (což zahrnuje mechanické zablokování)
- odvrstvení nebo deaglomerace a vytvoření filmu

V případě stearanu hořečnatého dojde nejprve k adsorpci na povrch částic a následné stejnoměrné rozprostření po povrchu (efekt deaglomerace a odvrstvení)

je výsledkem souvislého mísení. Vše závisí zejména na typu a množství mazadla a velikosti částic ve směsi, vliv času mísení není až takový.

Vliv mazadla na pevnost tablet tedy závisí na:<sup>29</sup>

➤ **Původu a vlastnostech mazadla**

- pevnost tablet klesá u mazadel, která mají větší specifický povrch, menší velikost částic.
- monomolekulární vrstva mazadla kolem částic substrátu působí na mezičásticové síly (a tím i na pevnost) mnohem více než když se koncentruje v intersticiálním prostoru.<sup>30</sup>

➤ **Původu a vlastnostech nosičové látky**

- citlivost nosičové látky vůči mazadlu se vyjadřuje a kvantifikuje pomocí hodnoty LSR („lubricant sensitivity ratio“), která se vypočítá ze vzorce:  $LSR = \frac{CS_0}{CS_1}$ , kde  $CS_0$  je pevnost tablet bez mazadla a  $CS_1$  je pevnost tablet s mazadlem. Čím více se hodnota LSR blíží hodnotě 1, tím vyšší je citlivost suchého pojiva na přídavek mazadla a tím nižší je pevnost tablet.<sup>31</sup>
- citlivost k mazadlům může ovlivňovat i sypná hustota. Nízká sypná hustota látky může způsobit pomalou tvorbu filmu mazadla během mísení.
- výsledné vlastnosti tablet výrazně ovlivňuje i vlhkost v daném plnivu.

➤ **Přítomnosti dalších pomocných látek ve směsi**

- další složka ve směsi může ovlivnit vznik filmu během mísení. Např. přídavek koloidního oxidu křemičitého zvyšuje pevnost tablet obsahujících stearan, ale neovlivňuje prodlouženou dobu rozpadu.<sup>32</sup> Podobně se chová i mastek.

➤ **Době a intenzitě mísíciho procesu**

- se zvyšující se dobou mísení pevnost tablet klesá, a to v časných fázích mísení prudce, později je pokles pozvolnější. Tento efekt souvisí s poklesem koeficientu tření, a tedy se zvětšením mazacího účinku mazadla. Delší doba mísení prodlužuje dobu rozpadu a disoluci. S růstem intenzity mísení dochází k prohlubování uvedených parametrů.<sup>33</sup>

➤ **Typu, velikosti a obsahu mísíciho zařízení**

- použitím většího objemu mísíciho zařízení a snížením velikosti dávky selepší promísení složek směsi a více se sníží pevnost tablet.<sup>34</sup>

### 2.1.5.1 Možnosti omezení vlivu mazadel na pevnost tablet<sup>29</sup>

Je mnoho způsobů, jak omezit vliv mazadla na vlastnosti tablet, aniž by se nějak ovlivnil lubrikační proces.

Mezi tyto způsoby patří:

- Nejlepším způsobem je nepochybně úplné vynechání mazadla a použití alternativní mazací metody. Týká se to především úpravy lisovacího zařízení, tedy lisovacích trnů matrice, kdy se nanáší vrstva oceli s přidaným mazadlem v tenké vrstvě, nebo i v několika vrstvách. Eventuelně se lisování provádí cyklicky, kdy v prvním kole je nanesena směs s mazadlem a dále se pak přidává směs určená k lisování již bez použití mazadla. Tyto metody jsou však jen omezeně úspěšné a také často velmi nákladné.
- Použití mazadla v pouze nezbytně potřebné koncentraci.
- Použití alternativních mazadel, které neovlivňují mísíci vlastnosti směsi, pevnost a rozpadavost tablet. Vhodné se jeví např. glyceridy (glyceryl palmitostearát), nasycené rostlinné oleje a jejich kombinace s antiadherenty, kyselina stearová. Jejich koncentrace je dostačující v množství cca 1 %. V některých případech může být vhodnou náhradou

za stearan hořečnatý stearyl fumarát sodný, neboť přestože byly zjištěny podobné nepříznivé vlivy na pevnost tablet, je méně citlivý k parametrům procesu přímého lisování a také méně hydrofobní.

- V případě mikrokrytalické celulosy může být vhodným řešením úprava hlavních a předlisovacích sil. Efekt je prisuzován ve větší prodlevě mezi dvěma rozhodujícími kroky během lisování.
- Další možností je změna mísícího procesu, tedy např. přidání mazadla až ve druhé etapě mísení.
- V neposlední řadě je také významná vhodná volba pomocných látek.
- Jednou z možností snížení negativního vlivu stearanu hořečnatého je předmísení s aerosilem, čímž se zablokují vazebná místa pro stearan a zpomalí se tvorba filmu na částicích při mísení se stearanem. Používá se v nízké koncentraci, srovnatelné se stearanem.

### **3 Cíl práce**

Cílem práce bylo studium pevnosti a doby rozpadu výlisků ze dvou typů Microcelu<sup>®</sup>, konkrétně Microcelu<sup>®</sup> MC – 500 a Microcelu<sup>®</sup> MC – 12. Uvedené vlastnosti se sledovaly v závislosti na lisovací síle, přidavku dvou typů mazadel ve dvou koncentracích a přidavku dvou typů modelových léčivých látek v jedné koncentraci.

## 4 Experimentální část

### 4.1 Použité suroviny

**Microcel<sup>®</sup>, typ: MC - 12** (Blanver, Brazílie), č. šarže: 12112/06

mikrokrytalická celulóza

Průměr. velikost částic: 160 μm

Sypná hustota: 0,35 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota: 0,51 g/cm<sup>3</sup>

Obsah vlhkosti: 3,8 %

**Microcel<sup>®</sup>, typ: MC - 500** (Blanver, Brazílie), č. šarže: 12066/07

mikrokrytalická celulóza

Průměr. velikost částic: 270 μm

Sypná hustota: 0,45 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota: 0,55 g/cm<sup>3</sup>

Obsah vlhkosti: 3,7 %

**Pruv<sup>®</sup>** (J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co., Rosenberg, SRN),

č. šarže: 31000303

stearyl fumarát sodný

Specifický povrch: 1,2133 m<sup>2</sup>/g

**Stearan hořčnatý** (Acros organics, New Jersey, USA), č. šarže: A 011241701

Specifický povrch: 1,6083 m<sup>2</sup>/g

**Acidum ascorbicum** (Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína),

č. šarže: DY 105969

kyselina askorbová

Vyhovuje požadavkům ČL 2005.



**Acidum acetylsalicylicum** (Merck KgaA, Darmstadt, SRN), č. šarže: FRH  
0603311

kyselina acetylsalicylová

Vyhovuje požadavkům ČL 2005.

## 4.2 Použité přístroje a zařízení

### **Analytické váhy AND HR - 120**

Výrobce: A&D Company, Limited, Japan

Váživost: max. 120 g

Citlivost: 0,1 mg

### **Digitální váhy KERN 440 - 33N**

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH

Váživost: max. 200 g

Citlivost: 0,01 g

### **Mísící krychle KB 15S**

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Krychle z nerez oceli, umístěná na pohonné jednotce Erweka AR 401, s nastavitelnou rychlostí otáček a objemem 3,5 l

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

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

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

### **Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8**

Výrobce: K. Schleuniger & Co, Solothurn, Švýcarsko

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

### **Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301**

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2005.

### 4.3 Postup práce

V mísici krychli byly připraveny tabletoviny uvedené v tabulkách 4 a 5. Pomocí materiálového testovacího stroje, a do něj vložené matrice s tabletovinou, byly vylisovány tablety. U těchto tablet byla testována pevnost v tahu a rozpad. Naměřené a vypočítané hodnoty byly zaznamenány do tabulek, statisticky a graficky zpracovány.

#### 4.3.1 Příprava tabletovin

##### Složení tabletovin

Tab. 3: Microcely (množství jednotlivých látek je uvedeno v gramech)

Označení směsi	Microcel <sup>®</sup> MC – 12	Microcel <sup>®</sup> MC - 500
1	30,00	-
2	-	30,00

Tab. 4: Směsi s mazadly (množství jednotlivých látek je uvedeno v gramech)

Ozn. směsi	Microcel <sup>®</sup> MC-12	Microcel <sup>®</sup> MC-500	Stearan hořečnatý	Pruv <sup>®</sup>
3	29,85	-	0,15	-
4	29,70	-	0,30	-
5	29,85	-	-	0,15
6	29,70	-	-	0,30
7	-	29,85	0,15	-
8	-	29,70	0,30	-
9	-	29,85	-	0,15
10	-	29,70	-	0,30

Tab. 5: Směsi s léčivými látkami (množství jednotlivých látek je uvedeno v gramech)

Ozn. směsi	Microcel <sup>®</sup> MC-12	Microcel <sup>®</sup> MC-500	Stearan hořečnatý	Pruv <sup>®</sup>	Kys. acetylsalicylová	Kys. askorbová
11	9,95	-	0,10	-	9,95	-
12	9,95	-	-	0,10	9,95	-
13	9,95	-	0,10	-	-	9,95
14	9,95	-	-	0,10	-	9,95
15	-	9,95	0,10	-	9,95	-
16	-	9,95	-	0,10	9,95	-
17	-	9,95	0,10	-	-	9,95
18	-	9,95	-	0,10	-	9,95

Směsi byly připraveny v mísící krychli stupňovitým mísením, přičemž mazadlo se přidalo vždy nakonec na dobu 5 minut. Pokud bylo přidáno léčivo, tak se směs mísila 7 minut. Množství připravené směsi bez léčiva bylo vždy 30 g a s léčivem 20 g. Rychlost mísení byla 17 otáček za minutu.

#### 4.3.2 Příprava tablet

Tabletovina byla kvantitativně vložena do matrice se zasunutým dolním lisovacím trnem, který byl upevněn jistícím čepem, lehce sklepána a shora byl volně zasunut horní lisovací trn. Připravená matrice s tabletovinou byla vložena mezi čelisti materiálového testovacího stroje a při nastavené lisovací síle byly vylisovány tablety. Rychlost posunu horního lisovacího trnu byla 40 mm/min. Po oddálení čelistí se matrice vyjmula a vysunutím dolního lisovacího trnu po odstranění jistícího čepu a tlakem shora na horní lisovací trn byla získána tableta. Matrice byla po každém lisovacím procesu pečlivě očištěna.

Pro lisování tabletoviny bez léčivých látek byly použity 3 lisovací síly, a to 3, 4 a 5 kN, pro směsi s léčivými látkami byla použita lisovací síla 5 kN. Z každé směsi se lisovalo 16 tablet (10 tablet pro testování pevnosti a 6 tablet pro zjištění doby rozpadu). Každá tableta měla plochý tvar s rovnými hranami bez půlicí rýhy, průměr 13,0 mm a hmotnost  $0,5000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ .

#### 4.3.3 Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu a hodnot LSR

Destrukční síla se měřila na Schleunigerově přístroji vždy u 10 tablet z jednotlivých směsí, a to nejdříve 24 hodin po jejich vylisování.

Po vložení tablety mezi čelisti přístroje byla nejprve změřena její výška (tableta byla vložena axiálně), poté byla tableta vložena radiálně, byl změřen průměr a došlo k rozdrčení tablety, přičemž se zaznamenala síla v Newtonech, potřebná k destrukci vložené tablety.

Pevnost tablet v tahu se vypočítala dle následujícího vzorce (1):<sup>35</sup>

$$P = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (1)$$

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

Hodnota LSR (Lubricant Sensitivity Ratio) udává citlivost suchých pojiv k přídavku mazadla a je ji možné spočítat pomocí průměrných hodnot pevnosti tablet v tahu dosažením do níže uvedeného vzorce (2):

$$LSR = \frac{C_{su}}{C_{sl}} \quad (2)$$

C<sub>su</sub>.....pevnost tablet bez přídavku mazadla  
 C<sub>sl</sub>.....pevnost tablet s přídavkem mazadla

Čím více se hodnota LSR blíží 1, tím vyšší je citlivost pojiva na přídavek mazadla z hlediska snížení pojivové kapacity.<sup>31</sup>

#### 4.3.4 Měření doby rozpadu tablet

Stejně jako pevnost, byla doba rozpadu tablet měřena až po 24 hodinách po vylisování, a to u 6 tablet z každé jednotlivé směsi. K měření byl použit přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2005 Doplněk 2006,<sup>36</sup> tvořený lázní s čišťenou vodou zahřátou na teplotu  $37 \pm 1$  °C, do níž byl ponořen košíček s 6 trubicemi. Do každé trubičky byla vložena jedna tableta a po spuštění svislého pohybu košíčku v lázni se začal odpočítávat čas. V okamžiku úplného rozpadu tablety byl zaznamenán čas, experiment byl ukončen v okamžiku, kdy se rozpadla poslední tableta (na síťce nebyl žádný zbytek). Voda v lázni byla vyměněna a opětovně vytemperována pro následující měření.

Hodnoty obou měření byly zpracovány pomocí počítačových programů Excel a QC Expert. V případě nejednoznačného rozdílu v hodnotách byl použit nepárový t – test na hladině významnosti 0,05.

## 5 Tabulky a grafy

Vysvětlivky k tabulkám a grafům:

h.....	výška tablet
F.....	destrukční síla
P.....	pevnost tablet v tahu
IS.....	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti (spolehlivost 95 %)
IS <sub>R</sub> .....	interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu (spolehlivost 95 %)
s.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
s <sub>R</sub> .....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr doby rozpadu
s'.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot (pro LSR)
LSR.....	hodnota „lubricant sensitivity ratio“ citlivost pojiva na přídavek mazadla
LS.....	lisovací síla
DR.....	doba rozpadu
Stat.....	statistické údaje
MC 12.....	Microcel <sup>®</sup> MC - 12
MC 500.....	Microcel <sup>®</sup> MC - 500
St.....	stearan hořčnatý
Pr.....	stearyl fumarát sodný - Pruv <sup>®</sup>
AAC.....	kys. acetylsalicylová
AASC.....	kys. askorbová

Průměr tablet = 13,0 mm

Pozn. Tabulky ve výsledkové části jsou číslovány zvlášť.

## 5.1 Tabulky

## PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 1

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 0,6975$ $s = 0,0110$ $IS = 0,0079$
4,31	61	0,6931	
4,31	61	0,6931	
4,33	60	0,6786	
4,31	62	0,7045	
4,30	62	0,7061	
4,31	62	0,7045	
4,33	63	0,7125	
4,31	61	0,6931	
4,30	60	0,6833	
4,30	62	0,7061	

Tab. č. 2

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	$\bar{P} = 1,1060$ $s = 0,0168$ $IS = 0,0120$
4,04	89	1,0788	
4,03	89	1,0815	
4,04	91	1,1031	
4,03	91	1,1058	
4,04	92	1,1152	
4,05	91	1,1003	
4,04	91	1,1031	
4,03	92	1,1179	
4,03	93	1,1301	
4,05	93	1,1245	

Tab. č. 3

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = 1,5911</b> <b>s = 0,0157</b> <b>IS = 0,0113</b>
3,83	125	1,5983	
3,85	126	1,6027	
3,83	126	1,6110	
3,85	123	1,5645	
3,85	123	1,5645	
3,85	126	1,6027	
3,83	125	1,5983	
3,82	124	1,5896	
3,83	124	1,5855	
3,84	125	1,5941	

Tab. č. 4

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
0,5 % stearanu hořčnatého, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = 0,3678</b> <b>s = 0,3610</b> <b>IS = 0,0069</b>
4,30	31	0,3530	
4,30	33	0,3758	
4,29	33	0,3767	
4,31	32	0,3636	
4,30	33	0,3758	
4,31	31	0,3522	
4,29	32	0,3653	
4,30	33	0,3758	
4,30	32	0,3644	
4,30	33	0,3758	



Tab. č. 5

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
0,5 % stearanu hořčnatého, lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
4,05	52	0,6288	$\bar{P} = 0,6244$ $s = 0,0107$ $IS = 0,0077$
4,05	50	0,6046	
4,03	51	0,6197	
4,04	52	0,6303	
4,05	51	0,6167	
4,03	53	0,6440	
4,03	51	0,6197	
4,03	51	0,6197	
4,03	52	0,6319	
4,05	52	0,6288	

Tab. č. 6

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
0,5 % stearanu hořčnatého, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,85	70	0,8904	$\bar{P} = 0,8939$ $s = 0,0136$ $IS = 0,0097$
3,86	70	0,8881	
3,86	69	0,8754	
3,85	71	0,9031	
3,87	70	0,8858	
3,85	71	0,9031	
3,87	69	0,8731	
3,85	71	0,9031	
3,85	72	0,9158	
3,86	71	0,9008	

Tab. č. 7

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
1 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ø P = 0,2622</b> <b>s = 0,0097</b> <b>IS = 0,0069</b>
4,25	22	0,2535	
4,23	23	0,2663	
4,25	23	0,2650	
4,25	22	0,2535	
4,23	24	0,2778	
4,25	22	0,2535	
4,24	23	0,2656	
4,23	22	0,2547	
4,24	24	0,2772	
4,23	22	0,2547	

Tab. č. 8

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
1 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ø P = 0,4587</b> <b>s = 0,0152</b> <b>IS = 0,0109</b>
3,96	39	0,4823	
3,98	36	0,4430	
3,98	38	0,4676	
3,98	38	0,4676	
3,97	36	0,4441	
3,97	36	0,4441	
3,98	39	0,4799	
3,98	36	0,4430	
3,96	37	0,4576	
3,96	37	0,4576	

Tab. č. 9

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
1 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,79	56	0,7236	<b>Ø P = 0,7049</b> <b>s = 0,0168</b> <b>IS = 0,0121</b>
3,77	54	0,7014	
3,79	54	0,6977	
3,76	56	0,7294	
3,76	53	0,6903	
3,77	53	0,6884	
3,77	53	0,6884	
3,76	53	0,6903	
3,77	56	0,7274	
3,78	55	0,7125	

Tab. č. 10

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
4,33	35	0,3958	<b>Ø P = 0,4147</b> <b>s = 0,0125</b> <b>IS = 0,0090</b>
4,31	37	0,4204	
4,31	37	0,4204	
4,33	36	0,4071	
4,32	37	0,4194	
4,33	38	0,4298	
4,34	36	0,4062	
4,31	37	0,4204	
4,32	35	0,3968	
4,32	38	0,4308	

Tab. č. 11

<b>MICROCEL® MC - 12</b>		
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,90	56	0,7032
3,89	55	0,6924
3,90	57	0,7157
3,90	58	0,7283
3,90	57	0,7157
3,91	56	0,7014
3,90	56	0,7032
3,90	58	0,7283
3,91	55	0,6888
3,90	56	0,7032

**Ø P = 0,7080**  
**s = 0,0136**  
**IS = 0,0098**

Tab. č. 12

<b>MICROCEL® MC - 12</b>		
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,81	73	0,9383
3,82	72	0,9230
3,83	74	0,9462
3,82	71	0,9102
3,82	71	0,9102
3,83	73	0,9334
3,82	73	0,9358
3,83	71	0,9078
3,81	74	0,9511
3,81	72	0,9254

**Ø P = 0,9281**  
**s = 0,0154**  
**IS = 0,0111**

Tab. č. 13

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
1 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
4,31	27	0,3068	<b>Ø P = 0,3204</b> <b>s = 0,0118</b> <b>IS = 0,0084</b>
4,31	27	0,3068	
4,30	28	0,3189	
4,28	28	0,3204	
4,30	27	0,3075	
4,29	29	0,3310	
4,29	30	0,3425	
4,28	28	0,3204	
4,29	29	0,3310	
4,31	28	0,3181	

Tab. č. 14

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
1 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,97	49	0,6044	<b>Ø P = 0,5869</b> <b>s = 0,0139</b> <b>IS = 0,0099</b>
3,99	46	0,5646	
3,96	48	0,5936	
3,96	49	0,6060	
3,97	48	0,5921	
3,99	48	0,5891	
3,96	47	0,5812	
3,96	46	0,5689	
3,97	48	0,5921	
3,99	47	0,5768	

Tab. č. 15

<b>MICROCEL® MC - 12</b>			
1 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = 0,8345</b> <b>s = 0,0131</b> <b>IS = 0,0094</b>
3,80	65	0,8377	
3,77	64	0,8313	
3,77	63	0,8183	
3,79	64	0,8269	
3,76	64	0,8335	
3,79	64	0,8269	
3,76	66	0,8596	
3,78	66	0,8550	
3,80	64	0,8248	
3,77	64	0,8313	

Tab. č. 16

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = 0,5323</b> <b>s = 0,0141</b> <b>IS = 0,0101</b>
4,23	46	0,5325	
4,24	45	0,5197	
4,24	46	0,5313	
4,25	46	0,5300	
4,23	48	0,5557	
4,25	45	0,5185	
4,25	47	0,5416	
4,24	48	0,5544	
4,23	45	0,5210	
4,25	45	0,5185	

Tab. č. 17

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,99	74	0,9082	<b>Ø P = 0,9049</b> <b>s = 0,0108</b> <b>IS = 0,0077</b>
3,97	75	0,9251	
3,99	74	0,9082	
3,98	73	0,8982	
3,98	74	0,9105	
3,99	72	0,8837	
3,97	73	0,9005	
3,99	74	0,9082	
3,99	74	0,9082	
3,98	73	0,8982	

Tab. č. 18

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,80	98	1,2629	<b>Ø P = 1,2585</b> <b>s = 0,0158</b> <b>IS = 0,0113</b>
3,80	96	1,2372	
3,78	98	1,2696	
3,79	96	1,2404	
3,78	96	1,2437	
3,80	98	1,2629	
3,78	97	1,2567	
3,78	99	1,2826	
3,79	99	1,2792	
3,80	97	1,2500	

Tab. č. 19

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
0,5 % stearanu hořčnatého, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
4,17	12	0,1409	<b>Ø P = 0,1226</b> <b>s = 0,0099</b> <b>IS = 0,0070</b>
4,14	11	0,1301	
4,15	10	0,1180	
4,15	10	0,1180	
4,16	10	0,1177	
4,17	10	0,1174	
4,16	11	0,1295	
4,15	10	0,1180	
4,15	9	0,1062	
4,14	11	0,1298	

Tab. č. 20

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
0,5 % stearanu hořčnatého, lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,89	18	0,2266	<b>Ø P = 0,2403</b> <b>s = 0,0173</b> <b>IS = 0,0123</b>
3,89	18	0,2266	
3,89	17	0,2140	
3,91	19	0,2380	
3,90	19	0,2386	
3,88	21	0,2650	
3,90	20	0,2511	
3,89	18	0,2266	
3,90	21	0,2637	
3,88	20	0,2524	



Tab. č. 21

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
0,5 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = 0,4133</b> <b>s = 0,0201</b> <b>IS = 0,0144</b>
3,69	29	0,3849	
3,71	31	0,4092	
3,69	32	0,4247	
3,69	33	0,4379	
3,71	29	0,3828	
3,71	30	0,3960	
3,69	31	0,4114	
3,70	32	0,4235	
3,69	33	0,4379	
3,69	32	0,4247	

Tab. č. 22

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
1 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = -</b> <b>s = -</b> <b>IS = -</b>
4,24	neměřitelné	- // -	
4,25	- // -	- // -	
4,24	- // -	- // -	
4,24	- // -	- // -	
4,26	- // -	- // -	
4,24	- // -	- // -	
4,24	- // -	- // -	
4,24	- // -	- // -	
4,26	- // -	- // -	
4,25	- // -	- // -	
4,27	- // -	- // -	

Tab. č. 23

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
1 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,88	12	0,1515	<b>Ø P = 0,1504</b> <b>s = 0,0137</b> <b>IS = 0,0097</b>
3,90	13	0,1632	
3,90	12	0,1507	
3,87	12	0,1518	
3,86	12	0,1522	
3,86	10	0,1269	
3,87	13	0,1645	
3,86	12	0,1522	
3,87	10	0,1265	
3,88	13	0,1641	

Tab. č. 24

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
1 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,75	18	0,2351	<b>Ø P = 0,2321</b> <b>s = 0,0184</b> <b>IS = 0,0131</b>
3,73	18	0,2363	
3,73	17	0,2232	
3,72	18	0,2370	
3,72	16	0,2106	
3,73	16	0,2101	
3,75	19	0,2481	
3,72	19	0,2501	
3,75	16	0,2089	
3,75	20	0,2612	

Tab. č. 25

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
4,25	15	0,1728	<b>Ø P = 0,1643</b> <b>s = 0,0122</b> <b>IS = 0,0088</b>
4,27	14	0,1606	
4,27	13	0,1491	
4,25	15	0,1728	
4,26	16	0,1839	
4,25	13	0,1498	
4,27	15	0,1720	
4,25	14	0,1613	
4,27	15	0,1720	
4,27	13	0,1491	

Tab. č. 26

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,98	29	0,3568	<b>Ø P = 0,3453</b> <b>s = 0,0197</b> <b>IS = 0,0141</b>
3,96	28	0,3463	
3,96	31	0,3834	
3,98	26	0,3199	
3,99	27	0,3314	
3,96	28	0,3463	
3,96	27	0,3339	
3,99	27	0,3314	
3,96	27	0,3339	
3,97	30	0,3701	

Tab. č. 27

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = 0,5458</b> <b>s = 0,0264</b> <b>IS = 0,0189</b>
3,76	42	0,5470	
3,78	42	0,5441	
3,78	45	0,5830	
3,76	40	0,5210	
3,75	39	0,5093	
3,76	43	0,5600	
3,76	43	0,5600	
3,78	44	0,5700	
3,79	39	0,5039	
3,76	43	0,5600	

Tab. č. 28

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
1 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = 0,1401</b> <b>s = 0,0151</b> <b>IS = 0,0108</b>
4,13	12	0,1423	
4,16	14	0,1648	
4,16	12	0,1413	
4,17	12	0,1409	
4,18	13	0,1523	
4,15	12	0,1416	
4,16	10	0,1177	
4,14	11	0,1301	
4,18	10	0,1172	
4,17	13	0,1527	

Tab. č. 29

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
1 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,89	22	0,2770	<b>Ø P = 0,2932</b> <b>s = 0,0142</b> <b>IS = 0,0102</b>
3,87	24	0,3037	
3,87	25	0,3163	
3,89	24	0,3021	
3,86	23	0,2918	
3,87	23	0,2910	
3,88	24	0,3029	
3,86	21	0,2664	
3,87	23	0,2910	
3,89	23	0,2895	

Tab. č. 30

<b>MICROCEL® MC - 500</b>			
1 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,66	36	0,4817	<b>Ø P = 0,4698</b> <b>s = 0,0215</b> <b>IS = 0,0153</b>
3,69	36	0,4778	
3,69	38	0,5043	
3,68	34	0,4524	
3,68	34	0,4524	
3,67	36	0,4804	
3,66	37	0,4951	
3,69	35	0,4645	
3,69	33	0,4379	
3,69	34	0,4512	

Tab. č. 31

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>			
lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = 0,6931</b> <b>s = 0,0116</b> <b>IS = 0,083</b>
3,47	49	0,6915	
3,46	49	0,6935	
3,44	49	0,6975	
3,48	48	0,6755	
3,44	50	0,7118	
3,42	48	0,6873	
3,48	50	0,7036	
3,48	48	0,6755	
3,46	49	0,6935	
3,49	50	0,7016	

Tab. č. 32

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>			
0,5 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>Ø P = 0,4446</b> <b>s = 0,0231</b> <b>IS = 0,0166</b>
3,33	32	0,4706	
3,30	32	0,4749	
3,31	30	0,4438	
3,33	30	0,4412	
3,33	31	0,4559	
3,30	28	0,4155	
3,32	29	0,4278	
3,30	28	0,4155	
3,32	29	0,4278	
3,31	32	0,4734	

Tab. č. 33

<b>MICROCEL® MC - 12 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,33	27	0,3971
3,31	30	0,4438
3,31	28	0,4143
3,30	31	0,4600
3,31	28	0,4143
3,30	28	0,4155
3,32	27	0,3983
3,31	27	0,3995
3,32	31	0,4573
3,31	30	0,4438

$\bar{P} = 0,4244$   
 $s = 0,0246$   
 $IS = 0,0176$

Tab. č. 34

<b>MICROCEL® MC - 12 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
lisovací síla 5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,51	28	0,3906
3,49	29	0,4069
3,48	30	0,4222
3,47	31	0,4375
3,45	29	0,4116
3,44	29	0,4128
3,44	29	0,4128
3,46	28	0,3963
3,44	29	0,4128
3,43	28	0,3998

$\bar{P} = 0,4103$   
 $s = 0,0134$   
 $IS = 0,0096$

Tab. č. 35

<b>MICROCEL® MC - 12 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>			
0,5 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,24	13	0,1965	<b>Ø P = 0,1759</b> <b>s = 0,0165</b> <b>IS = 0,0119</b>
3,22	12	0,1825	
3,22	12	0,1825	
3,23	12	0,1819	
3,24	10	0,1511	
3,22	13	0,1977	
3,24	11	0,1663	
3,22	11	0,1673	
3,24	10	0,1511	
3,22	12	0,1825	

Tab. č. 36

<b>MICROCEL® MC - 12 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>			
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,25	13	0,1959	<b>Ø P = 0,1906</b> <b>s = 0,0163</b> <b>IS = 0,0116</b>
3,24	13	0,1965	
3,23	12	0,1819	
3,24	14	0,2116	
3,23	13	0,1971	
3,23	11	0,1668	
3,24	13	0,1965	
3,24	12	0,1814	
3,25	11	0,1657	
3,23	14	0,2123	



Tab. č. 37

<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>			
lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,37	44	0,6394	<b>ø P = 0,5863</b> <b>s = 0,0342</b> <b>IS = 0,0244</b>
3,30	37	0,5491	
3,31	39	0,5770	
3,39	39	0,5634	
3,38	37	0,5361	
3,38	42	0,6085	
3,40	39	0,5617	
3,39	42	0,6067	
3,36	43	0,6267	
3,38	41	0,5940	

Tab. č. 38

<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>			
0,5 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
3,31	16	0,2367	<b>ø P = 0,2172</b> <b>s = 0,0176</b> <b>IS = 0,0126</b>
3,29	14	0,2084	
3,29	15	0,2233	
3,30	15	0,2226	
3,28	16	0,2389	
3,29	14	0,2084	
3,30	13	0,1929	
3,28	16	0,2389	
3,29	14	0,2084	
3,29	13	0,1935	

Tab. č. 39

<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,30	17	0,2523
3,27	14	0,2097
3,27	14	0,2097
3,28	16	0,2389
3,27	17	0,2546
3,30	15	0,2226
3,27	17	0,2546
3,28	16	0,2389
3,27	14	0,2097
3,28	14	0,2090
<b>ø P = 0,2300</b> <b>s = 0,0200</b> <b>IS = 0,0143</b>		

Tab. č. 40

<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
lisovací síla 5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,39	18	0,2600
3,39	18	0,2600
3,41	19	0,2729
3,35	17	0,2485
3,35	17	0,2485
3,34	16	0,2346
3,39	16	0,2311
3,35	16	0,2339
3,38	17	0,2463
3,35	16	0,2339
<b>ø P = 0,2470</b> <b>s = 0,0140</b> <b>IS = 0,01</b>		

Tab. č. 41

<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
0,5 % stearanu hořečnatého, lisovací síla 5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,20	neměřitelné	- // -
3,19	- // -	- // -
3,20	- // -	- // -
3,19	- // -	- // -
3,20	- // -	- // -
3,21	- // -	- // -
3,20	- // -	- // -
3,19	- // -	- // -
3,19	- // -	- // -
3,20	- // -	- // -

**Ø P = -**  
**s = -**  
**IS = -**

Tab. č. 42

<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
0,5 % stearylfumarátu sodného, lisovací síla 5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,20	neměřitelné	- // -
3,19	- // -	- // -
3,20	- // -	- // -
3,21	- // -	- // -
3,20	- // -	- // -
3,19	- // -	- // -
3,19	- // -	- // -
3,20	- // -	- // -
3,20	- // -	- // -
3,21	- // -	- // -

**Ø P = -**  
**s = -**  
**IS = -**

## STATISTICKÉ ÚDAJE PRO PEVNOST TABLET V TAHU A HODNOTY LSR

Tab. č. 43

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12</b>						
<b>Mazadlo</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>Ø P [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>	<b>LSR</b>	<b>s'</b>
–	3	0,6975	0,0110	0,0079	-	-
	4	1,1060	0,0168	0,0120	-	-
	5	1,5911	0,0157	0,0113	-	-
<b>0,5 % St</b>	3	0,3678	0,3610	0,0069	0,4727	0,1637
	4	0,6244	0,0107	0,0077	0,4354	0,0041
	5	0,8939	0,0136	0,0097	0,4382	0,0032
<b>1 % St</b>	3	0,2622	0,0097	0,0069	0,6241	0,0048
	4	0,4587	0,0152	0,0109	0,5853	0,0048
	5	0,7049	0,0168	0,0121	0,5570	0,0036
<b>0,5 % Pr</b>	3	0,4147	0,0125	0,0090	0,4054	0,0064
	4	0,7080	0,0136	0,0098	0,3599	0,0050
	5	0,9281	0,0154	0,0111	0,4167	0,0036
<b>1 % Pr</b>	3	0,3204	0,0118	0,0084	0,5406	0,0058
	4	0,5869	0,0139	0,0099	0,4693	0,0047
	5	0,8345	0,0131	0,0094	0,4755	0,0031

Tab. č. 44

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 500</b>						
<b>Mazadlo</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>ø P [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>	<b>LSR</b>	<b>s'</b>
-	3	0,5323	0,0141	0,0101	-	-
	4	0,9049	0,0108	0,0077	-	-
	5	1,2585	0,0158	0,0113	-	-
<b>0,5 % St</b>	3	0,1226	0,0099	0,0070	0,7697	0,0062
	4	0,2403	0,0173	0,0123	0,7344	0,0061
	5	0,4133	0,0201	0,0144	0,6716	0,0052
<b>1 % St</b>	3	neměřitelné	-	-	-	-
	4	0,1504	0,0137	0,0097	0,8338	0,0048
	5	0,2321	0,0184	0,0131	0,8156	0,0047
<b>0,5 % Pr</b>	3	0,1643	0,0122	0,0088	0,6913	0,0077
	4	0,3453	0,0197	0,0141	0,6184	0,0070
	5	0,5458	0,0264	0,0189	0,5663	0,0069
<b>1 % Pr</b>	3	0,1401	0,0151	0,0108	0,7368	0,0092
	4	0,2932	0,0142	0,0102	0,6760	0,0051
	5	0,4698	0,0215	0,0153	0,6267	0,0056

Tab. č. 45

<b>MICROCEL MC<sup>®</sup> - 12 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>Mazadlo</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>ø P [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>
<b>0,5 % St</b>	5	0,4446	0,0231	0,0166
<b>0,5 % Pr</b>	5	0,4244	0,0246	0,0176
<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>0,5 % St</b>	5	0,1759	0,0165	0,0119
<b>0,5 % Pr</b>	5	0,1906	0,0163	0,0116
<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 500 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>0,5 % St</b>	5	0,2172	0,0176	0,0126
<b>0,5 % Pr</b>	5	0,2300	0,0200	0,0143
<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>0,5 % St</b>	5	neměřitelné	-	-
<b>0,5 % Pr</b>	5	neměřitelné	-	-

## DOBA ROZPADU TABLET A JEJÍ STATISTICKÉ ÚDAJE

Tab. č. 46

MICROCEL® MC - 12								
LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje
3	11,87	∅	4	22,07	∅	5	43,02	∅
	12,20	12,44		22,10	22,36		43,42	43,54
	12,43	s <sub>R</sub>		22,15	s <sub>R</sub>		43,47	s <sub>R</sub>
	12,47	0,37		22,35	0,32		43,53	0,33
	12,72	IS <sub>R</sub>		22,65	IS <sub>R</sub>		43,80	IS <sub>R</sub>
	12,93	0,39		22,85	0,34		43,97	0,34

Tab. č. 47

MICROCEL® MC - 12 0,5 % stearanu hořčnatého								
LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [min]	Stat. údaje
3	1,45	∅	4	4,30	∅	5	8,28	∅
	1,53	1,71		4,43	4,65		8,35	8,58
	1,60	s <sub>R</sub>		4,63	s <sub>R</sub>		8,47	s <sub>R</sub>
	1,80	0,22		4,67	0,25		8,60	0,27
	1,92	IS <sub>R</sub>		4,87	IS <sub>R</sub>		8,87	IS <sub>R</sub>
	1,98	0,23		4,97	0,26		8,93	0,29

Tab. č. 48

<b>MICROCEL® MC - 12</b>								
1 % stearanu hořčnatého								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	1,20	∅	4	4,72	∅	5	4,47	∅
	1,33	1,97		4,85	5,02		4,60	4,85
	1,38	<b>s<sub>R</sub></b>		4,93	<b>s<sub>R</sub></b>		4,70	<b>s<sub>R</sub></b>
	1,42	0,15		5,05	0,23		4,93	0,30
	2,07	<b>IS<sub>R</sub></b>		5,20	<b>IS<sub>R</sub></b>		5,17	<b>IS<sub>R</sub></b>
	2,15	0,15		5,38	0,24		5,20	0,31

Tab. č. 49

<b>MICROCEL® MC - 12</b>								
0,5 % stearylfumarátu sodného								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	1,75	∅	4	4,72	∅	5	8,47	∅
	1,87	1,97		4,85	5,02		8,60	8,76
	1,93	<b>s<sub>R</sub></b>		4,93	<b>s<sub>R</sub></b>		8,70	<b>s<sub>R</sub></b>
	2,05	0,15		5,05	0,23		8,85	0,21
	2,07	<b>IS<sub>R</sub></b>		5,20	<b>IS<sub>R</sub></b>		8,93	<b>IS<sub>R</sub></b>
	2,15	0,15		5,35	0,24		9,03	0,23



Tab. č. 50

<b>MICROCEL® MC - 12</b>								
1 % stearylfumarátu sodného								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	2,85	∅	4	5,70	∅	5	7,47	∅
	2,93	3,05		5,80	5,97		7,60	7,67
	2,98	<b>s<sub>R</sub></b>		5,93	<b>s<sub>R</sub></b>		7,65	<b>s<sub>R</sub></b>
	3,08	0,15		5,98	0,20		7,70	0,13
	3,18	<b>IS<sub>R</sub></b>		6,13	<b>IS<sub>R</sub></b>		7,80	<b>IS<sub>R</sub></b>
	3,25	0,16		6,25	0,21		7,80	0,13

Tab. č. 51

<b>MICROCEL® MC - 500</b>								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	3,13	∅	4	6,30	∅	5	9,63	∅
	3,20	3,39		6,47	6,87		9,87	10,23
	3,30	<b>s<sub>R</sub></b>		7,03	<b>s<sub>R</sub></b>		10,22	<b>s<sub>R</sub></b>
	3,43	0,22		7,07	0,38		10,38	0,43
	3,57	<b>IS<sub>R</sub></b>		7,13	<b>IS<sub>R</sub></b>		10,53	<b>IS<sub>R</sub></b>
	3,70	0,23		7,20	0,40		10,80	0,46

Tab. č. 52

<b>MICROCEL® MC - 500</b>								
0,5 % stearanu hořečnatého								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	0,30	∅	4	0,43	∅	5	0,93	∅
	0,30	0,35		0,47	0,49		0,93	1,12
	0,35	<b>s<sub>R</sub></b>		0,47	<b>s<sub>R</sub></b>		1,13	<b>s<sub>R</sub></b>
	0,35	0,05		0,50	0,05		1,23	0,16
	0,38	<b>IS<sub>R</sub></b>		0,50	<b>IS<sub>R</sub></b>		1,25	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,42	0,05		0,58	0,05		1,27	0,17

Tab. č. 53

<b>MICROCEL® MC - 500</b>								
1 % stearanu hořečnatého								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	0,17	∅	4	0,27	∅	5	0,30	∅
	0,17	0,19		0,27	0,30		0,30	0,32
	0,18	<b>s<sub>R</sub></b>		0,28	<b>s<sub>R</sub></b>		0,32	<b>s<sub>R</sub></b>
	0,18	0,02		0,32	0,03		0,33	0,02
	0,22	<b>IS<sub>R</sub></b>		0,32	<b>IS<sub>R</sub></b>		0,33	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,22	0,02		0,32	0,02		0,35	0,02

Tab. č. 54

<b>MICROCEL® MC - 500</b>								
0,5 % stearyl fumarátu sodného								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	0,30	∅	4	0,80	∅	5	1,20	∅
	0,30	0,32		0,80	0,82		1,27	1,39
	0,32	<b>S<sub>R</sub></b>		0,83	<b>S<sub>R</sub></b>		1,37	<b>S<sub>R</sub></b>
	0,32	0,01		0,83	0,02		1,37	0,18
	0,33	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>		0,83	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>		1,38	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	0,33	0,01		0,85	0,02		1,72	0,18

Tab. č. 55

<b>MICROCEL® MC - 500</b>								
1 % stearyl fumarátu sodného								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	0,43	∅	4	0,70	∅	5	0,75	∅
	0,43	0,46		0,95	1,01		0,93	0,96
	0,43	<b>S<sub>R</sub></b>		1,03	<b>S<sub>R</sub></b>		0,93	<b>S<sub>R</sub></b>
	0,47	0,04		1,10	0,17		1,03	0,12
	0,47	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>		1,13	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>		1,03	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	0,53	0,04		1,17	0,18		1,07	0,12

Tab. č. 56

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
5	0,86	∅
	0,86	1,21
	1,25	<b>S<sub>R</sub></b>
	1,25	0,30
	1,53	<b>IS<sub>R</sub></b>
	1,53	0,32

Tab. č. 57

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b> 0,5 % stearanu hořečnatého		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [min]</b>	<b>Stat. údaje</b>
5	0,87	∅
	0,87	0,90
	0,90	<b>S<sub>R</sub></b>
	0,90	0,03
	0,93	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,93	0,03

Tab. č. 58

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
0,5 % stearylfumarátu sodného		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,85	∅
	0,85	0,88
	0,88	<b>s<sub>R</sub></b>
	0,88	0,03
	0,92	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,92	0,04

Tab. č. 59

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,66	∅
	0,66	0,91
	0,66	<b>s<sub>R</sub></b>
	1,16	0,27
	1,16	<b>IS<sub>R</sub></b>
	1,16	0,29

Tab. č. 60

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b> 0,5 % stearanu hořčnatého		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,17	∅
	0,17	0,17
	0,17	<b>s<sub>R</sub></b>
	0,17	0,01
	0,18	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,18	0,01

Tab. č. 61

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 12 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b> 0,5 % stearyl fumarátu sodného		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,42	∅
	0,42	0,43
	0,43	<b>s<sub>R</sub></b>
	0,43	0,01
	0,43	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,43	0

Tab. č. 62

<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,31	∅
	0,31	0,41
	0,31	<b>s<sub>R</sub></b>
	0,50	0,10
	0,50	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,50	0,11

Tab. č. 63

<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b> 0,5 % stearanu hořčnatého		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,20	∅
	0,20	0,21
	0,20	<b>s<sub>R</sub></b>
	0,22	0,01
	0,22	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,22	0,01

Tab. č. 64

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 500 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
0,5 % stearylfumarátu sodného		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,18	∅
	0,18	0,19
	0,18	<b>s<sub>R</sub></b>
	0,20	0,01
	0,20	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,20	0,01

Tab. č. 65

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,33	∅
	0,33	0,33
	0,33	<b>s<sub>R</sub></b>
	0,33	0
	0,33	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,33	0



Tab. č. 66

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b> 0,5 % stearanu hořečnatého		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,08	∅
	0,08	0,08
	0,08	<b>S<sub>R</sub></b>
	0,08	0
	0,08	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,08	0

Tab. č. 67

<b>MICROCEL<sup>®</sup> MC - 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b> 0,5 % stearylufumarátu sodného		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[min]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
5	0,08	∅
	0,08	0,09
	0,08	<b>S<sub>R</sub></b>
	0,10	0,01
	0,10	<b>IS<sub>R</sub></b>
	0,10	0,01

## STATISTICKÉ ÚDAJE DOBY ROZPADU TABLET

Tab. č. 68

MICROCEL® MC - 12				
Mazadlo	LS [kN]	ø DR [min]	s <sub>R</sub>	IS <sub>R</sub>
–	3	12,44	0,37	0,39
	4	22,36	0,32	0,34
	5	43,54	0,33	0,34
0,5 % St	3	1,71	0,22	0,23
	4	4,65	0,25	0,26
	5	8,58	0,27	0,29
1 % St	3	1,39	0,11	0,11
	4	2,80	0,33	0,34
	5	4,85	0,30	0,31
0,5 % Pr	3	1,97	0,15	0,15
	4	5,02	0,23	0,24
	5	8,76	0,21	0,23
1 % Pr	3	3,05	0,15	0,16
	4	5,97	0,20	0,21
	5	7,67	0,13	0,13

Tab. č. 69

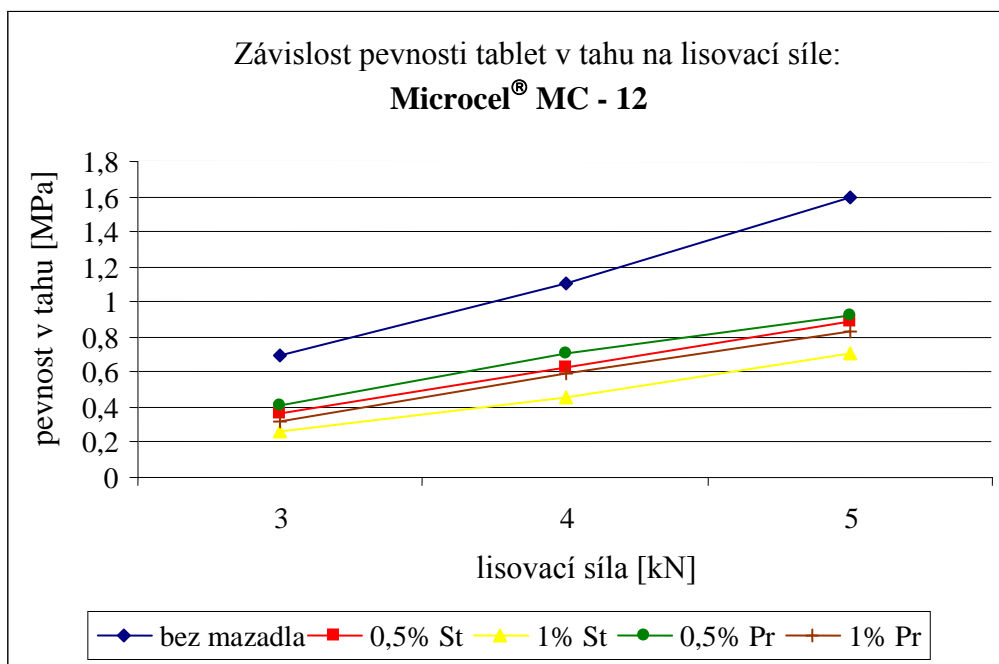
<b>MICROCEL® MC - 500</b>				
<b>Mazadlo</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>∅ DR [min]</b>	<b>s<sub>R</sub></b>	<b>IS<sub>R</sub></b>
–	3	3,39	0,22	0,23
	4	6,87	0,38	0,40
	5	10,23	0,43	0,46
<b>0,5 % St</b>	3	0,35	0,05	0,05
	4	0,49	0,05	0,05
	5	1,12	0,16	0,17
<b>1 % St</b>	3	0,19	0,02	0,02
	4	0,30	0,03	0,02
	5	0,32	0,02	0,02
<b>0,5 % Pr</b>	3	0,32	0,01	0,01
	4	0,82	0,02	0,02
	5	1,39	0,18	0,18
<b>1 % Pr</b>	3	0,46	0,04	0,04
	4	1,01	0,17	0,18
	5	0,96	0,12	0,12

Tab. č. 70

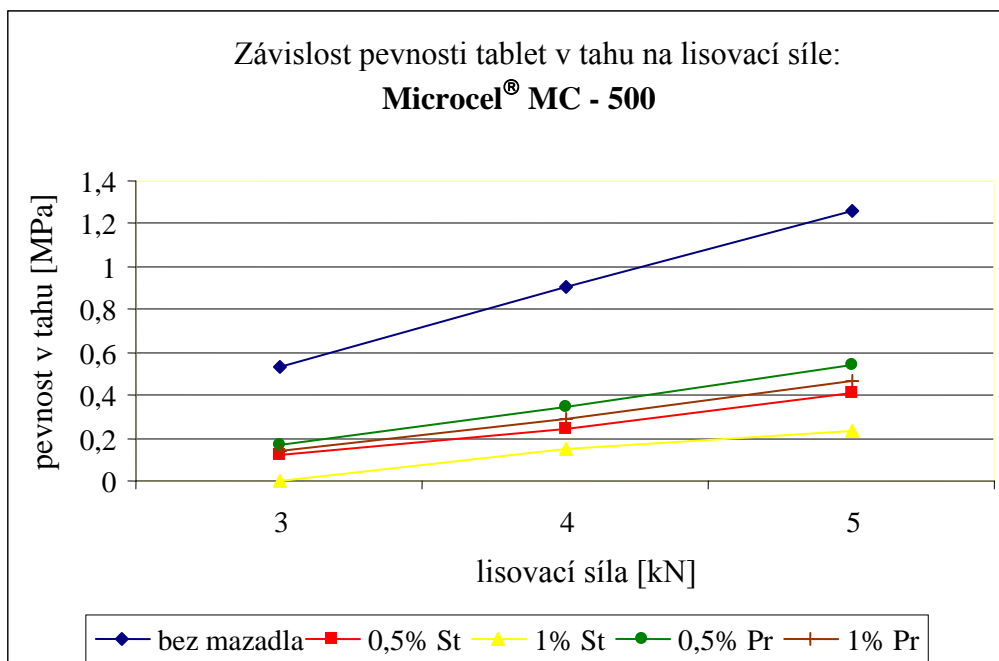
<b>MICROCEL® MC - 12 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>Mazadlo</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>ø DR [min]</b>	<b>s<sub>R</sub></b>	<b>IS<sub>R</sub></b>
<b>0,5 % St</b>	5	0,90	0,03	0,03
<b>0,5 % Pr</b>	5	0,88	0,03	0,04
<b>MICROCEL® MC - 12 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>0,5 % St</b>	5	0,17	0,01	0,01
<b>0,5 % Pr</b>	5	0,43	0,01	0
<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ACETYLSALICYLOVÁ POMĚRU 1:1</b>				
<b>0,5 % St</b>	5	0,21	0,01	0,01
<b>0,5 % Pr</b>	5	0,19	0,01	0,01
<b>MICROCEL® MC - 500 A KYS. ASKORBOVÁ V POMĚRU 1:1</b>				
<b>0,5 % St</b>	5	0,08	0	0
<b>0,5 % Pr</b>	5	0,09	0,01	0,01

## 5.2 Grafy

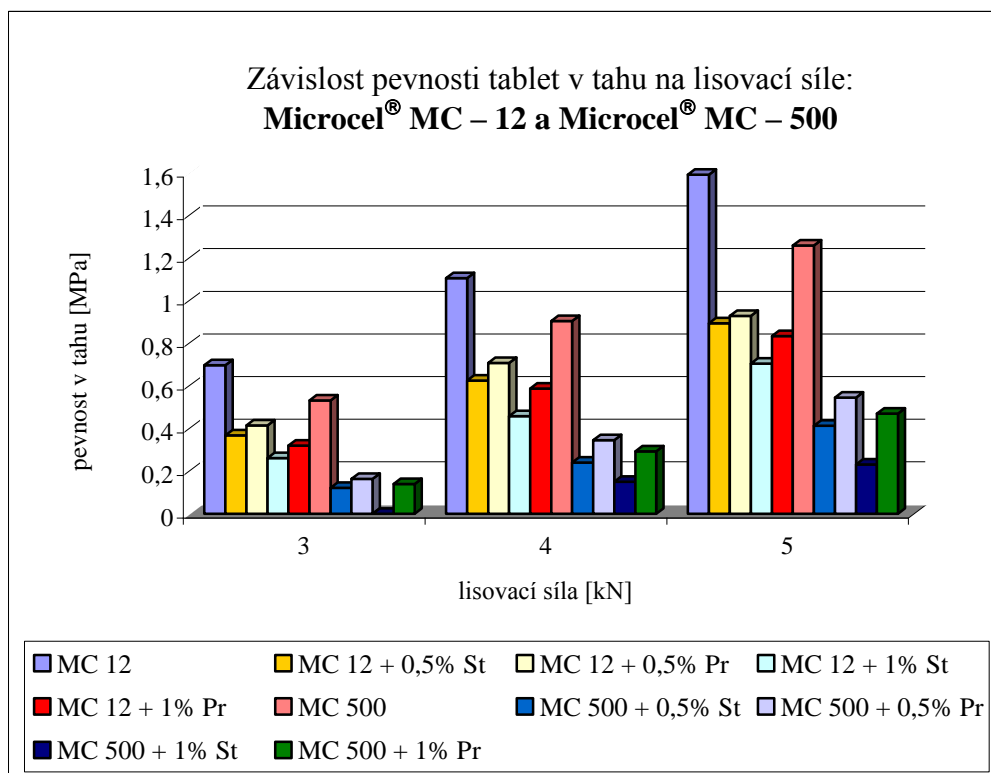
Graf č. 1



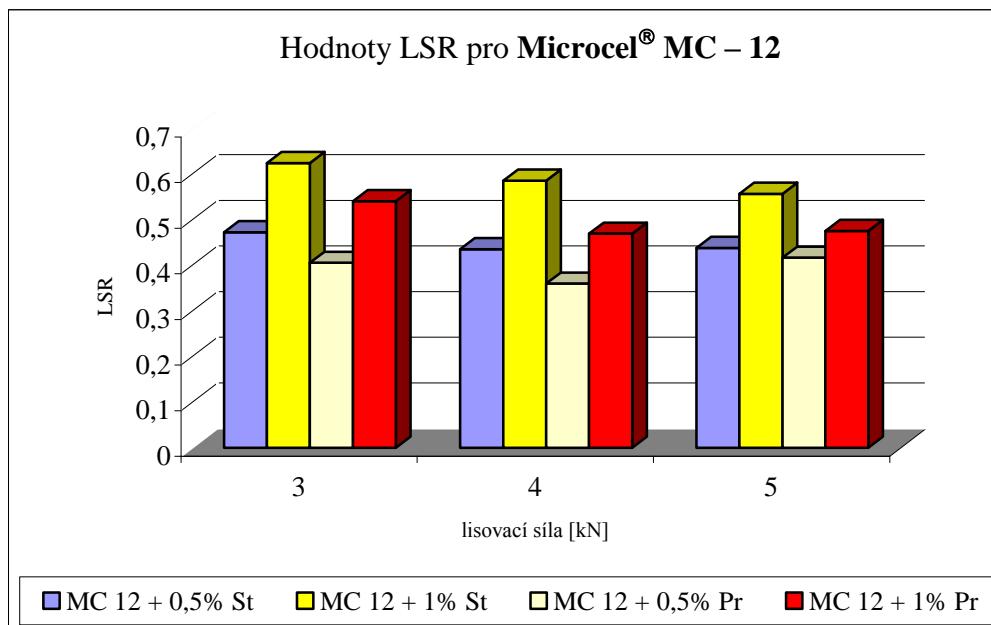
Graf č. 2



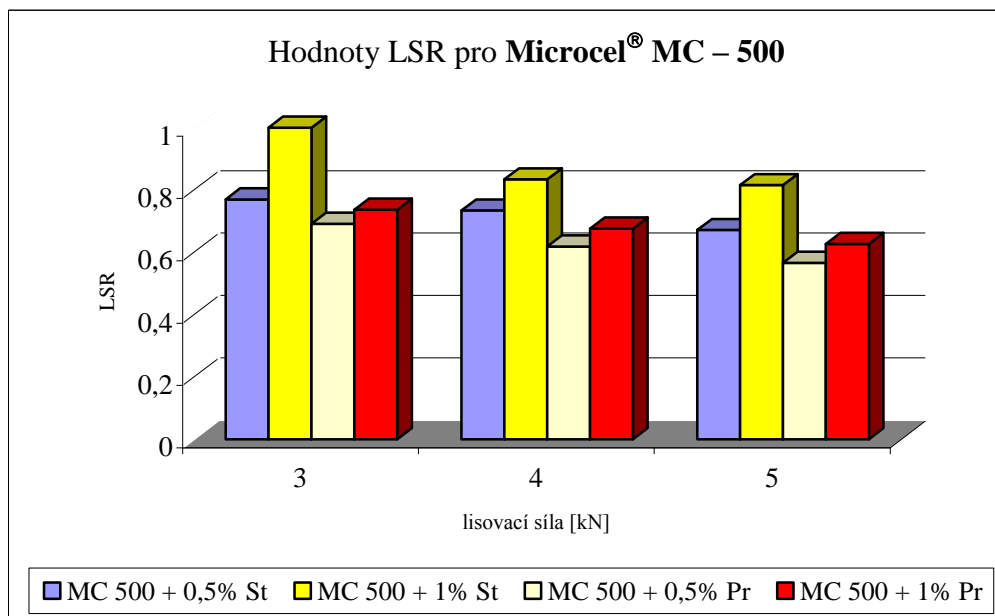
Graf č. 3



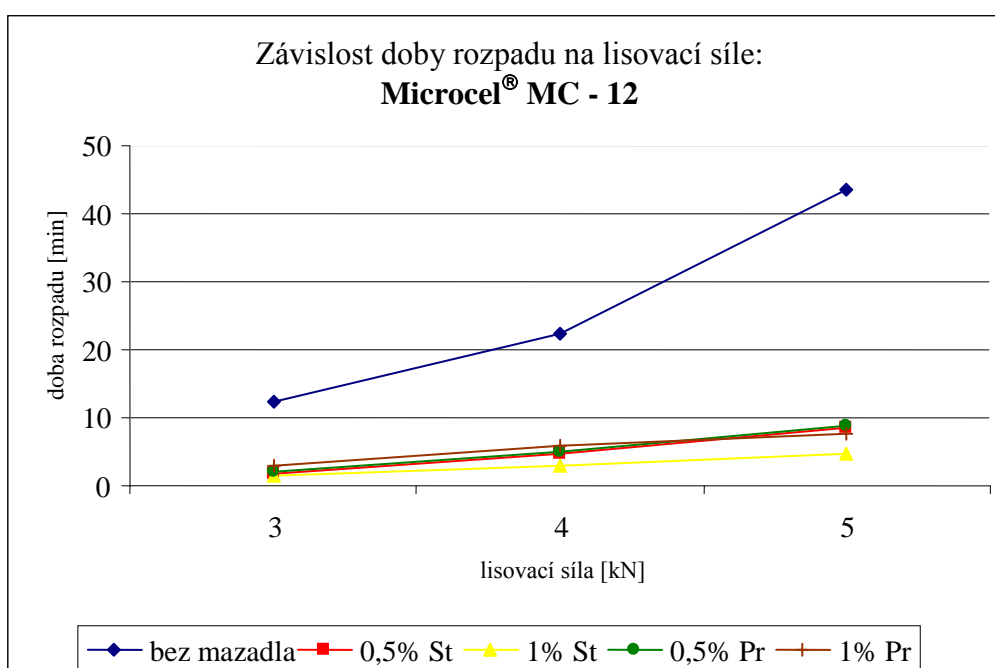
Graf č. 4



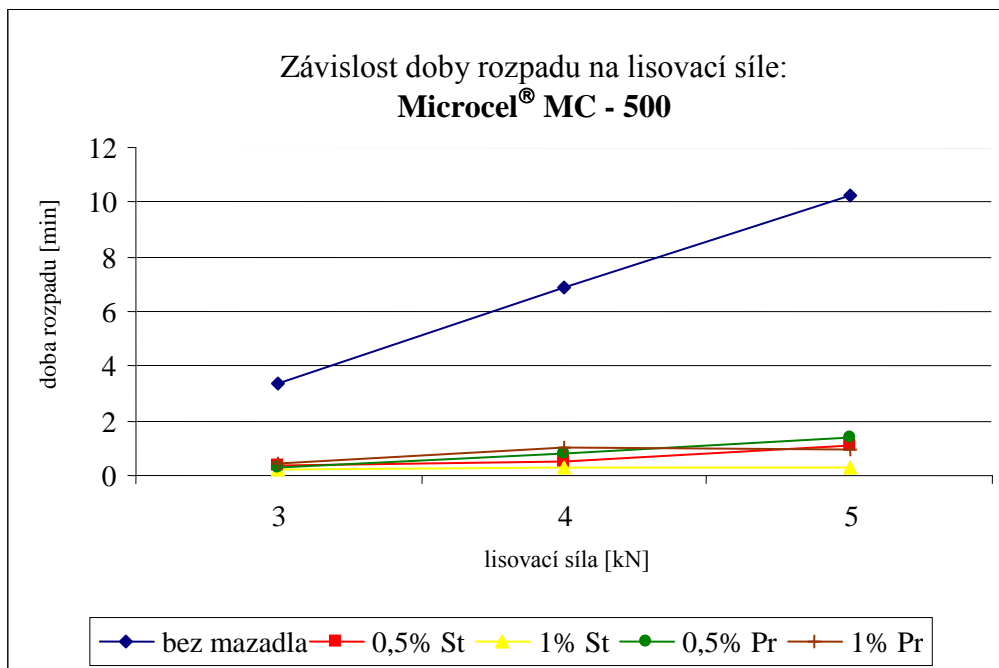
Graf č. 5



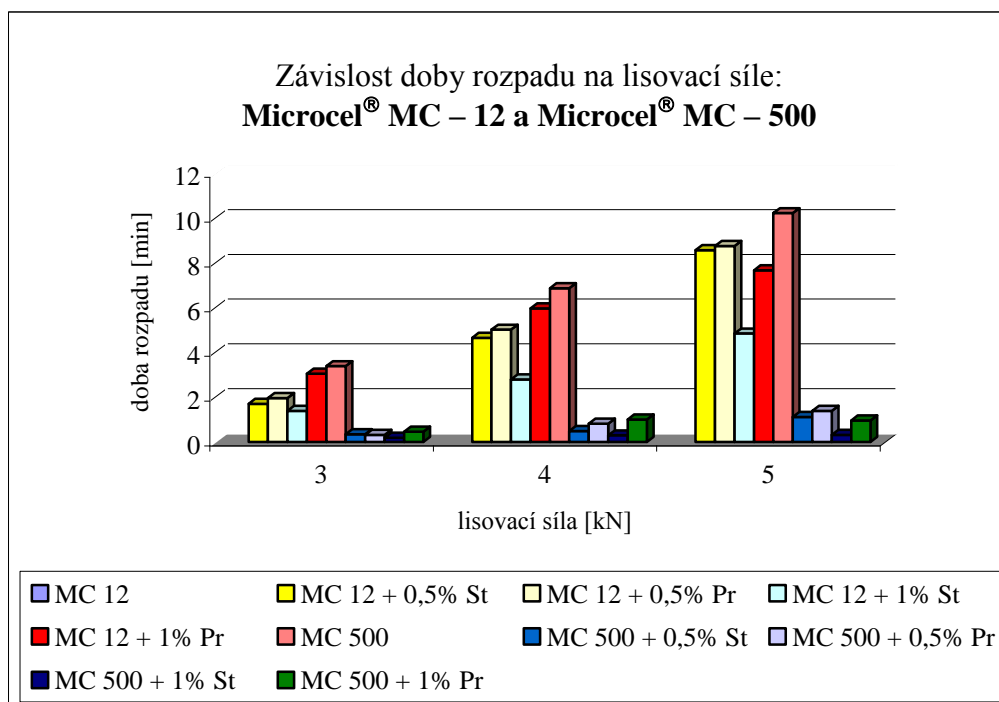
Graf č. 6



Graf č. 7

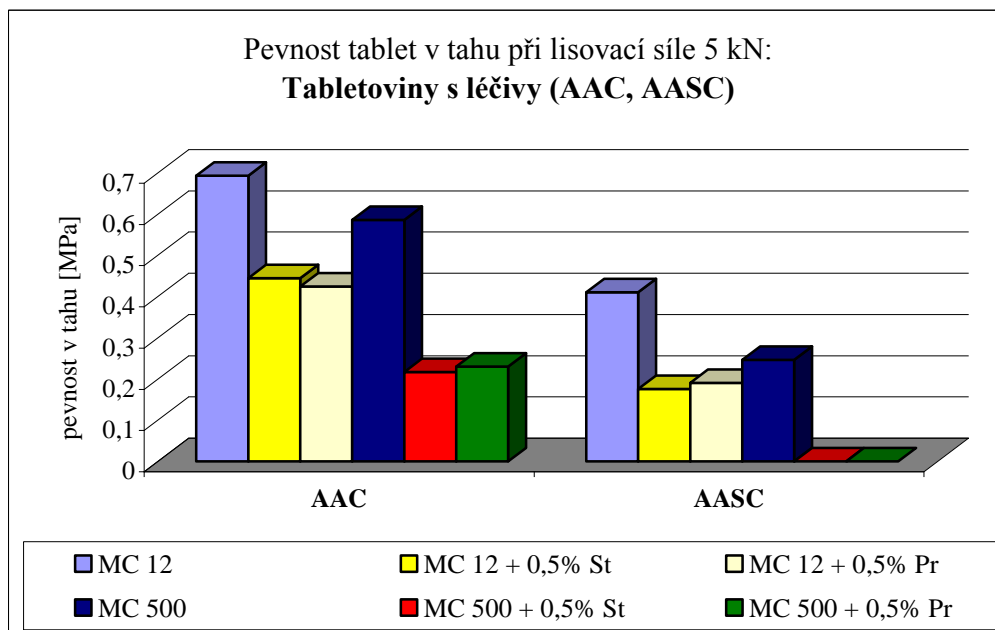


Graf č. 8

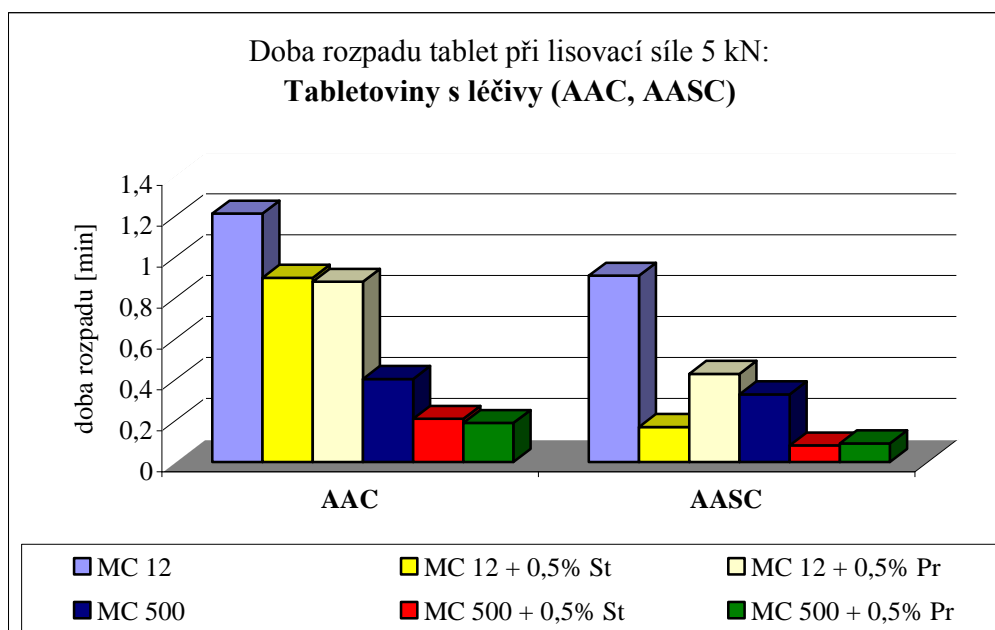




Graf č. 9



Graf č. 10



## 6 Diskuse

Mikrokrystalická celulóza je považována za nejlepší pomocnou látku pro přímé lisování. Tato látka je vyráběna více firmami v několika typech, které se od sebe liší průměrnou velikostí částic, obsahem vlhkosti a sypnou eventuelně setřesnou hustotou. Tato práce studuje vlastnosti výlisků s firemního produktu Microcel<sup>®</sup>, konkrétně z Microcelu MC – 12 a MC – 500. Tyto Microcely se liší průměrnou velikostí částic, Microcel MC – 12 má průměrnou velikost částic 160  $\mu\text{m}$ , Microcel MC – 500 270  $\mu\text{m}$ , obsah vlhkosti je stejný, setřesná hustota také, ale sypná hustota je vyšší u Microcelu MC – 500 (viz. parametry látek v experimentální části). U obou látek se studovala pevnost a rozpad tablet v závislosti na lisovací síle, přidavku dvou typů mazadel ve dvou koncentracích a dvou typů léčivých látek v jedné koncentraci. Lisovací síly byly voleny tak, aby se pevnost výlisků z čistých látek pohybovala v rozmezí optimální pevnosti (0,56 – 1,11 MPa)<sup>37</sup>, konkrétně byly 3, 4 a 5 kN. Použitá mazadla byla stearan hořečnatý a stearyl fumarát sodný v koncentracích 0,5 a 1 %. Modelové léčivé látky byly voleny s ohledem na různou rozpustnost ve vodě a různý mechanismus lisování. Jednalo se o kyselinu askorbovou, která se lisuje převážně fragmentací částic a je dobře rozpustná ve vodě a kyselinu acetylsalicylovou, u níž převažuje plastická deformace a je špatně rozpustná ve vodě.<sup>38</sup> Obsah léčiv v tabletách byl v poměru 1 : 1 vůči suchému pojivu.

Výsledky práce jsou shrnuty v tabulkách č. 1 - 70 a grafech č. 1 - 10.

Graf č. 1 znázorňuje závislost pevností tablet v tahu na lisovací síle pro Microcel MC – 12 bez a s mazadly. Nejpevnější tablety poskytuje čistý Microcel MC – 12. Z obrázku je patrný výrazný pokles pevnosti vlivem přidavku mazadel v přímé závislosti na přidané koncentraci. Platí také, že hlubší zásah do pevnosti způsobuje stearan hořečnatý, tedy mazadlo s větším specifickým povrchem. Výsledky potvrzují poměrně vysokou citlivost mikrokrystalické celulózy na přidávek mazadla z důvodu mechanismu lisování plastickou deformací.<sup>2</sup> Stejná skutečnost je potvrzena na grafu č. 2, kde je uvedena stejná závislost, tentokrát pro Microcel MC – 500. V tomto případě je pokles pevnosti výlisků vlivem mazadla ještě výraznější a to z důvodu větší průměrné velikosti částic a tedy menšího specifického povrchu nutného k pokrytí mazadlem. Opět platí, že výrazněji zasahuje do pevnosti stearan hořečnatý, a dokonce je u této látky pokles pevnosti vyšší s 0,5 % stearanu než s 1 % Pruvu. Hodnoty pevností tablet z obou

látek jsou souhrnně uvedeny v grafu č. 3. Z výsledku je patrná nižší pevnost výlisků z Microcelu MC – 500, což je dáno větší průměrnou velikostí částic.<sup>39</sup> V grafu je také viditelná již zmíněná skutečnost a to je hlubší zásah mazadel do pevnosti výlisků v případě Microcelu MC – 500. Pevnost roste s lisovací silou v případě všech tabletovin.

Grafy č. 4 a 5 znázorňují hodnoty LSR pro studované Microcely. Pro tyto hodnoty platí, že čím bližší 1, tak tím je suché pojivo nebo tabletovací směs citlivější na přípravek mazadla. V grafu č. 4 jsou hodnoty pro Microcel MC - 12. Z výsledku je patrný větší vliv zásahu stearanu do pevnosti tablet a skutečnost, že s rostoucí koncentrací mazadla citlivost roste. Stejně hodnocení je uvedeno v grafu č. 5 pro Microcel MC – 500. Platí zde to samé, co v případě Microcelu MC – 12. V případě lisovací síly 3 kN je hodnota LSR pro Microcel MC – 500 s 1 % stearanu dokonce 1, protože pevnost tablet s tímto přídavkem stearanu byla v rámci citlivosti přístroje neměřitelná a do výpočtu hodnoty LSR byla tedy uvedena hodnota 0. Při porovnání obou grafů jsou patrné vyšší hodnoty LSR pro Microcel MC – 500, který je tedy citlivější na přídavek mazadel v důsledku větší velikosti částic a tedy menšího specifického povrchu. Také zde hraje roli jeho lepší sypnost, která je důležitá pro vytvoření filmu mazadla na částicích suchého pojiva během mísení.<sup>29</sup>

Na grafu č. 6 je uvedena závislost doby rozpadu na lisovací síle pro Microcel MC – 12. Doba rozpadu roste u všech tabletovin s lisovací silou, nejvýrazněji v případě samotného Microcelu MC – 12, kdy je také nejdelší. Přídavek mazadel a následný pokles pevnosti vazeb vede k významnému zkrácení doby rozpadu, přičemž nejkratší je v případě směsi s 1 % stearanu, kdy jsou výlisky také nejméně pevné. Hydrofobita mazadel se zde tedy nijak neuplatňuje. Stejně vyšla i závislost doby rozpadu na lisovací síle pro Microcel MC – 500, a to s tím rozdílem, že u této látky jsou doby rozpadu ve všech případech významně kratší z důvodu ještě nižší pevnosti vazeb (graf č. 7). Tato skutečnost je dobře viditelná na grafu č. 8, kde je uvedeno porovnání dob rozpadu výlisků ze všech směsí. V grafu chybí hodnota pro Microcel MC – 12, protože je příliš vysoká (43, 54 min. - viz. tabulka č. 46) a hodnoty pro Microcel MC – 500 s mazadly by nebyly v grafu vůbec patrné.

Grafy č. 9 a 10 zobrazují pevnost a dobu rozpadu tablet ze směsí s léčivými látkami získané lisovací silou 5 kN. Významně pevnější jsou výlisky s kyselinou acetylsalicylovou, která se lisuje stejně jako mikrokrytalická celulóza převážně plastickou deformací. Protože má mikrokrytalická celulóza mazací účinky,

tak bylo možné vylisovat tablety bez mazadel. Tyto výlisky byly nejpevnější a v případě kyseliny acetylsalicylové se pevnost vešla do optimálních hodnot pevnosti (0,56 – 1,11 MPa).<sup>37</sup> U obou léčiv platilo, že pevnější výlisky poskytoval z důvodu menší velikosti částic Microcel MC – 12. V případě kyseliny askorbové nedosáhly výlisky při zvolené lisovací síle 5 kN optimálního rozmezí pevnosti a v případě Microcelu MC – 500 s mazadly byla pevnost výlisků, tak nízká, že ji nebylo možné v rámci citlivosti přístroje změřit. Doba rozpadu výlisku s léčivou byla vždy nejdelší v případě směsí bez mazadel. U obou léčiv se déle rozpadaly tablety s Microcelem MC – 12 v důsledku vyšší pevnosti. Delší dobu rozpadu vykazovaly tablety s kyselinou acetylsalicylovou a nejen z důvodu vyšší pevnosti, ale také z důvodu špatné rozpustnosti kyseliny acetylsalicylové ve vodě. Kyselina askorbová je ve vodě dobře rozpustná, takže tato skutečnost podpořila také kratší dobu rozpadu výlisků obsahujících toto léčivo. Hydrofobita mazadel neměla na dobu rozpadu žádný významný vliv, doba rozpadu byla ovlivněna sníženou pevností vazeb ve výliscích vlivem přídavku mazadel, takže byla v případě těchto tabletovin kratší.

## 7 Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících závěrů:

1. Pevnější tablety poskytuje Microcel MC – 12.
2. Přídavek mazadel způsobuje pokles pevnosti výlisků z obou typů Microcelu, více citlivý na mazadlo je Microcel MC – 500. Citlivost roste vždy s koncentrací mazadla a větší je v případě stearanu hořečnatého. V případě směsi Microcelu MC – 500 s 1 % stearanu hořečnatého vznikly dokonce lisovací silou 3 kN tablety s neměřitelnou pevností.
3. Doba rozpadu je delší v případě tablet z Microcelu MC – 12.
4. Přídavek mazadel způsobuje u obou Microcelů zkrácení doby rozpadu výlisků, přičemž doba rozpadu je nejkratší v případě 1% přídavku stearanu hořečnatého.
5. Pro směsi s léčivou platí, že pevnější výlisky poskytuje opět Microcel MC – 12. Pro oba Microcely platí, že pevnější výlisky jsou v případě přítomnosti kyseliny acetylsalicylové. Pevnost opět klesá s přídavkem mazadel a v případě směsi Microcelu MC – 500 s kyselinou askorbovou a mazadly je pevnost výlisků tak nízká, že je neměřitelná v rámci citlivosti použitého přístroje.
6. Doba rozpadu výlisků s léčivou je nejdelší v případě směsí bez mazadel, delší je v případě tablet s Microcelem MC – 12 a s kyselinou acetylsalicylovou.

## 8 Souhrn

V rigorózní práci je studována pevnost a doba rozpadu tablet ze dvou typů Microcelu<sup>®</sup>, konkrétně Microcelu<sup>®</sup> MC – 12 a Microcelu<sup>®</sup> MC – 500. Uvedené vlastnosti se sledovaly v závislosti na lisovací síle (3, 4, 5 kN), přidavku dvou typů mazadel (stearan hořečnatý, stearyl fumarát sodný) ve dvou koncentracích (0,5 % a 1 %) a přidavku dvou typů modelových léčivých látek v koncentraci 50 % (kyselina acetylsalicylová, kyselina askorbová). Použité lisovací síly byly 3, 4 a 5 kN, výlisky s léčivou byly lisovány jen silou 5 kN.

Pevnější výlisky poskytoval Microcel MC – 12. Přídavek mazadel snížil pevnost výlisků v případě obou typů Microcelů, více citlivý na mazadlo byl Microcel MC – 500. Citlivost rostla s koncentrací mazadla a větší byla v případě stearanu hořečnatého. Doba rozpadu byla delší v případě tablet z Microcelu MC – 12. Přídavek mazadel dobu rozpadu tablet významně zkrátil v případě obou typů Microcelu, nejrychleji se rozpadaly tablety s 1 % přídavkem stearanu hořečnatého. V případě tablet s léčivou byly vždy pevnější a s delší dobou rozpadu tablety z Microcelu MC – 12 a s léčivem kyselinou acetylsalicylovou.

### Summary

The thesis studies mechanical strength and disintegration time of tablets from two types of Microcel – Microcel<sup>®</sup> MC – 12 a Microcel<sup>®</sup> MC – 500. These characteristics were studied depending on compression force (3, 4 and 5 kN) and addition of two types of lubricants (magnesium stearate, sodium stearyl fumarate) in two concentrations – 0,5 % and 1 % and addition of two model active substances in concentration 50 % (acetylsalicylic acid and ascorbic acid). For compression with active substance the compression force of 5 kN was used.

It was found that tablets from Microcel<sup>®</sup> MC – 12 had higher mechanical strength than the tablets from Microcel<sup>®</sup> MC – 500. The mechanical strength was markedly lower by the addition of lubricants in tablets using both types of Microcel. Microcel<sup>®</sup> MC – 500 was more sensitive to addition of the lubricants. Sensitivity was as higher as the concentration of lubricant was stronger. Addition of magnesium stearate made tablets of lower compactability. Also disintegration time of both types of tablets was shorter with addition of lubricant. With using Microcel<sup>®</sup> MC – 12 disintegration time was a little longer. In the case of using

magnesium stearate as a lubricant in the concentration of 1 % the disintegration time was the shortest. Tablets from Microcel<sup>®</sup> MC – 12 and with acetylsalicylic acid possessed longer disintegration time and higher mechanical strength.

## 9 Literatura

---

1. Komárek, P., Rabišková, M., et al.: Technologie léků, 3. vydání, Galén, Praha, 2006, s. 135 – 137.
2. Jarosz, P. J., Parrott, E. L.: Drug Dev. Ind. Pharm., 10, 2, 1984, s. 259 – 273.
3. Meggle - pharma: MicroceLac<sup>®</sup> 100, Fir. lit.,  
Web: [http://meggle.de/\\_en/products/overview/content.html](http://meggle.de/_en/products/overview/content.html). [cit. 9. října 2009].
4. Carlin B. A. C.: In: Pharmaceutical Doses forms: Tablets (Augsburger, L. L., Hoag, S. W.), Third Ed., Vol. 2, Informa Healthcare New York, 2008, s. 173 – 196.
5. Jivraj, M., Martini, L.G., Thomson, C.M.: Pharm. Sci. Technol. Today, Vol. 3, No. 2, 2000, s. 58 - 63.
6. Armstrong, N.A.: In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Swarbrick, J.), Third Edition, Vol. 6, Informa Healthcare USA, 2007, s. 3673 – 3675.
7. Armstrong, N.A.: Pharm. Technol. Europ., September, 1997, s. 24 - 30.
8. Shangraw, R.F.: In: Pharmaceutical Dosage forms, (Lieberman, H.A., Lachman, L., Schwartz, J.B.), Second Edition, Vol. 1, Marcel Dekker, New York a Basel, 1989, s. 203 - 214.
9. Bolhuis, G.K., Armstrong, N.A.: Pharm. Dev. Technol., 11, 2006, s. 111 - 124.
10. Chalabala, M., et al.: Technologie léků, 2.vydání, Galén, Praha, 2001, s. 238 - 250.
11. Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, Inc., 1996, s. 420 – 422.



12. Gupta, P. et al.: In: Excipient for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery systems (Katdare, A., Chaubal, M.V.), Informa Healthcare USA, 2006, s. 109 – 126.
13. Kysilka, J.: Polysacharidy,  
Web: <http://www.biotox.cz/naturstoff/chemie/ch-sach-poly.html> [cit. 11. srpna 2009].
14. Kibbe, A. H.: Handbook of pharmaceutical excipients, Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 539 – 543.
15. Kibbe, A. H.: Handbook of pharmaceutical excipients, Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 276 – 285.
16. DMV Pharma: Directly Compressible Pharmatose<sup>®</sup>, March, 2000, Fir. lit.,  
Web: [www.dmv-international.com/pharma/pdf/14792.pdf](http://www.dmv-international.com/pharma/pdf/14792.pdf) [cit. 16. října 2009].
17. Meggle - pharma: Tablettose<sup>®</sup> 70, Fir. lit.,  
Web: <http://www.meggle-pharma.de/en/products/uebersicht/tablettose70/>  
[cit. 16. října 2009].
18. Signetchem: Neosorb<sup>®</sup>, 2002, Fir. lit.,  
Web: <http://www.signetchem.com/product/neosorb.htm> [cit. 11. srpna 2009].
19. SPI Pharma: Sorbitab<sup>™</sup> SD 250 and Sorbitab<sup>™</sup> SD 500 Spray Dried Sorbitol, 2007, Fir. lit., Web: <http://www.spipharma.com/default.asp?contentID=601>  
[cit. 16. října 2009].
20. SPI Pharma: Mannogem<sup>™</sup> Mannitol, 2007, Fir. lit.,  
Web: <http://www.spipharma.com/default.asp?contentID=597> [cit. 16. října 2009].

21. Kibbe, A. H.: Handbook of pharmaceutical excipients, Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 84 - 87.
22. Chalabala, M., et al.: Technologie léků, 2.vydání, Galén, Praha, 2001, s. 145 - 151.
23. Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, Inc., 1996, s. 429 – 447.
24. FMC Corporation: Avicel<sup>®</sup> PH, Fir. lit., 1994.
25. Blanver: Microcel Tech. Bulletin MC – 22, Fir. lit., leden, 2005.
26. Kottke, M. K., Rudnic, E.M.: In: Modern pharmaceuticals, (Banker, G. D., Rhodes, Ch. T.), Fourth Ed., Vol. 121, New York a Basel, Marcel Dekker, Inc., 2002, s. 302 - 303.
27. Kibbe, A. H.: Handbook of pharmaceutical excipients, Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 305 – 308
28. Kibbe, A. H.: Handbook of pharmaceutical excipients, Third Ed., American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press London, 2000, s. 505 – 507.
29. Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T.: In: Pharmaceutical powder compaction technology, (Alderborn, G., Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, Inc., 1996, s. 517 - 560.
30. Van der Watt, J.G.: Int. J. Pharm., 36, 1987, s. 51 - 54.

31. Bos, C.E., Bolhuis, G.K., Van Doorne, H., Lerk, C.F.: Pharm. Weekblad., Sci., Ed. 9, 1987, s. 274 – 282.
32. Ragnarsson, A.W., Hölzer, W., Sjörgen, J.: Int. J. Pharm., 3, 1979, s. 127 - 131.
33. Kikuta, J., Kitamori, N.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 20, 3, 1994, s. 343 - 355.
34. Van der Watt, J., Villiers, M.M.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 43, 1997, s. 91 - 94.
35. Fell, J.T., Newton, J.M.: J. Pharm. Sci., 59, 5, 1970, s. 688 – 691.
36. Český lékopis 2005 Doplněk 2006, Grada Publishing, a. s., Praha 2006, s. 3334 - 3336.
37. Belousov, V. A.: Chim. Farm. Ž., 10, 3, 1976, s. 105 – 111.
38. Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T.: In: Pharmaceutical powder compaction technology (Alderborn, G.,Nyström, Ch.), New York a Basel a Hongkong, Marcel Dekker, 1996, s. 486 – 493.
39. Doelker, E., Massuelle, D., Veullez, F., Drug Dev. Ind. Pharm., 21, 6, 1995, s. 643 - 661.