

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

**Katedra farmaceutické technologie**

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Studium vlastností tablet z nového typu silicifikované mikrokrystalické  
celulosity

#### Prohlášení

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

#### Poděkování

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

# Obsah

<b>1 ABSTRAKT, ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>2 ZADÁNÍ</b> .....	<b>7</b>
<b>3 ÚVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>4 TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>9</b>
4.1 TABLETY – DEFINICE, DĚLENÍ, VLASTNOSTI.....	9
4.2 VÝROBA TABLET .....	11
4.3 PŘÍMÉ LISOVÁNÍ .....	12
4.3.1 <i>Výhody a nevýhody přímého lisování</i> .....	14
4.3.2 <i>Suchá pojiva</i> .....	15
4.3.2.1 Škrob a škrobové deriváty .....	17
4.3.2.2 Sacharidy.....	17
4.3.2.3 Fosforečnany.....	17
4.3.2.4 Polyoly .....	20
4.3.2.5 Celulosa .....	22
4.3.3 <i>Směsná suchá pojiva</i> .....	26
4.3.3.1 Prosolv <sup>®</sup> SMCC .....	29
4.3.3.2 Prosolv <sup>®</sup> HD .....	30
4.3.3.3 Prosolv <sup>®</sup> EASYtab .....	31
4.4 MAZADLA.....	32
4.4.1 <i>Stearan hořečnatý</i> .....	33
4.4.2 <i>Stearyl fumarát sodný (Pruv<sup>®</sup>)</i> .....	34
<b>5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>35</b>
5.1 POUŽITÉ SUROVINY .....	35
5.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ.....	37
5.3 POSTUP PRÁCE.....	38
5.3.1 <i>Příprava tabletovin</i> .....	34
5.3.2 <i>Příprava tablet</i> .....	34
5.3.3 <i>Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu</i> .....	34
5.3.4 <i>Měření doby rozpadu tablet</i> .....	34
<b>6 TABULKY A GRAFY</b> .....	<b>41</b>
6.1 VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM.....	41
6.2 TABULKY .....	42

6.2.1 Pevnost tablet v tahu.....	41
6.2.2 Doba rozpadu tablet .....	60
6.3 GRAFY .....	74
<b>7 DISKUSE.....</b>	<b>77</b>
<b>8 ZÁVĚR.....</b>	<b>80</b>
<b>9 LITERATURA.....</b>	<b>81</b>

## 1 Abstrakt

V této práci je studována pevnost a doba rozpadu tablet ze směsného suchého pojiva Prosolv<sup>®</sup> EASYtab, což je nový typ přímo lisovatelné silicifikované mikrokrytalické celulosy, který obsahuje mikrokrytalickou celulosu, koloidní oxid křemičitý, sodnou sůl karboxymethylškrobu a stearyl fumarát sodný. Výsledky jsou srovnány s Prosolem<sup>®</sup> SMCC 90 a s fyzikálními směsmi Prosolevu SMCC 90 s Explotabem<sup>®</sup> (1% nebo 1,5%) a Pruvem<sup>®</sup> (0,5% nebo 1%). Jsou hodnoceny i směsi s léčivými látkami – kyselinou askorbovou a kyselinou acetylsalicylovou. Tablety byly lisovány na materiálovém tabletovacím stroji T1-FRO 50 Th.A1K Zwick/Roell, použité lisovací síly byly 3, 3,5 a 4 kN, v případě směsí s léčivy 4 kN.

Tablety z látky Prosolv EASYtab měly nižší pevnost než z Prosolevu SMCC 90 a z fyzikálních směsí Prosolevu SMCC 90 s Explotabem a Pruvem. Doba rozpadu tablet byla výrazně kratší v případě látky Prosolv EASYtab než Prosolev SMCC 90, nejkratší byla u tablet z fyzikálních směsí látek. Tablety s léčivy byly nejpevnější se samotným Prosolem SMCC 90, nejméně pevné s Prosolem EASYtab. V rámci porovnávání léčiv byly pevnější a s delší dobou rozpadu tablety s obsahem kyseliny acetylsalicylové. Doba rozpadu s léčivy byla velmi krátká, nejdelší v případě tablet ze samotného Prosolevu SMCC 90 a v případě tablet ze směsí Prosolev SMCC 90 s 1% Explotabu a 1% Pruvu.

## Abstract

This work deals with the study of the mechanical strength and disintegration time of tablets from co-processed dry binder Prosolv<sup>®</sup> EASYtab, a new type of directly compressible silicified microcrystalline cellulose, which contains microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, sodium glycolate and sodium stearyl fumarate. The results are compared with Prosolev<sup>®</sup> SMCC 90 and the physical mixtures of Prosolev SMCC 90 with Explotab<sup>®</sup> (1% or 1.5%) and Pruv<sup>®</sup> (0.5% or 1%). It also evaluates the mixtures with the active ingredients - ascorbic acid and acetylsalicylic acid. Tablets were pressed on the material tableting machine T1-FRO 50 Th.A1K Zwick / Roell, used compression forces were 3, 3.5 and 4 kN, in the case of mixtures of drugs 4 kN.

The tablets made from the substance Prosolv EASYtab possessed a lower mechanical strength than those from Prosolev SMCC 90 and physical mixtures of Prosolev SMCC 90 with Explotab and Pruv. The disintegration time of tablets was markedly shorter in the case

of the substance Prosolv EASYtab than in Prosolv SMCC 90, the shortest being in the tablets made from physical mixtures of substances. Tablets with active ingredients were the strongest with Prosolv SMCC 90, at least with Prosolv EASYtab. In the comparison of the drugs, stronger and with longer disintegration time were tablets containing acetylsalicylic acid. Disintegration time with drugs was very short, the longest in the case of tablets from the pure Prosolv SMCC 90 and of tablets from mixtures Prosolv SMCC 90 with 1% Explotab and 1% Pruv.

## **2 Zadání**

Zadáním této práce bylo studium pevnosti a doby rozpadu tablet z látky Prosolv<sup>®</sup> EASYtab v závislosti na lisovací síle. Cílem bylo také porovnat tyto vlastnosti s látkou Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 a s fyzikálními směsmi Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s dvojitou koncentrací sodné soli karboxymethylškrobu (1% a 1,5%) a stearylfumarátu sodného (0,5% a 1%). Studovaly se i směsi s léčivými látkami – kyselinou acetylsalicylovou a kyselinou askorbovou.

### 3 Úvod

Nejdéle užívaný a nejrozšířenější způsob podání léčiv je perorální cestou. Významnou skupinu perorálně podávaných forem tvoří tablety (Tabulettae). Patří do skupiny jednodávkových léčivých přípravků. Předchůdci tablet byly pilulky, které ale měly rozdílný způsob přípravy než je tomu dnes (příprava spočívala v řezání, tvarování a sušení tvárné těstovité pilulkoviny). Výroba tablet zahrnuje několik jednotlivých operací a zjednodušeně se jedná o převedení práškové tabletoviny do formy pevného výlisku. S rozvojem tabletovacích strojů a lisů na přelomu 19. a 20. století začal rozvoj výroby tablet.

Přímé lisování je dnes velmi dynamicky se rozvíjející metoda výroby tablet. Jedná se o energeticky i ekonomicky úsporný proces (ve srovnání s vlhkou či suchou granulací). V současnosti probíhá neustálý výzkum pomocných látek využitelných pro přímé lisování. Významnou skupinu pomocných látek pro přímé lisování představují např. suchá pojiva, kam mimo jiné patří i mikrokrystalická celulóza.

Mikrokrystalická celulóza (MCC) je i téměř po 50 letech od vzniku jejího prvního firemního produktu Avicelu<sup>®</sup> velmi často používaným suchým pojivem ve výrobě tablet přímým lisováním. Za tuto dobu byla uvedena na trh v mnoha typech lišících se velikostí částic, obsahem vlhkosti, sypnou a setřesnou hustotou. MCC poskytuje pevné tablety za použití nízkých lisovacích tlaků, je lisovatelná i bez použití mazadel, tablety se rychle rozpadají.<sup>1</sup> Významným krokem v jejím zdokonalení byla její silicifikace v roce 1996, kdy bylo připraveno směsné suché pojivo obsahující 98% MCC a 2% koloidního oxidu křemičitého, jenž zlepšil sypnost a lisovatelnost a snížil také citlivost látky na přídavek mazadel.<sup>2, 3, 4, 5</sup> Tato látka je známá pod firemním označením Prosolv<sup>®</sup> SMCC. I ona byla podrobena další inovaci a nejnovější produkt této řady je Prosolv<sup>®</sup> EASYtab, který navíc obsahuje sodnou sůl karboxymethylškrobu jako superrozvolňovadlo a stearyl fumarát sodný jako mazadlo.

Studium vlastností tablet, konkrétně pevnosti a doby rozpadu, z tohoto nového směsného suchého pojiva se stalo náplní této práce. Látku jsem také porovnávala s již dostatečně známým Prosolvem<sup>®</sup> SMCC 90.



## 4 Teoretická část

### 4.1 Tablety – definice, dělení, vlastnosti <sup>6, 7, 8</sup>

Pojem tableta pochází z latinského názvu *tabuletta*, tedy tabulka, destička a vychází zejména z tvaru tohoto přípravku. Tablety jsou jednodávkové, mechanicky pevné výlisky s hladkým povrchem, stejnoměrného zbarvení, různé velikosti a tvaru. Jsou lisovány z tabletoviny (směs práškovitých nebo granulovaných léčivých a pomocných látek), ve kterých obsah vzduchu (pórovitost) může být velmi malý. Mají různý tvar, typický je válcovitý, plochý a čočkovitý. Mohou mít též půlicí rýhu k usnadnění dělení. Tablety lze užívat různými způsoby. Nejčastěji se celé polykají, některé lze rozžvýkat, jiné mohou být nejprve rozpuštěny nebo dispergovány ve vodě a některé se nechávají rozpustit v ústech, čímž dojde k uvolnění léčivé látky. K zavedení průmyslové výroby tablet pomohl vývoj v oblasti aktivních farmaceutických látek, pomocných látek a tabletovacích strojů. Vývoj v těchto oblastech probíhá neustále. Funkce pomocných látek v tabletovině spočívá v zajištění lepších vlastností výlisku a usnadnění procesu lisování. <sup>8</sup>

Pro perorální podání rozlišuje aktuální Český lékopis 2009 několik skupin tablet: <sup>6</sup>

1. Neobalené tablety (*Tabulettae non obductae*): Mají jednovrstevnou nebo vícevrstevnou strukturu. Při zkoušce rozpadavosti se ve vodě o teplotě 35-39°C musí do 15 minut rozpadnout na částice, které projdou sítím.
2. Obalené tablety (*Tabulettae obductae*), dělí se na dražé a potažené tablety: Základem je jádro, které je obaleno jednou či více vrstvami směsi různých látek (přírodní či syntetické pryskyřice, želatina, gummy, cukry, barviva, vosky, chuťové nebo aromatické korigens). Je-li obal tablety tvořen pouze polymerem, jedná se o filmem potažené tablety. Dražé se rozpadají do 60 minut, filmem potažené tablety do 30 minut (teplota vody v rozmezí 35-39°C).
3. Šumivé tablety (*Tabulettae effervescentes*): Neobalené tablety s obsahem kyselých látek, uhličitánů a hydrogenuhličitánů, které se před podáním rozpouštějí ve vodě. Tím dojde ke vzniku a uvolnění oxidu uhličitého. Tableta by se měla ve vodě o objemu 200 ml a teplotě v rozmezí 15-25°C rozpadnout do 15 minut.
4. Tablety pro přípravu roztoku, rozpustné tablety (*Tabulettae pro solutiones*): Vzniklý roztok může slabě opalizovat. Rozpadají se do 3 minut ve vodě o teplotě 15-25°C.

5. Tablety pro přípravu disperze (Tabulettae pro dispersione): Neobalené nebo filmem potažené tablety, před použitím se dispergují ve vodě (rozpad tablet do 3 minut ve vodě o teplotním rozmezí 15-25°C).
6. Perorální tablety dispergovatelné v ústech (Tabulettae perorales pro dispersione): Neobalené tablety, které se rozpadnou po vložení do úst před spolknutím. Rozpad nastává do 3 minut, měření probíhá při teplotách 35-39°C.
7. Tablety s řízeným uvolňováním (Tabulettae cum liberatione modificata): Obalené nebo neobalené tablety, u kterých je volen postup výroby nebo použité pomocné látky tak, aby bylo dosaženo kontroly rychlosti, místa a času uvolnění účinné látky. Schéma uvolňování může být prodloužené, zpožděné nebo pulzní.
8. Enterosolventní tablety (Tabulettae enterosolventes, acidorezistentní tablety): Mají opožděné uvolnění léčivé látky, ta se uvolní až ve střevě. Připravují se z částic již potažených acidorezistentní vrstvou nebo je tato vrstva na povrchu tablety.
9. Orální tablety (Tabulettae orales): Bývají to neobalené tablety s pomalým uvolněním léčivé látky, která má místní účinek v dutině ústní.

Tablety musí vyhovovat daným jakostním parametrům. Díky mechanické odolnosti lépe snášejí namáhání během balení a přepravy. K proniknutí trávicích šťáv pomáhá pórovitost, čímž je i při vysoké mechanické pevnosti zajištěn, při kontaktu s trávicími tekutinami, dostatečně rychlý rozpad výlisku s následným uvolněním léčiva. Rozpad a rozpouštění jsou závislé na velikosti částic, vlastnostech pomocných látek (například pojiva ve vyšším množství a kluzné látky hydrofobního charakteru biologickou dostupnost léčiva snižují, naopak látky podporující rozpad ji zvyšují) a na faktorech spojených s procesem tvarování tablet. Dalším důležitým parametrem, který by měly tablety splňovat, je dostačující stálost a odolnost proti působení okolních vnějších vlivů, především proti vzdušné vlhkosti. S ohledem na splnění všech požadovaných vlastností v maximální míře je třeba volit vhodný technologický postup i složení tabletovin.<sup>8</sup>

Tablety díky tomu, že mají celou řadu výhod ve srovnání s ostatními lékovými formami zůstávají atraktivní volbou a mají oblibu jak u vědců, tak i lékařů a pacientů. Mezi hlavní výhody, díky kterým jsou tak rozšířené, patří zejména významná přesnost dávkování, mechanizace a automatizace výroby, nižší výrobní náklady, dále snadná a pohodlná aplikace, minimální obsah vlhkosti, čímž je zajištěna dlouhodobá stabilita a velmi dobrá biologická dostupnost. Volbou vhodného výrobního postupu můžeme připravit tablety, u kterých je dosaženo různého režimu uvolnění léčivé látky.

Naopak mezi nevýhody patří skutečnost, že nástup účinku v porovnání s emulzemi, suspenzemi a perorálními roztoky je opožděný. Je to dáno tím, že se tableta nejprve rozpadne na granulátová zrna a primární částice léčivých látek a teprve poté se léčivo stává biologicky dostupné vstřebáním v žaludku, častěji až v tenkém střevě. Trpí-li pacient poruchami trávicího ústrojí, nemá význam jejich aplikace. Také podání malým dětem může činit potíže.<sup>7,8</sup>

## **4.2 Výroba tablet**<sup>8,9</sup>

Tablety se vyrábějí v tabletovacích lisech lisováním tabletoviny, která se tím trvale deformuje. Výroba tablet zahrnuje přípravu tabletoviny, vlastní lisování a závěrečné balení tablet. Tabletovinu lze připravit dvěma základními způsoby, a to granulací tabletoviny, což je ekonomicky náročný, i když někdy kvůli vlastnostem léčivých látek nevyhnutelný proces. Druhou možností přípravy tabletoviny je přidání pomocných látek (např. suchá pojiva, kluzné látky, rozvolňovadla), čímž dojde k úpravě vlastností léčiv a již není nutná granulace. Tablety se tedy lisují z negranulované tabletoviny (přímé lisování) nebo ze směsi granulátu a extragranulárních pomocných látek.<sup>9</sup> V případě nedostatečné soudržnosti výlisků dochází k nevyhovující lisovatelnosti. Hlavním projevem je tzv. víčkování, tj. rozdělování výlisků do vrstev po vysunutí z matrice. Prvotním důvodem víčkování tablet je rozdíl v pórovitosti uvnitř výlisku.

Během lisování je využita schopnost jednotlivých volně nasypaných částic práškovitých látek se působením tlaku zhutňovat do pevných výlisků daného tvaru. Vlivem lisovací síly dochází k plastické deformaci, zvýšené adhezi styčných ploch a vzájemnému zaklínění částic.

Určité vlastnosti tabletoviny ovlivňují lisovatelnost. Jedná se o tvar krystalů, neboť látky s pravidelnými krystaly (krychlová soustava) jsou dobře lisovatelné. Velikost částic ovlivňuje rozpadavost, čím menší jsou částice, tím pevnější a pomalu se rozpadající tablety vznikají (optimální velikost zrn je v rozmezí 0,25-0,33 mm, obsah prachu nemá přesáhnout hodnotu 5-10%). Nadměrná pórovitost granulátu ztěžuje lisování a naopak při velké lisovací síle jsou mezičásticové prostory malé, průnik trávicích šťáv je tím znesnadněn a to zpomaluje rozpad tablety a následné uvolnění léčiva. Důležitá je také teplota tání jednotlivých látek, přidáním vhodných plniv lze dosáhnout optimální hodnoty (při nižší teplotě tání se lisované materiály lepí na trny). Určité množství vlhkosti v tabletovině je nutné, regulátorem je například škrob.

Standardní průběh lisování má 4 stadia. V počátečním stadiu je tabletovina nasypána do matrice a horní lisovací trn se dostává do styku s tabletovinou. Ve druhém stadiu začíná působit lisovací síla a to vede ke změně prostorového uspořádání částic, zmenší se prostory mezi nimi. Ve třetím stadiu elastické (vratné) deformace již není prostor mezi částicemi a dalším působením lisovací síly se zmenšují intrapartikulární prostory, výlisek se zhušťuje a vytváří se v něm napětí úměrné lisovací síle. V tomto okamžiku jsou odpudivé a přitažlivé síly částic v rovnováze a částice získávají potenciální energii až do hodnoty napětí označované jako hranice elasticity. Při přerušení působení síly v této chvíli dojde k navrácení částic do původní polohy, při přesažení hranice elasticity dochází ke čtvrtému stadiu, stadiu plastické deformace. Částice mění svá uspořádání, jsou drceny a tím se tvoří nové mezipovrchy, může se i zvýšit teplota. K tomuto je využita dodaná práce.

Takto popsaný průběh lisování je ideální, neboť lisované materiály mají různorodé vlastnosti a tak je jejich chování při působení tlaku také různé.<sup>8</sup>

### **4.3 Přímé lisování**<sup>7, 8, 10, 11, 12</sup>

Jedná se o ekonomický a produktivní proces, neboť v tomto případě se neprovádí namáhavá příprava granulátu. Kvůli vlastnostem a obsahu léčivých látek ji však nelze využít u všech materiálů, proto je její užití omezené.<sup>8</sup> Tento postup byl zaveden v 50. letech 20. století, v době, kdy byly lisovací stroje vybaveny zařízením zajišťujícím uspokojivé a pravidelné plnění matrice i takovými tabletovinami, které neměly zcela vyhovující sypnost.<sup>10</sup> Dříve pojem "přímé lisování" znamenal stlačení jedné krystalické sloučeniny (např. chlorid sodný, chlorid draselný, bromid draselný, chlorid amonný a hexaamin atd.) do kompaktní formy bez přídavku dalších látek. Tyto suroviny lze lisovat přímo bez přídavku pomocné látky, protože mají optimální krystalickou strukturu (krychlovou), popřípadě nízký bod tání. Dnes tento termín definuje proces, při kterém je prášková směs účinné a vhodné pomocné látky přímo lisována do tablet. Předem neprobíhá žádné předzpracování směsi. Dle odhadů může být přímo lisováno méně než 20% farmaceutických materiálů. Ostatní suroviny mají nevhodné vlastnosti (nedostatečnou sypnost, lisovatelnost a vykazují vysoké tření při lisování). Přidáním přímo lisovatelné pomocné látky lze eventuálně získat vyhovující výlisky i z těchto materiálů.<sup>7</sup>

K vytvoření tablety potřebné kvality jsou nutné tři základní vlastnosti tabletoviny. Nejprve musí tabletovina do lisovacího prostoru proudit dostatečně rychle a reprodukovatelně. Při nesplnění tohoto požadavku vznikají nepříjemné rozdíly

v hmotnostech tablet a obsahu účinné látky (není tedy splněn požadavek hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti). Dále musí částice při působení lisovací síly držet pohromadě a soudržnost by měla přetrvat i po ukončení působení tlaku. A také musí být umožněno vyjmutí tablety z lisu bez jakéhokoliv poškození. Jen málo účinných látek má všechny tyto tři náležitosti a některé nesplňují žádnou z nich. Proto je téměř vždy nezbytná předběžná úprava.<sup>11</sup>

Předběžná úprava zahrnuje mimo jiné i přimísení vyhovujících pomocných látek s cílem získat tabletovinu s optimálními vlastnostmi. Mezinárodní farmaceutická rada pro pomocné látky (IPEC) definuje pomocné látky jako látky jiné než aktivní farmaceutické látky, které byly řádně vyhodnoceny pro bezpečnost. Jsou zahrnuty v konečné lékové formě na podporu výroby tablet, k posílení stability, ke zvýšení biologické přijatelnosti nebo přijatelnosti pacientem a ke zvýšení dalších atributů celkové bezpečnosti a účinnosti v systému podávání léků během skladování nebo použití.<sup>7</sup>

V případě malého množství léčivé látky se přidávají plniva k dosažení takového množství tabletoviny, aby bylo možné její bezproblémové technologické zpracování. Mohou mít více funkcí, ovlivňují například rozpad či sypnost, případně jsou-li užita kapalná léčiva, mohou plnit i funkci adsorbencia. Nejužívanější plniva jsou mikrokrytalická celulóza, laktosa, škroby (v nativní i modifikované formě), fosforečnan vápenatý a sacharosa.

Pojiva, jak již název napovídá, zvyšují pojivové vlastnosti v tabletovině tím, že dodávají potřebnou soudržnost. Nesmí ale omezovat rozpad tablety a následné uvolnění léčivé látky. Pro přímé lisování mají význam hlavně suchá pojiva (např. mikrokrytalická celulóza, sprejově sušená laktosa, fosforečnan vápenatý). Tyto látky mají funkci plniv i pojiv, snadno se deformují a díky nim je lisování možno provést bez předchozí granulace.

Další skupinu pomocných látek představují kluzné látky a mazadla. Tyto mají rozdílné funkce. Efekt mazadla spočívá v poklesu tření v prostoru násypky a na stěnách matrice a působení proti přilnutí tabletoviny na plochu razidel. Kluzné látky zlepšují sypnost protože vyplňují nerovnosti na povrchu částic a tím se vytvoří hladký povrch částic. Příkladem látky kluzné a zároveň mazadla je stearan hořečnatý nebo mastek.

Pro lepší rozpad tablety a snadnější uvolnění léčivé látky se do tabletoviny přidávají rozvolňovadla. Nejčastěji působí tak, že ve struktuře výlisků vytvoří kanálky, kterými po aplikaci do organismu proudí do tablety kapalina a tím dojde rychleji k jejímu narušení. Uplatňuje se i mechanismus bobtnání. Navíc také snižují negativní účinek dodaných kluzných látek hydrofobního charakteru.<sup>8</sup>

Na trhu je neustálá potřeba nových pomocných látek pro přímé lisování, neboť je to značně perspektivní metoda výroby tablet. V dnešní době je vývoj nových pomocných látek řízený trhem (tzn. pomocné látky jsou vyvíjeny v závislosti na požadavcích trhu), spíše než trh řídící (tj. pomocné látky jsou nejprve vyvinuty a poptávka na trhu je vytvořena pomocí marketingových strategií). Z důvodu vysokých nákladů tohoto vývoje nejsou požadavky trhu naplněny.<sup>12</sup>

Ve formě přímo lisovatelných účinných látek je k dispozici například kyselina askorbová, kyselina acetylsalicylová či paracetamol.

#### **4.3.1 Výhody a nevýhody přímého lisování**<sup>7, 10, 11, 12, 13, 14</sup>

Základním znakem přímého lisování oproti vlhké granulaci je ekonomičnost, hlavně proto, že vyžaduje méně jednotlivých operací. S tím souvisí i méně požadavků na dokumentaci a validaci. Dále je potřeba méně vybavení, je nižší spotřeba energie, menší nároky na prostor, menší požadavky na čas a práci, což vede ke snížení celkových nákladů na výrobu tablet. Přímé lisování je vhodnější pro zpracování látek citlivých na teplo a vlhkost, protože neprobíhají procesy zvlhčování a sušení. S tím souvisí zvýšení stability použitých surovin. Nepřítomnost vody omezuje i možnost růstu mikrobů.<sup>7</sup>

Vyrobená tableta se nerozpadá nejprve na zrna granulátu a teprve poté na primární částice, ale desintegrace přímo lisovatelných tablet probíhá rovnou na primární částice. Dojde tedy k vytvoření většího povrchu a to má za následek rychlejší uvolnění účinné látky.<sup>13</sup>

Přímé lisování má i určité nevýhody. Chceme-li metodou přímého lisování zpracovat účinnou látku s vysokým dávkováním, látku se špatnou lisovatelností nebo sypností, bylo by třeba tyto vlastnosti upravit dostatečným množstvím potřebných pomocných látek a to by vedlo ke vzniku nepříjemně velkých výlisků.

Hrozí i riziko segregace jednotlivých složek tabletoviny. V produktu vlhké granulace jsou částice slepené dohromady pojivy a tak je mnohem menší pravděpodobnost oddělení. Vzhledem k tomu, že segregace je hlavně funkcí rozdílů ve velikosti částic mezi účinnými a pomocnými látkami, je žádoucí, aby se velikost přímo lisovatelných pomocných látek shodovala s léčivou látkou. To nemusí být vždy proveditelné. Může však docházet k oddělování i působením statických nábojů během mísení. Vlivem segregace mohou vznikat odchylky v hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti.

Další nevýhodou může být skutečnost, že vlastnosti částic v přímo lisovatelné směsi zůstávají nezměněny, kdežto proces vlhké granulace může maskovat drobné změny ve fyzikálních vlastnostech.<sup>11</sup>

Výběr pomocných látek u této metody je obtížnější než u vlhké granulace, neboť je třeba znát fyzikální vlastnosti pomocných látek a jejich diluční potenciál, tj. poměr hmotnosti pomocné látky k hmotnosti léčivé látky, při kterém jsou zachovány dobré lisovací vlastnosti. Z hlediska lisovatelnosti je žádoucí vybírat takové pomocné látky, aby použitý tlak při lisování nebyl maximální, protože vysoký tlak nežádoucím způsobem ovlivňuje rozpad a tím i uvolňování léčiva.<sup>10</sup>

Z výše uvedeného je patrné, že na pomocné látky použitelné u přímého lisování jsou kladeny vysoké požadavky. S tím jde v ruku v ruce nutnost vývoje nových pomocných látek, aby byly splněny zvyšující se nároky trhu. V této oblasti se uplatňují tři hlavní postupy. První možností je vývoj zcela nových látek. Tato metoda není preferována z důvodu výrazné časové i finanční náročnosti. Dále je možné upravovat vlastnosti již známých látek, což představuje neúspěšnější strategii (např. kroskarmelosa, předbobtnalý škrob, krosopovidon), ale na druhou stranu je spektrum existujících modifikací omezeno. Ve většině pevných lékových formem je použito více pomocných látek, proto kombinace již existujících pomocných látek reprezentuje třetí používanou metodu, v angličtině označovanou jako „coprocessing“ neboli příprava směsných pomocných látek. O této metodě bude pojednáno dále (viz. kapitola 4.3.3).<sup>14</sup>

### 4.3.2 Suchá pojiva<sup>11</sup>

Suchá pojiva (nebo-li přímo lisovatelná plniva) jsou běžně se vyskytující látky, jejichž vlastnosti byly upraveny během výroby takovým způsobem, aby sypnost a lisovatelnost vyhovovaly přímému lisování. Mnoho suchých pojiv je tvořeno shluky primárních částic. Např. sprejové sušení vodné suspenze monohydrátu  $\alpha$ -laktosy poskytuje aglomerovaný produkt, který má lepší sypnost a lisovatelnost než mateřská látka. Dále např. kyselou hydrolyzou  $\alpha$ -celulózy dřeva získáme částice obsahující svazky mikrokystalů celulózy. Ty drží pohromadě pomocí vodíkových vazeb a poskytují pevné tablety mikrokystalické celulózy.

Většina suchých pojiv přímého lisování je dostupná pouze od jednoho výrobce. Několik je však možno získat od více výrobců. V tomto případě má tentýž produkt různých producentů různý registrovaný název. Firemní názvy mikrokystalické celulózy jsou např. Avicel<sup>®</sup> (FMC Corporation), Emcocel<sup>®</sup> (Edward Mendell), a Vivacel<sup>®</sup> (J. Rettenmaier).

Chemické vlastnosti těchto materiálů jsou podobné, ne-li zcela identické, zvláště řídí-li se lékopisnými normami pro identitu a čistotu. Nicméně nelze předpokládat, že produkty od různých výrobců budou mít zcela stejné fyzikální vlastnosti, které budou ovlivňovat lisovatelnost.

### **Požadavky na suchá pojiva**<sup>7, 11, 13</sup>

- Sypnost

Dobrá sypnost je základním předpokladem pro jakoukoliv podobu tablet k zajištění hmotnostní stejnoměrnosti tablety, což přispívá i k obsahové stejnoměrnosti.<sup>7</sup>

- Snadné mísení a nízká segregace

Dosažení homogenní směsi účinné látky a suchého pojiva je nezbytné k získání tablety s přijatelnou obsahovou stejnoměrností účinné látky. K minimalizaci segregace je zapotřebí, aby nebyly velké rozdíly velikostí částic účinné látky a pojiva. Proto by ideální přímo lisovatelné plnivo mělo být k dispozici v různých velikostech. Alternativní metodou je řízené mísení, při kterém jsou jemné částice účinné látky rozptýleny po povrchu mnohem větších částic suchého pojiva. Tento proces lze využít jen v případě aplikace silně účinných látek, kdy suché pojivo tvoří hlavní součást formulace tabletoviny.<sup>11</sup>

- Lisovatelnost

Vysoká lisovatelnost zajišťuje vznik dostatečně pevné tablety.

- Nízká citlivost k mazadlu

- Dobrá stabilita

- Inertnost, tj. suché pojivo nezrychlí chemickou a fyzikální degradaci účinné nebo pomocné látky způsobenou kompresí nebo skladovacími podmínkami

- Lisovatelnost se všemi látkami v jakékoli formulaci, které je součástí

- Neovlivňování biologické dostupnosti účinných látek

- Podpurný vliv na rozpad tablety a na uvolňování léčiv (v případě potřeby)

- Neustálá dostupnost ve světě

- Nízká cena

Protože žádná pomocná látka nevyhovuje všem těmto požadavkům, lze použít směs připravenou kombinací dvou (zřídka více) suchých pojiv, která má odpovídající tabletovací vlastnosti. Z těchto důvodů vznikla myšlenka přípravy směsných suchých pojiv, která jsou jednou látkou a ne pouze fyzikální směsí složek. Nicméně je třeba si uvědomit, že



vlastnosti jednotlivých složek směsného suchého pojiva mohou vyústit v synergické nebo antagonistické účinky s ohledem na jednu nebo více vlastností tablet.<sup>13</sup>

### **Příklady suchých pojiv**

#### **4.3.2.1 ŠKROB A ŠKROBOVÉ DERIVÁTY<sup>13, 16</sup>**

Škroby patří mezi jedny z nejvyužívanějších pomocných látek při výrobě tablet. V přírodní podobě nemá škrob vyhovující sytnost a vazebné vlastnosti, proto se jako přímo lisovatelné suché pojivo více užívají jeho modifikované formy. Upravené škroby jsou takové, ve kterých je škrobové zrnko více či méně rozštěpené a řadíme mezi ně např. předbobtnalý škrob, esterifikované či etherifikované škroby. Další možnou úpravou škrobu je jeho granulace a aglomerace.<sup>13</sup>

Molekula *přírodního škrobu* je tvořena dvěma typy polysacharidů, amylosou (27% v molekule) a amylopektinem (73%), které vznikají spojením glukosových jednotek glykosidickými vazbami. Škrob je nerozpustný ve vodě.<sup>16</sup> Má široké využití jako plnivo nebo pojivo v procesu vlhké granulace.

*Amylosa* farmaceutické kvality je vhodné suché pojivo pro přímé lisování, má optimální lisovatelnost, sytnost a sama o sobě má mazací vlastnosti. Oproti tomu stojí její hlavní nevýhoda a to je extrémní citlivost k přidanému mazadlu. Z tohoto důvodu není amylosa dostupná na trhu.

*Předbobtnalý škrob* je např. tzv. přímo lisovatelný škrob, Starch 1500<sup>®</sup>. Jedná se o částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob. Výsledný produkt sestává z jednotlivých škrobových zrn a jejich agregátů. Během výrobního procesu dojde k roztržení některých vodíkových vazeb mezi amylosou a amylopektinem, proto Starch<sup>®</sup> 1500 je tvořen 80% nemodifikovaného škrobu, 5% volné amylosy a 15% volného amylopektinu. Volný amylopektin napomáhá vazebnosti, nemodifikovaný škrob a amylosa zase ovlivňují rozpadavost. Sytnost Starch<sup>®</sup> 1500 ve srovnání s jinými suchými pojivy není nijak výjimečná (kvůli velkému specifickému povrchu částic, který vede k silné soudržnosti mezi částicemi), proto se přidává ke zlepšení sytnosti koloidní oxid křemičitý v množství 0,25%. Tento typ škrobu může být lisován bez přidání mazadla, protože má sám o sobě mazací vlastnosti, ovšem při přidání i malého množství jiné složky je již nutné užití mazadla. Pevnost tablet s obsahem Starch<sup>®</sup> 1500 v porovnání s ostatními plasticky deformovatelnými materiály je nízká. Tabletovací vlastnosti lze zlepšit přidáním dalších suchých pojiv do tabletoviny (např. mikrokrytalické celulosy nebo dihydrátu hydrogenufosforečnanu vápenatého). Starch<sup>®</sup> 1500 je vysoce citlivý k přidanému mazadlu,

ke snížení nežádoucího vlivu mazadla (v koncentraci 0,5% stearanu hořečnatého) lze jako mazadlo alternativně užít 0,25% stearanu hořečnatého, kyselinu stearovou nebo hydrogenovaný rostlinný olej.

**Modifikovaný rýžový škrob** (Era-Tab<sup>®</sup>) je příklad aglomerovaného škrobu. Je tvořen agregáty kulovitých rýžových zrn. Sypnost oproti Starch<sup>®</sup> 1500 je lepší, lisovatelnost je vynikající a citlivost k přidanému stearanu hořečnatého je nižší. V tabletovině se užívá buď samostatně nebo ve směsi s jinými pomocnými látkami, jako  $\alpha$ -laktosou nebo bezvodou  $\beta$ -laktosou. Kombinace s mikrokrystalickou celulosou není vhodná, protože tabletovina má špatnou sypnost a vylisované tablety se pomalu rozpadají.

V praxi se využívá i modifikovaný kukuřičný škrob.<sup>13</sup>

#### 4.3.2.2 SACHARIDY

##### ● **Laktosa**<sup>1, 7, 8, 11, 13</sup>

Laktosa je disacharid tvořený jednotkami D-glukosy a D-galaktosy. Patří mezi nejpoužívanější suchá pojiva při výrobě tablet a to díky nízkým nákladům, snadné dostupnosti, nevýrazné chuti, nízké hygroskopicitě, vynikající fyzikální a chemické stabilitě a rozpustnosti ve vodě. Při kombinaci s léčivou je stálá a zajišťuje dobrou rozpadavost tablet s následným uvolněním léčiva. Tato látka existuje v různých formách - užívá se buď bezvodá, hydratovaná nebo aglomerovaná, dostupné jsou dvě isomerní formy ( $\alpha$ -laktosa a  $\beta$ -laktosa), které mohou být v krystalické nebo amorfní podobě. Krystalická  $\alpha$ -laktosa se vyskytuje v podobě bezvodé i monohydrátu,  $\beta$ -laktosa existuje pouze v bezvodé formě. Jaká isomerní forma vznikne závisí na tom, při jaké teplotě probíhá krystalizace; při teplotě pod 93,5°C laktosa precipituje jako monohydrát  $\alpha$ -laktosy, nad 93,5°C jako bezvodá  $\beta$ -laktosa. Všechny rozdílné typy laktosy mají různé lisovací vlastnosti, to umožňuje vybrat optimální typ dle aktuálních potřeb.<sup>7, 8, 13</sup>

**Monohydrát  $\alpha$ -laktosy** se vyrábí metodou vlhké granulace. Ve srovnání s jinými suchými pojivy má relativně slabé vazebné vlastnosti. Velké krystaly monohydrátu  $\alpha$ -laktosy (< 150  $\mu\text{m}$ ) jsou velmi tvrdé a proto obtížně lisovatelné, naopak výhodou je dobrá sypnost. Se zmenšující se velikostí krystalů se zlepšuje lisovatelnost, ale zhoršuje sypnost. Monohydrát  $\alpha$ -laktosy je často kombinován s mikrokrystalickou celulosou. Tato kombinace má za následek silný synergický efekt na dobu rozpadu a pevnost tablet se zvyšuje úměrně k podílu mikrokrystalické celulosy.<sup>1, 7</sup>

Vazebná kapacita monohydrátu  $\alpha$ -laktosy se zvyšuje tepelnou nebo chemickou dehydratací krystalů. V průběhu dehydratace se monohydrát  $\alpha$ -laktosy mění z monokrystalů do agregátů **bezvodé  $\alpha$ -laktosy**. Hlavní nevýhodou bezvodé laktosy je pomalý rozpad tablet. Příčinou je pomalé pronikání vody do tablet kvůli malému rozměru pórů. Komerčně vyráběný produkt byla např. Pharmatosa<sup>®</sup> DCL 30. Přestože má vynikající sypnost a vazebné vlastnosti, byla stažena z trhu kvůli pomalému rozpadu.<sup>7</sup>

**Bezvodá  $\beta$ -laktosa** se skládá z aglomerátů extrémně jemných krystalků. Obsahuje okolo 80% bezvodé  $\beta$ -laktosy, zbylých 20% je bezvodá  $\alpha$ -laktosa. Obsah vody je nejvýše 0,5% (vzhledem k nízké vlhkosti je ideální pomocnou látkou tam, kde je třeba použít účinné látky citlivé na vlhkost). Na trhu je dostupná jako SuperTab<sup>®</sup> AN 21, 22. Má vynikající lisovatelnost a nízkou citlivost k mazadlům, je nehygroskopická.<sup>7</sup>

**Sprejově sušená laktosa** byla první přímo lisovatelnou pomocnou látkou dostupnou na trhu. Vyrábí se sprejovým sušením vodné suspenze s obsahem krystalů laktosy. Výsledný produkt obsahuje směs mikrokystalů monohydrátu  $\alpha$ -laktosy (cca 80%) a sférických aglomerátů malých krystalků, které drží pohromadě amorfni hmota. Sprejově sušená laktosa má vynikající sypnost a vyhovující vazebné vlastnosti díky amorfni složce laktosy. V tabletovině s jejím obsahem je třeba užití rozvolňovačů. Doba rozpadu tablet s obsahem sprejově sušené laktosy je nezávislá na lisovací síle. Komerční produkty jsou např. FlowLac<sup>®</sup>, SuperTab<sup>®</sup> 11 SD, 14 SD a Zeparox.<sup>7, 11</sup>

Vazebné vlastnosti monohydrátu  $\alpha$ -laktosy zlepšíme vytvořením granulované formy (**aglomerovaná laktosa**). Příkladem je Tablettosa<sup>®</sup>, která má dobrou sypnost. Vazebné vlastnosti Tablettosy<sup>®</sup> jsou lepší než má monohydrát  $\alpha$ -laktosy, ale naopak horší než sprejově sušená laktosa či bezvodá  $\beta$ -laktosa. Dalším příkladem je SuperTab<sup>®</sup> SD 30.<sup>7</sup>

- **Sacharosa**<sup>7, 11, 13</sup>

Sacharosa je neredukující disacharid tvořený jednotkami D-glukosy a D-fruktosy. Velké krystaly sacharosy zajišťují v přímém lisování dobrou sypnost ale lisovatelnost je nedostatečná, proto jsou v praxi užívány její modifikované formy. Ty obsahují škrob, maltodextrin nebo invertní cukr a existují tedy různé podoby těchto upravených cukrů. Příkladem je NuTab<sup>®</sup> obsahující sacharosu (95%), 4% invertního cukru, malé množství kukuřičného škrobu a stearanu hořečnatého. Užívá se jako suché pojivo do žvýkacích tablet. Výhodou je dobrá sypnost díky větším částicím, nevýhodou barevná nestabilita při uchovávání. Di-Pac<sup>®</sup> je tvořen 97% sacharosy a 3% dextrinů, vyrábí se procesem kokrytalizace. Každá granule Di-Pac<sup>®</sup> je tvořena stovkami sacharosových mikrokystalů,

kteřé jsou dohromady spojeny dextryny. Tablety díky hygrokopickému charakteru sacharosy působením vlhkosti měknou. Lisovatelné cukry obsahující invertní cukr jsou více hygrokopické než směsi, které obsahují maltodextrin.

- **Dextrosa** (hroznový cukr) <sup>11, 13</sup>

Dextrosa je monosacharid vyráběný kyselou hydrolyzou škrobu. Je dostupná ve formě bezvodé a monohydrátu. Jejich směs v poměru 1:1 lze přímo lisovat, dále lze takto zpracovat hrubou frakci monohydrátu dextrosy smísenou s 1% stearanu hořčnatého. Nevýhodou je víčkování tablet i při působení mírného tlaku. Je ve vodě rozpustná a vysoce hygrokopická.

#### 4.3.2.3 FOSFOREČNANY

- **Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého** <sup>1, 7, 11, 13</sup>

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého je ze skupiny anorganických solí nejběžnějším přímo lisovatelným suchým pojivem. Využívá se jako plnivo do tobolek a tablet vyráběných vlhkou granulací a přímým lisováním, pro vysoký obsah fosforu a vápníku je také vhodný do tablet pro suplementaci minerálů. V oblasti přímého lisování se využívá i bezvodá forma hydrogenfosforečnanu vápenatého, která má, v porovnání s hydráty, lepší lisovatelnost. <sup>7, 11</sup>

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého je dostupný na trhu od různých výrobců pod různými názvy: Emcompress<sup>®</sup> (Mendell), Di-Tab<sup>®</sup> (Stauffer a Rhône-Poulenc), Di-Cafos<sup>®</sup> (Budenheim) nebo CalStar<sup>®</sup> (FMC). Má mírně alkalický charakter (pH 7,0-7,4), proto se nekombinuje s účinnými látkami citlivými na zásadité prostředí (např. kyselina askorbová). Během lisování se částice lámou na menší částičky, vytváří se tím velké množství mezičásticových kontaktních bodů, lisovací zatížení na jednotku plochy klesá a to vede ke snížení pevnosti vytvářených vazeb. Proto jsou vazebné vlastnosti dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého průměrné. <sup>1, 7, 13</sup>

Ke zlepšení pojivových vlastností se přidává malé množství mazadla (0,5-1% stearanu hořčnatého), tím je také sníženo riziko víčkování tablet. Stearan hořčnatý neovlivňuje vazebné vlastnosti. Ve vodném prostředí do tablet obsahujících dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého rychle proniká tekutina. Je to způsobeno výraznou pórovitostí tablet. Přesto se tyto tablety nerozpadají kvůli relativní nerozpustnosti pomocné látky ve vodě (ale je rozpustný v kyselém prostředí žaludku). Proto je potřeba přidání

rozvolňovadla do tabletoviny. Během uchovávání se mohou měnit některé vlastnosti tablet s obsahem dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého (např. pevnost, doba rozpadu), musíme volit optimální podmínky skladování, aby tyto změny byly co nejmenší. Pro přímé lisování je výhodná kombinace Emcompressu<sup>®</sup> s mikrokrystalickou celulosou nebo škrobem.<sup>11, 13</sup>

#### ● **Fosforečnan trivápenatý**<sup>13</sup>

Fosforečnan trivápenatý je využíván jako suché pojivo v přímém lisování i vlhké granulaci. Komerčně je dostupný jako Tri-Tab<sup>®</sup> (Stauffer a Rhône-Poulenc), Tri-Compress<sup>®</sup> (Mendell) a Tri-Cafos<sup>®</sup> S (Budenheim). Tri-Cafos<sup>®</sup> S je vyráběn sprejovým sušením, zatímco Tri-Tab<sup>®</sup> granulační technikou. Oba produkty jsou tvořeny velmi jemnými, porézními primárními částicemi, které způsobují lepení na lisovací trny. Tri-Tab<sup>®</sup> a Tri-Compress<sup>®</sup> mají vynikající sypanost. Obsah vody ve fosforečnanu trivápenatém má významný vliv na lisovatelnost, optimální množství je mezi 4-5%. Vyšší či nižší množství vody vede k poklesu vazebné kapacity. Stejně jako u dihydrátu hydrogenfosforečnanu vápenatého se u této látky během skladování mění vlastnosti tablet, vliv má hlavně vysoká nebo naopak nízká vlhkost.

#### **4.3.2.4 POLYOLY**<sup>11, 13, 15</sup>

Ve farmaceutických přípravcích v současné době vzrůstá zájem o náhražky cukrů, jako jsou alkoholické mono- a disacharidy, nazývané též polyoly. Důvodem je jejich sladkost, snížený obsah kalorií a nekariogenní působení. Na rozdíl od konvenčních cukrů (např. sacharosa, glukosa, laktosa) většina polyolů výrazně nezvyšuje hladinu glukózy, proto jsou vhodné i pro diabetiky. Mohou být získány z přírodních zdrojů, ale obvykle jsou vyráběny hydrogenací. Příkladem je sorbitol, mannitol, laktitol, xylitol a isomalt.<sup>11, 15</sup>

**Sorbitol** je isomer mannitolu. Hlavní rozdíly mezi sorbitolem a mannitolem jsou v hygroscopicitě a rozpustnosti ve vodě. Sorbitol je hygrokopický při relativní vlhkosti nad 65% a ve vodě více rozpustný, zatímco mannitol je nehygrokopický. Hygroscopicita je limitujícím faktorem, kvůli kterému nemůže být sorbitol v tabletovině kombinován s účinnými látkami, které se v přítomnosti vlhkosti rozkládají. Hlavní praktické využití přímo lisovatelných forem sorbitolu je při výrobě pastilek, žvýkacích a dispergovatelných tablet (u posledně jmenovaných je potřeba užít superrozvolňovadla, např. sodnou sůl kroskarmelosy). Firemní název je např. Neosorb<sup>®</sup>. Během uchovávání mohou tablety

tvrdnout. Je to způsobeno změnou krystalizace sorbitolu, které lze zabránit přidáním předbobtnalého škrobu.<sup>11, 13</sup>

**Mannitol** má špatné sypné a vazebné vlastnosti, proto před přímým lisováním musí být modifikován. Jednou z komerčně dostupných forem mannitolu je Pearlitol<sup>®</sup>, je granulovaný a má vynikající sypné a lisovací vlastnosti. Na trhu je ve třech provedeních: Pearlitol<sup>®</sup> FG (průměrná velikost částic 250  $\mu\text{m}$ ), Pearlitol<sup>®</sup> MG (360  $\mu\text{m}$ ) a Pearlitol<sup>®</sup> GG2 (520  $\mu\text{m}$ ).<sup>13</sup>

#### 4.3.2.5 CELULOSY<sup>1, 13, 23</sup>

Celulosa je základní složkou buněčných stěn vyšších rostlin. Skládá se z lineárních řetězců spojených  $\beta(1-4)$ -D-glukopyranosylových jednotek. Ve vodě je nerozpustná a pro člověka nestravitelná. Deriváty celulosy jsou ve vodě rozpustné (methylcelulosa, sodná sůl karmelosy), nerozpustné (ethylcelulosa), rozpustnost může být závislá na pH (celacefat) nebo v hydrofilním prostředí mohou deriváty botnat a tvořit gely.

Čistá celulosa může být mechanicky mleta a následně dodatečně upravována kyselinou chlorovodíkovou. Výsledkem je celulosa ve formě prášku nebo mikrokrytalická celulosa. Mikrokrytalická celulosa patří mezi nejčastěji používané pomocné látky ve výrobě tablet.

- **Mikrokrytalická celulosa (MCC)**<sup>1, 7, 8, 11, 13, 18, 23</sup>

Mikrokrytalická celulosa je čištěná, částečně depolymerizovaná celulosa připravená zpracováním  $\alpha$ -celulosy, kterou získáme jako drť z rostlinných pletiv působením minerálních kyselin za zvýšené teploty a tlaku. Celulosa vlákna jsou ve výchozím materiálu složena z miliónů mikrovláken. V mikrovlákněch lze odlišit dvě různé oblasti: parakrytalickou oblast, která představuje amorfni a flexibilni hmotu celulosových řetězců. Druhá je krytalická oblast, skládající se z pevných svazků celulosových řetězců v pevném lineárním uspořádání. Výsledkem řízené hydrolýzy je, že amorfni část je z velké části odstraněna, ustupuje tím agregátům více krytalické části celulosových vláken. Po čištění filtrací a sprejovém sušení jsou získány suché, porézní mikrokrytaly s velkým povrchem (130-270  $\text{m}^2\text{g}^{-1}$ ). Tím, že jsou řízeny sprejové a sušící podmínky, může být různá distribuce velikosti částic – velikost částic se pohybuje v rozmezí 20-200  $\mu\text{m}$ . MCC je bílý krytalický prášek bez zápachu a bez chuti složený z porézních částic nebo aglomerátů,

nerozpustný ve vodě, zředěných kyselinách a organických rozpouštědlech, mírně rozpustný je v 5% hydroxidu sodném.<sup>13, 23</sup>

Mikrokrystalická celulóza byla na trh uvedena poprvé v roce 1964 (FMC Corporation) pod názvem Avicel<sup>®</sup> PH ve čtyřech různých stupních velikosti částic, každý s různými vlastnostmi, což umožňovalo výběr vhodného typu Avicelu dle potřeb. Roku 1992 byl již Avicel<sup>®</sup> PH k dispozici v sedmi typech (liší se hlavně velikostí částic a obsahem vlhkosti). Tvrdé sférické částice Avicelu mají nízkou lomivost a mohou se mísit s velkým množstvím účinné látky (až 70%). Ostatní firemní produkty MCC jsou také k dispozici na farmaceutickém trhu. Nejdůležitější jsou Emcocel<sup>®</sup> 50M (srovnatelný s Avicel<sup>®</sup> PH 101) a Emcocel<sup>®</sup> 90M (srovnatelný s Avicel<sup>®</sup> PH 102), Vivacel<sup>®</sup> a Microcel<sup>®</sup>.<sup>11, 13</sup>

Tab. 1:: Typy Avicelu<sup>®</sup> PH<sup>7, 8, 23</sup>

Typ Avicelu <sup>®</sup> PH	Charakteristika + velikost částic (μm)	Obsah vlhkosti (%)
PH 101	Nejužívanější v přímém lisování a vlhké granulaci; 50 μm	5
PH 102	Lisovací vlastnosti podobné PH 101; 100 μm	5
PH 103, PH 112, PH 113	Snížený obsah vlhkosti, ideální pro materiály, které jsou citlivé na vlhkost; 120 μm (PH 103), 100 μm (PH 112)	3 (103) 1,5 (112)
PH 105	Nejjemnější částice, optimální pro užití s hrubějšími, granulovanými nebo krystalickými materiály. Smísením s PH 101 nebo PH 102 získáme směs se specifickými lisovacími vlastnostmi a sypností; 20 μm	5
PH 200	Velké částice které zajišťují vzrůst sypnosti s minimálním efektem na lisování; 200 μm	5

Ostatní dodavatelé MCC jsou z Dálného Východu a Jižní Ameriky.

MCC je jedno z nejvíce používaných suchých pojiv v přímém lisování. Díky velmi dobrým vazebným vlastnostem a vysoké stabilitě je oblíbeným suchým pojivem.. Lze ji využít jako plnivo v tabletách připravených vlhkou granulací, plnivo pro kapsle, mazadlo a rozvolňovadlo. Má vysoký diluční potenciál v přímo lisovatelných formulacích.

Skenovací elektronové mikrosnímky ukazují, že Avicel® PH 101 má tyčkovitou strukturu, zatímco Avicel® PH 102 je tvořen směsí primárních částic a aglomerátů. Primární částice jsou složeny z vláček o poloměru 10-15 nm s dutou osou asi 2 nm. Tyto intračásticové póry představují 90% celkové plochy.<sup>13</sup>

Sypnost Avicelu® PH 101 je špatná, důvodem je větší či menší protažení tyčinkové formy částic, špatná distribuce velikosti částic a nízká objemová hmotnost. I když Avicel® PH 102 má lepší sypnost v porovnání s Avicel® PH 101 protože to je směs aglomerátů a primárních částic, jeho sypnost je přesto jen mírná. Sypnost Avicelu® PH 103 a PH 105 je menší než u Avicelu® PH 101 a byla připsána rozdílům v obsahu vlhkosti nebo distribuci velikosti částic. FMC zavedla Avicel® PH 200 s průměrnou velikostí částic 200 μm právě kvůli zlepšené sypnosti (díky kulovitým agregátům a lepší distribuci částic). Nevýhodou velkočásticových mikrokrytalických celulos může být vyšší citlivost k přidanému mazadlu a nižší kapacita nosiče, eventuálně nižší pevnost tablet.<sup>1, 13</sup>

Během přímého lisování je MCC vystavena tlakové deformaci několika mechanismy. Při nízkých lisovacích silách odstranění vnitřního pnutí dominuje mírně elastická fáze. Toto bylo vysvětleno její dutou mikrovláknitou strukturou. Při vyšší síle dochází buď k další deformaci nebo trvalé deformaci nespécifickým dotvarováním (plastickoelastickou deformací). Dotvarování je významným faktorem ovlivňujícím stlačitelnost mikrokrytalické celulosy. Plasticita MCC se zvyšuje s rostoucí lisovací silou, která je doprovázena poklesem viskoelastivity. Jsou-li tablety mikrokrytalické celulosy připravené vlhkou granulací, je méně plastických deformací ve srovnání s tabletami připravenými přímým lisováním. Snížení pevnosti tablet zvýšením rychlosti lisování je způsobeno zvýšenou pórovitostí lisované práškové vrstvy.<sup>13</sup>

Silné vazebné vlastnosti jsou dány vodíkovými vazbami mezi vodíkovými skupinami na plasticky deformovaných přilehlých celulosových částicích. Vodíkové vazby na extrémně velkých plochách se dostávají během plastické deformace do úzkého kontaktu. To je důvod pro velmi dobrou lisovatelnost MCC, lepší než u jakéhokoli jiného přímo lisovatelného suchého pojiva. Mimořádně dobré vazebné vlastnosti mikrokrytalické celulosy se odráží v jejím extrémně vysokém vazebném indexu, zatímco index křehkého lomu je extrémně nízký. Lisovatelnost MCC závisí na obsahu vlhkosti, většinou je průměrně okolo 5% a většina vody je uvnitř porézní struktury. Během plastické deformace by vlhkost uvnitř pórů měla působit jako vnitřní mazadlo a usnadňovat skluz v jednotlivých mikrokrytálech. Lisovatelnost se snižuje se snížením vlhkosti. Nejpevnější výlisky jsou produkovány při obsahu vlhkosti okolo 7,3%. Tendence k víčkování je snížena zvýšením



vlhkosti z 3,2% na 6,1%. Velikost částic MCC má jen malý vliv na lisovatelnost. Maximální lisovatelnost byla zjištěna u částic s velikostí 80 až 100  $\mu\text{m}$ .<sup>13</sup>

Vlivem plastického chování jsou celulosy citlivé na mísení s mazadly. Alternativní mazadla, jako je ztužený rostlinný olej (Lubritab<sup>®</sup>) nebo stearyl fumarát sodný (Pruv<sup>®</sup>) mají, v případě celulos, mnohem menší vliv na pevnost tablet než stearan hořečnatý. MCC má i vlastnosti mazadla a rozvolňovačla. Např. směs MCC s až 40% sprejově sušené laktosy může být lisována bez přídavku mazadla. Rozpad tablety s MCC je přičítán pronikání vody do matrix hydrofilních tablet pomocí pórů a následnému narušení vodíkových vazeb. Penetrační měření ukazují, že tablety mikrokrytalické celulosy vykazují extrémně rychlé pronikání vody. Absorbovaná vlhkost způsobuje narušení vodíkové vazby a tím i snížení pevnosti tablet.<sup>13</sup>

Vzhledem k vysokým nákladům, špatné sypnosti a nízké objemové hmotnosti není MCC používána pouze jako základní suché pojivo v tabletách, ale užívá se po smísení s levným plnivem s dobrou sypností, jako např. monohydrátem  $\alpha$ -laktosy nebo dihydrátem fosforečnanu vápenatého. Nedávné práce ukazují, že směsi MCC s monohydrátem  $\alpha$ -laktosy, sprejově sušenou laktózou, aglomerovanou laktózou nebo Cellactosou<sup>®</sup> mohou být lisovány bez problémů na vysokorychlostním rotačním lisu.<sup>13</sup>

#### ● **Prášková celulosa**<sup>11, 13, 15</sup>

Je čištěná, mechanicky rozvolněná celulosa připravená zpracováním  $\alpha$ -celulosy získané ve formě drti z vláknitých rostlinných materiálů. Je také známá jako mikrojemná celulosa nebo celulosové vločky. Její lisovatelnost je vyhovující. Prášková celulosa je na trhu pod názvem Elcema ve formě prášku (P050, P100), ve vláknité formě (F150) a ve formě granulí (G250 a G400). Známý typ je Elcema G250 sestávající z granulí odpovídajících Elcema P100, bez přídavku pojiva a s průměrnou velikostí částic 250  $\mu\text{m}$ . Prášková celulosa se deformuje plasticky.<sup>13</sup>

Není-li v aglomerované formě, má prášková celulosa špatnou sypnost a je-li používána samostatně, je nevhodná jako přímo lisovatelná pomocná látka. Sypnost Elcema P050 nebo P100 lze zlepšit granulací. Pro sypnost granulované formy Elcema G250 byly publikovány protichůdné výsledky. Při mísení se částice Elcemy G250 zlomily, vytvořily nepravidelně tvarované částice a došlo ke snížení sypnosti. Vazebné vlastnosti práškové celulosy jsou horší než u mikrokrytalické celulosy.<sup>13, 15</sup>

Citlivost práškové celulosy k mazadlům je silně závislá na velikosti a tvaru částic. Vazebné vlastnosti granulí Elcema ukazují dramatický pokles po smísení s mazadly jako

stearan hořečnatý. Práškové a vláknité formy Elcemy jsou méně citlivé na stearan hořečnatý kvůli špatné sypnosti, která zpomaluje vznik mazacího filmu při mísení. Prášková celulóza má sama o sobě mazací vlastnosti a tudíž je potřeba menší množství mazadla ve srovnání s ostatními suchými pojivy (např. cukry).<sup>11, 13</sup>

#### 4.3.3 Směsná suchá pojiva<sup>7, 12, 13, 14, 15</sup>

Jak již bylo uvedeno v kapitole 4.3.1, jednou ze tří používaných metod k získávání nových pomocných látek je příprava směsných pomocných látek (např. směsných suchých pojiv). Spočívá ve vzájemné kombinaci již existujících a v praxi používaných pomocných látek. Při přípravě směsných suchých pojiv dochází k interakci mezi dvěma (i více) pomocnými látkami na subčasticové úrovni, což může být někdy nežádoucí. Představuje ale široce prozkoumaný a komerčně využívaný postup. Hlavním úkolem je dosažení zlepšených vlastností směsných pomocných látek (ve srovnání s jednotlivými složkami) a naopak zakrývání méně výhodných vlastností. Směsná suchá pojiva jsou vícefunkční. První látkou tohoto typu byla směs mikrokrytalické celulózy s uhličitánem vápenatým, tato kombinace se nikdy nedostala na trh, i když byly prokázány její výhody (80. léta 20. století). Další byly např. Cellactosa<sup>®</sup> (celulóza a laktosa) v 90. letech 20. století nebo směs mikrokrytalické celulózy s oxidem křemičitým (Prosolv SMCC<sup>®</sup>; 1996).<sup>7, 12, 13</sup>

Na začátku přípravy směsných suchých pojiv jsou nejprve zvoleny látky vhodné do kombinace, následuje pečlivé studium charakteristik částic. Poté je určen jejich vhodný poměr (který je pro danou kombinaci pevně daný) a je vybrána metoda přípravy k získání optimalizovaného produktu s požadovanými fyzikálně-chemickými parametry. Nedochází ke změně chemické struktury. Hlavní nevýhodou směsných suchých pojiv je to, že je daný pevný poměr mísených látek, který nemusí být optimální pro některou léčivou látku nebo dávku v tabletě. Protože směsná suchá pojiva nejsou zařazena do lékopisu, farmaceutický průmysl je nepřijímá, dokud nebudou jasně prokázány jejich výhody. Směsné pomocné látky mají výrazně lepší sypnost, lisovatelnost, diluční potenciál, nižší citlivost k mazadlům a jsou méně nákladné. Většina směsných suchých pojiv se skládá z velkého množství křehkého materiálu (např. monohydrát  $\alpha$ -laktosy) a menšího množství plasticky deformovatelného materiálu (např. celulóza), který je upevněn na částicích nebo mezi částicemi křehkého materiálu. Plasticita přítomná u tvárných materiálů je důležitá pro vytvoření velkých styčných ploch. Nicméně tvárné materiály jsou citlivé na přídavek mazadla a mají vysokou citlivost vůči rychlosti lisování v důsledku jejich viskoelastivity.

Během „polisovací“ relaxace tablet z tvárných materiálů uložená elastická energie rozbije vazby a zvýší pórovitost tablet, což vede k nižší pevnosti tablet. Ve směsných suchých pojivech je plastický materiál odpovědný za dobré vazebné vlastnosti, protože vytváří velký povrch pro vazby. Přítomnost velkého množství křehkého materiálu zabraňuje ukládání přílišného množství elastické energie při lisování, což má za následek menší relaxaci. Kromě toho je nižší citlivost k přídavku mazadel.<sup>7, 13, 15</sup>

#### **Výhody směsných suchých pojiv – zlepšené fyzikálně-mechanické vlastnosti:**<sup>14</sup>

- Lepší sypanost

Díky kontrole optimální velikosti částic a distribuce velikosti částic je zajištěna mnohem lepší sypanost a snížena závislost na přídavku kluzné látky. Při porovnání směsných suchých pojiv s fyzikální směsí látek byla jasně prokázána lepší sypanost směsných suchých pojiv. Je to dáno především kulovitým tvarem částic s hladkým povrchem, které získáme např. procesem sprejového sušení. Největším problémem projevujícím se v důsledku špatné sypanosti je hmotnostní nestejnomyěrnost, která je výraznější u vysokorychlostních lisovacích zařízení. Směsná suchá pojiva toto negativum postrádají a to díky „impregnaci“ jedné částice do jiné, čímž dochází k redukci drsných povrchů.

- Lepší lisovatelnost

Zajišťuje především vyhovující pevnost tablet v procesu přímého lisování. Lepší lisovatelnosti také dosáhneme díky zvýšené pojivové kapacitě.

- Vyšší diluční potenciál

Většina léčivých látek je špatně lisovatelná, což vyžaduje přídavek pomocné látky, která zlepšuje lisovatelnost. Diluční potenciál je poměr léčivé látky a suchého pojiva, ve kterém jsou ještě zachovány dobré lisovací vlastnosti.

- Snížená citlivost k mazadlům

Jak již bylo uvedeno výše, snížená citlivost k mazadlům je díky přítomnosti velkého množství křehkého materiálu, který předchází vzniku souvislé vrstvy mazadla tvorbou nově vytvořených povrchů při lisování.

## **Příklady směsných suchých pojiv**

### **Ludipress<sup>®</sup>** 7, 13, 15

Ve složení Ludipressu<sup>®</sup> nalezneme 93,4% monohydrátu  $\alpha$ -laktosy, 3,2% polyvinylpyrrolidonu a 3,4% krosповidonu. Slouží jako plnivo, pojivo a rozvolňovadlo. Kulovité částice jsou tvořeny velkým množstvím drobných krystalků s hladkým povrchem. Vazebné vlastnosti Ludipressu<sup>®</sup> s mazadlem (1% stearanu hořečnatého) i bez mazadla jsou dobré, vazebná kapacita je vyšší než má mikrokrytalická celulosa. Ačkoliv má i funkci rozvolňovadla, je doba rozpadu prodloužena kvůli přítomnosti polyvinylpyrrolidonu. Lisovatelnost je srovnatelná s Avicelm<sup>®</sup> PH 200. Ludipress<sup>®</sup> je rozpustný ve vodě a je proto zvláště vhodný pro přípravu pastilek, žvýkacích nebo šumivých tablet či tablet s modifikovaným uvolňováním léčiva.

### **Cellactosa<sup>®</sup>** 7, 13

Cellactosa<sup>®</sup> je směsné suché pojivo tvořené ze 75% monohydrátem  $\alpha$ -laktosy a z 25% práškovou celulosou. Díky pravidelnému tvaru částic a optimální distribuci velikosti částic má produkt vynikající sypnost. Další výhodou je dobrá lisovatelnost i dobrý rozpad tablet. Protože jsou částice celulosy pokryty laktosou, je sorpce vlhkosti mnohem nižší v porovnání se samotnou celulosou. Pevnost v tahu a doba rozpadu tablet s obsahem Cellactosy<sup>®</sup> výrazně klesají se snížením lisovacího tlaku.

### **Pharmatosa<sup>®</sup> DCL 40** 13

Pharmatosa<sup>®</sup> DCL 40 se skládá z 95% bezvodé  $\beta$ -laktosy a 5% laktitolu. Opět ve srovnání s jednotlivými výchozími surovinami má mnohem lepší sypnost, vazebné vlastnosti i lisovatelnost.

### **MicroceLac<sup>®</sup> 100** 15

K přípravě MicroceLacu<sup>®</sup> 100 se využívá monohydrát  $\alpha$ -laktosy (75%) a sušina mikrokrytalické celulosy (25%). Obě složky se zpracovávají sprejovým sušením. Výhoda MicroceLacu<sup>®</sup> 100 je vynikající sypnost, dobré vazebné vlastnosti a snížená segregace.

### **StarLac<sup>®</sup>** 15

StarLac<sup>®</sup> je sprejově sušené přímo lisovatelné plnivo složené z 85% monohydrátu  $\alpha$ -laktosy, zbylých 15% je tvořeno kukuřičným škrobem. Krystalky laktosy se při lisování lámou. Na jejich povrchu vytváří škrob jemnou síť. Objemové vlastnosti StarLacu<sup>®</sup> při

tlakové deformaci jsou závislé na vlastnostech laktosy. Výhodou, v porovnání se sprejově sušenou laktosou, je vyšší plastická deformovatelnost.

#### **4.3.3.1 Prosolv<sup>®</sup> SMCC (silicifikovaná mikrokrystalická celulóza, SMCC)** <sup>2, 3, 4, 17, 19, 20, 21</sup>

Tato nová látka byla vyvinuta z důvodu určitých nevýhod mikrokrystalické celulózy (špatná sypanost, snížená lisovatelnost při vlhké granulaci a zvýšená citlivost na přídavek mazadla). <sup>4</sup> Jedná se o silicifikovanou mikrokrystalickou celulosu s velikostí částic v rozmezí 20-200 µm, která vzniká spojením mikrokrystalické celulózy (MCC) s koloidním oxidem křemičitým (Aerosil<sup>®</sup>) v účinném poměru 98:2. <sup>20, 21</sup> Oproti MCC vykazuje lepší lisovatelnost v přímém lisování i ve vlhké granulaci, stejně tak i lepší sypanost. To může vést ke zlepšení obsahové stejnoměrnosti účinné látky, snížení velikosti tablet a schopnosti využít špatně lisovatelné látky bez potřeby granulace. <sup>4, 19</sup> Výsledky studií funkčnosti vlhké granulace prokázaly, že SMCC produkuje pevnější tablety ve srovnání s MCC. Například tablety s pevností v tahu 5 MPa byly vyrobeny z granulované SMCC při lisovací síle 6 kN. U ekvivalentních MCC tablet bylo zjištěno, že mají o 40% nižší pevnost (3MPa). <sup>2</sup>

Firemní označení tohoto produktu je Prosolv<sup>®</sup> SMCC (JRS PHARMA GmbH+Co.KG, SRN). Mezi oxidem křemičitým a mikrokrystalickou celulosou nejsou žádné nové kovalentní vazby. Tato pomocná látka je dostupná ve dvou třídách velikosti částic nejvíce běžně používaných pro MCC. SMCC 90 je třída velkých částic, velikostí částic odpovídá Emcocelu<sup>®</sup> 90M a Avicelu<sup>®</sup> PH 102. Tento stupeň se doporučuje především pro použití v přímém lisování. SMCC 50 má distribuci velikosti částic podobnou jako Emcocel<sup>®</sup> 50M a Avicel PH<sup>®</sup> 101. Tento stupeň je vhodný zejména pro vlhkou granulaci. Může být také efektivně použit ve formulaci pro přímé lisování a to buď samostatně nebo v kombinaci s SMCC 90, aby se minimalizovala segregace. <sup>4</sup>

Bylo zjištěno, že většina chemických a polymorfních vlastností SMCC a MCC je prakticky stejných, nebyly objeveny žádné pozorovatelné změny které by byly vyvolané procesem silicifikace. <sup>17</sup> Pomocí skenovacího elektronového mikroskopu bylo prokázáno, že k těsnému fyzikálnímu spojení koloidního oxidu křemičitého s celulosovými částicemi dochází na povrchu i uvnitř (menší množství) částice. <sup>4</sup> Výsledkem je výrazné zvýšení specifického povrchu (pětinásobné oproti MCC). MCC 90 a SMCC 90 mají velmi podobnou pórovitost, krystalinitu, distribuci částic i velikost částic. <sup>19, 20</sup>

Bylo nalezeno několik fyzikálních a funkčních vlastností SMCC, které mají prospěšný efekt v přímém lisování. Tyto výhody zahrnují zvýšení přímé lisovatelnosti, výrazné zlepšení sypanosti materiálu a snížení citlivosti k mazadlu. Zlepšená sypanost SMCC ve

srovnání s MCC může zlepšit hmotnostní stejnoměrnost tablet (výhodné při vysokorychlostních tabletovacích operacích) a obsahovou stejnoměrnost účinné látky. Srovnání SMCC 90 a Avicelu<sup>®</sup> PH 102, které mají podobné velikosti částic a hustoty, ukazuje na lepší sypanost SMCC. Snížená citlivost k mazadlu je dána kompeticí koloidního oxidu křemičitého se stearanem hořečnatým o vazebná místa. Další přínosnou vlastností je skutečnost, že koloidní oxid křemičitý nepráší. Je tím dosaženo lepší manipulace s SMCC.<sup>3,4,17</sup>

Mezi další výhody Prosolvu SMCC patří schopnost snížení hygroskopičnosti účinné látky, čímž je zvýšena stabilita tablet. Díky menší velikosti, lepší lisovatelnosti a lepší sypanosti je možné vytvořit větší počet tablet v jedné dávce a tím se jejich výroba stává podstatně levnější.

Prosolv SMCC prokázal schopnost jednotně rozptýlit minimální množství účinné látky v tabletovině určené pro přímé lisování, bez nákladné a složité techniky granulace.

#### **4.3.3.2 Prosolv<sup>®</sup> HD (HD SMCC)**<sup>18, 21, 22, 24</sup>

Prosolv<sup>®</sup> HD je silicifikovaná mikrokrytalická celulosa s vysokou hustotou. Vyrábí se silicifikací Avicelu PH 302, což je mikrokrytalická celulosa vysoké hustoty (HD MCC). Úpravou dochází k určitému zlepšení sypanosti a výraznému zlepšení lisovatelnosti.<sup>21,22</sup>

Tyto produkty jsou vyráběny podobným způsobem jako obvyklé třídy celulosy, jsou ale získány z tvrdého dřeva. Vysoce hustotní materiály vykazují jemné rozdíly ve fyzikálně-chemických vlastnostech jako jsou krystalinita, plocha a pórovitost v porovnání se stupni mikrokrytalické celulosy obvyklé hustoty. Mají podobnou velikost částic, zlepšené reologické vlastnosti, což vede ke zlepšení hmotnostní stejnoměrnosti v přímém lisování nebo při plnění kapslí. Nevýhodou jsou horší vazebné vlastnosti a vyšší citlivost k mazadlům v důsledku menší plochy.<sup>18,21</sup>

Díky vyšší hustotě je umožněna větší velikost dávky účinné látky. HD SMCC má podobnou morfologii jako HD MCC, obsahuje aglomerované, přibližně kulovité částice velikostí podobné HD MCC s menším množstvím prášku. Zkoumáním částic HD SMCC při vyšších zvětšeních bylo objeveno, že obsahují malé agregáty na povrchu. Lisováním získáváme pevnější výlisky s vyšší pevností v tahu (ve srovnání s MCC HD, naopak v porovnání s SMCC jsou výlisky z HD SMCC méně pevné), se sníženou velikostí a hmotností tablet.

V porovnání s Prosolvem<sup>®</sup> SMCC 90 je Prosolv HD 90 citlivější na přídavek mazadla, zvláště výrazné je snížení pevnosti přídavkem stearyl fumarátu sodného (Pruf<sup>®</sup>). Příčinou je nejspíš skutečnost, že stearyl fumarát sodný tvoří při mísení dokonalejší film mazadla na

povrchu částic silicifikované mikrokrystalické celulosy než stearan hořečnatý. Doba rozpadu výlisků bez mazadel i s mazadly je kratší než u výlisků z SMCC 90, obecně ale vzrůstá s rostoucí lisovací silou. Mírně odlišná je distribuce velikosti částic. HD SMCC má větší částice, z čehož plyne jeho mírně horší lisovatelnost než je u silicifikované mikrokrystalické celulosy standardní hustoty (s velikostí částic souvisí i vyšší citlivost na mazadla a horší vazebné vlastnosti).<sup>21, 24</sup>

#### **4.3.3.3 Prosolv<sup>®</sup> EASYtab<sup>25</sup>**

Jedná se o nový směsný produkt řady Prosolv od firmy JRS Pharma. Je to první, mazadlem potažená, vysoce funkční pomocná látka dostupná na trhu. Je složen ze čtyř jednotlivých složek, které efektivně kombinuje a díky synergistickému účinku se zlepšují vlastnosti. Příslušné složky, ze kterých je složen Prosolv<sup>®</sup> EASYtab, jsou mikrokrystalická celuloza, koloidní oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (Explotab<sup>®</sup>) a stearyl fumarát sodný (Pruv<sup>®</sup>). Ve firemní literatuře jsou uvedena rozmezí obsahů jednotlivých složek. Mikrokrystalická celuloza tvoří 95-98% a slouží jako suché pojivo. 0,5-2% zastoupení má superrozvolňovadlo sodná sůl karboxymethylškrobu. Funkci kluzné látky má koloidní oxid křemičitý a je v množství 1,5-2,5%. Zbylé množství (0,3-1%) připadá na mazadlo stearyl fumarát sodný. Mezi těmito složkami nedochází ke vzniku žádných kovalentních vazeb. Kombinace látek v optimálním poměru zajišťuje výbornou sypnost, lisovatelnost, rozpad a obsahovou stejnoměrnost. Mezi hlavní výhody Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab patří nižší náklady výroby tablet a rychlejší uvedení na trh, vyšší kvalita produktů, vyšší ziskovost. Tablety lze snadno obalit vrstvou různých obalových materiálů. Další předností je vynikající stabilita. Prosolv<sup>®</sup> EASYtab má slabý elektrostatický náboj, což je výhodné při lisování účinných látek s načechranou strukturou nebo s hrubým povrchem. Vynikající sypnost umožňuje využití vysokorychlostních tabletovacích lisů, což vede k vyšší produktivitě.

#### 4.4 Mazadla <sup>8, 26, 29</sup>

Mazadla snižují tření mezi tabletou a stěnou matrice při lisování a vysouvání tablety a dále brání lepení tabletoviny na stěny matrice a na plochy razidel. Většina mazadel se používá i jako látky kluzné, které zlepšují sypnost díky vyplnění nerovností na povrchu částic čímž se povrch částic stává hladkým. Mazadla působí kapalinovým (hydromechanickým) nebo stykovým (dotykovým) mechanismem. Při kapalinovém mazání se dva povrchy pohybují, jako by byly oddělené vrstvou kapalného mazadla (např. minerální oleje, ve výrobě tablet se užívají výjimečně kvůli tvorbě mastných skvrn na povrchu tablet). Při stykovém mazání je dán mazací účinek přilnavostí polární části mazadla ke kovovému povrchu matrice a razidel, na kterém je jemná vrstva kovových oxidů.<sup>8</sup>

Mazadlo je téměř vždy organická nebo anorganická pevná látka, která na základě své struktury může být snadno deformována. Proces zhutnění částic v matrici vede nevyhnutelně k síle působící na stěnu matrice. Tato třecí síla musí být překonána před vysunutím tablety z matrice. Proto je mazadlo téměř vždy součástí tabletoviny.<sup>26</sup>

Ideální mazadlo by mělo mít následující vlastnosti:

1. významně snižovat tření
2. být účinné v nízkých koncentracích, aby nedošlo ke zbytečnému zvětšování tablet
3. nemít nepříznivé účinky na složení nebo vlastnosti tablet
4. být chemicky inertní
5. minimálně ovlivňovat rozpadavost tablet a biologickou dostupnost léčivé látky
6. být levné a snadno dosažitelné

Zatím neexistuje naprosto ideální mazadlo, ale v praxi jsou preferovány ta, která požadovaným kritériím vyhovují nejvíce (např. stearan hořečnatý). Přítomnost některých mazadel v tabletovině může vést k nežádoucím změnám ve vlastnostech tablet (např. snížení pevnosti, prodloužení doby rozpadu).<sup>26, 29</sup>

Mezi mazadla nerozpustná ve vodě řadíme např. kyselinu stearovou a její soli (např. hořečnaté nebo vápenaté), stearyl fumarát sodný, talek, tekuté parafiny nebo hydrogenované rostlinné oleje. Příklady mazadel ve vodě rozpustných jsou laurylsíran sodný nebo polyethylenglykoly s vyšší molekulovou hmotností (PEG 4000, 6000).



#### 4.4.1 Stearan hořečnatý<sup>26, 27, 29, 30</sup>

Jedná se o nejběžnější mazadlo obsažené ve většině tabletovin. Kyselina stearová z potravinářského oleje je klíčovým materiálem k produkci stearanu hořečnatého. Olej je nejprve hydrogenován a poté za zvýšené teploty rozštěpen na mastnou kyselinu a glycerol. Tyto složky jsou odděleny destilací. Zmýdlením mastné kyseliny hydroxidem sodným do formy rozpustné sodné soli a následným přidáním roztoku síranu hořečnatého získáme precipitát stearanu hořečnatého. Primárně se používá jako mazadlo při výrobě tablet a kapslí v účinné koncentraci v rozmezí 0,25-0,5%. Často slouží jako porovnávací standard pro ostatní mazadla. Je to směs hořečnatých solí mastných kyselin, převážně stearové, palmitové a olejové. Obsahuje více než 4% a méně než 5,0% hořčičku. Ačkoliv je název stearan hořečnatý, soli jiné kyseliny než stearové mohou tvořit až 60%. Z toho vyplývá výrazná rozmanitost této směsi především v chemických, fyzikálních i mazacích vlastnostech a protože stearan hořečnatý je vytvořen z přirozeně se vyskytujících mastných kyselin, je možné tuto variabilitu očekávat. Z hlediska organoleptického posouzení se jedná o jemný, bílý, vysrážený nebo jemně rozemletý prášek s nízkou objemovou hmotností, mající slabý zápach stearové kyseliny a charakteristickou chuť. Částice jsou velmi malé s velkým povrchem, mají amfifilní charakter. Prášek je mastný na dotek a velmi snadno se lepí na pokožku. Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami, solemi železa, kyselinou acetylsalicylovou, některými vitamíny a většinou alkalických solí. Další jeho charakteristikou je velmi nízké smykové napětí, které značí nízkou afinitu ke kovovým povrchům.<sup>26, 27, 30</sup>

Je-li součástí tabletoviny toto mazadlo, může vést ke dvěma zásadním problémům které, ač jsou zdánlivě odlišné, jsou v podstatě způsobeny stejnou vlastností mazadla. První z nich je, že stearan hořečnatý, který má hydrofobní charakter, může vytvořit na povrchu molekuly a ve vnitřní pórovité struktuře tablety vodu odpuzující vrstvu. Přístup kapaliny do tablety je tak zpomalen, pokud se tomu nepředěje. Z tohoto vyplývá prodloužení doby rozpadu tablet a pomalejší uvolňování účinné látky.<sup>26,27</sup>

Druhým zásadním problémem zapříčiněným stearanem hořečnatým je, že snižuje pevnost tablet. Toto je přičítáno tomu, že mazadlo vytvoří tenkou vrstvu kolem každé částice v tabletovině. Výsledkem je, že se vzdálenost mezi částicemi zvyšuje a místo interakcí plnivo-plnivo existují interakce mazadlo-mazadlo. Ty jsou přenášeny mezi uhlovodíkovými řetězci sousedních částic mazadla a jsou slabé. Proto se celková síla struktury tablet snižuje. Vliv stearanu hořečnatého na vazebné vlastnosti je silně závislý na tom, jak jednotný a úplný je vytvořený film mazadla. Tvorba filmu na povrchu částic je

ovlivněna povahou a vlastnostmi mazadla i částic plniva, přítomností dalších pomocných látek v tabletovině (např. koloidní oxid křemičitý snižuje negativní vliv stearanu hořečnatého), dobou a intenzitou mísení a typem mísicího zařízení. Jiná mazadla, jako např. talek a polytetrafluorethylen pevnost tablet nesnižují.<sup>26, 29</sup>

Výsledný efekt stearanu hořečnatého na zpomalení uvolňování léčivé látky a na snížení pevnosti závisí hlavně na jeho množství přidaném do tabletoviny, velikosti agregátů (čím větší, tím menší vliv), délce mísení (kratší doba zajistí žádoucí působení mazadla ale nedojde k vytvoření filmu na částicích pomocné látky) a na chování částic pod tlakovým zatížením. Přidáme-li stearan hořečnatý k látce, která má křehký charakter a vlivem lisovací síly dochází k lámání částic (např. dihydrát fosforečnanu vápenatého, bezvodá  $\beta$ -laktosa), mohou mezi zlomy vzniknout vazby mezi částicemi a efekt mazadla je tedy slabý. Naopak v případě pomocných látek, které podléhají plastické deformaci a tudíž nevznikají nové povrchy (např. lisovatelný škrob) je vliv stearanu výrazný. Před mísením se mazadlo v tabletě nachází obvykle ve formě agregátů menších částic. V průběhu mísení dochází k odírání agregátů a vytváří se tak hotový film mazadla kolem každé částice.<sup>26, 29</sup>

V případě chemických nestabilit může být stearan hořečnatý nahrazen stearem vápenatým nebo sodným, eventuálně stearyl fumarátem sodným.

#### **4.4.2 Stearyl fumarát sodný (Pruv<sup>®</sup>)<sup>28, 30</sup>**

Tato látka je používána jako mazadlo v tabletách v koncentracích 0,5-2,0%. Další využití má v určitých aplikacích v potravinářství. Jedná se o jemný bílý prášek s aglomeráty plochých kulovitých částic neslučitelný s chlorhexidinem acetátem. Vyrábí se reakcí stearylalkoholu s anhydridem kyseliny maleinové. Produkt této reakce poté prochází krokem izomerace, následovaným formací soli pro vytvoření stearyl fumarátu sodného. Ve srovnání se stearem hořečnatým má nižší lubrikační potenciál, proto se užívá ve vyšších koncentracích. Výhodou je naopak to, že méně snižuje pevnost a méně zpomaluje uvolnění léčivé látky z hotového výlisku (je méně hydrofobní). Kombinace 0,5% Pruv<sup>®</sup> s polyethylenglykolem 4000 nebo 6000 se užívá jako mazadlo pro některé šumivé tablety.

Stearyl fumarát sodný je používán v čisté formě a to převážně tam, kde méně čistá mazadla typu stearatů jsou nevhodná kvůli možným chemickým inkompatibilitám.

## 5 Experimentální část

### 5.1 Použité suroviny:

**Prosolv<sup>®</sup> EASYtab** (JRS PHARMA GmbH+Co.KG, SRN), č. šarže: 41314G02

silicifikovaná mikrokrystalická celulóza se stearylfumarátem sodným a sodnou solí karboxymethylškrobu

(95-98% mikrokrystalické celulózy, 1,5-2,5% koloidního oxidu křemičitého, 0,3-1% stearylfumarátu sodného, 0,5-2% sodné soli karboxymethylškrobu)

Průměrná velikost částic: 121 μm

Sypná hustota: 0,35 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota: 0,48 g/cm<sup>3</sup>

Obsah vlhkosti: 5,7%

**Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90** (JRS PHARMA GmbH+Co.KG, SRN), č. šarže: P9S3047

silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (98% mikrokrystalické celulózy, 2% koloidního oxidu křemičitého)

Průměrná velikost částic: 122 μm

Sypná hustota: 0,33 g/cm<sup>3</sup>

Setřesná hustota: 0,46 g/cm<sup>3</sup>

Obsah vlhkosti: 4,4%

**Pruv<sup>®</sup>** (JRS PHARMA GmbH+Co.KG, SRN), č. šarže: 31000303

Stearylfumarát sodný

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

**Explotab<sup>®</sup>** (JRS PHARMA GmbH+Co.KG, SRN), č. šarže: 4111091011

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Velikost částic: 99% < 106 μm

Obsah vlhkosti: 6%

**Kyselina askorbová** (Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína), č. šarže:

D4105969

Velikost částic: 40% částic >400 μm, 59% částic je >200 μm a <400 μm, 1% částic < 200 μm

Vyhovuje požadavkům ČL 2005

**Kyselina acetylsalicylová** (Merck KgaA, Darmstadt, SRN), č. šarže: FRH0603311

Velikost částic 25% částic >400 μm, 54% částic >200 μm a <400 μm, 21% částic < 200μm

Vyhovuje požadavkům ČL 2005

## **5.2 Použité přístroje a zařízení**

### **Analytické váhy BBI-32**

Výrobce: Boeco Germany

Váživost: max. 110 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 3,51 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 2009.

### 5.3 Postup práce

Nejprve byly připraveny tabletoviny mísením v mísící krychli z látek v příslušném poměru tak, jak je uvedeno v tabulkách č. 2 a 3. Z těchto tabletovin byly lisovány tablety pomocí materiálového testovacího stroje. Následně byla měřena pevnost v tahu a doba rozpadu tablet. Naměřené a vypočítané hodnoty zjištěných výsledků byly zaznamenány do tabulek a statisticky zpracovány.

#### 5.3.1 Příprava tabletovin

V experimentu bylo použito 22 tabletovin, jejichž složení je uvedeno v tabulkách č. 2 a 3.

Tab. 2: Směsi bez léčiv (množství jednotlivých látek je uvedeno v gramech)

označení směsi	Prosolv EASYtab	Prosolv SMCC90	Explotab <sup>®</sup>	Pruv <sup>®</sup>
1	30	–	–	–
2	–	30	–	–
3	–	29,55	0,3	0,15
4	–	29,4	0,3	0,3
5	–	29,4	0,45	0,15
6	–	29,25	0,45	0,3
7	–	29,7	0,3	–
8	–	29,55	0,45	–
9	–	29,85	–	0,15
10	–	29,7	–	0,3

Tab. 3: Směsi s léčivými látkami (množství jednotlivých látek je uvedeno v gramech)

označení směsi	Prosolv <sup>®</sup> SMCC 90	Prosolv <sup>®</sup> EASYtab	Explotab <sup>®</sup>	Pruv <sup>®</sup>	kyselina acetylsalicylová	kyselina askorbová
11	–	10	–	–	–	10
12	–	10	–	–	10	–
13	10	–	–	–	–	10
14	10	–	–	–	10	–
15	9,85	–	0,2	0,1	–	9,85
16	9,8	–	0,2	0,2	–	9,8
17	9,8	–	0,3	0,1	–	9,8
18	9,75	–	0,3	0,2	–	9,75
19	9,85	–	0,2	0,1	9,85	–
20	9,8	–	0,2	0,2	9,8	–
21	9,8	–	0,3	0,1	9,8	–
22	9,75	–	0,3	0,2	9,75	–

Směsi Prosolv SMCC 90 pouze s Explotabem nebo pouze s Pruvem (číslo směsi 7-10) byly připraveny mísením látek v mísící krychli po dobu 5 minut. V případě směsí, kde bylo suché pojivo, Explotab i Pruv (směsi 3-6) se mísilo nejprve suché pojivo s Explotabem 5 minut, pak se přidal Pruv a mísilo se dalších 5 minut. U směsí s léčivou se mísilo nejprve suché pojivo s léčivem 7 minut (směsi 11-14), dále s Explotabem 5 minut a nakonec s Pruvem také 5 minut (směsi 15-22). Celkové množství připravené směsi bylo 30 g, v případě směsí s léčivou 20 g. Rychlost otáčení mísící krychle byla 17 otáček za minutu.

### 5.3.2 Příprava tablet

Z každé směsi se lisovalo vždy 16 tablet pro danou lisovací sílu, 10 tablet se použilo pro testování pevnosti, u zbylých 6 tablet se zjišťoval rozpad. Tablety měly plochý tvar s rovnými hranami bez půlící rýhy s průměrem 13 mm a hmotností  $0,5000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ . Lisovací síly u tabletovin bez léčivých látek (číslo směsi 1-6) byly 3, 3,5 a 4 kN. Prosolv SMCC 90 pouze s Explotabem nebo pouze s Pruvem (směsi 7-10) se lisoval 3 kN. Byla-li součástí tabletoviny léčivá látka (směsi 11-22), byla lisovací síla nastavena na hodnotu 4 kN.

Připravená tabletovina se kvantitativně převedla do prostoru matrice se zasunutým dolním lisovacím trnem upevněným jistícím čepem. Tabletovina byla lehce sklepána a ze shora byl volně zasunut horní lisovací trn. Po vložení matrice mezi čelisti materiálového testovacího stroje a po nastavení lisovací síly byly vylisovány tablety. Rychlost pohybu horního lisovacího trnu byla 40 mm/min. Po oddálení lisovacích čelistí se matrice vyjmula, z matrice se po odstranění jistícího čepu vysunul dolní lisovací trn a tlakem na horní lisovací trn byla z matrice uvolněna tableta. Po každém jednotlivém procesu lisování byly všechny částice matrice, které přišly do styku s tabletovinou pečlivě očištěny.

### 5.3.3 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu

Destrukční síla se měřila nejdříve 24 hodin po vylisování tablet na Schleunigerově přístroji vždy u 10 tablet.

Mezi čelisti přístroje byla vložena tableta nejprve axiálně a byla změřena výška. Poté se tableta otočila do radiální polohy, byl změřen průměr a následovalo rozdrčení tablety. Síla potřebná k destrukci (v Newtonech) vložené tablety se zaznamenala.

Pevnost tablet v tahu se vypočítala s využitím následujícího vzorce (1):<sup>31</sup>

$$P = 2 \cdot F / \pi \cdot d \cdot h \quad (1)$$

P.....pevnost tablet v tahu [MPa]

F.....destrukční síla [N]

d.....průměr tablety [mm]

h.....výška tablety [mm]

#### **5.3.4. Měření doby rozpadu tablet**

Doba rozpadu u 6 tablet od každé směsi byla měřena také nejdříve po 24 hodinách. Pro měření se použil přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009, jehož součástí je lázeň s čištěnou vodou zahřátou na teplotu  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .<sup>6</sup> Do lázně se ponořil košíček s šesti trubicemi, v každé trubičce byla umístěna jedna tableta a po spuštění svislého pohybu košíčku v lázni se začal odpočítávat čas. Čas rozpadu byl zaznamenán v okamžiku úplného rozpadu tablety. Ve chvíli, kdy na síťce trubičky nezbyl žádný zbytek tablet bylo měření ukončeno. Po měření byla použitá voda vyměněna a opětovně vytemperována pro následující měření.

Hodnoty získané v měřeních byly statisticky a graficky zpracovány pomocí počítačových programů Excel a QC Expert (hladina významnosti 0,05). V případě nejasnosti rozdílu mezi hodnotami byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.



## 6 Tabulky a grafy

### 6.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

h	.....	výška tablet
F	.....	destrukční síla
P	.....	pevnost tablet v tahu
IS	.....	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti
IS <sub>R</sub>	.....	interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu
s	.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
s <sub>R</sub>	.....	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr doby rozpadu
LS	.....	lisovací síla
DR	.....	doba rozpadu
Stat. údaje	.....	statistické údaje
PSMCC 90	.....	Prosolv <sup>®</sup> SMCC 90
PEt	.....	Prosolv <sup>®</sup> EASYtab
Pr	.....	Pruv <sup>®</sup>
Ex	.....	Explotab <sup>®</sup>
PL	.....	pomocná látka
LL	.....	léčivá látka

## 6.2 Tabulky

### 6.2.1 PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 4

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			
lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ØP = 1,0066</b> <b>s = 0,0410</b> <b>IS = 0,0293</b>
4,6	90	0,9581	
4,55	88	0,9471	
4,54	93	1,0031	
4,52	95	1,0293	
4,52	95	1,0293	
4,54	91	0,9816	
4,52	96	1,0401	
4,49	97	1,0579	
4,51	89	0,9664	
4,51	97	1,0533	

Tab. č. 5

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			
lisovací síla 3,5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ØP = 1,1860</b> <b>s = 0,0427</b> <b>IS = 0,0306</b>
4,33	112	1,2667	
4,36	101	1,1344	
4,31	108	1,2271	
4,32	102	1,1563	
4,37	100	1,1206	
4,33	106	1,1988	
4,34	105	1,1848	
4,32	104	1,1789	
4,34	106	1,1961	
4,30	105	1,1958	

Tab. č. 6

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,24	125	1,4437
4,16	124	1,4597
4,22	116	1,3461
4,22	116	1,3461
4,17	125	1,4679
4,22	141	1,4041
4,20	122	1,4225
4,20	116	1,3525
4,18	120	1,4059
4,19	124	1,4493

**ØP = 1,4098**  
**s = 0,0474**  
**IS = 0,0339**

Tab. č 7

<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab</b>		
lisovací síla 3 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,43	41	0,4532
4,42	42	0,4653
4,44	40	0,4412
4,57	41	0,4393
4,43	40	0,4422
4,40	43	0,4786
4,43	42	0,4643
4,36	48	0,5391
4,39	41	0,4574
4,44	40	0,4412

**ØP = 0,4622**  
**s = 0,0300**  
**IS = 0,0215**

Tab. č. 8

<b>Prosolv® EASYtab</b>		
lisovací síla 3,5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,21	53	0,6165
4,21	56	0,6514
4,22	53	0,6150
4,20	53	0,6180
4,21	57	0,6630
4,23	53	0,6136
4,18	58	0,6795
4,16	60	0,7063
4,20	55	0,6413
4,15	59	0,6962

**ØP = 0,6501**  
**s = 0,0351**  
**IS = 0,0251**

Tab. č. 9

<b>Prosolv® EASYtab</b>		
lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,98	74	0,9105
3,98	80	0,9843
4,01	80	0,9770
4,01	78	0,9525
3,98	75	0,9228
3,99	77	0,9450
3,99	78	0,9573
4,00	78	0,9549
3,99	73	0,8960
4,00	76	0,9304

**ØP = 0,9431**  
**s = 0,0282**  
**IS = 0,0201**

Tab. č. 10

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			
+ 1% Explotab + 0,5% Pruv; lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ØP = 0,8166</b> <b>s = 0,0263</b> <b>IS = 0,0188</b>
4,51	76	0,8252	
4,52	73	0,7909	
4,46	72	0,7906	
4,48	72	0,7870	
4,49	77	0,8398	
4,48	74	0,8089	
4,51	75	0,8144	
4,45	73	0,8033	
4,45	76	0,8364	
4,45	79	0,8694	

Tab. č. 11

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			
+ 1% Explotab + 0,5% Pruv; lisovací síla 3,5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ØP = 1,0153</b> <b>s = 0,0244</b> <b>IS = 0,0175</b>
4,32	86	0,9749	
4,30	87	0,9908	
4,33	91	1,0292	
4,34	92	1,0381	
4,28	90	1,0298	
4,33	89	1,0066	
4,35	88	0,9907	
4,30	92	1,0477	
4,32	89	1,0089	
4,30	91	1,0364	

Tab. č. 12

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			
+ 1% Explotab + 0,5% Pruv; lisovací síla 4 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ØP = 1,2813</b> <b>s = 0,0457</b> <b>IS = 0,0327</b>
4,14	114	1,3485	
4,11	109	1,2987	
4,12	112	1,3312	
4,15	106	1,2508	
4,10	103	1,2302	
4,12	105	1,2480	
4,10	112	1,3377	
4,10	105	1,2541	
4,11	108	1,2868	
4,15	104	1,2272	

Tab. č. 13

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			
+ 1% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ØP = 0,7278</b> <b>s = 0,0127</b> <b>IS = 0,0009</b>
4,50	67	0,7291	
4,51	67	0,7275	
4,50	66	0,7182	
4,46	66	0,7247	
4,50	69	0,7509	
4,48	68	0,7433	
4,53	66	0,7135	
4,50	67	0,7291	
4,49	65	0,7089	
4,48	67	0,7324	

Tab. č. 14

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 3,5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,32	87	0,9862
4,27	87	0,9978
4,29	84	0,9589
4,30	84	0,9566
4,26	92	1,0576
4,32	90	1,0202
4,26	86	0,9886
4,27	88	1,0092
4,28	88	1,0069
4,26	87	1,0001

**ØP = 0,9982**  
**s = 0,0293**  
**IS = 0,0210**

Tab. č. 15

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,13	101	1,1976
4,12	105	1,2480
4,15	107	1,2626
4,15	105	1,2390
4,13	109	1,2924
4,13	103	1,2213
4,12	107	1,2718
4,06	108	1,3027
4,15	116	1,3688
4,13	109	1,2924

**ØP = 1,2697**  
**s = 0,0482**  
**IS = 0,0345**

Tab. č. 16

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			<b>ØP = 0,9048</b> <b>s = 0,0246</b> <b>IS = 0,0176</b>
+ 1,5% Explotab + 0,5% Pruv; lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
4,48	78	0,8526	
4,51	85	0,9230	
4,45	82	0,9024	
4,46	80	0,8894	
4,45	84	0,9244	
4,45	81	0,8914	
4,48	83	0,9073	
4,46	83	0,9113	
4,41	85	0,9439	
4,45	82	0,9024	

Tab. č. 17

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			<b>ØP = 1,1323</b> <b>s = 0,0199</b> <b>IS = 0,0142</b>
+ 1,5% Explotab + 0,5% Pruv; lisovací síla 3,5 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	
4,30	100	1,1389	
4,27	100	1,1469	
4,30	96	1,0933	
4,30	97	1,1047	
4,30	100	1,1389	
4,27	101	1,1583	
4,28	100	1,1442	
4,27	98	1,1239	
4,28	99	1,1327	
4,29	100	1,1415	



Tab. č. 18

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1,5% Explotab + 0,5% Pruv; lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,13	117	1,3873
4,13	116	1,3754
4,13	118	1,3992
4,17	118	1,3857
4,16	113	1,3302
4,19	117	1,3674
4,16	120	1,4126
4,13	116	1,3754
4,18	118	1,3824
4,18	116	1,3590

**ØP = 1,3775**  
**s = 0,0226**  
**IS = 0,0161**

Tab. č. 19

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1,5% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 3 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,43	81	0,5621
4,46	82	0,9004
4,48	79	0,8635
4,43	84	0,9286
4,46	80	0,8784
4,47	79	0,8635
4,43	78	0,8622
4,43	79	0,8733
4,49	78	0,8507
4,48	79	0,8635

**ØP = 0,8780**  
**s = 0,0236**  
**IS = 0,0189**

Tab. č. 20

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1,5% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 3,5 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,24	102	1,1781
4,24	100	1,1550
4,26	100	1,1495
4,24	100	1,1550
4,25	97	1,1177
4,27	98	1,1239
4,26	97	1,1151
4,27	98	1,1239
4,25	99	1,1407
4,25	97	1,1177

**ØP = 1,1377**  
**s = 0,0213**  
**IS = 0,0152**

Tab. č. 21

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1,5% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,10	121	1,4452
4,10	124	1,4811
4,15	118	1,3891
4,08	117	1,4043
4,13	115	1,3636
4,09	118	1,4128
4,10	119	1,4213
4,11	118	1,4060
4,11	117	1,3941
4,10	119	1,4213

**ØP = 1,4139**  
**s = 0,0321**  
**IS = 0,0230**

Tab. č. 22

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			
+ 1% Explotab; lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ØP = 1,0927</b> <b>s = 0,0269</b> <b>IS = 0,0193</b>
4,49	97	1,0579	
4,45	101	1,1115	
4,45	97	1,0675	
4,46	100	1,0980	
4,46	101	1,1090	
4,44	98	1,0809	
4,48	96	1,0494	
4,44	102	1,1250	
4,46	101	1,1090	
4,55	104	1,1193	

Tab. č. 23

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>			
+ 1,5% Explotab; lisovací síla 3 kN			
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>	<b>ØP = 1,0920</b> <b>s = 0,0205</b> <b>IS = 0,0147</b>
4,41	101	1,1216	
4,41	98	1,0882	
4,43	98	1,0833	
4,43	97	1,0723	
4,40	98	1,0907	
4,42	98	1,0858	
4,41	95	1,0549	
4,40	99	1,1018	
4,41	101	1,1216	
4,41	99	1,0993	

Tab. č. 24

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 0,5% Pruv; lisovací síla 3 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,55	68	0,7319
4,57	64	0,6858
4,50	64	0,6965
4,53	67	0,7243
4,52	67	0,7259
4,53	61	0,6594
4,50	64	0,6965
4,54	65	0,7011
4,49	63	0,6871
4,47	67	0,7340
<b>ØP = 0,7043</b> <b>s = 0,0243</b> <b>IS = 0,0174</b>		

Tab. č. 25

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1% Pruv; lisovací síla 3 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
4,53	61	0,6594
4,56	57	0,6121
4,51	57	0,6189
4,55	57	0,6135
4,56	59	0,6336
4,51	56	0,6081
4,51	56	0,6081
4,50	58	0,6312
4,51	53	0,5755
4,52	56	0,6067
<b>ØP = 0,6167</b> <b>s = 0,0219</b> <b>IS = 0,0159</b>		

Tab. č. 26

<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab + kyselina askorbová 1:1</b>		
lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,54	14	0,1937
3,53	16	0,2220
3,58	14	0,1915
3,55	15	0,2069
3,61	16	0,2170
3,63	16	0,2158
3,56	14	0,1926
3,52	15	0,2087
3,54	17	0,2352
3,53	19	0,2636
<b>ØP = 0,2147</b> <b>s = 0,0222</b> <b>IS = 0,0159</b>		

Tab. č. 27

<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,53	29	0,4023
3,66	33	0,4415
3,58	29	0,3967
3,59	28	0,3819
3,60	27	0,3673
3,63	29	0,3912
3,55	31	0,4276
3,58	30	0,4104
3,63	30	0,4047
3,61	27	0,3663
<b>ØP = 0,3990</b> <b>s = 0,0241</b> <b>IS = 0,0172</b>		

Tab. č. 28

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>		
lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,67	33	0,4403
3,60	37	0,5033
3,63	32	0,4317
3,63	38	0,5126
3,66	33	0,4415
3,67	33	0,4403
3,67	32	0,4270
3,67	31	0,4136
3,67	33	0,4477
3,73	32	0,4201

**ØP = 0,4478**  
**s = 0,0334**  
**IS = 0,0239**

Tab. č. 29

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,64	57	0,7668
3,66	54	0,7225
3,66	54	0,7225
3,62	51	0,6899
3,69	52	0,6901
3,66	53	0,7091
3,71	52	0,6864
3,66	54	0,7225
3,67	51	0,6805
3,66	51	0,6824

**ØP = 0,7073**  
**s = 0,0271**  
**IS = 0,0194**

Tab. č. 30

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
+1% Explotab + 0,5% Pruv, lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,57	45	0,6173
3,57	39	0,5350
3,58	40	0,5472
3,56	38	0,5227
3,58	36	0,4924
3,61	42	0,5697
3,59	38	0,5184
3,61	39	0,5290
3,59	41	0,5593
3,58	45	0,6156
<b>ØP = 0,5507</b> <b>s = 0,0409</b> <b>IS = 0,0292</b>		

Tab. č. 31

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
+1% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,57	34	0,4664
3,58	33	0,4514
3,61	34	0,4612
3,61	32	0,4341
3,60	37	0,5033
3,58	35	0,4788
3,58	33	0,4514
3,58	36	0,4924
3,61	36	0,4884
3,59	33	0,4501
<b>ØP = 0,4678</b> <b>s = 0,0222</b> <b>IS = 0,0159</b>		

Tab. č. 32

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
<b>+1,5% Explotab + 0,5% Pruv, lisovací síla 4 kN</b>		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,58	34	0,4651
3,60	33	0,4489
3,60	32	0,4353
3,60	36	0,4897
3,59	36	0,4911
3,59	36	0,4911
3,60	33	0,4489
3,57	35	0,4801
3,61	34	0,4612
3,58	35	0,4788
<b>ØP = 0,4690</b> <b>s = 0,0201</b> <b>IS = 0,0144</b>		

Tab. č. 33

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
<b>+1,5% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 4 kN</b>		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,58	43	0,5882
3,55	35	0,4828
3,59	36	0,4911
3,59	35	0,4774
3,57	37	0,5075
3,58	36	0,4924
3,56	35	0,4815
3,56	38	0,5227
3,59	36	0,4911
3,61	41	0,5562
<b>ØP = 0,5091</b> <b>s = 0,0366</b> <b>IS = 0,0262</b>		



Tab. č. 34

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>		
+ 1% Explotab + 0,5% Pruv; lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,53	23	0,3191
3,51	22	0,3069
3,48	24	0,3377
3,48	21	0,2955
3,50	22	0,3078
3,45	21	0,2981
3,48	21	0,2955
3,52	22	0,3061
3,49	22	0,3087
3,47	21	0,2964
<b>ØP = 0,3072</b> <b>s = 0,0131</b> <b>IS = 0,0094</b>		

Tab. č. 35

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>		
+ 1% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 4 kN		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,53	22	0,3052
3,47	21	0,2964
3,55	22	0,3035
3,56	23	0,3164
3,47	17	0,2399
3,47	19	0,2681
3,55	21	0,2897
3,55	19	0,2621
3,52	21	0,2922
3,53	19	0,2636
<b>ØP = 0,2837</b> <b>s = 0,0241</b> <b>IS = 0,0172</b>		

Tab. č. 36

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>		
<b>+ 1,5% Explotab + 0,5% Pruv; lisovací síla 4 kN</b>		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,53	20	0,2775
3,53	19	0,2636
3,45	19	0,2697
3,50	19	0,2658
3,49	19	0,2666
3,55	18	0,2483
3,49	17	0,2385
3,51	19	0,2651
3,48	19	0,2674
3,51	19	0,2651

**ØP = 0,2628**  
**s = 0,0112**  
**IS = 0,0080**

Tab. č. 37

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>		
<b>+ 1,5% Explotab + 1% Pruv; lisovací síla 4 kN</b>		
<b>h [mm]</b>	<b>F [N]</b>	<b>P [MPa]</b>
3,50	17	0,2379
3,50	17	0,2379
3,51	17	0,2372
3,54	18	0,2490
3,49	19	0,2666
3,48	15	0,2111
3,52	20	0,2782
3,48	19	0,2674
3,54	15	0,2075
3,51	18	0,2511

**ØP = 0,2444**  
**s = 0,0232**  
**IS = 0,0166**

## STATISTICKÉ ÚDAJE PRO PEVNOST TABLET V TAHU

Tab. č. 38: Hodnoty pro směsi bez léčiv

<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab</b>				
<b>Další PL</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>ØP [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>
–	3	0,4622	0,0300	0,0215
–	3,5	0,6501	0,0351	0,0251
–	4	0,9431	0,0282	0,0201
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>				
–	3	1,0066	0,0410	0,0293
–	3,5	1,1860	0,0427	0,0306
–	4	1,4098	0,0474	0,0339
+ 1% Explotab + 0,5% Pruv	3	0,8166	0,0263	0,0188
	3,5	1,0153	0,0244	0,0175
	4	1,2813	0,0457	0,0327
+ 1% Explotab + 1% Pruv	3	0,7278	0,0127	0,0009
	3,5	0,9982	0,0293	0,0210
	4	1,2697	0,0482	0,0345
+ 1,5% Explotab + 0,5% Pruv	3	0,9048	0,0246	0,0176
	3,5	1,1323	0,0199	0,0142
	4	1,3445	0,0226	0,0161
+ 1,5% Explotab + 1% Pruv	3	0,8780	0,0236	0,0189
	3,5	1,1377	0,0213	0,0152
	4	1,4139	0,0321	0,0230
+ 1% Explotab	3	1,0927	0,0269	0,0193
+ 1,5% Explotab	3	1,0920	0,0205	0,0147
+ 0,5% Pruv	3	0,7043	0,0243	0,0174
+ 1% Pruv	3	0,6167	0,0219	0,0159

Tab. č. 39: Hodnoty pro směsi s léčivý

<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab + kyselina askorbová 1:1</b>				
<b>Další PL</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>ØP [MPa]</b>	<b>s</b>	<b>IS</b>
–	4	0,2147	0,0222	0,0159
<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>				
–	4	0,3990	0,0241	0,0172
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>				
–	4	0,4478	0,0334	0,0239
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>				
–	4	0,7073	0,0271	0,0194
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>				
+ 1% Ex + 0,5% Pr	4	0,5507	0,0409	0,0292
+ 1% Ex + 1% Pr	4	0,4678	0,0222	0,0159
+ 1,5% Ex + 0,5% Pr	4	0,4690	0,0201	0,0144
+ 1,5% Ex + 1% Pr	4	0,5091	0,0366	0,0262
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>				
+ 1% Ex + 0,5% Pr	4	0,3072	0,0131	0,0094
+ 1% Ex + 1% Pr	4	0,2837	0,0241	0,0172
+ 1,5% Ex + 0,5% Pr	4	0,2628	0,0112	0,0080
+ 1,5% Ex + 1% Pr	4	0,2444	0,0232	0,0166

## 6.2.2 DOBA ROZPADU TABLET

Tab. č. 40

Prosolv <sup>®</sup> SMCC 90								
LS [kN]	DR [s]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [s]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [s]	Stat. údaje
3	33	Ø	3,5	30	Ø	4	47	Ø
	33	35,50		41	42,67		52	51,67
	36	s <sub>R</sub>		44	s <sub>R</sub>		55	s <sub>R</sub>
	30	4,59		40	7,84		43	7,74
	38	IS <sub>R</sub>		48	IS <sub>R</sub>		48	IS <sub>R</sub>
	43	4,82		53	8,23		65	8,12

Tab. č. 41

Prosolv <sup>®</sup> EASYtab								
LS [kN]	DR [s]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [s]	Stat. údaje	LS [kN]	DR [s]	Stat. údaje
3	13	Ø	3,5	14	Ø	4	11	Ø
	17	15,83		15	14,50		13	12,00
	18	s <sub>R</sub>		19	s <sub>R</sub>		15	s <sub>R</sub>
	11	3,13		11	2,66		9	2,10
	17	IS <sub>R</sub>		13	IS <sub>R</sub>		11	IS <sub>R</sub>
	19	3,28		15	2,80		13	2,20

Tab. č. 42

<b>Prosolv® SMCC 90</b>								
+ 1% Explotab + 0,5% Pruv								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	7	Ø	3,5	7	Ø	4	7	Ø
	9	9,33		8	8,00		8	8,00
	14	s <sub>R</sub>		8	s <sub>R</sub>		10	s <sub>R</sub>
	7	2,58		7	1,10		7	1,10
	9	IS <sub>R</sub>		8	IS <sub>R</sub>		8	IS <sub>R</sub>
	10	2,71		10	1,15		8	1,15

Tab. č. 43

<b>Prosolv® SMCC 90</b>								
+ 1% Explotab + 1% Pruv								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	6	Ø	3,5	7	Ø	4	7	Ø
	7	6,83		8	7,50		11	
	8	s <sub>R</sub>		9	s <sub>R</sub>		13	s <sub>R</sub>
	6	0,75		6	1,05		7	
	7	IS <sub>R</sub>		7	IS <sub>R</sub>		9	IS <sub>R</sub>
	7	0,79		8	1,10		12	2,69

Tab. č. 44

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>								
+ 1,5% Explotab + 0,5% Pruv								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	6	Ø	3,5	8	Ø	4	6	Ø
	7	7,50		8	7,83		7	7,50
	7	s <sub>R</sub>		9	s <sub>R</sub>		8	s <sub>R</sub>
	7	1,76		7	0,75		7	1,05
	7	IS <sub>R</sub>		7	IS <sub>R</sub>		8	IS <sub>R</sub>
	11	1,85		8	0,79		9	1,10

Tab. č. 45

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>								
+ 1,5% Explotab + 1% Pruv								
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>	<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	7	Ø	3,5	7	Ø	4	7	Ø
	8	7,50		8	7,67		8	8,00
	8	s <sub>R</sub>		9	s <sub>R</sub>		8	s <sub>R</sub>
	7	0,55		7	0,82		8	0,63
	7	IS <sub>R</sub>		8	IS <sub>R</sub>		8	IS <sub>R</sub>
	8	0,57		7	0,86		9	0,66

Tab. č. 46

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1% Explotab		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	6	<b>Ø</b>
	7	6,50
	7	<b>S<sub>R</sub></b>
	6	0,55
	6	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	7	0,57

Tab. č. 47

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1,5% Explotab		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>údaje</b>
3	5	<b>Ø</b>
	5	5,50
	6	<b>S<sub>R</sub></b>
	5	0,55
	6	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	6	0,57



Tab. č. 48

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 0,5% Pruv		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
3	18	Ø
	23	25,50
	27	<b>S<sub>R</sub></b>
	24	4,93
	29	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	32	5,17

Tab. č. 49

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>		
+ 1% Pruv		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
3	25	Ø
	29	27,33
	30	<b>S<sub>R</sub></b>
	23	2,88
	27	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	30	3,02

Tab. č. 50

<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab + kyselina askorbová 1:1</b>		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [s]</b>	<b>Stat. Údaje</b>
4	8	<b>Ø</b>
	8	8,67
	9	<b>S<sub>R</sub></b>
	8	0,82
	9	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	10	0,86

Tab. č. 51

<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
<b>LS [kN]</b>	<b>DR [s]</b>	<b>Stat. Údaje</b>
4	8	<b>Ø</b>
	9	9,00
	10	<b>S<sub>R</sub></b>
	8	0,90
	9	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	10	0,94

Tab. č. 52

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	6	Ø
	8	11,00
	11	<b>S<sub>R</sub></b>
	13	3,35
	14	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	14	3,51

Tab. č. 53

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	13	Ø
	13	13,33
	14	<b>S<sub>R</sub></b>
	11	1,63
	13	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	16	1,71

Tab. č. 54

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
<b>+ 1% Explotab + 0,5% Pruv</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	8	Ø
	9	8,33
	10	<b>S<sub>R</sub></b>
	6	1,37
	8	<b>IS<sub>R</sub></b>
	9	1,43

Tab. č. 55

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
<b>+ 1% Explotab + 1% Pruv</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	9	Ø
	10	10,33
	17	<b>S<sub>R</sub></b>
	7	3,44
	9	<b>IS<sub>R</sub></b>
	10	3,62

Tab. č. 56

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
<b>+ 1,5% Explotab + 0,5% Pruv</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	7	Ø
	8	8,17
	9	<b>S<sub>R</sub></b>
	6	1,47
	9	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	10	7,54

Tab. č. 57

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>		
<b>+ 1,5% Explotab + 1% Pruv</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	6	Ø
	7	7,17
	8	<b>S<sub>R</sub></b>
	7	0,75
	7	<b>I<sub>S<sub>R</sub></sub></b>
	8	0,79

Tab. č. 58

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b> + 1% Explotab + 0,5% Pruv		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	6	Ø
	7	7,17
	8	<b>S<sub>R</sub></b>
	6	0,98
	8	<b>IS<sub>R</sub></b>
	8	1,03

Tab. č. 59

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b> + 1% Explotab + 1% Pruv		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	7	Ø
	7	8,83
	7	<b>S<sub>R</sub></b>
	9	2,23
	11	<b>IS<sub>R</sub></b>
	12	2,34

Tab. č. 60

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>		
<b>+ 1,5% Explotab + 0,5% Pruv</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	4	Ø
	5	5,50
	5	<b>s<sub>R</sub></b>
	6	1,05
	6	<b>IS<sub>R</sub></b>
	7	1,10

Tab. č. 61

<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>		
<b>+ 1,5% Explotab + 1% Pruv</b>		
<b>LS</b> <b>[kN]</b>	<b>DR</b> <b>[s]</b>	<b>Stat.</b> <b>Údaje</b>
4	4	Ø
	5	5,33
	5	<b>s<sub>R</sub></b>
	5	1,03
	6	<b>IS<sub>R</sub></b>
	7	1,08

## STATISTICKÉ ÚDAJE DOBY ROZPADU TABLET

Tab. č. 62: Hodnoty pro směsi bez léčiv

<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab</b>				
<b>Další PL</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>ØDR [s]</b>	<b>S<sub>R</sub></b>	<b>IS<sub>R</sub></b>
–	3	15,83	3,13	3,28
–	3,5	14,50	2,66	2,80
–	4	12,00	2,10	2,20
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90</b>				
–	3	35,5	4,59	4,82
–	3,5	42,67	7,84	8,23
–	4	51,67	7,74	8,12
+ 1% Explotab + 0,5% Pruv	3	9,33	2,58	2,71
	3,5	8,00	1,10	1,15
	4	8,00	1,10	1,15
+ 1% Explotab + 1% Pruv	3	6,83	0,75	0,79
	3,5	7,50	1,05	1,10
	4	9,83	2,56	2,69
+ 1,5% Explotab + 0,5% Pruv	3	7,50	1,76	1,85
	3,5	7,83	0,75	0,79
	4	7,50	1,05	1,10
+ 1,5% Explotab + 1% Pruv	3	7,50	0,55	0,57
	3,5	7,67	0,82	0,86
	4	8,00	0,63	0,66
+ 1% Explotab	3	6,50	0,55	0,57
+ 1,5% Explotab	3	5,50	0,55	0,57
+ 0,5 Pruv	3	25,50	4,93	5,17
+ 0,5% Pruv	3	27,33	2,88	3,02

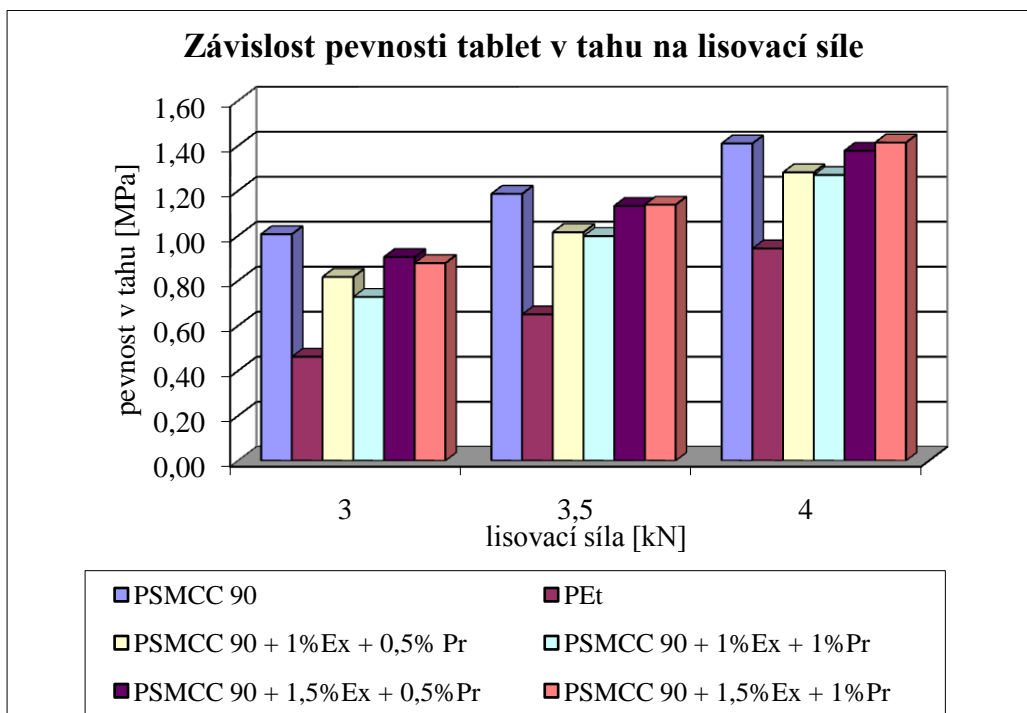


Tab. č. 63: Hodnoty pro směsi s léčivý

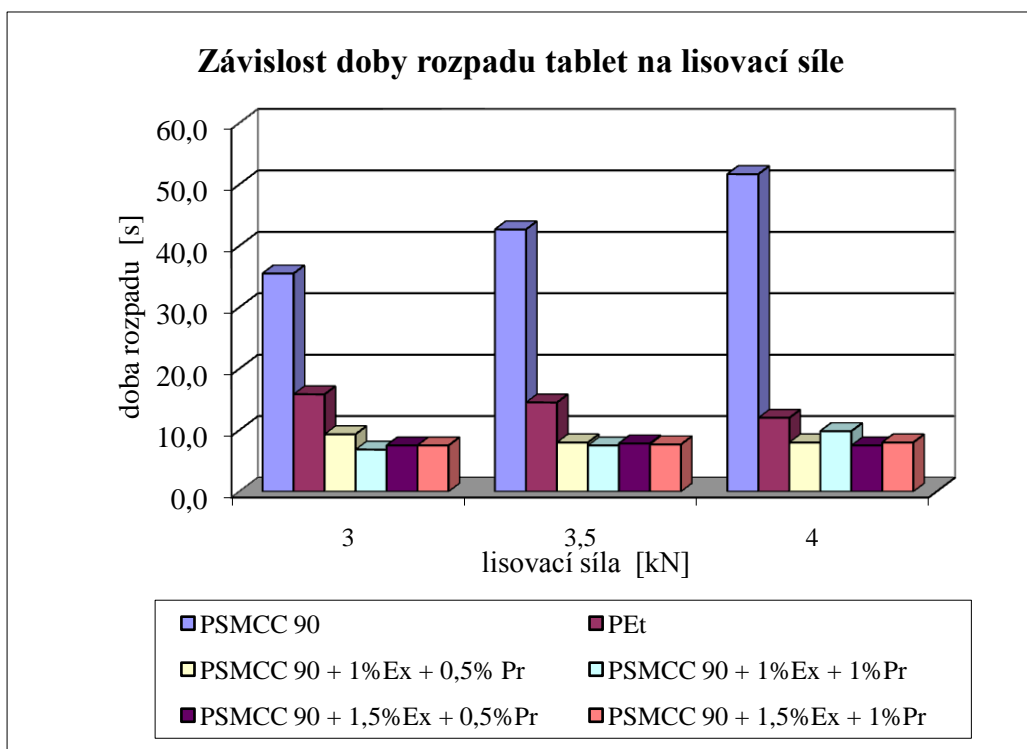
<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab + kyselina askorbová 1:1</b>				
<b>Další PL</b>	<b>LS [kN]</b>	<b>ØDR [sec]</b>	<b>SR</b>	<b>IS<sub>R</sub></b>
–	4	8,67	0,82	0,86
<b>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>				
–	4	9,00	0,90	0,94
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>				
–	4	11,00	3,35	3,51
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>				
–	4	13,33	1,63	1,71
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1</b>				
+ 1% Ex + 0,5% Pr	4	8,33	1,37	1,43
+ 1% Ex + 1% Pr	4	10,33	3,44	3,62
+ 1,5% Ex + 0,5% Pr	4	8,17	1,47	7,54
+ 1,5% Ex + 1% Pr	4	7,17	0,75	0,79
<b>Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1</b>				
+ 1% Ex + 0,5% Pr	4	7,17	0,98	1,03
+ 1% Ex + 1% Pr	4	8,83	3,23	2,23
+ 1,5% Ex + 0,5% Pr	4	5,50	1,05	1,10
+ 1,5% Ex + 1% Pr	4	5,33	1,03	1,08

## 6.3 Grafy

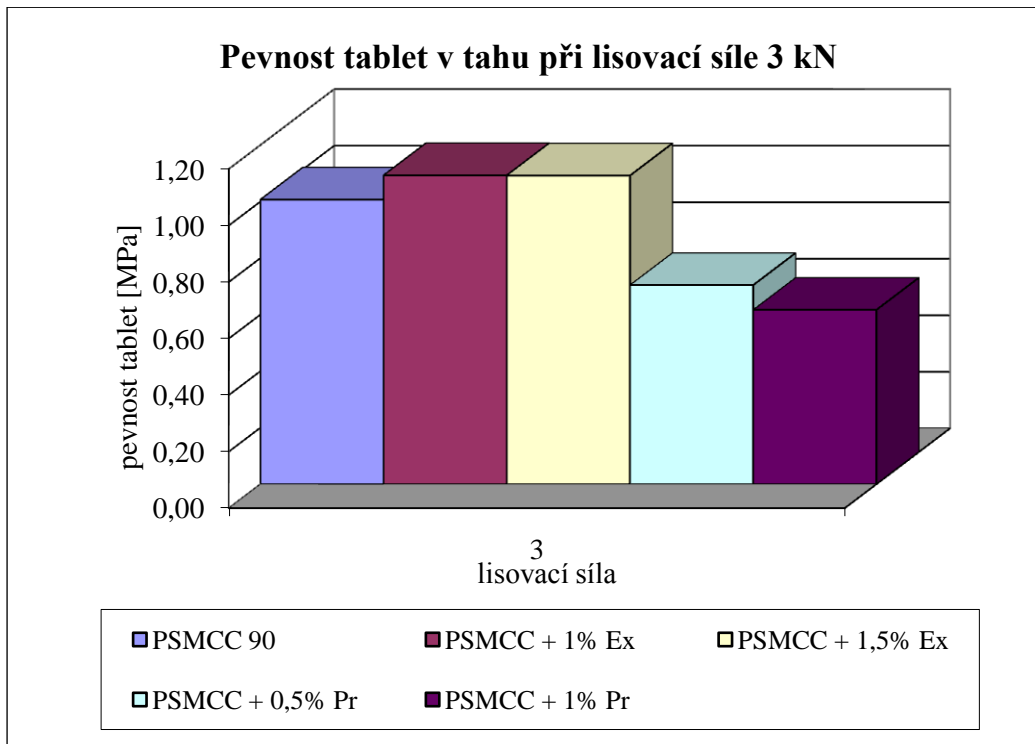
Graf č. 1



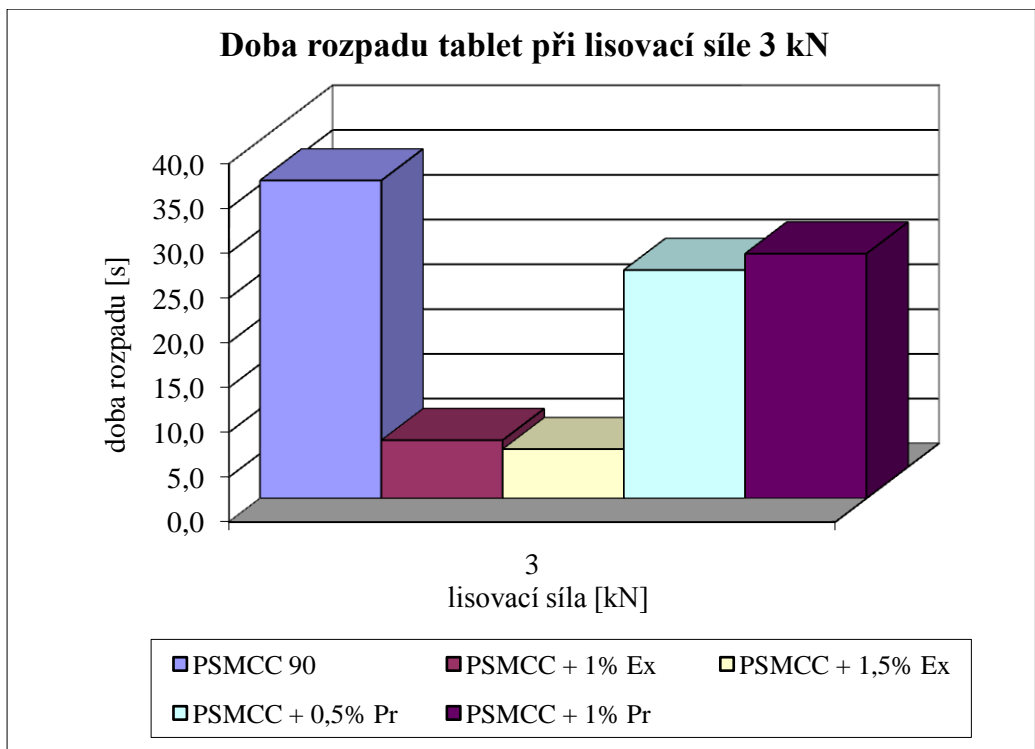
Graf č. 2



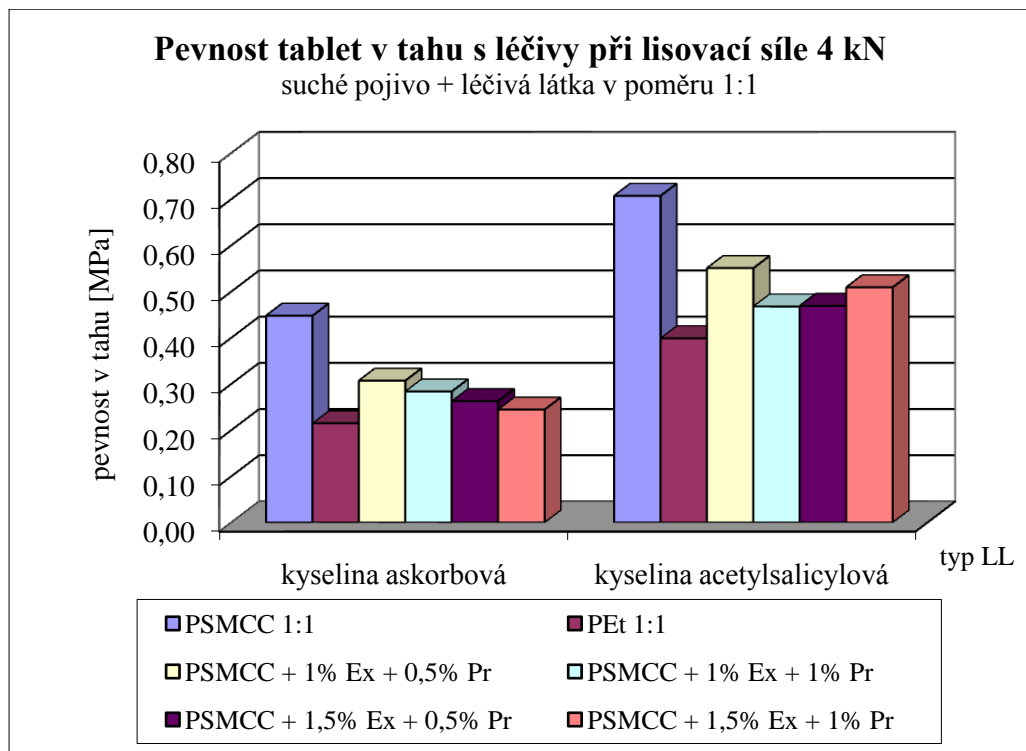
Graf č. 3



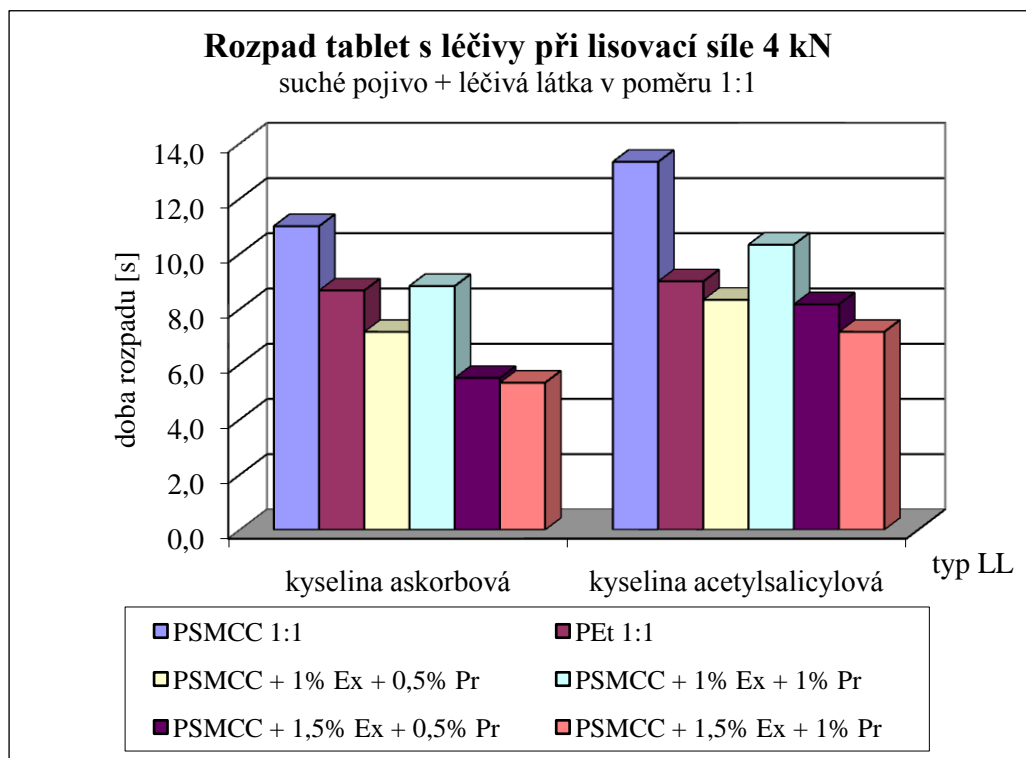
Graf č. 4



Graf č. 5



Graf č. 6



## 7 Diskuse

Prosolv<sup>®</sup> EASYtab je inovované směsné suché pojivo, produkt firmy JRS Pharma. Jedná se o vylepšenou silicifikovanou mikrokrystalickou celulosu, která je známá pod názvem Prosolv<sup>®</sup> SMCC. Tento nový směsný produkt je připraven společnou aglomerací jednotlivých komponent, což je mikrokrystalická celuloza (95-98%), koloidní oxid křemičitý (1,5-2,5%), sodná sůl karboxymethylškrobu (0,5-2%) a stearylumarát sodný (0,3-1%)<sup>26</sup> Absolutně přesné zastoupení složek výrobce neudává. Koloidní oxid křemičitý zlepšuje sypnost, lisovatelnost a snižuje vliv mazadel na pevnost tablet.<sup>32</sup> Sodná sůl karboxymethylškrobu funguje ve směsném produktu jako rozvolňovadlo, stearylumarát sodný jako mazadlo. Úkolem této práce bylo zhodnotit vlastnosti tablet z této látky. Jednalo se o pevnost a dobu rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle. Dále se studovaly tyto vlastnosti pro porovnání u tablet z Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 a z fyzikálních směsí Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s různým zastoupením sodné soli karboxymethylškrobu (Explotabu<sup>®</sup>) a stearylumarátu sodného (Pruvu<sup>®</sup>). Jednalo se o směsi, které obsahovaly 1% nebo 1,5% Explotabu<sup>®</sup> a 0,5% nebo 1% Pruvu<sup>®</sup>. Pevnost a doba rozpadu se hodnotily u tablet lisovaných 3, 3,5 a 4 kN. Toto rozmezí lisovacích sil bylo vybráno tak, aby se tablety pohybovaly co nejvíce v optimálním rozmezí pevnosti, což je 0,56-1,11 MPa.<sup>33</sup> U samotného Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 byl zjišťován také vliv Explotabu<sup>®</sup> a Pruvu<sup>®</sup> na pevnost a dobu rozpadu tablet při jedné lisovací síle, a to 3 kN. Testovány byly i směsi s léčivými látkami, které se lisovaly lisovací silou 4 kN. Jako modelové léčivé látky byly vybrány kyselina acetylsalicylová a kyselina askorbová a to z důvodu různého mechanismu lisování těchto látek a také různé rozpustnosti ve vodě. Kyselina acetylsalicylová se lisuje převážně plastickou deformací a je nerozpustná ve vodě, kyselina askorbová se lisuje převážně fragmentací částic a je ve vodě rozpustná.<sup>13</sup>

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 4-63 a grafech č. 1-6.

V grafu č. 1 je uvedena závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90, Prosolv<sup>®</sup> EASYtab a pro směsi Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 s Explotabem<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup> v různé koncentraci. Závislosti jsou rostoucí, nejvyšší pevnosti dosahují tablety ze samotného Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90, naopak nejméně pevné jsou tablety z látky Prosolv EASYtab, přičemž u lisovací síly 3 kN jsou hodnoty pod rozmezím optimální pevnosti tablet (0,56-1,11 MPa).<sup>33</sup> Ovšem navýšením lisovací síly o 1 kN se pevnost tablet

z Prosolvu EASYtab téměř zdvojnásobuje. Rozdíl v pevnosti od tablet z čistého Prosolvu SMCC 90 je cca 0,5 MPa, takže z tohoto hlediska je látka hůře lisovatelná. U směsí z Prosolvu SMCC 90 je patrné, že pevnější tablety poskytuje směs s vyšším zastoupením Explotabu. Ovlivnění pevnosti Pruvem je různé v rámci jednotlivých lisovacích sil, přičemž u lisovací síly 3 kN vyšší zastoupení Pruvu pevnost tablet snižuje, u 4 kN je tomu naopak a u lisovací síly 3,5 kN není statisticky významný rozdíl v rámci různé koncentrace Pruvu.

Graf č. 2 znázorňuje závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle. Tablety z čistého Prosolvu SMCC 90 mají dobu rozpadu nejdelší a závislost na lisovací síle je rostoucí. Tablety z Prosolvu EASYtab mají dobu rozpadu výrazně kratší díky přítomnosti rozvolňovadla Explotabu a zajímavé je, že závislost na lisovací síle je lehce klesající. Tablety z fyzikálních směsí Prosolvu SMCC 90, Explotabu a Pruvu mají dobu rozpadu ještě kratší, ale neprojevuje se zde nějaký zásadní rozdíl v rámci jednotlivých směsí. Teoreticky by se však dalo předpokládat, že nejdelší dobu rozpadu budou mít tablety s 1% Explotabu a 1% Pruvu, díky nižší koncentraci rozvolňovadla a naopak vyšší koncentraci hydrofobního mazadla. Toto se však v experimentu potvrdilo pouze u lisovací síly 4 kN. U lisovací síly 3,5 kN není statisticky významný rozdíl v hodnotách dob rozpadu tablet z jednotlivých fyzikálních směsí, u lisovací síly 3 kN je pouze vyšší hodnota pro směs s 1% Explotabu a 0,5% Pruvu.

Graf č 3 znázorňuje jednotlivě vliv Explotabu a vliv Pruvu ve dvou koncentracích na pevnost tablet z Prosolv SMCC 90 při lisovací síle 3 kN. Z uvedeného je patrné, že přídavek Explotabu pevnost tablet zvyšuje a není zde statisticky významný rozdíl v rámci použitých koncentrací 1 a 1,5%. Přídavkem Pruvu dochází k poklesu pevnosti, více v případě jeho vyšší koncentrace (1%).

Graf č. 4 zaznamenává to samé pro rozpad tablet. Nejdelší dobu rozpadu mají tablety z čistého Prosolvu SMCC 90. Přídavek Pruvu dobu rozpadu zkracuje, méně v případě 1% zastoupení, neboť Pruv je hydrofobní, současně však snižuje pevnost vazeb čistého suchého pojiva. K nejvýraznějšímu zkrácení doby rozpadu tablet dochází vlivem přídavku Explotabu, více v koncentraci 1,5%. Toto je logické, neboť Explotab funguje jako rozvolňovadlo.

Na grafu č. 5 jsou znázorněny hodnoty pevnosti tablet v tahu z tabletovin s léčivými látkami při lisovací síle 4 kN. Nejpevnější tablety v případě obou léčiv jsou tablety s čistým Prosolvem SMCC 90, ty s kyselinou acetylsalicylovou dosahují jedině při této lisovací síle optimální pevnosti. V rámci porovnání léčiv jsou pevnější tablety s kyselinou acetylsalicylovou, což je díky její vyšší plastické deformaci.<sup>13</sup> Naopak nejméně pevné jsou tablety z látky Prosolv EASYtab, tedy jejich pevnost je nižší než pevnost tablet z fyzikálních směsí Prosolvu SMCC 90, Explotabu a Pruvu. Z těchto směsí jsou vždy nejpevnější tablety s 1% Explotabu a 0,5% Pruvu.

Doba rozpadu tablet s léčivy byla velmi krátká (graf 6), řádově v jednotkách sekund. Větší směrodatné odchylky stírají významnější rozdíly v rámci porovnání tabletovin i léčiv. Nejdelší dobu rozpadu měly tablety s čistým Prosolvem SMCC 90 a ze směsí Prosolv SMCC 90 a 1% Explotabu a 1% Pruvu. Je tomu tak i v případě kyseliny askorbové, kde navíc není statisticky významný rozdíl v případě uvedené směsi s tabletami s látkou Prosolv EASYtab. Nejkratší dobu rozpadu měly tablety s 1,5% Explotabu, o něco kratší byla tato doba v případě kyseliny askorbové, neboť ta je navíc dobře rozpustná ve vodě.

## 8 Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících dílčích závěrů:

1. Tablety z látky Prosolv EASYtab měly výrazně nižší pevnost než z Prosolvu SMCC 90 a z fyzikálních směsí Prosolvu SMCC 90, Pruvu a Explotabu. U těchto směsí měly vyšší pevnost tablety s vyšším zastoupením Explotabu (1,5%). Pevnost rostla s lisovací silou.
2. Doba rozpadu byla nejdelší u tablet z čistého Prosolvu SMCC 90 a rostla s lisovací silou. Významně kratší doba rozpadu byla u tablet z látky Prosolv EASYtab, kdy dokonce lehce klesala s lisovací silou. Tablety ze směsí Prosolvu SMCC 90, Pruvu a Explotabu měly dobu rozpadu ještě kratší a nebyl zde patrný žádný výrazný rozdíl v rámci jednotlivých směsí.
3. Přídavek samotného Explotabu zvyšoval pevnost tablet z Prosolvu SMCC 90, přídavek Pruvu ji snižoval, více v koncentraci 1%. Co se týče doby rozpadu, tak ta byla zkrácena přídavkem Pruvu, výrazněji však přídavkem Explotabu.
4. Tablety s léčivou byly nejpevnější se samotným Prosolvem SMCC 90, nejméně pevné s Prosolvem EASYtab. V rámci porovnání léčiva byly pevnější tablety s kyselinou acetylsalicylovou. Doba rozpadu tablet s léčivou byla velmi krátká, nejdelší v případě tablet ze samotného Prosolvu SMCC 90 a v případě tablet ze směsi Prosolv SMCC 90 s 1% Explotabu a 1% Pruvu.

Celkový závěr:

Látka Prosolv EASYtab se lisuje velmi dobře, protože se jedná o mikrokystalickou celulosu se zabudovaným mazadlem. Neposkytuje sice při stejné lisovací síle tak pevné tablety jako Prosolv SMCC 90, ale pouhým navýšením lisovací síly o 1 kN již pevnost tablet vzrůstá téměř dvojnásobně. Navíc je doba rozpadu tablet velmi krátká díky přítomnému rozvolňovačce. V případě použití Prosolvu EASYtab odpadá energeticky a časově náročný proces mísení s dalšími pomocnými látkami, čímž se zrychluje a zlevňuje proces výroby tablet. Multifunkčnost této látky je tedy velmi výhodná.



## 9 Literatura

- 1 AUSBURGER, L. L., HOAG, S. W. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Third edition. Vol. 2. Carlin B. A. C. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 5, Direct compression and the role of filler binders, p. 173-216.
- 2 ALLEN, J. D. Improving DC with SMCC. *Manuf. Chemist*. December 1996, vol. 67, p. 19-23.
- 3 EDGE, S., STEELE, D. F., CHEN, A. et. al. The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, April 2000, vol. 200, no. 1, p. 67-72.
- 4 SHERWOOD, B. E., BECKER, W. B. A new class of high-functionality excipients: silicified microcrystalline cellulose. *Pharm. Technol.*, October 1998, vol. 22, p. 78-88.
- 5 VAN VEEN, B., BOLHUIS, G. K., WU, Y. S., et. al. Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, January 2005, vol. 59, no. 1, p. 133-138.
- 6 *Český lékopis 2009: 1. díl*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009. 1176 s. ISBN 978-80-247-2994-7.
- 7 GOHEL, M.C., JOGANI, P.D. A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, April 2005, vol. 8, no. 1, p. 76-93.
- 8 KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. a kol. *Technologie léků*. 3. vydání. Praha: Galén, 2006. 399 s. ISBN 80-7262-423-7.
- 9 LICHNEROVÁ, I. a kol. *Liekové formy: Návody na praktické cvičenia II*. 1. vydání. Bratislava: Univerzita Komenského v Bratislave, 1992. 157 s. ISBN 80-223-0354-2.
- 10 CHALABALA, M. a kol. *Liekové formy, Učebnica pre farmaceutické fakulty*. 2. vydání. Martin: Osveta, 1992. 382 s. ISBN 80-217-0154-4.

- 11 SWARBRICK, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Third edition. vol. 6. ARMSTRONG, N. A. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007. Tablet manufacture by direct compression, p. 3673-3683.
- 12 NACHAEGARI, S. K., BANSAL, A. K. Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharm. Technol.*, January 2004, vol. 28, p. 112-122.
- 13 ALDERBORN, G., NYSTRÖM, Ch. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. First edition. Bolhuis, G. K., Chowhan, Z. T. New York: Marcel Dekker Inc., 1996. 14, Materials for direct compaction, p. 419-500.
- 14 AUSBURGER, L. L., HOAG, S. W. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Third edition. Vol. 2. Gupta, P., Nachaegari, S. K., Bansal, A. K. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 9, Improved excipient functionality by coprocessing, p. 109-126.
- 15 BOLHUIS, G. K., ARMSTRONG, N. A. Excipients for direct compaction – an update. *Pharm. Dev. Technol.*, February 2006, vol. 11, no. 1, p. 111-124.
- 16 BENEŠOVÁ, M., SATRAPOVÁ, H. *Odmaturuj z chemie*. 1. vydání. Brno: Didaktis, 2002. 208 s. ISBN 80-86285-56-1.
- 17 ALJABERI, A., CHATTERJI, A., SHAH, N.H. et. al. Functional performance of silicified microcrystalline cellulose versus microcrystalline cellulose: a case study. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, September 2009, vol. 35, no. 9, p. 1066-1071.
- 18 STEELE, D. F., TOBYN, M., EDGE, S. et. al. Physicochemical and mechanical evaluation of a novel high density grade of silicified microcrystalline cellulose. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, January 2004, vol. 30, no. 1, p. 103-109.
- 19 TOBYN, M. J., MCCARTHY, G. P., STANIFORTH, J. N. et. al. Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.*, July 1998, vol. 169, no. 2, p. 183-194.

- 20 ZELEZNIK, J. A., RENAK, J. High functionality excipients (HFE) – Prosolv<sup>®</sup> SMCC as an effective strategy for generic drug formulation. *Business Briefing: Pharmagenerics*, 2004.
- 21 MUŽÍKOVÁ, J., NOVÁKOVÁ, P. A study of the properties of compacts from silicified microcrystalline cellulose. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, July 2007, vol. 33, no. 7, p. 775-781.
- 22 Penwest Pharmaceuticals s.r.o. COBB, J., BECKER, J., LYNCH, D. et. al. *Flow characterization of a new high density grade of silicified microcrystalline cellulose*. Firemní literatura.
- 23 RABIŠKOVÁ, M., HÄRING, A., MINCZINGEROVÁ, K. a kol. *Mikrokrystalická celuloza v perorálních lékových formách*. Chem. Listy [online], 2007, vol. 101, no. 1, [cit. 5. března 2011], s. 70-77. Dostupné na internetu: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2007\\_01\\_70-77.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2007_01_70-77.pdf)
- 24 JRS Pharma. *Prosolv<sup>®</sup> SMCC*. Firemní literatura. [online] [cit. 5. března 2011]. Dostupné na internetu: [http://www.novosite.nl/editor/assets/65535179/Prosolv-SMCC\\_Folder.pdf](http://www.novosite.nl/editor/assets/65535179/Prosolv-SMCC_Folder.pdf)
- 25 JRS Pharma. *Prosolv<sup>®</sup> EASYtab. Innovation 2010*. Firemní literatura.
- 26 AUSBURGER, L. L., HOAG, S. W. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Third edition. Vol. 2. Armstrong, N. A. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 7, Lubricants, glidants, and antiadherents, p. 251-267.
- 27 KIBBE, A. H. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Third edition. Allen, L. V., Luner, P. E. Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000. Magnesium stearate, p. 305-308.

- 28 KIBBE, A. H. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Third edition. Weller, P. J. Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000. Sodium stearyl fumarate, p. 505-507.
- 29 ALDERBORN, G., NYSTRÖM, Ch. *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. First edition. Bolhuis, G. K., Hölzer, A. W. New York: Marcel Dekker Inc., 1996. 16, Lubricant sensitivity, p. 517-559.
- 30 WANG, J., WEN, H., DESAI, D. Lubrication in tablet formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, May 2010, vol. 75, no. 1, p. 1-15.
- 31 FELL, J. T., NEWTON, J. M. Determination of tablet strength by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci.* May 1970, vol. 59, no. 5, p. 688-691.
- 32 HWANG, R., PECK, G. R. Compression and tablet characteristics of various types of microcrystalline cellulose. *Pharm. Technol.*, March 2001, vol. 25, no. 3, p. 112-122.
- 33 BELOUSOV, V. A. K voprosu o vybore optimalnikh davlenii pressovania při tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Khim. Farm. Zh.*, 1976, vol. 3, p. 105-111.