UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium lisovatelnosti a vlastností tablet ze směsného suchého pojiva složeného z mikrokrystalické celulosy a glycerol monostearátu

Hradec Králové 2013 Sandra Muchová

Prohlášení

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

Poděkování

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

V Hradci Králové dne 6.5.2013 Sandra Muchová

OBSAH

1. Abstrakt, Abstract 5
2. Zadání 6
3. Úvod 7
4. Teoretická část 8
4.1. Výroba tablet 8
4.2. Přímé lisování 9
4.3. Suchá pojiva 10
4.3.1. Mikrokrystalická celulosa 11
4.3.2. Směsná suchá pojiva 12
4.3.2.1. Směsná suchá pojiva s mikrokrystalickou celulosou 14
4.4. Mazadla 15
4.4.1. Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet 16
4.4.2. Stearan hořečnatý 18
4.4.3. Glycerol monostearát 19
4.4.4. Stearylfumarát sodný 20
4.4.5. Poloxamery 21
5. Experimentální část 25
5.1. Použité suroviny 25
5.2. Použité přístroje a zařízení 26
5.3. Postup práce 27
5.3.1. Příprava tabletovin 27
5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu 27
5.3.3. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu 30
5.3.4. Měření doby rozpadu tablet 30
6. Tabulky a Grafy 31
6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům 31
6.2. Tabulky 33
6.2.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu 33
6.2.2. Pevnost tablet v tahu 35
6.2.3. Doba rozpadu tablet 46
6.3. Grafy 49

7. Diskuze 53
7.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu 53
7.2. Hodnocení pevnosti a doby rozpadu tablet 54
8. Závěr 55
9. Literatura 56

1. Abstrakt, Abstract

Abstrakt

V práci je studováno směsné suché pojivo LubriTose™ MCC z hlediska energetického hodnocení lisovacího procesu, pevnosti a doby rozpadu tablet. Výsledky jsou porovnávány se stejným hodnocením fyzikálních směsí mikrokrystalické celulosy s několika typy mazadel. LubriTose™ MCC vykazovala nejnižší hodnotu energie na tření, nejvyšší hodnotu energie akumulované tabletou a nejvyšší plasticitu ze všech studovaných tabletovin. V hodnotách energie dekomprese nebyly výraznější rozdíly. Pevnost tablet z LubriTose™ MCC byla nižší než ze směsi Vivapuru® 12 a glycerol monostearátu, u lisovacích sil 4 a 5 kN byla srovnatelná s pevností tablet z Vivapuru® 12 s poloxamerem 407. Doba rozpadu tablet z LubriTose™ MCC byla kratší než z Vivapuru® 12 s glycerol monostearátem při lisovací síle 3 kN, v případě lisovacích sil 4 a 5 kN nebyl mezi hodnotami z těchto tabletovin statisticky významný rozdíl.

Abstract

The paper studies the co-processed dry binder LubriTose™ MCC from the viewpoint of energy evaluation of the compression process, strength and disintegration time of tablets. The results were compared with the identical evaluation of physical mixtures of microcrystalline cellulose with several types of lubricants. LubriTose™ MCC showed the lowest value of energy for friction, the highest value of energy accumulated by the tablet, and the highest plasticity of all tableting materials under study. There were no marked differences in the values of the energy of decompression. The tensile strength of tablets from LubriTose™ MCC was lower than in those from the mixture of Vivapur® 12 and glycerol monostearate, in the compression forces of 4 and 5 kN it was comparable with the tensile strength of tablets from Vivapur® 12 with poloxamer 407. Disintegration time of tablets from LubriTose™ MCC was shorter than that of those from Vivapur® 12 with glycerol monostearate at the compression force of 3 kN, in the case of the compression forces of 4 and 5 kN no statistically significant difference was found between the values of these tableting materials.

2. Zadání

Zadáním práce bylo porovnat vlastnosti tablet a energetický profil lisování směsného suchého pojiva LubriTose™ MCC a fyzikálních směsí mikrokrystalické celulosy Vivapuru® 12 s 2% různých mazadel. Práce se skládala z několika dílčích úkolů:

1. Stanovení energetického profilu lisování LubriTose™ MCC a směsí Vivapuru® 12 s 2% stearanu hořečnatého, glycerol monostearátu, stearylfumarátu sodného, poloxameru 407 a poloxameru 188 v závislosti na lisovací síle.
2. Stanovení pevnosti výlisků z LubriTose™ MCC a směsí Vivapuru® 12 s 2% stearanu hořečnatého, glycerol monostearátu, stearylfumarátu sodného, poloxameru 407 a poloxameru 188 v závislosti na lisovací síle.
3. Stanovení doby rozpadu tablet z LubriTose™ MCC a směsí Vivapuru® 12 s 2% stearanu hořečnatého, glycerol monostearátu, stearylfumarátu sodného, poloxameru 407 a poloxameru 188 v závislosti na lisovací síle.

3. Úvod

Směsná suchá pojiva jsou směsné pomocné látky, které obsahují více pomocných látek se stejnou nebo různou funkcí. Mohou obsahovat dvě suchá pojiva, suché pojivo a kluznou látku, suché pojivo a mazadlo, suché pojivo a rozvolňovadlo. Látka Prosolv® EasyTab obsahuje dokonce čtyři pomocné látky, a to mikrokrystalickou celulosu, koloidní oxid křemičitý, sodnou sůl glykolátu škrobu a stearylfumarát sodný[1]. Směsná suchá pojiva se připravují tzv. „co-processingem“ neboli spoluzpracováním, přičemž výsledkem procesu je jedna látka, která je multifunkční nebo v případě spojení dvou suchých pojiv zvýrazňuje pozitivní vlastnosti individuálních složek a potlačuje ty negativní. Při přípravě nedochází k žádným chemickým změnám, látky se mění pouze fyzikálně, což může být pro proces lisování velmi výhodné. Nejčastější metodou přípravy je sprejové sušení[2]. Studium látky, v níž je spojeno suché pojivo s mazadlem, se stalo náplní této práce. Jedná se o látku řady LubriTose™, konkrétně LubriTose™ MCC. Tato látka obsahuje 98% mikrokrystalické celulosy a 2% glycerol monostearátu. Spojení suchého pojiva s mazadlem by mělo být velmi výhodné, neboť odpadá někdy problematický krok mísení přímo lisovatelné tabletoviny s mazadlem. Tento krok může totiž v některých případech velmi ovlivnit výslednou pevnost tablet a to ve smyslu jejího výrazného snížení.[3]

4. Teoretická část

4.1. Výroba tablet[4,5]

Tablety se vyrábějí slisováním stejných objemů částic nebo jiným vhodným výrobním postupem, jako je například vytlačování neboli extruze, formování nebo lyofilizace. Částice jsou obvykle vyrobeny granulačními metodami.[4] Výroba tablet začíná přípravou tabletoviny, která se uskutečňuje buď smícháním léčivých a pomocných látek v předepsaném poměru (přímé lisování) nebo smícháním granulátu s extragranulárními pomocnými látkami, tj. kluznými látkami eventuálně rozvolňovadly.[5]

Granulát lze připravovat suchou nebo vlhkou cestou. Suchá granulace je postup, při kterém se vylisují přechodné větší agregáty a ty se potom rozdrobněním rozdělí na granulátová zrna. Přechodné agregáty jsou buď velké tablety (brikety) nebo jinak tvarované (např.válcovité) výlisky. Suchá granulace je zrnění bez použití rozpouštědla a tepla na sušení. Z toho vyplývají její přednosti, je vhodná pro látky citlivé na vlhkost. Na druhé straně je nevhodná pro látky termolabilní (např. enzymy) při použitých vyšších tlacích a vynaložené energii. Výlisky se dobře rozpadají a rozpouštějí, lehce přijímají vodu, protože částice nespojují pojiva. Odpadá zde energeticky náročný proces sušení. Předpokladem suché granulace je dostatečná plastická deformovatelnost práškové směsi. Granulace za sucha, i když je provozně jednoduchá a výhodná, nepřináší lepší výsledky než granulace vlhká a proto se uplatňuje při výrobě hlavně s těmi léčivými látkami, které jsou nestálé a vlhkou granulaci nesnášejí, jako je například kyselina acetylsalicylová.[6]

Použitelnost vlhké granulace je širší, univerzálnější, protože přidáním kapalné fáze do tuhé práškové směsi se podstatně zlepší její deformovatelnost a usnadní její aglomerace. Kapalnou fází mohou být vlhčiva (zpravidla voda a líh různé koncentrace) nebo roztoky polymerů jako jsou škrobový hydrogel (5-15%), roztok želatiny(1-3%), povidonu(3-5%) a velmi často roztoky celulosových derivátů v koncentraci 1-5%. Léčiva, podávaná ve vyšších dávkách, získají granulací potřebnou tokové sypnost. Za vlhka se dosáhně rovnoměrného rozdělení všech částí tabletoviny, zejména léčivých látek používaných v malých dávkách, barevných léčiv a barviv. To má příznivý vliv na stejnoměrnost obsahu v každé připravené tabletě. Nevýhodou vlhké granulace je zatížení materiálu procesem sušení, které následuje po sezrnění. Pro vlhkou granulaci bylo vyvinuto několik alternativních postupů a metod. V současné době převládá postup hnětením a ve fluidní vrstvě.[6]

Zpracovává-li se směs léčivých a pomocných látek bez předchozí granulace, jedná se o přímé lisování. Je to postup velmi ekonomický a produktivní, protože odpadá pracná výroba granulátu. Vzhledem k vlastnostem a obsahu léčivých látek ho ale nelze použít univerzálně (viz kap. 4.2.).[5]

Bez přísad farmaceutických pomocných látek nelze kvalitně lisovat ani dosáhnout požadovaných vlastností tablet. Mezi zcela základní pomocné látky patří plniva, která doplňují objem léčiva na potřebnou hmotnost tablety, pojiva, která jsou suchá, používaná v přímém lisování, anebo se jedná o lepivé roztoky pro vlhkou granulaci, další jsou látky kluzné, které zlepšují sypnost a mazadla snižující tření při lisování.[5]

Rozhodující operací při výrobě tablet je formování tablet v tabletovacích lisech, které jsou výstředníkové a rotační. Vlastním nástrojem lisování jsou matrice a trny. Povrchy trnů musejí být hladké a leštěné. Vyrábějí se z odolné oceli, někdy se potahují vrstvou silikonu nebo teflonu, čímž se zlepší jejich antiadhezivní vlastnosti. Matrice jsou z odolných materiálů, aby snesly lisovací tlak a nepoškodily se. Matrice a trny mají rozhodující význam pro hladký a úspěšný průběh tabletování, proto se musí pečlivě udržovat, čistit a mazat. Po určitém čase se jejich povrch musí znovu leštit.[5]

4.2. Přímé lisování[2,7,8,9,10]

Přímé lisování zahrnuje pouze kroky mísení a lisování směsí prášků, které obsahují léčiva a různé pomocné látky. Jednoduchost a ekonomičnost procesu jsou hlavními výhodami této technologie.[7] Přímé lisování se začalo používat na začátku 60. let 20. století, kdy byly zavedeny první pomocné látky umožňující tento proces, a to zejména sprejově sušená laktosa a mikrokrystalická celulosa Avicel PH. V průzkumu ze začátku 90. let se k přímému lisování jako preferující metodě výroby tablet hlásilo již přes 40% farmaceutických výrobců.[2] Přímé lisování je vhodnější pro léčivé látky citlivé na vlhkost a teplo, protože odstraňuje zvlhčovací a sušící kroky, zvyšuje stabilitu aktivních složek a snižuje možnost mikrobiální kontaminace ve vlhkém prostředí. Tento výrobní postup je silně ovlivněn vlastnostmi prášku jako je sypnost, lisovatelnost a zřeďovací potenciál. Většina tablet obsahuje vyšší množství pomocných látek ve srovnání s aktivním léčivem, a v důsledku toho, pomocné látky hrají významnou roli při rozhodování o funkčnosti a zpracovatelnosti lékové formy.[8] Základní pomocné látky v této technologii jsou suchá pojiva, dále je nutné použití kluzných látek a mazadel.[9]

Výhodou přímého lisování je potřebnost méně zařízení a tím i méně prostoru, časová úspora, menší spotřeba energie a to vše vede ke snížení nákladů na výrobu tablet. Dále se zvyšuje stabilita léčiv citlivých na vlhkost a teplo. Tablety se rozpadají oproti granulátu na základní částice. Zvýšený specifický povrch pro rozpouštění má za následek rychlejší uvolnění léčiva z tablety. Lze použít také rozvolňovadlo, čímž se rozpad tablet zrychlí. Přímým lisováním se mohou připravit i tablety s látkami, které naopak prodlouží uvolňování léčiva.[11]

Přímé lisování má ovšem také značná omezení a nevýhody. Tabletovina obsahující vysokou dávku účinné látky, která má špatnou lisovatelnost, špatná sypnost a/nebo nízkou objemovou hustotu nemůže být zpracována přímým lisování, protože suché pojivo má omezený zřeďovací potenciál (omezenou kapacitu) a je limitována velikost a hmotnost tablet. Protože léčiva a pomocné látky mají odlišnou hustotu, může docházet k segregaci během mísení, která může být vyvolána i statickým nábojem. To vše může vést k problémům s obsahovou stejnoměrností. Proto musí být věnována zvláštní pozornost distribuci velikosti částic a hustotě léčiva a pomocné látky. Pomocné látky a speciálně suchá pojiva jsou vybírána tak, aby měla dobrou sypnost. Další nevýhodou přímého lisování jsou příliš velké náklady na suchá pojiva. Nicméně tyto náklady jsou vyváženy úsporami, plynoucími z odstranění vlhké granulace a sušení.[10]

4.3. Suchá pojiva[3]

Suchá pojiva jsou základní pomocné látky pro přímé lisování tablet, ve kterých plní funkci plniva i pojiva zároveň. Lze je proto také označit jako přímo lisovatelná plniva, v zahraniční literatuře se vyskytuje i označení plniva-pojiva. Tyto látky musí splňovat určité požadavky, aby byly pro tuto technologii použitelné. Mezi tyto požadavky patří:

- *Vysoká lisovatelnost* pro získání pevných tablet.
- *Dobrá sypnost*, aby bylo zajištěno stejnoměrné plnění matrice.
- *Dobré mísící vlastnosti*, aby se zabránilo segregaci a byla zajištěna obsahová stejnoměrnost tablet.
- *Vysoký zřeďovací potenciál,* definovaný jako množství účinné látky, které může být uspokojivě slisováno do tablet s daným suchým pojivem.
- *Dobrá stabilita*-schopnost zůstat nezměněn chemicky i fyzikálně a zůstat plně aktivní a efektivní při skladování. Některá plniva-pojiva jsou stabilní pouze při

uchovávání za určitých podmínek. Například většina cukerných produktů a polyolu s výjimkou laktosy by neměla být skladována při vysoké vlhkosti. Navíc hygroskopičnost plniv má nepříznivý dopad na stabilitu účinných látek v tabletě.

- *Inertnos*t-pojiva by neměla urychlovat chemickou a fyzikální degradaci léčivé látky nebo pomocné látky způsobené lisováním nebo skladovacími podmínkami.
- *Lisovatelnost s ostatními látkami* obsaženými v tabletě.
- *Nezasahovat do biologické dostupnosti účinných látek.*
- *Nezasahovat negativně do procesu uvolňování léčivé látky a rozpadu tablet.*[3]

4.3.1. Mikrokrystalická celulosa[10]

Nejznámější firemní produkt mikrokrystalické celulosy pro přímé lisování je Avicel PH, který byl poprvé vyroben v roce 1964 v Pensylvanii. Základními typy jsou Avicel PH 101 a Avicel PH 102, které se liší velikostí částic. Na trhu jsou dostupné i další firemní produkty pod názvem Emcocel, Microcel, Pharmacel, Vivapur atd. Jedná se o bílý krystalický prášek složený z aglomerovaných čištěných mikrovláken, bez chuti a zápachu. Jedná se o čištěnou, částečně depolymerizovanou celulosu, připravenou zpracováním α-celulosy s minerálními kyselinami. V mikrovláknech jsou dvě odlišné oblasti: parakrystalická a krystalická oblast. Parakrystalická oblast je amorfní a flexibilní hmota z řetězců celulosy. V této části dochází k absorpci vody. Krystalická oblast je složená z těsných svazků řetězců celulosy v pevném lineárním uspořádání. Mikrokrystalická celulosa je jedna z mnoha používaných plniv-pojiv v přímém lisování. V přímém lisování je velmi populární, protože má velmi dobré vazebné vlastnosti. Používá se i jako rozvolňovadlo, má mazací vlastnosti a má dobrý zřeďovací potenciál. Její specifický povrch je 1,3 m^2/g. Sypnost Avicelu PH 101 je špatná. Ačkoliv Avicel PH 102 má lepší sypnost, protože se jedná o směs aglomerátů a primárních částic, jeho sypnost je pouze střední.[10]

Mikrokrystalická celulosa podstupuje při namáhání deformaci několika mechanismy. Při nízké lisovací síle má deformace charakter mírné elastické fáze. To je způsobené dutou mikrofibrilární strukturou. Při vysoké lisovací síle dochází buď dále k deformaci, nebo trvalé deformaci nespecifického plastického toku. Plastický tok je důležitý faktor lisovatelnosti mikrokrystalické celulosy. Plastická deformace je usnadněna přítomností kluzných rovin, zlomy a malou velikosti jednotlivých mikrokrystalů. Plasticita je zvýšená při zvýšené lisovací síle a je doprovázena snížením viskoelasticity.[10]

Silné vazebné vlastnosti jsou způsobené vodíkovými vazbami mezi skupinou vodíků na plasticky deformovaných přilehlých částicích celulosy. Vodíkové vazby na velkém

specifickém povrchu jsou proto během plastické deformace v úzkém kontaktu. To je důvodem velmi dobré lisovatelnosti mikrokrystalické celulosy, která je lepší než u ostatních přímo lisovatelných plniv-pojiv. To se odráží na mimořádně velkém vazebném indexu, přičemž křehký index lomu je nízný.[10]

Co se týká vlivu získaných parametrů na fyzikální a mechanické vlastnosti mikrokrystalické celulosy, tak vztah mezi stupněm polymerizace a lisovatelností ukazuje, že při zvýšeném stupni polymerizace se zvyšuje pevnost tablet z mikrokrystalické celulosy. Tento efekt vysvětluje snížená elastická deformace. Jiné názory říkají, že právě původ surového materiálu a výrobní metody ovlivňují lisovací vlastnosti mikrokrystalické celulosy. Lisovatelnost dále závisí také na obsahu vlhkosti. Při rovnovážném obsahu vlhkosti do 5 %, je vlhkost vázána v porézní struktuře mikrokrystalické celulosy a to vodíkovými vazbami na částice celulosy. Během plastické deformace působí vlhkost uvnitř pórů jako vnitřní mazadlo a usnadňuje sypnost, v rámci jednotlivých mikrokrystalů. Přítomnost optimálního množství vody brání dopružování tím, že tvoří vodíkovými vazbami vodíkové můstky. Nejpevnější výlisky jsou vyrobeny při obsahu vlhkosti 7,3 %. Nicméně snížený obsah vlhkosti může způsobit víčkování tablet. Víčkování se předchází zvýšením vlhkosti z 3,2% na 6,1% .[10]

Vliv velikosti částic na lisovací vlastnosti mikrokrystalické celulosy je mnohem menší, než vliv vlhkosti. Největší lisovatelnost je při velikosti částic od 80 do 100 μm.

Mikrokrystalická celulosa má vysoký zřeďovací potenciál, který je definován jako schopnost daného množství pomocné látky vázat určité množství účinné látky v tabletě. Zřeďovací potenciál je připisován nízké objemové hustotě.[10]

4.3.2. Směsná suchá pojiva[2,8]

Výroba směsného suchého pojiva se nazývá „co-processing“ neboli spoluzpracování. Jedná se o interakci dvou nebo více látek na subčásticové úrovni se zaměřením na poskytnutí souhry funkčního zlepšení, stejně tak i maskování nežádoucích vlastností jednotlivých pojiv.[2] „Co-processing“ vede k tvorbě směsného pojiva s lepšími vlastnostmi, než mají původní látky, ať už samostatně nebo ve fyzikálních směsích. Tímto procesem dochází např. k včlenění jednoho pojiva do částicové struktury jiného pojiva.[2] „Co-processing“ byl původně používán v potravinářském průmyslu ke zlepšení stability, smáčivosti a rozpustnosti a ke zvýšení želírujících vlastností potravinových přísad. Ve farmaceutickém průmyslu byl koncept „co-processingu“ pomocných látek představen v roce 1980 se zavedením směsného pojiva z mikrokrystalické celulosy a uhličitanu vápenatého.[8]

Příprava směsných pojiv probíhá většinou tak, že se z pomocných látek vytvoří homogenní disperze nebo roztok a následně se sprejově suší.[9]

Často se příprava směsného suchého pojiva provádí s jedním pojivem plastickým a druhým pojivem křehkým. Příkladem může být Cellactosa, která se skládá z 75% laktosy jako křehkého materiálu a z 25% práškové celulosy jako plastického materiálu. Tako kombinace brání udržení nadměrné elastické energie během lisování, která má za následek malé množství relaxace a snižuje tendenci k víčkování a vrstvení, může pomoci zlepšit funkce jako např. lisovací výkon, sypnost, rychlost deformace, mazací vlastnost, citlivost na vlhkost.[2]

Vývoj směsných suchých pojiv se skládá z následujících kroků:[2]

1. Identifikace látek, které mají být smíseny a pečlivé prostudování jejich materiálových charakteristik a určení jejích funkčních požadavků

2. Určení poměru, ve kterém budou látky smíseny

3. Posouzení velikosti částic potřebných pro smísení

4. Výběr vhodného postupu pro přípravu

5. Optimalizace procesu

Získaná směsná suchá pojiva mají zlepšené například tyto vlastnosti:[2]

1. lepší sypnost
   -toto je zajištěno kontrolovanou optimální velikostí částic a distribucí velikosti částic, je zde pak nižší potřeba kluzných látek. Rozsah velikosti částic směsného pojiva je podobný jako u mateřských pomocných látek, ale sypnost je lepší než sypnost jednoduché fyzikální směsi. Sprejovým sušením získá navíc produkt sférický tvar a rovný povrch, který také zlepšuje sypnost.
2. lepší lisovatelnost
   -ve vztahu působící síly a pevnosti vykazují směsná pojiva lepší lisovatelnost než jednoduché fyzikální směsi.
3. vyšší zřeďovací potenciál
4. snížená citlivost k mazadlům
   -většina směsných produktů je složena z většího množství křehkého materiálu a menšího množství plastického materiálu. Plastický materiál má dobré pojivové

vlastnosti, protože vytvoří velký povrch pro zpevnění. Velké množství křehkého materiálu poskytuje nízkou citlivost k mazadlům a nedochází tak k vytvoření souvislé vrstvy mazadla při lisování.

5. další výhody
   -multifunkčnost
   -zlepšené organoleptické vlastnosti
   -celkové náklady na produkt se snižují díky vylepšené funkci
   -menší zkušební požadavky v porovnání s původními látkami

4.3.2.1. Směsná suchá pojiva s mikrokrystalickou celulosou[11,12,13]

Cellactosa®[11]

-směsný produkt skládající se 75 % monohydrátu α-laktosy a 25% práškové celulosy. Kromě dobré sypnosti, má také dobrou lisovatelnost. Lisovatelnost je přičítána synergickému efektu fragmentace laktózy a plastické deformaci celulosy. Protože laktosa pokrývá vlákna celulosy je více snížená absorpce vlhkosti než u samotné mikrokrystalické celulosy. Výlisky mají vysokou pevnost, nízký oděr a kratší dobu rozpadu než fyzikální směsi laktosy a celulosy.

Prosolv® SMCC[11]

-skládá se z 98% mikrokrystalické celulosy a 2% koloidního oxidu křemičitého
-má lepší sypnost a lisovatelnost než fyzikální směsi mikrokrystalické celulosy a koloidního oxidu křemičitého. V přítomnosti stearanu hořečnatého (0,5%) si tablety zachovají svou pevnost na rozdíl od mikrokrystalické celulosy. Silicifikace ovlivňuje absorpci vlhkosti a deformaci částic v průběhu lisování. Tablety jsou pevnější ve srovnání s tabletami připravených vlhkou granulací obsahujících mikrokrystalickou celulosu. Látka vykazuje nepatrný nárůst v pevnosti tablet a značné zvýšení doby rozpadu v porovnání s Avicelem.

MicroceLac® 100[12]

-sprejově sušená směs složená z 75% monohydrátu α-laktosy a 25% mikrokrystalické celulosy, která má lepší sypnost, protože vlákna mikrokrystalické celulosy jsou kratší a více zanořená a podporují více sférickou formu ve srovnání s Cellactosou.

Avicel® CE-15[12]

-jedná se o směs mikrokrystalické celulosy a guar gumy.
-má zlepšenou celkovou chutnost a vyvolává příjemnější pocit v ústech.

Avicel® RC-581,RC-591,CL-611[12]

-jedná se o směs mikrokrystalické celulosy a sodné soli karboxymethylcelulosy. Obsah karboxymethylcelulosy je v rozmezí 8,3-18,8 %.

Celocal® [12]

-jedná se o směs 30 % mikrokrystalické celulosy a 70% anhydrátu síranu vápenatého. Produkt je lépe lisovatelný než fyzikální směs a poskytuje tablety s mnohem menším oděrem.

LubriTose™MCC[13]

-jedná se o směs 98% mikrokrystalické celulosy a 2% glycerol monostearátu. Mezi hlavní výhody látky patří snížení počtu výrobních kroků, eliminace potřeby externího mazadla a citlivosti na dobu míchání, lepší sypnost, což vede k lepší hmotnostní stejnoměrnosti tablet, nesnižuje uvolňování léčivé látky z tablety, nemá negativní efekt na lisování

4.4. Mazadla[3,14]

Mazadla jsou běžně používána pro snížení tření při lisování a vysunutí tablety z matrice během výroby tablet. Účinné mazání je pouze v případě, že mazadlo může reagovat s povrchem stěny matrice a tvoří vrstvu se silnou přilnavostí. Mazadla jako kovové soli kyseliny stearové tvoří vrstvený film na stěně matrice a na povrchu razidel, na kterých se tableta klouže během vysouvání. Hydrofobní uhlíkové řetězce směřují směrem ven z matrice a tak usnadňují vysunutí tablety. Mazadla působí jako tření snižující materiál na stěnu matrice a tvoří ochrannou vrstvu posuvu a smyku a/nebo jako antiadherentní materiál k zabránění vzniku adheze, lepení a vazbě tablet na obráběcí povrchy, stejně jako ostatní části stroje. Navíc může mazadlo působit jako kluzná látka a podporovat sypnost v zásobníku a prostoru matrice.[3]

Jejich přítomnost, ale může způsobit nežádoucí změny vlastností tablet. Mazadla snižují pevnost tablet, ale nejvíce u krystalických materiálů. Většinou ke snížení tření je potřeba pouze malého množství mazadla. Na mazací a třecí vlastnosti mazadel je třeba stanovit jejich optimální množství a minimalizovat negativní dopad. Provádí se to měřením

síly přenosu, stanovením třecích sil nebo tření, měřením akustické emise a měření spotřeby elektrické energie. Polární části mazadla se váží na kovový povrch matrice a formují odolnou vrstvu. Vzniklá vrstva je velmi odolná proti oděru.[3]

Anglické označení „Lubricant“ je odvozeno z latinského slova „Lubricare“ a znamená dělat kluzké. Snížení tření je dosaženo vytvořeným filmem mazadla. Všeobecnou vlastností všech mazadel je snadná deformovatelnost díky jejich struktuře. Mazadla jsou nedílnou součástí výroby tablet a měla by vykazovat následující vlastnosti:

1. *Měla by výrazně snižovat tření*
2. *Měla by být účinná v nízké koncentraci tak, aby nedocházelo k nepřiměřenému zvýšení objemu tablet*
3. *Neměla by mít nežádoucí efekt na vlastnosti tablet*
4. *Měla by být chemicky inertní*
5. *Měla by být kosmeticky inertní v praxi, tím se rozumí být bílá, bez chuti a zápachu*
6. *Měla by být levná a snadno dostupná*
7. *Musí mít právně schválené užívání v medicíně*[14]

Mezi mazadla obecně patří kovové soli mastných kyselin, mastné kyseliny a alkoholy, estery mastných kyselin a olejů. Rozlišujeme hlavní dva typy mazadel: hydrofilní a hydrofobní mazadla. Mezi hydrofilní mazadla patří například: laurylsulfát sodný, polyethylenglykol 4000 nebo 6000, benzoát sodný, kyselina fumarová. Tyto látky mohou být použity jako mazadla při výrobě tablet. Přesto nemají tak dobré vlastnosti jako například hydrofobní mazadlo stearan hořečnatý. Jejich hlavní použití je v šumivých tabletách. Naopak mezi hydrofobní mazadla patří stearan hořečnatý, glycerol monostearát, kyselina stearová, hydrogenovaný ricinový olej. Hydrofobní mazadla mají obecně dobré mazací vlastnosti a jsou obvykle účinné při relativně nízkých koncentracích. Mnohé z nich mají i antiadherentní a kluzné vlastnosti. Z těchto důvodů jsou hydrofobní mazadla používána mnohem častěji, než hydrofilní sloučeniny.[14]

4.4.1. Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet[3]

Mazadla tvoří film okolo hostitelských částic během mísení. Tento film má vliv na vazebné vlastnosti částic a to tím, že se chová jako fyzikální bariéra. Navíc hydrofobní mazadla prodlužují dobu rozpadu a následně snižují uvolnění léčivé látky z tablet.

Vliv na pevnost tablet závisí na mnoha faktorech, například na: původu a vlastnostech mazadla, původu a vlastnostech suchého pojiva, době a intensitě míchání a

typu, velikosti a obsahu mixéru.

Pokud je práškované mazadlo přidáváno do směsi a podrobeno mísení, je rozděleno buď na volnou frakci (pokud je mazadlo náchylné k deaglomeraci a následující delaminaci) nebo tvoří povrchový film na základní látce. Delší doba mísení způsobuje přechod volné frakce do tvorby povrchového filmu. Fenomén snížení pevnosti tablet s delší dobou mísení složek s mazadlem je způsoben formulací tohoto mazacího filmu, který zasahuje do vazby částic. Snížená pevnost tablet může být připisována slabým vazbám po lisování mezi molekulami mazadla, spíše než vazbám mezi jednotlivými látkami. Pevnost tablet je značně ovlivněna množstvím přidaného mazadla.

Stupeň a rozsah pokrytí povrchu substrátu částicemi mazadla lze popsat různými mechanismy: adsorpce nebo povrchová adheze, difúze nebo pevná penetrace, která zahrnuje mechanické blokování, delaminace a deaglomeraci během tvorby filmu na částicích substrátu. V závislosti na mechanismu mezního mazání, jsou pevná mazadla, jako je stearan hořečnatý, adsorbovaná na povrchu částic substrátu a tím, je vytvořen jednotný, povrchově adsorbovaný film. Difúze a pevná penetrace hraje menší roli při míchání. Vliv mazadla na vazebné vlastnosti silně závisí na celistvosti filmu v průběhu lisování. Úplnost filmu závisí na možnostech a rychlosti tvorby filmu během míchání. U plasticky deformovatelných suchých pojiv zůstává vytvořený film i během lisování. Naopak u křehkých suchých pojiv vznikají během lisování nové mezipovrchy a není tak výrazně ovlivněna pevnost.

Významný vliv na pevnost tablet má také doba mísení. Prodloužená doba míchání snižuje pevnost tablet, ale toto snížení je také ovlivněno použitým mazadlem. Mazadla s velkým specifickým povrchem jako například stearan hořečnatý, významně snižují pevnost, i když jsou přimíchávána při nízkých otáčkách. Triglyceridy mají menší negativní vliv na pevnost tablet než stearany v důsledku velmi malého specifického povrchu. Přestože plocha povrchu může hrát roli v počátečních stadiích míchání, na další míchání má vliv delaminace při tvorbě filmu a vlastnosti přirozených materiálů, stejně jako povrch hostitelských částic ovlivní celkové procentuální pokrytí povrchu.

Záleží také na morfologii a krystalické modifikaci mazadla. Stearan hořečnatý je dostupný ve dvou formách. Ve formě čisté a komerčně vyráběné. Obě tyto látky mají jiné vlastnosti, co se týká tvorby filmu. Komerčně vyráběný stearan hořečnatý se váže na hostitelské částice v mnohem větší míře než čistý stearan hořečnatý. Špatně vytvořený film u čistého stearanu hořečnatého je přičítán jeho krystalické struktuře a smyku během procesu míchání než je tomu u méně krystalických reklamních materiálů.

4.4.2. Stearan hořečnatý[15]

Stearan hořečnatý se skládá hlavně ze stearanu hořečnatého s proměnlivým množstvím palmitátu hořečnatého a oleátu hořečnatého. Je to kvalitní bílý, precipitovaný nebo mletý hladký prášek nízké hustoty, slabě zapáchá po stearové kyselině a má charakteristickou chuť. Další charakteristické vlastnosti jsou uvedeny v tabulce č. 1. Jeho hlavní užití je jako mazadlo v koncentraci mezi 0,25-5,0% v přípravě tablet. Vyšší koncentrace stearanu hořečnatého a dlouhé mísení mohou způsobit vznik hydrofobní vrstvy a následně nerozpuštění částic po rozpadu tablety. Míchání by mělo být proto pečlivě sledováno. S rostoucí dobou mísení se snižuje pevnost tablet, a proto stearan hořečnatý také může zvýšit oděr tablet. Je hydrofobní a může zpomalit uvolňování léčiv z pevných lékových forem. Vyrábí se interakcí vodných roztoků chloridu železitého se stearanem sodným nebo reakcí oxidu, hydroxidu či uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty.

Tabulka č.1 Charakteristické vlastnosti stearanu hořečnatého[15]

Chemický název	Hořečnaté soli kyseliny stearové
Strukturní vzorec	$CH_3(CH_2)_{16}COO]_2Mg$
Empirický vzorec	$C_{36}H_{70}MgO_4$
Molekulová hmotnost	591,24 g/mol
Sypná hustota	0,159 g/cm^3
Setřesná hustota	0,286 g/cm^3
Pravá hustota	1,092 g/cm^3
Sypnost	Špatně sypký kohezní prášek
Teplota tání	115-150 ^oC
Rozpustnost	Nerozpustný v etanolu, etheru a vodě mírně rozpustný v horkém benzenu a 95% ethanolu
Specifický povrch	1,6-14,8 m^2/g

Existuje v různých krystalických formách jako trihydrát, dihydrát, anhydrát a také jako amorfní látka. Je stabilní a měl by být skladován v dobře uzavřeném obalu na chladném a suchém místě. Nemůže být v produktech spolu s aspirinem, některými vitamíny a většinou alkaloidních solí. Je inkompatibilní se silnými kyselinami, zásadami a železnatými solemi. Neměl by se míchat se silnými oxidačními činidly.

Široce se používá jako farmaceutická pomocná látka a je považován za netoxický pro perorální použití. Nicméně, konzumace většího množství může mít laxativní účinek nebo může způsobit podráždění sliznic

4.4.3. Glycerol monostearát[16]

Evropský lékopis charakterizuje glycerol monostearát 40-50 jako směs monoacylglycerolů, hlavně stearové a palmitové kyseliny, spolu s množstvím di- a tri-acylglycerolů. Obsahuje 40-50% monoacylglycerolů a ne méně než 6% volného glycerolu.

Má bílou až krémovou barvu, voskovitý ve formě kuliček, vloček nebo prášku. Je voskový na dotek a má nepatrnou vůni a chuť po tuku. Další charakteristické vlastnosti jsou uvedeny v tabulce č. 2.

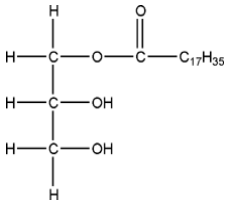
Používá se jako neionogenní emulgátor, stabilizátor, změkčovadlo a plastifikátor v potravinářství, farmacii a kosmetice. Může být využit jako dispergační činidlo pro pigmenty v olejích nebo pro pevné látky v tucích. Dále se používá při výrobě tablet s prodlouženým uvolňováním.

Perorální a topické lékové formy s glycerol monostearátem jsou obecně považovány za netoxické a nedráždivé. Pro topické užití jsou méně vysušující než stearinové krémy.

Při vyšších teplotách skladování se zvyšuje kyselost vzhledem ke zmýdelnění esteru se stopovým množstvím vody. Mohou být proto přidány účinné antioxidanty jako je butyl hydroxytoluen nebo propylgallát. Měl by být skladován v těsně uzavřených obalech na chladném, suchém místě a chráněn před světlem. Je inkompatibilní s kyselými látkami.

Připravuje se reakcí glycerolu s triglyceridy zvířecího nebo rostlinného původu. Vzniká tak směs mono- a diglyceridů. Z diglyceridů může dále vzniknout až 90% monoglyceridů. Další způsob přípravy je reakce glycerolu s chloridem kyseliny stearové. Protože výchozí suroviny nejsou čisté látky, získané produkty obsahují směs esterů, včetně esteru kyseliny palmitové a olejové. Složení a fyzikální vlastnosti se mohou lišit od výrobce k výrobci.

Tabulka č. 2 Charakteristické vlastnosti glycerol monostearátu[16]

Chemický název	Oktadekanová kyselina,monoster s 1,2,3,-propan-triolem
Strukturní vzorec	
Empirický vzorec	$C_{12}H_{42}O_4$
Molekulová hmotnost	358,6 g/mol
Teplota tání	55-66 ^oC
Hodnota HLB	3,8
Rozpustnost	Rozpustný v horkém etanolu, etheru, chloroformu,horkém acetonu, minerálním oleji a pevných olejích Prakticky nerozpustné ve vodě, ale mohou být dispergovány ve vodě s podporou malého množství mýdla nebo jiné povrchově aktivní látky
Specifický povrch	0,92 m^2/g

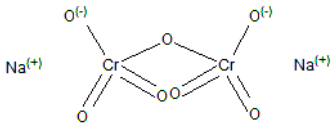
4.4.4. Stearylfumarát sodný[17]

Stearylfumarát sodný je jemný, bílý prášek s aglomeráty plochých kruhových částic. Další charakteristické vlastnosti jsou uvedeny v tabulce č. 3. Je méně hydrofobní než stearan hořečnatý nebo kyselina stearová a méně ovlivňuje uvolnění léčivé látky z tablet. Používá se jako mazadlo při přípravě tablet v koncentraci 0,5-2,0 %. V určitých případech se používá i v potravinářství.

Připravuje se reakcí stearyl alkoholu s anhydridem kyseliny maleinové. Produkt této reakce podléhá izomerizaci a následuje tvorba soli stearylfumarátu sodného.

Při pokojové teplotě je stabilní po dobu 3 let, pokud je uchováván v lahvích z tmavého skla s polyethylenovým uzávěrem. Měl by být uchováván v dobře uzavřených obalech na chladném a suchém místě. Je inkompatibilní s chlorhexidin acetátem. Obecně je považován za netoxický a nedráždivý.

Tabulka č. 3 Charakteristické vlastnosti stearylfumarátu sodného[17]

Empirický vzorec	$C_{22}H_{39}NaO_4$
Stukturální vzorec	
Kyselost/zásaditost	pH= 8,3 pro 5% vodný roztok při 90 °C
Hustota	1,107 g/cm^3
Objemová hustota	0,2-0,3 g/cm^3
Setřesná hustota	0,3-0,5 g/cm^3
Teplota tání	224-245 °C
Rozpustnost	Prakticky nerozpustný v acetonu, chloroformu, etanolu Mírně rozpustný v metanolu Rozpustnost ve vodě: 1g v 20 000g vody při 25 °C 1 g v 10g vody při 80 °C 1g v 5g vody při 90 °C
Specifický povrch	1,2-2,0 m^2/g

4.4.5. Poloxamery[18,19]

Poloxamery jsou neionické polyetylen-polyoxypropylenové kopolymery užívané především ve farmaceutickém průmyslu jako emulgátory nebo rozpouštědla. Polyoxyethylenová část je hydrofilní, zatímco polyoxyprolypenová část je hydrofobní. Všechny poloxamery jsou chemicky jednotné sloučeniny, liší se pouze v relativním množství propylenu a ethylen-oxidu přidávaného během přípravy.

Jejich fyzikální a povrchově aktivní vlastnosti se pohybují v širokém rozmezí různých typů poloxamerů, které jsou komerčně dostupné.

Poloxamery jsou většinou pevné látky, poloxamer 124 se však za pokojové teploty stává bezbarvou kapalinou. Vodné roztoky jsou stabilní v přítomnosti kyselin, zásad a kovových iontů. Nicméně vodné roztoky podporují růst plísní. Jsou bíle zbarvené, voskovité, volně sypké perličkovité granule. Jsou prakticky bez zápachu a chuti. Další charakteristické vlastnosti jsou uvedeny v tabulce č. 4.

Vyrábí se reakcí propylen oxidu s propylenglykolem do formy polyoxypropylen glykol. Ethylenoxid se pak přidává k vytvoření blokového kopolymeru. Měly by být skladovány v dobře uzavřených obalech na chladném a suchém místě. Poloxamery mohou být používány také jako smáčedla, v mastech, v čípkových základech, gelech a jako pojiva a mazadla. Používají se v různých perorálních, parenterálních a topických formách a jsou obecně považovány za netoxické a nedráždivé. V těle nejsou metabolizovány. Dále se používají jako emulgátory v intravenózních olejových emulzích, rozpouštědla nebo stabilizátory udržující čirost elixírů a sirupů.[19]

Lμtrol® micro 68 je bílý prášek připravený mikronizací poloxameru 188. Velikost částic takto připraveného produktu je přibližně 50 μm. Molekulová hmotnost se pohybuje od 7680 do 9510 g/mol. Obsahuje 79,9 – 83,7 % polyoxyethylenu[20].

Poloxamer 188 může být použit jako emulgátor pro fluorouhlovodíky užívané jako náhrada krevní plazmy, perorálně v léčbě zácpy v kombinaci s laxativem jako je danthron. Je možné ho použít jako smáčedlo při přípravě očních kapek, při léčbě ledvinových kamenů a poranění kůže čistícími prostředky. Je inkompatibilní s fenoly a parabeny. Další možné použití je jako mazadlo, a to především v šumivých tabletách.[19]

Lμtrol® micro 127 je připravený mikronizací poloxameru 407 a má velikost částic přibližně 50 μm. Molekulová hmotnost se pohybuje od 9840 do 14600 g/mol. Obsah polyoxyethylenu je 50-56 % [20].

Zředěné vodné roztoky obou mikronizovaných forem poloxamerů vykazují newtonovské tokové vlastnosti, které se mění na plastické při určité koncentraci. Lμtrol® micro 68 se mění při koncentraci přibližně 60 % a Lμtrol® micro 127 při koncentraci nad 15%. Lμtrol® micro 68 má maximum viskozity v rozmezí teplot 60-75 °C, kdežto Lμtrol® micro 127 má maximum viskozity v rozmezí teplot 30-60 °C. Tyto látky mají dobrou mísitelnost, vysokou HLB hodnotu nad 20 a jsou široce přijímány regulačními autoritami. Mohou být použity jako mazadla v případě inkompatibility účinných látek se stearanem hořečnatým, jako je tomu například u ibuprofenu. Dále se používají jako leštidla u filmem obalovaných tablet, rozpouštědla či smáčedla a jako ve vodě rozpustná mazadla pro šumivé tablety. Mohou být použity při optimalizaci biologické dostupnosti z pevných lékových forem. Vzhledem k velmi blízké velikosti částic jako mají účinné látky, zajišťují dobrou obsahovou stejnoměrnost tablet.[20]

Tabulka č. 4 Charakteristické vlastnosti poloxamerů[18]

<table>
<tr><td>Synonyma</td><td>Lutrol, Monolan, Pluronic, polooxalkohol, 23olyetylen-propylen glykol kopolymer, polyoxyethylen-polyoxypropylenglykol kopolymer, Supronic, Synperonic</td></tr>
<tr><td>Chemický název</td><td>A-hydro-ω-hydroxypoly(oxyethylen)poly(oxypropylen)poly(oxyethylen) blokový kopolymer</td></tr>
<tr><td>Empirický vzorec</td><td>Obecně : $OH(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$</td></tr>
<tr><td>Molekulová hmotnost</td><td><table>
<tr><th>Poloxamer</th><th>Skupenství</th><th>a</th><th>b</th><th>Molekulová hmotnost</th></tr>
<tr><td>124</td><td>tekuté</td><td>12</td><td>20</td><td>2090-2360</td></tr>
<tr><td>188</td><td>Pevné</td><td>80</td><td>27</td><td>7680-9510</td></tr>
<tr><td>237</td><td>Pevné</td><td>64</td><td>37</td><td>6840-8830</td></tr>
<tr><td>338</td><td>Pevné</td><td>141</td><td>44</td><td>6. 700-17 400</td></tr>
<tr><td>407</td><td>Pevné</td><td>101</td><td>56</td><td>9840-14 600</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Kyselost/zásaditost</td><td>pH= 5,0-7,4 pro 2,5% vodný roztok</td></tr>
<tr><td>Bod tuhnutí</td><td>> 100°C pro 1 % vodný roztok a 10% vodný roztok poloxameru 188</td></tr>
<tr><td>Sypnost</td><td>Pevné poloxamery mají dobrou sypnost</td></tr>
<tr><td>Hodnota HLB</td><td>0,5-30; 29 pro poloxamer 188</td></tr>
<tr><td>Bod tání</td><td>16 °C pro poloxamer 124
52-57 °C pro poloxamer 188
49 °C pro poloxamer 237
57 °C pro poloxamer 338
52-57 °C pro poloxamer 407</td></tr>
<tr><td>Vlhkost</td><td>Méně než 0,5% vody a jsou hygroskopické pouze v množství větším než 80% relativní vlhkosti</td></tr>
</table>

Pokračování tab. Č. 4

Rozpustnost	Poloxamer 124 : rozpustný v etanolu 95%,propan-2-olu,propylenglykolu, vodě a xylenu Poloxamer 188 je rozpustný v v etanolu 95%, vodě a nerozpustný v propan-2-olu,propylenglykolu, xylenu, etheru, parafinu a mastných olejích Poloxamer 237 je rozpustný v etanolu 95% a vodě, mírně rozpustný v propan-2-olu a xylenu a nerozpustný v propylenglykolu Poloxamer 338 je rozpustný v etanolu 95% a vodě, mírně rozpustný v propylenglykolu a nerozpustný v propan-2-olu a xylenu Poloxamer 407 je rozpustný v etanolu 95%,propan-2-olu a vodě a nerozpustný v propylenglykolu, xylenu, etheru, parafinu a mastných olejích
Povrchové napětí	19,8 mN/m pro 0,1% vodný roztok poloxameru 188 při 25 ^{o}C ;24,0 mN/m pro 0,01 % vodný roztok při 25 ^{o}C a 26,0 mN/m pro 0,001% vodný roztok při 25 ^{o}C
Dynamická viskozita	1000 mPa jako tavenina při 77 °C

5. Experimentální část

5.1. Použité suroviny

LubriTose™ MCC (Kerry Bio-Science, USA), č. šarže: 1320015207

směsné suché pojivo obsahující 98% mikrokrystalické celulosy a 2% glycerol monostearátu

distribuce velikosti částic: 42% > 149 μm; 37% > 74 μm

obsah vlhkosti: 4,67

sypná hustota: 0,39 g/ml

setřesná hustota: 0,44 g/ml

Vivapur® 12 (JRS PHARMA, GmbH + Co. KG, SRN), č. šarže: 5601210932

mikrokrystalická celulosa

distribuce velikosti částic: < 1% > 400 μm; 44% > 160 μm; 90% > 50 μm

obsah vlhkosti: 4,3%

sypná hustota: 0,38 g/ml

setřesná hustota: 0,44 g/ml

Glycerol monostearát (ERCA, Itálie), č. šarže: 8332

specifický povrch: 0,7 m^2/g

Stearan hořečantý (Acros Organics, USA), č. šarže: A 011241701

specifický povrch: 1,6 m^2/g

Pruv® (JRS PHARMA, GmbH + Co. KG, SRN), č. šarže: 31000303

stearylfumarát sodný

specifický povrch: 1,2 m^2/g

Lμtrol® micro 127 (BASF, SRN), č. šarže: WO 36381

poloxamer 407

specifický povrch: 0,4 m^2/g

Lμtrol® micro 68 (BASF, SRN), č. šarže: WO 37393

poloxamer 188

specifický povrch: 0,7 m^2/g

5.2. Použité přístroje a zařízení

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Copany, Limited, Japonsko

Analytické váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,1 mg

Digitální váhy KERN 440-33N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, Německo

Digitální váhy s váživostí do 200 mg a citlivostí 0,01 g.

Mísící krychle KB 15S

Výrobce: Fy Erweka, SRN

Krychle je vyrobena z nerez oceli, je umístěna na pohonné jednotce Erweka AR 401, objem krychle je 3,51 l, rychlost otáček je nastavitelná

Materiálový testovací stroj T1+FRO 50 TH.A1K Zwick/Roel

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 GTester 8M

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Solothurn, Švýcarsko

Motorem poháněný přístroj určený pro měření rozměrů tablet a síly potřebné k destrukci radiálně situovaných tablet 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 Českého lékopisu 2009, Doplňku 2012

5.3. Postup práce

Nejprve byly připraveny tabletoviny, ze kterých byly poté vylisovány tablety na materiálovém testovacím stroji Zwick/ Roel. Byl zaznamenán energetický profil lisování a provedena zkouška na pevnost a dobu rozpadu tablet. Získané hodnoty pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu byly statisticky zpracovány pomocí počítačových programů Excel a Qcexpert. Hodnoty energií a plasticity statisticky zpracoval počítačový program testXpert V 9.01 přímo při lisování. V případě nejasnosti rozdílu v hodnotách byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05. Všechny hodnoty byly zaznamenány do tabulek a statisticky vyhodnoceny. Ze získaných hodnot byly vytvořeny grafy.

5.3.1. Příprava tabletovin

Bylo použito 7 tabletovin následujícího složení:

- LubriTose MCC
- Vivapur 12
- Vivapur 12 + 2 % stearanu hořečnatého
- Vivapur 12 + 2 % glycerol monostearátu
- Vivapur 12 + 2 % Pruvu
- Vivapur 12 + 2 % poloxameru 407
- Vivapur 12 + 2 % poloxameru 188

Směsi s mazadly byly připraveny mísením v mísící krychli po dobu 2,5 minuty při rychlosti 17 otáček za minutu. Každé směsi bylo připraveno 30 g.

5.3.2. Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Každá tabletovina byla lisována třemi různými lisovacími silami a to 3kN, 4kN, 5kN. Z každé tabletoviny bylo vylisováno 16 tablet od každé lisovací síly. Celkem bylo tedy vylisováno 336 tablet. Vylisované tablety byly ploché s rovnými hranami bez půlící rýhy. Jejich průměr byl 13,0 mm. Tablety měly cylindrický tvar bez fazet, průměr 13 mm, jejich hmotnost byla 0,5 ± 0,0010 g. Tablety byly lisovány při rychlosti lisování 40 mm/ min, předzatížení bylo 2 N a rychlost předzatížení byla 2 mm/s. Tabletovina se kvantitativně

přenesla do matrice. Dolní trn byl v matrici upevněn jistícím čepem a matrice byla uzavřena horním trnem po mírném sklepání tabletoviny. Matrice byla dána mezi čelisti lisu a následně probíhalo lisování. Po vylisování byla matrice vyjmuta z čelistí a po vyndání čepu a odstranění dolního trnu, byla tableta mírným tlakem na horní trn vytlačena. Po každém lisování byla matrice vyčištěna.

Počítačový program testXpert V 9.01 zaznamenával u 10 tablet z každé tabletoviny lisovací proces prostřednictvím záznamu „síla-dráha“ a číselně vyhodnotil energetickou bilanci lisování, tedy jednotlivé energie lisování. Příklad protokolu energetické bilance je na obrázku č. 1. Jednalo se o energii E1, tedy energii spotřebovanou na tření, dále E2, což je energie akumulovaná tabletou po vylisování a energii E3,tedy energii uvolněnou během dekomprese. Další vypočítané parametry byly celková energie Emax, což je součet všech energii, Elis, což je součet E2 a E3. Dále plasticita, která se počítá z výše uvedených energií dle vzorce (1) :[20]

$$Pl = 100.E2/(E2+E3) \qquad 1)$$

Obr. č. 1 Příklad protokolu energetické bilance

Zwick / Roell **Protokol** **15.03.2012**

Zk. parametry:

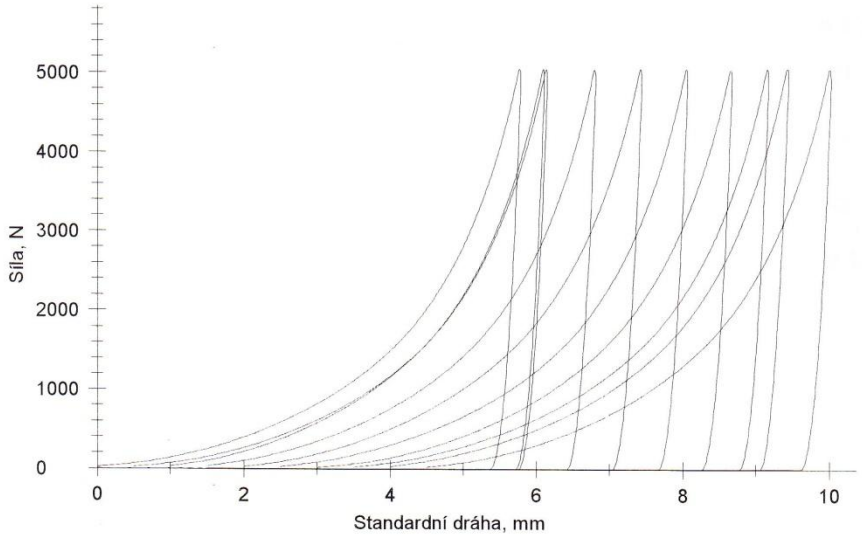
Zákazník :
Zkoušel(a) :

Materiál : LMCC 5KN
Zkušební systém : Řízení Výrobní číslo: 156573
Příčník Výrobní číslo: 156573
Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

Výsledky:

Nr	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	PI %
1	5052,40	5,77	7,445	6,475	0,655	14,58	7,13	90,82
2	5045,26	5,64	7,226	6,348	0,640	14,22	6,99	90,84
3	5047,72	5,10	6,128	6,096	0,636	12,86	6,73	90,56
4	5042,33	5,30	6,466	6,255	0,633	13,35	6,89	90,81
5	5050,83	5,43	6,649	6,428	0,633	13,71	7,06	91,04
6	5049,53	5,55	7,001	6,372	0,635	14,01	7,01	90,94
7	5038,38	5,66	7,214	6,391	0,642	14,25	7,03	90,87
8	5048,60	5,66	7,196	6,453	0,630	14,28	7,08	91,10
9	5053,55	5,42	6,753	6,311	0,638	13,70	6,95	90,82
10	5044,11	5,50	6,814	6,425	0,638	13,88	7,06	90,97

Grafické záznamy zkoušek:



Statistika:

Série n = 10	Fmax. N	Lmax. mm	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	Emax Nm	Elis Nm	PI %
x	5047,27	5,50	6,889	6,356	0,638	13,88	6,99	90,87
s	4,75	0,20	0,405	0,113	0,007	0,50	0,12	0,15
v	0,09	3,63	5,88	1,78	1,08	3,63	1,65	0,17

strana 1/1

5.3.3. Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu

Destrukční síla byla měřena následně po 24 hodinách po vylisování vždy u 10 tablet. Tableta byla vložena mezi čelisti Schleunigerova přístroje nejdříve na výšku a byla následně změřena výška tablety. Poté byla tableta umístěna na šířku a byl změřen průměr tablety a následně byla vyvinuta destrukční síla a tableta byla rozdrcena. Poté byla odečtena destrukční síla v N. Po každém změření byl prostor mezi čelistmi vyčištěn.

Pevnost tablet v tahu byla počítána dle vzorce (2) :[21]

$$P = 2. F / \pi.d.h \qquad (2)$$

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 byla měřena po 24 hodinách vždy u 6 tablet od každé lisovací síly na přístroji pro měření doby rozpadu dle metody Českého lékopisu 2009, Doplňku 2012[22]. Rozpad probíhal v čištěné vodě zahřáté na 37± 1 ºC. Tablety byly vloženy do válečků v košíčku ukončeného sítem a celý košíček vykonával vertikální pohyb ve vytemperované lázni a byl měřen čas. Tablety se považovaly za rozpadlé, pokud všechny části tablety prošly sítem.

6. Tabulky a Grafy

6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

h	výška tablet
P	pevnost tablet
F	destrukční síla
s	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr pevnosti
IS	interval spolehlivosti pro průměr pevnosti
s_r	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro průměr doby rozpadu
IS_r	interval spolehlivosti pro průměr doby rozpadu
LS	lisovací síla
DR	doba rozpadu
LMCC	LubriTose MCC
V 12	Vivapur 12
Mgst	stearan hořečnatý
g. m.	glycerol monostearát
p 407	poloxamer 407
p 188	poloxamer 188
E1	energie na tření
E2	energie akumulovaná tabletou po vylisování
E3	energie dekomprese
Emax	celková energie lisování
Pl	plasticita

s_{E1}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro E1
s_{E2}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro E2
s_{E3}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro E3
s_{Emax}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro Emax
s_{Elis}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro Elis
s_{Pl}	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro Pl

6.2. Tabulky

6.2.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 5 Hodnoty energií - E1, E2 a E3

Tabletovina	LS /kN/	E1 /J/		E2 /J/		E3 /J/	
		Ø	s_{E1}	Ø	s_{E2}	Ø	s_{E3}
LMCC	3	2,268	0,252	4,028	0,173	0,312	0,007
	4	4,820	0,162	5,33	0,033	0,463	0,005
	5	6,889	0,405	6,356	0,113	0,638	0,007
V12	3	3,910	0,177	3,431	0,026	0,315	0,004
	4	5,974	0,254	4,471	0,022	0,471	0,005
	5	8,056	0,215	5,51	0,024	0,642	0,006
V12 + 2% Mgst	3	3,124	0,113	2,995	0,022	0,321	0,003
	4	5,034	0,112	3,984	0,026	0,460	0,003
	5	6,661	0,167	4,887	0,020	0,636	0,004
V12 + 2% g.m.	3	3,786	0,140	3,295	0,010	0,313	0,003
	4	5,715	0,116	4,332	0,030	0,459	0,002
	5	8,292	0,183	5,307	0,029	0,632	0,006
V12 + 2% Pruvu	3	3,511	0,139	3,069	0,019	0,313	0,002
	4	5,187	0,106	4,061	0,022	0,466	0,007
	5	7,232	0,146	4,997	0,023	0,641	0,007
V12 + 2% p 407	3	3,806	0,099	3,249	0,028	0,315	0,004
	4	5,659	0,165	4,312	0,026	0,461	0,003
	5	7,970	0,211	5,304	0,029	0,635	0,006
V12 + 2% p 188	3	3,619	0,110	3,227	0,018	0,314	0,003
	4	5,684	0,092	4,328	0,027	0,456	0,002
	5	7,722	0,079	5,272	0,033	0,630	0,005

Tab. č. 6 Hodnoty energií - Emax, Elis a plasticity

Tabletovina	LS /kN/	Emax /J/		Elis /J/		PI /%/	
		Ø	s_{Emax}	Ø	s_{Elis}	Ø	s_{Pl}
LMCC	3	6,61	0,32	4,34	0,18	92,80	0,23
	4	10,61	0,17	5,79	0,03	92,00	0,09
	5	13,88	0,50	6,99	0,12	90,87	0,15
V12	3	7,66	0,18	3,75	0,03	91,59	0,14
	4	10,92	0,27	4,94	0,02	90,48	0,08
	5	14,21	0,22	6,15	0,03	89,57	0,10
V12 + 2% Mgst	3	6,44	0,13	3,32	0,02	90,33	0,10
	4	9,48	0,13	4,44	0,03	89,64	0,09
	5	12,18	0,17	5,52	0,02	88,48	0,07
V12 + 2% g.m.	3	7,39	0,14	3,61	0,01	91,32	0,08
	4	10,51	0,12	4,79	0,03	90,42	0,09
	5	14,23	0,18	5,94	0,03	89,36	0,11
V12 + 2% Pruvu	3	6,89	0,14	3,38	0,02	90,76	0,09
	4	9,71	0,10	4,53	0,02	89,70	0,18
	5	12,87	0,15	5,64	0,02	88,62	0,13
V12 + 2% p 407	3	7,37	0,11	3,56	0,03	91,17	0,10
	4	10,43	0,18	4,77	0,03	90,34	0,08
	5	13,91	0,21	5,94	0,03	89,30	0,13
V12 + 2% p 188	3	7,16	0,11	3,54	0,02	91,14	0,09
	4	10,47	0,11	4,78	0,03	90,47	0,08
	5	13,62	0,08	5,90	0,03	89,33	0,10

6.2.2. Pevnost tablet v tahu

Tab. č. 7 Pevnost tablet v tahu - LubriTose MCC, LS 3 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,87	35	0,4429	Ø P = 0,4774 s= 0,0169 IS= 0,0121
4,47	43	0,4711	
4,48	43	0,4700	
4,52	44	0,4767	
4,51	43	0,4669	
4,46	43	0,4721	
4,51	45	0,4886	
4,52	45	0,4875	
4,51	46	0,4995	
4,52	46	0,4984	

Tab. č. 8 Pevnost tablet v tahu - LubriTose MCC, LS 4 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,09	72	0,8621	Ø P = 0,8474 s=0,0184 IS= 0,0132
4,12	68	0,8083	
4,08	71	0,8522	
4,06	70	0,8443	
4,08	70	0,8402	
4,08	70	0,8402	
4,05	72	0,8706	
4,10	70	0,8361	
4,09	71	0,8501	
4,11	73	0,8698	

Tab. č. 9 Pevnost tablet v tahu - LubriTose MCC, LS 5 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,87	35	0,4429	Ø P = 0,4774 s= 0,0169 IS= 0,0121
4,47	43	0,4711	
4,48	43	0,4700	
4,52	44	0,4767	
4,51	43	0,4669	
4,46	43	0,4721	
4,51	45	0,4886	
4,52	45	0,4875	
4,51	46	0,4995	
4,52	46	0,4984	

Tab. č. 10 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12, LS 3kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,36	60	0,6739	Ø P = 0,7077 s= 0,0221 IS= 0,0158
4,33	64	0,7238	
4,37	62	0,6948	
4,35	62	0,6980	
4,33	63	0,7125	
4,39	63	0,7028	
4,34	63	0,7109	
4,36	63	0,7076	
4,33	67	0,7577	
4,37	62	0,6948	

Tab. č. 11 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12, LS 4 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,09	88	1,0536	Ø P = 1,0200 s= 0,0318 IS= 0,0228
4,09	88	1,0536	
4,09	89	1,0656	
4,11	87	1,0366	
4,14	87	1,0291	
4,10	83	0,9914	
4,12	83	0,9865	
4,11	83	0,9889	
4,14	83	0,9818	
4,11	85	1,0128	

Tab. č. 12 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12, LS 5 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,83	113	1,4448	Ø P = 1,4386 s= 0,0579 IS= 0,0414
3,83	124	1,5855	
3,86	114	1,4463	
3,85	113	1,4373	
3,88	114	1,4388	
3,81	111	1,4267	
3,88	112	1,4136	
3,90	108	1,3561	
3,85	112	1,4246	
3,85	111	1,4119	

Tab. č. 13 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% stearanu hořečnatého, LS 3 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,33	15	0,1696	Ø P = 0,1569 s= 0,0074 IS = 0,0053
4,37	14	0,1569	
4,37	14	0,1569	
4,37	14	0,1569	
4,39	14	0,1562	
4,36	13	0,1460	
4,39	14	0,1562	
4,40	14	0,1558	
4,34	13	0,1467	
4,39	15	0,1673	

Tab. č. 14 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% stearanu hořečnatého, LS 4 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,98	28	0,3445	Ø P = 0,3573 s= 0,0194 IS = 0,0139
3,96	29	0,3586	
3,97	27	0,3331	
3,98	28	0,3445	
3,95	29	0,3595	
3,98	29	0,3568	
3,95	27	0,3347	
3,96	30	0,3710	
3,92	30	0,3748	
3,96	32	0,3957	

Tab. č. 15 Pevnost tablet v tabu - Vivapur 12 + 2% stearanu hořečnatého, LS 5 kN

H /mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,76	40	0,5210	Ø P = 0,5447 s= 0,0203 IS= 0,0145
3,76	43	0,5600	
3,74	41	0,5368	
3,75	41	0,5354	
3,75	44	0,5746	
3,74	41	0,5368	
3,74	41	0,5368	
3,75	42	0,5485	
3,77	40	0,5196	
3,73	44	0,5777	

Tab. č. 16 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% glycerol monostearátu, LS 3 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,34	49	0,5529	Ø P = 0,5682 s= 0,0214 IS= 0,0154
4,35	49	0,5516	
4,38	49	0,5478	
4,35	52	0,5854	
4,35	49	0,5516	
4,34	50	0,5642	
4,44	50	0,5515	
4,34	51	0,5755	
4,34	54	0,6093	
4,38	53	0,5926	

Tab. č. 17 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% glycerol monostearátu, LS 4 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,07	72	0,8663	Ø P = 0,9162 s= 0,0260 IS = 0,0186
4,04	75	0,9091	
4,07	74	0,8904	
4,04	75	0,9091	
4,07	76	0,9144	
4,07	76	0,9144	
4,07	77	0,9265	
4,07	78	0,9385	
4,04	77	0,9334	
4,03	79	0,9600	

Tab. č. 18 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% glycerol monostearátu, LS 5 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,85	96	1,2211	Ø P = 1,3191 s= 0,0462 IS= 0,0330
3,84	101	1,2880	
3,83	103	1,3170	
3,83	102	1,3042	
3,80	105	1,3531	
3,83	101	1,2914	
3,83	104	1,3298	
3,84	105	1,3390	
3,85	108	1,3737	
3,85	108	1,3737	

Tab. č. 19 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% Pruvu, LS 3 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,29	20	0,2283	Ø P =0,2241 s= 0,0079 IS= 0,0056
4,28	20	0,2288	
4,35	19	0,2139	
4,31	20	0,2272	
4,30	20	0,2278	
4,29	19	0,2169	
4,29	19	0,2169	
4,32	19	0,2154	
4,30	20	0,2278	
4,32	21	0,2381	

Tab. č. 20 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% Pruvu, LS 4 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,98	32	0,3937	Ø P =0,4042 s= 0,0123 IS= 0,0088
4.00	32	0,3918	
3,97	31	0,3824	
3,99	33	0,4050	
3,99	33	0,4050	
3,98	33	0,4060	
3,96	34	0,4205	
3,97	34	0,4194	
4,01	33	0,4030	
4,01	34	0,4152	

Tab. č. 21 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% Pruvu, LS 5 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,75	48	0,6268	Ø P = 0,6202 s= 0,0206 IS= 0,0147
3,73	48	0,6302	
3,73	45	0,5908	
3,74	46	0,6023	
3,72	48	0,6319	
3,74	47	0,6154	
3,74	47	0,6154	
3,73	50	0,6564	
3,79	46	0,5944	
3,76	49	0,6382	

Tab. č. 22 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% poloxameru 407, LS 3kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,30	47	0,5353	Ø P =0,5380 s=0,0070 IS= 0,0050
4,27	47	0,5390	
4,29	48	0,5479	
4,29	46	0,5251	
4,29	47	0,5365	
4,31	47	0,5340	
4,30	47	0,5353	
4,31	48	0,5454	
4,30	48	0,5467	
4,31	47	0,5340	

Tab. č. 23 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% poloxameru 407, LS 4 kN

h/mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,02	71	0,8649	Ø P =0,8602 s= 0,0274 IS= 0,0196
4,03	72	0,8749	
4,01	73	0,8915	
4,05	69	0,8343	
4,03	72	0,8749	
4,01	74	0,9037	
4,04	68	0,8243	
4,05	68	0,8222	
4,01	70	0,8549	
4,06	71	0,8564	

Tab. č. 24 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% poloxameru 407, LS 5 kN

H /mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,83	93	1,1891	Ø P =1,1878 s=0,0175 IS= 0,0126
3,80	91	1,1727	
3,79	93	1,2017	
3,84	93	1,1860	
3,82	91	1,1666	
3,84	92	1,1733	
3,84	92	1,1733	
3,84	93	1,1860	
3,84	95	1,2115	
3,86	96	1,2179	

Tab. č. 25 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% poloxameru 188, LS 3 kN

H /mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,31	41	0,4658	Ø P = 0,4516 s= 0,0115 IS= 0,0082
4,32	39	0,4421	
4,34	38	0,4288	
4,34	41	0,4626	
4,31	40	0,4545	
4,33	41	0,4637	
4,34	40	0,4513	
4,32	39	0,4421	
4,32	40	0,4534	
4,34	40	0,4513	

Tab. č. 26 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% poloxameru 188, LS 4 kN

H /mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
4,03	60	0,7291	Ø P =0,7528 s=0,0147 IS=0,0106
4,03	62	0,7534	
4,01	60	0,7327	
4,02	61	0,7431	
4,02	62	0,7553	
4,03	63	0,7655	
4,06	63	0,7599	
4,02	63	0,7675	
4,06	62	0,7478	
4,05	64	0,7739	

Tab č. 27 Pevnost tablet v tahu - Vivapur 12 + 2% poloxameru 188, LS 5 kN

H /mm/	F/N/	P/MPa/	Statistické údaje
3,80	91	1,1727	Ø P = 1,1721 s= 0,0492 IS= 0,0352
3,81	95	1,2211	
3,78	88	1,1401	
3,79	89	1,1500	
3,81	91	1,1696	
3,78	87	1,1271	
3,79	91	1,1758	
3,81	87	1,1182	
3,81	100	1,2853	
3,84	91	1,1605	

6.2.3. Doba rozpadu tablet

Tab. č. 28 Doba rozpadu tablet - LubriTose MCC

LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje
3	0,83	Ø DR =0,71 s_r =0,16 IS_r= 0,16	4	1,16	Ø DR= 0,96 s_r =0,19 IS_r = 0,20	5	1,08	Ø DR = 1,30 s_r = 0,21 IS_r = 0,22
	0,77			0,97			1,42	
	0,48			0,67			1,53	
	0,55			0,82			1,03	
	0,80			1,00			1,25	
	0,30			1,16			1,47	

Tab. č. 29 Doba rozpadu tablet - Vivapur 12

LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje
3	0,80	Ø DR= 1,10 s_r =0,26 IS_r = 0,27	4	1,22	Ø DR = 0,98 s_r =0,22 IS_r = 0,23	5	1,08	Ø DR = 1,30 s_r =0,29 IS_r = 0,30
	1,02			0,77			1,35	
	1,13			0,98			1,68	
	0,87			0,75			0,98	
	1,33			0,88			1,13	
	1,47			1,25			1,58	

Tab. č. 30 Doba rozpadu tablet - Vivapur 12 + 2 % steranu hořečnatého

LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje
3	0,23	Ø DR =0,30 s_r = 0,06 IS_r = 0,06	4	0,45	Ø DR =0,55 s_r = 0,09 IS_r = 0,10	5	0,45	Ø DR = 0,75 s_r = 0,09 IS_r = 0,09
	0,25			0,55			0,55	
	0,33			0,66			0,66	
	0,28			0,45			0,45	
	0,31			0,55			0,55	
	0,40			0,65			0,65	

Tab. č. 31 Doba rozpadu tablet - Vivapur 12 + 2% glycerol monostearátu

LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje
3	0,87	Ø DR= 0,94 s_r = 0,08 IS_r = 0,08	4	0,75	Ø DR= 0,89 s_r = 0,15 IS_r = 0,16	5	1,03	Ø DR = 1,21 s_r = 0,14 IS_r = 0,14
	0,98			1,00			1,15	
	1,02			1,03			1,25	
	0,97			0,65			1,12	
	0,82			0,93			1,27	
	0,95			0,97			1,42	

Tab. č. 32 Doba rozpadu tablet - Vivapur 12 + 2% Pruvu

LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje
3	0,28	Ø DR= 0,32 s_r = 0,06 IS_r = 0,06	4	0,37	Ø DR =0,40 s_r = 0,04 IS_r = 0,04	5	0,60	Ø DR =0,61 s_r = 0,03 IS_r = 0,03
	0,30			0,42			0,58	
	0,38			0,40			0,63	
	0,27			0,34			0,57	
	0,30			0,43			0,60	
	0,40			0,44			0,65	

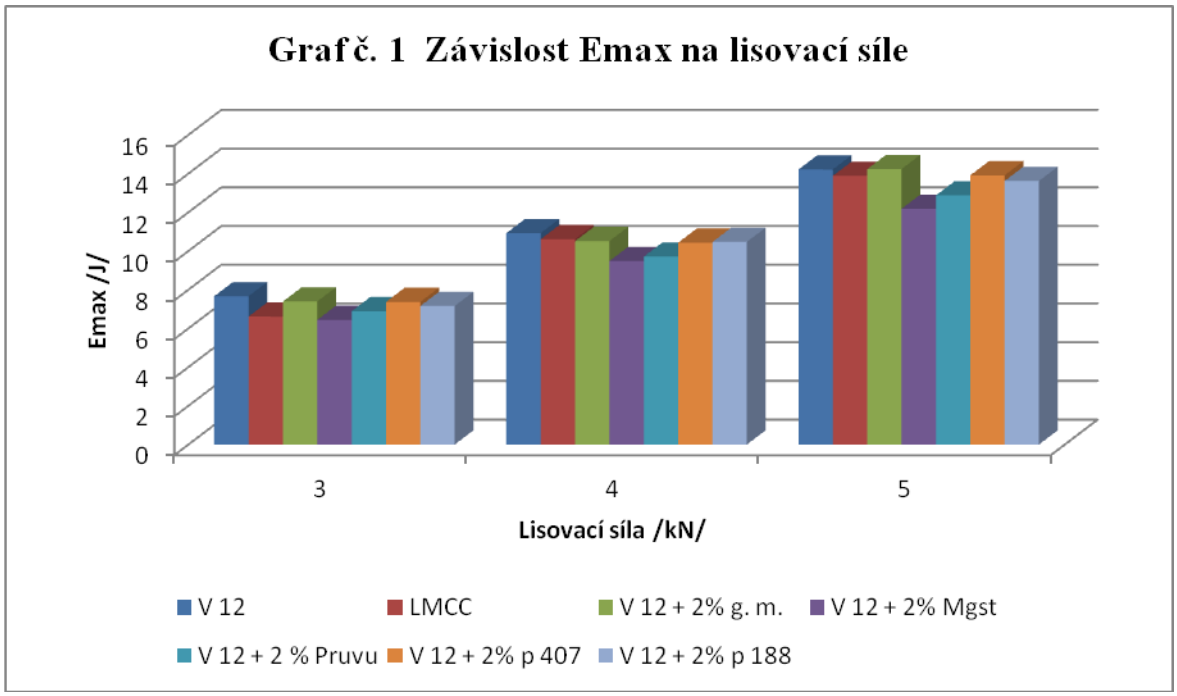
Tab. č. 33 Doba rozpadu tablet - Vivapur 12 + 2 % poloxameru 407

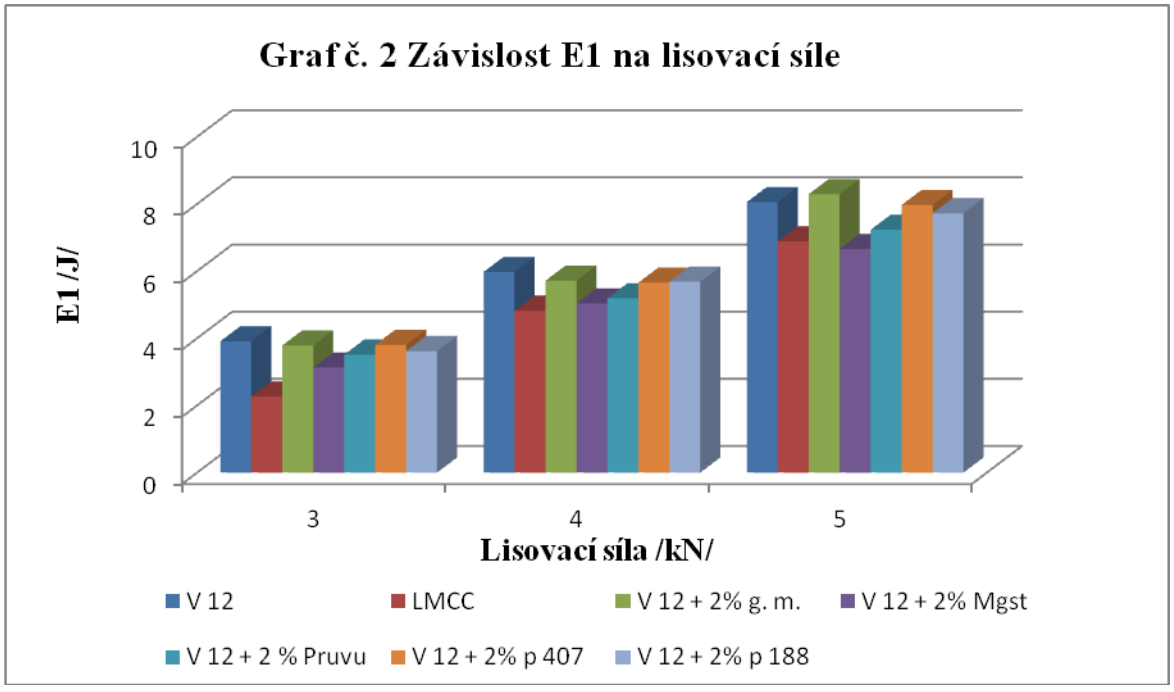
LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje
3	0,55	Ø DR = 0,59 s_r = 0,06 IS_r = 0,06	4	0,72	Ø DR =0,81 s_r =0,14 IS_r = 0,15	5	0,85	Ø DR = 0,97 s_r = 0,15 IS_r = 0,16
	0,60			0,63			1,03	
	0,70			0,75			1,10	
	0,53			0,83			0,81	
	0,60			0,96			0,83	
	0,58			0,98			1,17	

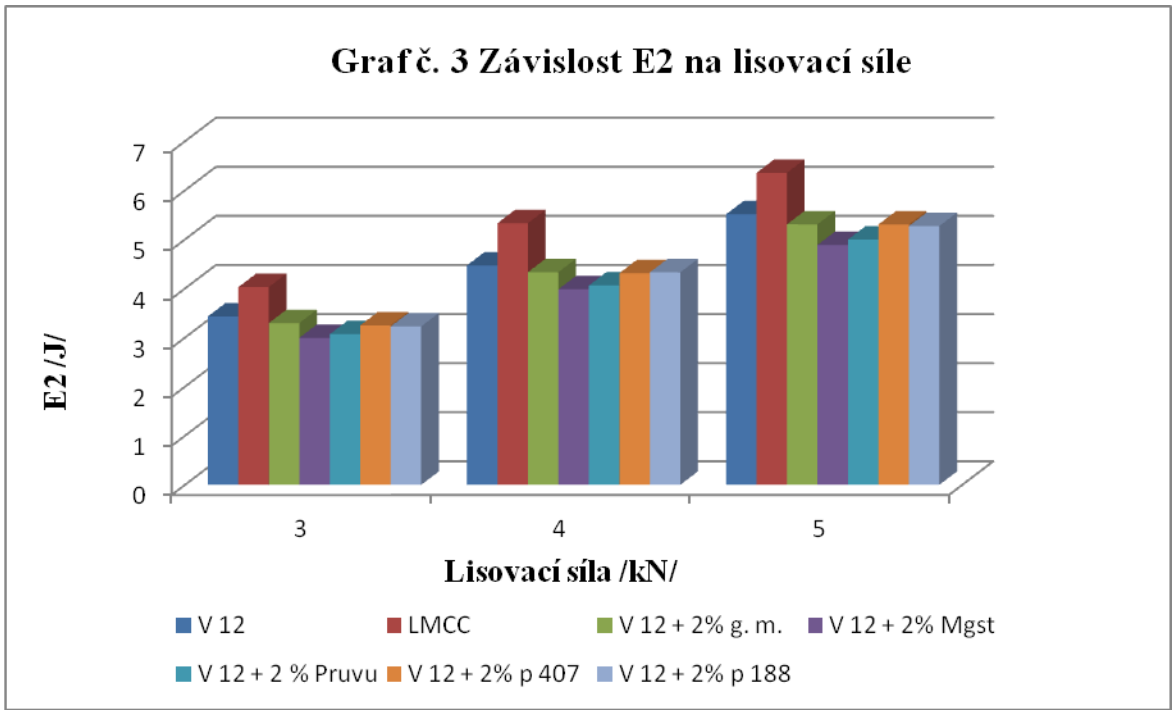
Tab. č. 34 Doba rozpadu tablet - Vivapur 12 + 2 % poloxameru 188

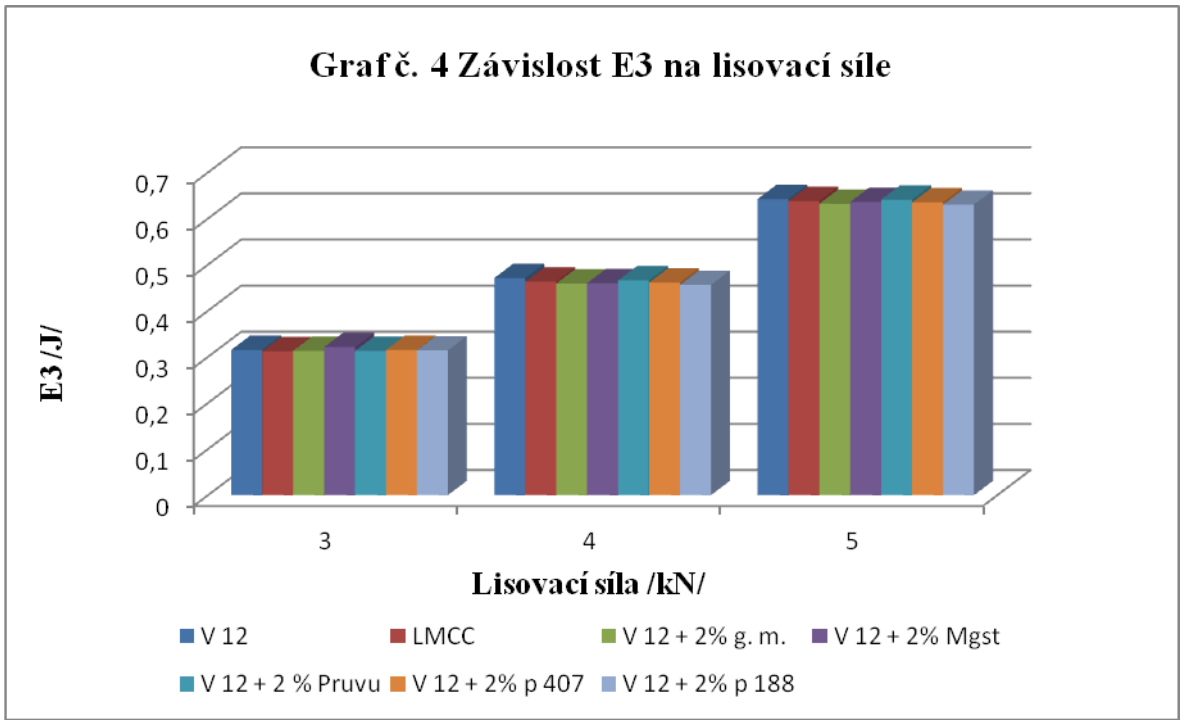
LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje	LS /kN/	DR /min/	Statistické údaje
3	0,35	Ø DR = 0,43 s_r = 0,08 IS_r = 0,08	4	0,63	Ø DR = 0,73 s_r = 0,07 IS_r = 0,07	5	0,92	Ø DR = 1,16 s_r = 0,14 IS_r = 0,15
	0,37			0,67			1,13	
	0,40			0,73			1,17	
	0,42			0,78			1,18	
	0,53			0,82			1,25	
	0,52			0,75			1,33	

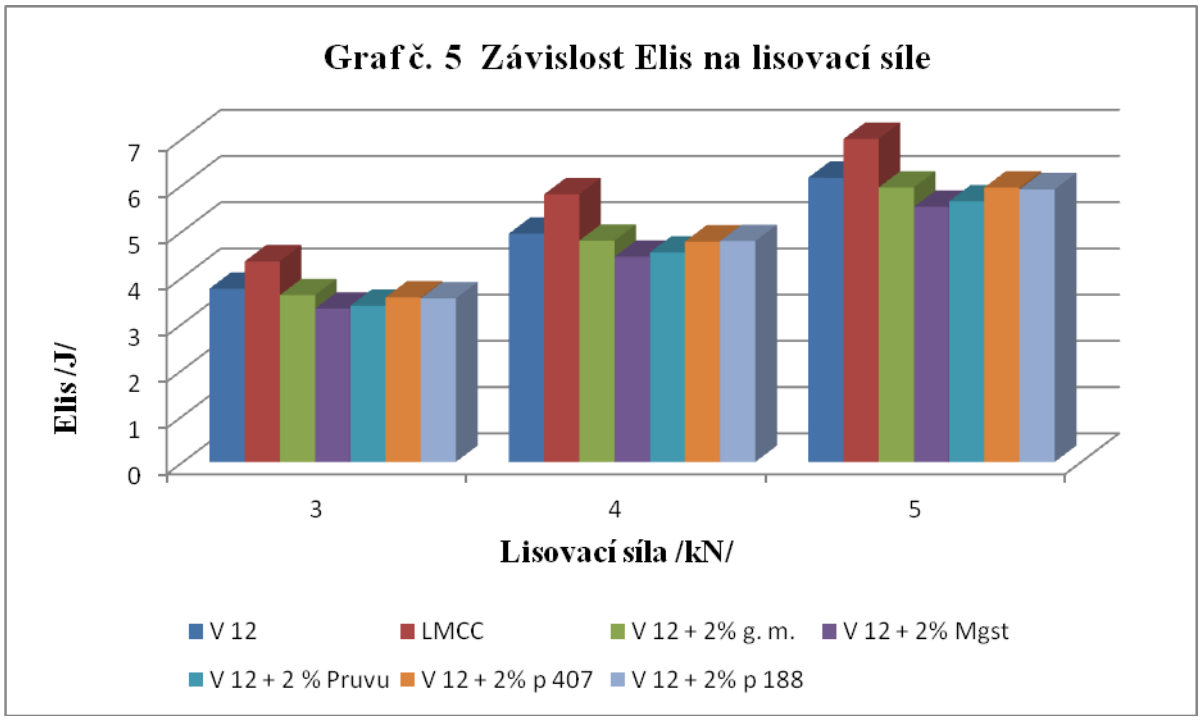
6.3. Grafy

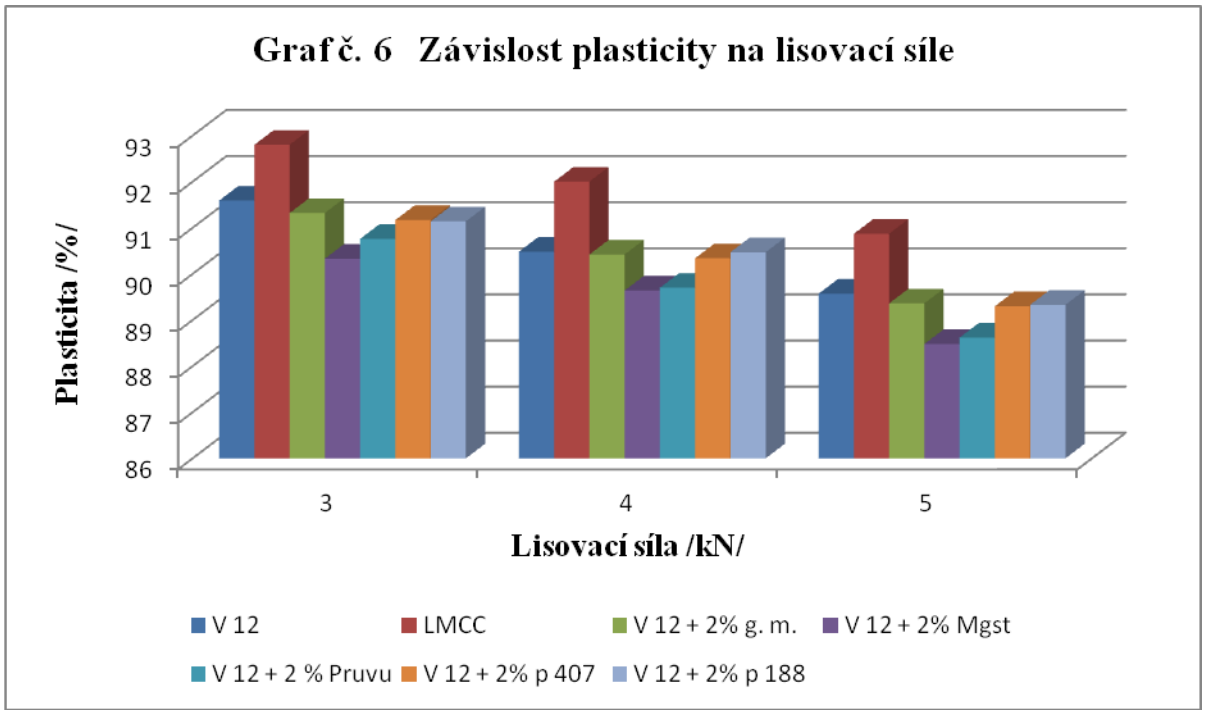

Graf č. 1 Závislost Emax na lisovací síle
Emax /J/
16
14
12
10
8
6
4
2
0
3
4
5
Lisovací síla /kN/
V 12
LMCC
V 12 + 2% g. m.
V 12 + 2% Mgst
V 12 + 2 % Pruvu
V 12 + 2% p 407
V 12 + 2% p 188

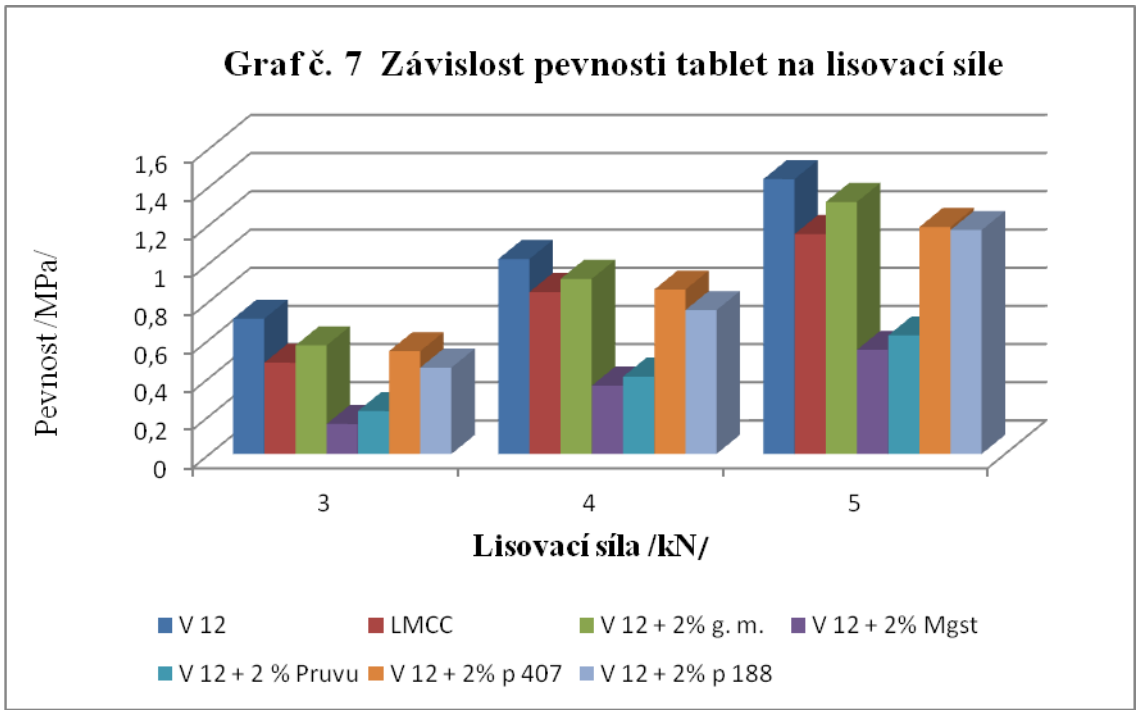

Graf č. 2 Závislost E1 na lisovací síle
E1 /J/
10
8
6
4
2
0
3
4
5
Lisovací síla /kN/
V 12
LMCC
V 12 + 2% g. m.
V 12 + 2% Mgst
V 12 + 2 % Pruvu
V 12 + 2% p 407
V 12 + 2% p 188

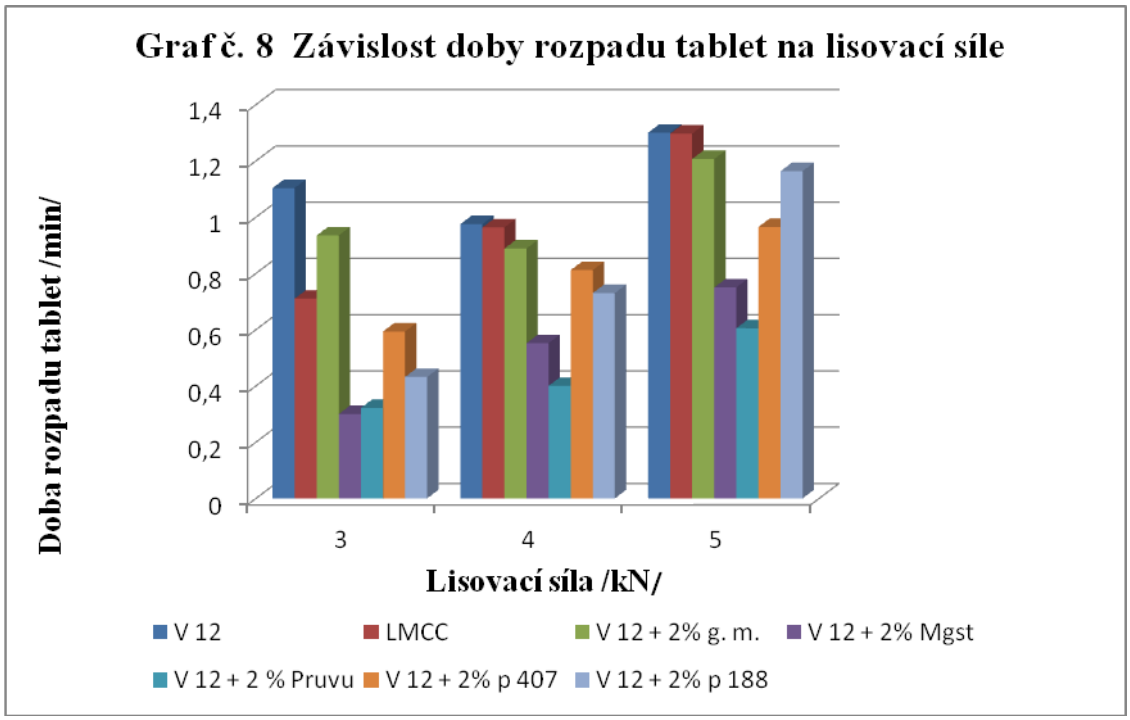

Graf č. 3 Závislost E2 na lisovací síle
E2 /J/
0
1
2
3
4
5
6
7
3
4
5
Lisovací síla /kN/
V 12
LMCC
V 12 + 2% g. m.
V 12 + 2% Mgst
V 12 + 2 % Pruvu
V 12 + 2% p 407
V 12 + 2% p 188


Graf č. 4 Závislost E3 na lisovací síle
E3 /J/
0
0,1
0,2
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
3
4
5
Lisovací síla /kN/
V 12
LMCC
V 12 + 2% g. m.
V 12 + 2% Mgst
V 12 + 2 % Pruvu
V 12 + 2% p 407
V 12 + 2% p 188


Graf č. 5 Závislost Elis na lisovací síle
Elis /J/
0
1
2
3
4
5
6
7
3
4
5
Lisovací síla /kN/
V 12
LMCC
V 12 + 2% g. m.
V 12 + 2% Mgst
V 12 + 2 % Pruvu
V 12 + 2% p 407
V 12 + 2% p 188


Graf č. 6 Závislost plasticity na lisovací síle
Plasticita /%/
86
87
88
89
90
91
92
93
3
4
5
Lisovací síla /kN/
V 12
LMCC
V 12 + 2% g. m.
V 12 + 2% Mgst
V 12 + 2 % Pruvu
V 12 + 2% p 407
V 12 + 2% p 188


Graf č. 7 Závislost pevnosti tablet na lisovací síle
Pevnost /MPa/
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
3
4
5
Lisovací síla /kN/
V 12
LMCC
V 12 + 2% g. m.
V 12 + 2% Mgst
V 12 + 2 % Pruvu
V 12 + 2% p 407
V 12 + 2% p 188


Graf č. 8 Závislost doby rozpadu tablet na lisovací síle
Doba rozpadu tablet /min/
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
3
4
5
Lisovací síla /kN/
V 12
LMCC
V 12 + 2% g. m.
V 12 + 2% Mgst
V 12 + 2 % Pruvu
V 12 + 2% p 407
V 12 + 2% p 188

7. Diskuze

Práce si kladla za cíl provést energetické hodnocení lisovacího procesu a zhodnotit pevnost a dobu rozpadu tablet ze směsného suchého pojiva LubriTose™ MCC v závislosti na lisovací síle. Dalším cílem bylo porovnat výsledky se stejným hodnocením u fyzikálních směsí mikrokrystalické celulosy s vybranými mazadly v koncentraci 2%. Jednalo se o mazadlo glycerol monostearát, který je také ve studovaném suchém pojivu, stearan hořečnatý, stearylfumarát sodný, poloxamer 407, poloxamer 188. Jako mikrokrystalická celulosa byl použit Vivapur® 12, neboť jeho distribuce velikosti částic byla nejblíže látce LubriTose™ MCC. Lisovací síly 3, 4 a 5 kN byly vybrány tak, aby se pevnosti tablet z většiny použitých tabletovin pohybovaly co nejblíže optimálnímu rozmezí pevnosti, což je 0,56-1,12 kN[23]. Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 5-34 a grafech č. 1-8.

7.1. Energetické hodnocení lisovacího procesu

Hodnoty energií lisovacího procesu ukazují grafy č. 1-5. Jedná se o celkovou energii Emax, energii na tření E1, energii akumulovanou tabletou po vylisování E2, energii dekomprese E3 a energii lisování Elis. Hodnoty všech energií rostou s lisovací silou. Celková energie lisování Emax (E1+E2+E3) je nižší u látky LubriTose MCC než u Vivapuru 12 s glycerol monostearátem s výjimkou lisovací síly 4 kN (graf č. 1). Tento výsledek souvisí s nízkými hodnotami energie na tření u látky LubriTose MCC (Graf č.2), neboť energie akumulovaná tabletou je u látky LubriTose MCC naopak nejvyšší ze všech studovaných tabletovin (graf č. 3) a mezi hodnotami energie dekomprese není výraznější rozdíl (graf č. 4). Celková energie Emax je nejvyšší u Vivapuru 12 díky vysokým hodnotám energie na tření a energie akumulované tabletou. Hodnota energie na tření je u látky LubriTose MCC nejnižší ze všech studovaných tabletovin s výjimkou lisovací síly 5 kN, kde je nižší hodnota pro Vivapur 12 se stearanem hořečnatým (graf č. 2). Naopak hodnota energie akumulovaná tabletou je u látky LubriTose MCC nejvyšší ze všech studovaných tabletovin, směs Vivapuru 12 se stearanem hořečnatým má tuto hodnotu nejnižší, což platí pro všechny lisovací síly (graf č. 3). Mezi hodnotami energie dekomprese E3 není mezi tabletovinami výraznější rozdíl (graf č. 4). Hodnota energie lisování Elis je také nejvyšší u látky LubriTose MCC (graf č. 5). Hodnoty plasticity na grafu č. 6 klesají s lisovací silou v důsledku snižování pórů v tabletách. Plasticita je nejvyšší u látky LubriTose MCC, převyšuje tedy i plasticitu fyzikální směsi Vivapuru 12 s glycerol monostearátem. Nejnižší plasticitu vykazuje směs Vivapuru 12 se stearanem hořečnatým.

7.2. Hodnocení pevnosti a doby rozpadu tablet

Hodnoty pevnosti tablet ukazuje graf č. 7. Pevnost tablet roste s lisovací silou. Nejvyšší pevnost dosahují tablety z čistého Vivapuru 12, přídavek mazadel pevnost snižuje, nejméně v případě přídavku poloxameru 407 a glycerol monostearátu, nejvíce v případě stearanu hořečnatého. Tablety z látky LubriTose MCC vykazují nižší pevnost než tablety z fyzikální směsi Vivapur 12 a glycerol monostearátu, hodnoty u lisovacích sil 4 a 5 kN jsou srovnatelné s hodnotami pro směs Vivapuru 12 s poloxamerem 407.

Hodnoty doby rozpadu ukazuje graf č. 8. Doba rozpadu tablet roste s lisovací silou s výjimkou čistého Vivapuru 12 a směsi Vivapuru 12 s glycerol monostearátem, mezi nimiž není statisticky významný rozdíl v hodnotách pro lisovací síly 3 a 4 kN. U lisovací síly 3 kN vykazují nejdelší dobu rozpadu tablety z Vivapuru 12, dále z Vivapuru 12 s glycerol monostearátem a z látky LubriTose MCC. U lisovacích sil 4 a 5 kN není mezi hodnotami doby rozpadu tablet z těchto tabletovin statisticky významný rozdíl. Nejkratší dobu rozpadu vykazují tablety ze směsi Vivapuru 12 se stearylfumarátem sodným s výjimkou lisovací síly 3 kN, kde není statisticky významný rozdíl mezi těmito hodnotami a tabletami se stearanem hořečnatým. Krátká doba rozpadu těchto tablet koresponduje s významným snížením pevnosti tablet. S porovnáním vlivu poloxamerů vyplývá delší doba rozpadu pro tablety s poloxamerem 407 s výjimkou lisovací síly 5 kN, při níž není v hodnotách tablet s poloxamery statisticky významný rozdíl.

8. Závěr

LubriTose™ MCC, směsné suché pojivo složené z 98% mikrokrystalické celulosy a 2% glycerol monostearátu, vykazuje lehce vyšší energii lisování (Elis) a vyšší plasticitu než fyzikální směs mikrokrystalické celulosy a glycerol monostearátu. Energie na tření je naopak u této látky výrazně nižší. Směsné suché pojivo neposkytuje pevnější tablety než fyzikální směs obsažených látek. Hodnoty dob rozpadu tablet z této látky nejsou statisticky významně odlišné od odpovídající fyzikální směsi s výjimkou lisovací síly 3 kN, kde je rozpad tablet z látky LubriTose™ MCC o něco rychlejší. Z těchto skutečností vyplývá, že „co-processing“ v tomto případě zlepšuje samotný lisovací proces, vlastnosti tablet ale nijak výrazně pozitivně neovlivňuje.

9. Literatura

1. JRS PHARMA. Prosolv® EASYtab. *Innovation 2010*, Firemní literatura
2. NACHAEGARI, S.K., BANSAL, A.K. Coprocessed excipients for solid dosage forms. *Pharm. Tech.*, 2004, vol. 28, No 1, p. 52-64.
3. ÇELIK, M., *Pharmaceutical powder compaction technology*. 2nd ed., Vol. 197. Bolhuis G.K., Hölzer A.W., London, Informa Healthcare, 2011. 9, Lubrication issues in direct compaction, p. 205-234. ISBN 978-1-4200-8917-2.
4. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009*, 1. Díl, 1. Vyd., Praha: Grada Publishing a.s., 2009, s. 1176. ISBN 9780-80-247-2994-7.
5. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M., ET AL.: *Technologie léků*, 3. vydání, Galén, Praha, 2006, s. 228-233. ISBN 80-7262-423-7.
6. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M., ET AL.: *Technologie léků*, 3, vydání, Galén, Praha, 2006, s. 213-216. ISBN 80-7262-423-7.
7. SWARBRICK, J., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd Edition, Vol. 6, ARMSTRONG, N.A., Informa Healthcare USA Inc., 2007. Tablet Manufacture by Direct Compression, p. 3673-3683. ISBN 978-0-8493-9391-4.
8. SAHA, S., SHAHIWALA, A.F.: Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opin Drug Deliv*. 2009; Vol. 6, No. 2, p. 197-208.
9. BOLHUIS, G.K., AMSTRONG N. A., Excipients for Direct Compaction- an Update, *Pharm Dev Technol*. 2006, Vol. 11, No. 1, p. 111-124.
10. ÇELIK, M. *Pharmaceutical powder compaction technology*. 2nd ed. Vol. 197, Bolhuis, G.K., Waard de H., London, Informa Healthcare, 2011. 8, Compaction properties of directly compressible materials, p. 143-204. ISBN 978-1-4200-8917-2
11. GOHEL, M.C.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci*., Vol. 8, No 1, 2005, s. 76-93.
12. KATDARE, A.,CHAUBAL, M.V.: *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems* , Gupta,P., Nachaegari, S.K., Bansal, A.K., Informa Healthcare, USA Inc., 2006. 9, Improved excipient functionality by coprocessing, p. 109-126. ISBN 978-0-8493-2706-3.
13. KERRY, *Self Lubricating Excipients*, Fir. Lit., 2013, dostupné na http://www.sheffieldbioscience.com/Lubritose/, [cit. 21.2.2013].

14. AUGSBURGER, L.L., HOAG, S.W., *Pharmaceutical dosage forms: tablets*. 3 rd ed., Vol. 2, Armstrong, N.A., New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008. 7, Lubricants,Glidants, and Antiadherents, p. 251-267. ISBN 978-0-8493-9015-9.
15. KIBBE, A.H.: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3rd ed., Allen, L.V., Luner, P.E., Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, Magnesium Stearate, p. 305-308. ISBN-0,917330-96-X.
16. KIBBE, A.H.: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3rd ed., Taylor, A.K., Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000, Glyceryl Monostearate, p. 225-227. ISBN-0,917330-96-X.
17. KIBBE, A.H.: *Handbook of pharmaceutical excipients,* 3rd ed., Weller, P.J., Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000, Sodium Stearyl Fumarate, p. 505-507. ISBN-0,917330-96-X.
18. KIBBE, A.H.: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 3rd ed., Collett, J.H., Popli, H., Washington, London: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press, 2000, Poloxamer, p. 386-388. ISBN-0,917330-96-X.
19. BASF, *Content Uniformity. Lμtrol® micro*, dostupné na: http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/Brochure/EN/BASF_Lutrolmicro.pdf, [cit. 10.2.2013].
20. ALDERBORN, G., NYSTRÖM, C., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology,* 1st ed., Ragnarson, G., New York, Basel and Hongkong, Marcel Decker, Inc., 1996. 4, Force-Displacement and Network measurements, p. 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.
21. FELL, J.T., NEWTON, J.M.,: Determination of tablet strenght by diametral-compression test. *J. Pharm. Sci*., Vol. 59, No. 5, 1970, s. 688-691.
22. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2009, Doplněk 2012*, 1. Dyd., Praha: Grada Publishing a.s., 2012, s. 1112. ISBN 978-80-247-4242-7.
23. Belousov, V.A.: K voprosu o vybore optimalnikh davlenii pressovania pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Chim. farm. ž.* , Vol. 10, No. 3, 1976, s. 105-111.