

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

**Katedra farmaceutické technologie**

**RIGORÓZNÍ PRÁCE**

Energetické hodnocení lisovacího procesu tablet z nového typu silicifikované  
mikrokystalické celulosy

### 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 rigorózní práce děkuji paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D.

# Obsah

<b>1 ABSTRAKT, ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>2 ZADÁNÍ PRÁCE</b> .....	<b>6</b>
<b>3 ÚVOD</b> .....	<b>7</b>
<b>4 TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>8</b>
4.1. Deformační chování prášků .....	8
4.1.1. <i>Mechanismy deformace</i> .....	10
4.1.2. <i>Vazebný index (BI)</i> .....	11
4.1.3. <i>Index křehkého lomu (BFI)</i> .....	12
4.1.4. <i>Index napětí (SI)</i> .....	12
4.2. Vazebné mechanismy .....	12
4.3. Mechanická pevnost tablet.....	14
4.3.1. <i>Pevnost v tahu</i> .....	16
4.3.2. <i>Oděr tablet</i> .....	16
4.3.3. <i>Odolnost proti lomu</i> .....	17
4.4. Analýza tabletovacího procesu .....	18
4.4.1. <i>Analýza „síla-čas“</i> .....	20
4.4.2. <i>Analýza „dráha-čas“</i> .....	21
4.4.3. <i>Analýza „síla-dráha“</i> .....	21
4.5. Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (SMCC) .....	23
4.5.1. <i>Prosolv<sup>®</sup> EASYtab</i> .....	24
<b>5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>25</b>
5.1. Použité suroviny.....	25
5.2. Použité přístroje a zařízení.....	26
5.3. Postup práce .....	27
5.3.1 <i>Příprava tabletovin</i> .....	27
5.3.2 <i>Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu</i> .....	28
<b>6. TABULKY A GRAFY</b> .....	<b>29</b>
6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	30
6.2 Tabulky .....	31
6.3 Grafy .....	49
<b>7 DISKUSE</b> .....	<b>55</b>
<b>8 ZÁVĚR</b> .....	<b>58</b>
<b>9 LITERATURA</b> .....	<b>60</b>

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutické technologie

Kandidát Mgr. Pavlína Mašatová

Konzultant PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Název rigorózní práce Energetické hodnocení lisovacího procesu tablet z nového typu silicifikované mikrokrystalické celulosy

V práci se studovalo energetické hodnocení lisovacího procesu směsného suchého pojiva Prosolv<sup>®</sup> EASYtab a výsledky byly porovnávány s Prosolvem<sup>®</sup> SMCC 90 a fyzikálními směsmi Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s Explotabem (v koncentraci 1% nebo 1,5%) a Pruvem (v koncentraci 0,5% nebo 1%). Hodnoceny byly i směsi s léčivými látkami, konkrétně s kyselinou askorbovou a kyselinou acetylsalicylovou. Tablety byly lisovány na materiálovém tabletovacím stroji T1-FRO 50 Th.A1K Zwick/Roell při použití lisovacích sil 3, 3,5 a 4 kN, u tabletovin s léčivou byla použita lisovací síla 4 kN. Počítačový program testXpert V 9.01 vykresloval během lisování grafický záznam „síla-dráha“ a vyčísloval jednotlivé typy energií a plasticitu.

Z porovnání látek vyplývá, že Prosolv<sup>®</sup> EASYtab měl při všech použitých lisovacích silách nejnižší celkovou energii lisování ( $E_{max}$ ) a plasticitu. Hodnoty celkové energie lisování byly dány především hodnotami energie akumulované tabletou po lisování ( $E_2$ ). Energie spotřebovaná na tření  $E_1$  byla nejnižší u Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab při lisovací síle 3,5 kN. V hodnotách energie dekomprese ( $E_3$ ) studovaných tabletovin nebyly výraznější rozdíly. Hodnoty energií rostly s rostoucí lisovací silou, hodnoty plasticity klesaly. V případě tabletovin s léčivou se hodnoty celkové energie  $E_{max}$  pro Prosolv Easytab vyrovnaly s hodnotami pro směsi Prosolvu SMCC 90 s Explotabem a Pruvem. V rámci porovnání léčiv byly zaznamenány vyšší hodnoty celkové energie pro kyselinu acetylsalicylovou. Plasticita byla vyšší u tabletovin s kyselinou askorbovou.

## Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Pharmaceutical technology

Candidate Mgr. Pavlína Mašatová

Consultant PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of Thesis Energy evaluation of compression process of tablets from the new type of silicified microcrystalline cellulose

This thesis studied the energy evaluation of compaction process from co-processed dry binder Prosolv EASYtab and the results were compared with Prosolv SMCC 90 and the physical mixtures of Prosolv SMCC 90 with Explotab (in concentration 1% or 1,5%) and Pruv (in concentration 0,5% or 1%). The mixtures with the active ingredients were evaluated too, specifically with ascorbic acid and acetylsalicylic acid. Tablets were compressed using material tableting machine T1-FRO 50 Th.A1K Zwick/Roell and used compression forces were 3, 3,5 and 4 kN, in the case of mixtures with drugs 4 kN. Computer program testXpert V 9.01 shown and drawn during the compression graphical records of „force-displacement“ and quantified individual types of energy and plasticity.

From comparison of substances results, that Prosolv EASYtab had the lowest total energy of compression ( $E_{max}$ ) and the plasticity in all compression forces. The values of the total energy of compression were due to the values of energy accumulated by the tablet after the compression ( $E_2$ ). Energy of friction  $E_1$  was the lowest at Prosolv EASYtab using compression force of 3,5 kN. No significant differences were found between the values of energy of decompression ( $E_3$ ) at studied mixtures. The values of energy rised with the growing compression forces, the values of plasticity decreased. In the case of mixtures with drugs the values of the total energy  $E_{max}$  for Prosolv EASYtab were equaled with the values of mixtures for Prosolv SMCC 90 with Explotab and Pruv. In the comparison of drugs higher values of the total energy for acetylsalicylic acid were detected. The values of plasticity were higher for mixtures with ascorbic acid.

## 2 Zadání práce

Zadáním práce bylo energetické hodnocení lisovacího procesu nového směsného suchého pojiva Prosolv<sup>®</sup> EASYtab. Energetická bilance byla sledována v závislosti na lisovací síle a porovnávala se s energetickou bilancí lisovacího procesu látky Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 a fyzikálních směsí Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s dvojitou koncentrací sodné soli karboxymethylškrobu (1% a 1,5%) a stearyl-fumarátu sodného (0,5% a 1%). Studovaly se i tabletoviny s léčivými látkami – kyselinou acetylsalicylovou a kyselinou askorbovou.

### 3 Úvod<sup>1, 2, 3</sup>

Energetické hodnocení lisovacího procesu ze záznamu „síla-dráha“ je významnou metodou hodnocení lisovacího procesu během tabletování. Energetické vstupy, eventuelně práce lisování, by měly korelovat s deformačními a tablety formujícími vlastnostmi lisovaných materiálů. Energetický profil lisování látek tak může být jejich materiálovou charakteristikou a na základě něj lze průběh lisování látek také porovnávat. Celková energie lisování se skládá ze tří dílčích energií, které jsou zobrazeny jako plochy pod křivkou grafu „síla-dráha“. Jedná se o energii na tření, dále energii akumulovanou tabletou po vylisování a energii uvolněnou během dekomprese.<sup>1</sup>

Metoda energetického hodnocení je použita v této rigorózní práci pro hodnocení lisovacího procesu nového směsného suchého pojiva Prosolv<sup>®</sup> EASYtab, které bylo studováno z hlediska pevnosti a doby rozpadu v mé diplomové práci,<sup>2</sup> na kterou práce rigorózní navazuje. Prosolv<sup>®</sup> EASYtab je první mazadlem obalená vysoce funkční pomocná látka, která v sobě efektivně kombinuje čtyři individuální pomocné látky, a to mikrokrystalickou celulosu (95-98%) v roli suchého pojiva, koloidní oxid křemičitý (1,5-2,5%) jako kluznou látku, sodnou sůl karboxymethylškrobu (0,5-2%) jako superrozvolňovadlo a mazadlo stearyl fumarát sodný (0,3-1%).<sup>3</sup>

## 4 Teoretická část<sup>5,6</sup>

Perorální pevné lékové formy, mezi které řadíme i tablety, patří mezi nejvyužívanější lékové formy. Většinou se skládají z více složek – léčivé látky (látek) a pomocných látek. Léčivá látka je nositelem farmakologického účinku. Pomocné látky, jak již název napovídá, mají řadu pomocných funkcí, například umožňují zpracovat léčivé látky do léčivého přípravku, podílí se na formování léčivého přípravku, zvyšují stabilitu léku, ovlivňují rozpad léčivého přípravku či biologickou dostupnost léčivé látky. Tento vícesložkový systém je poměrně komplikovaný, neboť účinné a pomocné látky mají často odlišnou velikost a tvar částic, hustotu a další vlastnosti, které různou měrou mohou ovlivňovat určité procesy zpracování (například mletí, mísení, granulaci, lisování). Tyto fyzikální a mechanické vlastnosti působí na kvalitu výlisku, proto je důležitá jejich znalost. Mechanické vlastnosti materiálu, například tvrdost, vazebný index, index křehkého lomu, hrají roli při lisování prášku a dále ovlivňují oblasti kontaktu mezi částicemi. O některých těchto vlastnostech bude pojednáno dále. Spolehlivé informace o mechanických vlastnostech mohou být užitečné při volbě způsobu zpracování, jako je granulace nebo přímé lisování, napomáhají při výběru pomocných látek s vlastnostmi, které maskují špatnou lisovatelnost léčivé látky.

Lisovatelnost je ovlivněna různými vlastnostmi tabletoviny, jako je tvar krystalů, velikost částic, pórovitost, teplota tání a vlhkost.

### 4.1. Deformační chování prášků<sup>4,5,6,7</sup>

Základním způsobem výroby tablet je lisování tabletoviny s využitím tabletovacích lisů. Lisování probíhá ve čtyřech stádiích. V počátečním stadiu je tabletovina nasypána do prostoru matrice. Následuje stádium zhutnění, při kterém začíná působit lisovací síla a dochází ke změnám v prostorovém uspořádání částic, zmenšuje se prostor mezi částicemi. Po vyplnění interpartikulárního prostoru nastává stádium elastické (vratné) deformace, kdy se zmenšují intrapartikulární prostory, výlisek se dále zhušťuje a vzniká v něm napětí úměrné lisovatelnosti dané látky. Při tomto ději získávají ionty, atomy a molekuly potenciální energii až do dosažení hodnoty napětí, tzv. hranice elasticity. Pokud by v této fázi přestala působit lisovací síla, došlo by k navrácení částic do původní polohy. U homogenních izotropních tuhých látek je stádium elastických deformací vyjádřeno Hookovým zákonem, tedy zatížení je úměrné odlehčení. Konstanta úměrnosti je materiállová konstanta, tzv. Youngův modul ( $\text{Nm}^{-2}$ ). Po překonání hranice elasticity (meze toku) nastává stádium plastické deformace, při kterém dochází k irreverzibilním změnám a



fixaci tvaru tablet. Často vznikají nové mezipovrchy při drcení částic. Takto popsané fáze lisování jsou ideální, protože částice jednotlivých složek tabletoviny reagují různě při působení tlaku.

Existují tedy tři základní typy deformací – elastická deformace, plastická deformace a křehký lom.

Elastická deformace<sup>6,7</sup>

Obecně platí, že v počátečních fázích deformací je materiál deformován pružně. Změna tvaru v důsledku působení napětí je zcela reverzibilní a tabletovina se vrátí do svého původního tvaru po ukončení vlivu napětí. Vztah napětí-deformace popisuje Hookův zákon (1):<sup>7</sup>

$$\sigma = E \cdot \varepsilon \quad (1)$$

$\sigma$  = deformační napětí

$E$  = Youngův modul pružnosti

$\varepsilon$  = deformace

V průběhu elastické deformace dochází k vyrovnávání přitažlivých a odpuzivých sil mezi atomy a molekulami. Pružná deformace je důsledkem změny v intermolekulární vzdálenosti a, alespoň pro malé deformace, je reverzibilní

Plastická deformace<sup>6</sup>

Plastická deformace je trvalá změna tvaru vlivem působení napětí a nastává po překročení hranice elasticity. Tato deformace umožňuje při lisování vytvořit velké kontaktní plochy u pomocných i léčivých látek a tím mohou být vytvořeny tablety, které zůstávají pevné i po ukončení působení napětí. Plastickou deformací, na rozdíl od pružné deformace, nelze obecně přesně předpovědět z atomových a molekulárních vlastností. Plastická deformace je spíše často určována přítomností krystalických vad, jako jsou dislokace, hranice zrn a skluzové roviny mezi krystaly. Je důležité si uvědomit, že dislokace a hranice zrn jsou ovlivněny faktory, jako je rychlost krystalizace, velikost částic, přítomnost nečistot a typ použitého rozpouštědla krystalizace.

Křehký a tvárný lom<sup>5,6</sup>

U materiálů může nastat i křehký nebo tvárný lom, kdy dochází k rozpadu částic na dvě a více částí, které zaujmou novou pozici za účelem zmenšení objemu výlisku. Ke

křehkému lomu dochází díky rychlému šíření trhliny po celém vzorku. Během lisování se projeví typickým křupnutím. Naopak tvárný lom se vyznačuje rozsáhlou plastickou deformací následovanou lomem. Tvárné lomy nejsou typické pro výlisky léčivých látek.

Při plastické deformaci a křehkém lomu vznikají pevné výlisky proto, že vzniká velký počet kontaktních míst, kde je možnost vzniku mezimolekulárních přitažlivých sil.

Pevné výlisky vznikají v případě použití:

1. materiálů s omezenou pružnou deformací;
2. materiálů, které jsou velmi křehké nebo se výrazně plasticky deformují;
3. jemných prachových částic, které mají velkou plochu;
4. materiálů, s vysoce drsným povrchem, který je schopen tvořit velké množství slabých přitažlivých sil.

Plastická deformace převládá v materiálech, které jsou měkké a poddajné, jako je například mikrokrytalická celuloza. Naopak pro tvrdé a křehké materiály, například fosforečnan vápenatý a laktosu, je typický křehký lom.

#### 4.1.1. Mechanismy deformace <sup>4</sup>

Během působení síly na tuhé částice vzniká v částicích napětí, pod jehož vlivem se mění geometrické vlastnosti částic a dochází k deformaci. Působící síla se šíří částicemi a na dílčí plochu  $dA$  působí dílčí síla  $dF$ , napětí v daném místě je dáno podílem (2): <sup>4</sup>

$$dF/dA \quad (2)$$

Dle směru působení dané síly lze rozlišit normálovou sílu  $dF_n$  (působí kolmo na plochu působení) a tečnou (tangenciální) sílu  $dF_t$  (působí jako tečna na danou plochu). Tudiž existuje i normálové napětí  $\sigma$  a tečné napětí  $\tau$ , pro které platí vztahy (3, 4): <sup>4</sup>

$$\sigma = dF_n/dA \quad (3)$$

$$\tau = dF_t/dA \quad (4)$$

Základní jednotkou je pascal ( $1 \text{ Pa} = 1 \text{ Nm}^{-2}$ ). Pod vlivem normálového napětí jsou částice namáhány tahem nebo tlakem, tečné napětí působí smykem (dochází k vzájemnému posuvu vrstev), kroucením (torzí) nebo stříhem – z tohoto vyplývá i možné označení napětí smykové, posuvné či torzní. Dle Hookova zákona se elastické tuhé těleso deformuje přímo úměrně k působícímu napětí. Působí-li na namáhané těleso v tahu normálové napětí, jeho původní délka  $l$  vzroste o hodnotu  $\Delta l$  a poměr  $\Delta l/l$  se nazývá relativní prodloužení (relativní

deformace). Podle Hookova zákona je normálové napětí přímo úměrné relativnímu prodloužení elastického tělesa (5):<sup>4</sup>

$$\sigma = E \cdot \Delta l / l \quad (5)$$

kde E je Youngův modul pružnosti. Je-li elastické tuhé těleso vystaveno působení tečného napětí, vzniká smyková deformace, která je charakterizována relativním posunutím  $\gamma$  vrstev materiálu. Z Hookova zákona vyplývá přímo úměrný vztah (6):<sup>4</sup>

$$\tau = G \cdot \gamma \quad (6)$$

G = modul elasticity ve smyku

Elastická deformace je proces vratný, protože po ukončení působení napětí deformace zaniká a dojde k obnovení původních parametrů tělesa. Při překročení určité hranice (tzv. hranice úměrnosti) nastává nadelastická deformace, kdy již napětí v materiálu není úměrné relativní deformaci a dochází k irreverzibilnímu stadiu (u některých materiálů dochází k plastickému toku, u jiných končí lomem). Podle chování prášků při nevratné deformaci se rozlišují látky plastické a křehké. Látky plasticky deformovatelné jsou výhodné pro tabletování, naopak látky křehké jsou výhodnější pro mletí. Vlivem vysokého tlaku se mohou křehké látky stát plasticky deformovatelnými, opačný přechod může nastat vlivem nízkých teplot.

#### 4.1.2. Vazebný index (BI)<sup>5, 6, 7, 8</sup>

Před několika desetiletími vyvinul Hiestand<sup>5</sup> jedinečný soubor indexů tablet a jako první kvantifikoval lisovací vlastnosti farmaceutických prachů. Jedná se o bezrozměrná čísla a používají se k popisu mechanických vlastností a chování materiálů při lisování a při snížení působení tlaku. Mezi indexy tablet řadíme vazebný index, index křehkého lomu a index napětí.

Vazebný index (BI) souvisí se schopností vazby vytvořené během lisování přetrvat proces snížení tlaku. Určuje schopnost materiálu tvořit vazby za vzniku dostatečně pevných tablet a charakterizuje tendence materiálu zůstat beze změny poté, co byl lisován. Vazebný index je dán rovnicí (7):<sup>6</sup>

$$BI = \sigma_T / H \quad (7)$$

$\sigma_T$  = pevnost v tahu

H = tvrdost

Hiestand věřil, že BI je lepším ukazatelem pevnosti výlisků než běžně používaná pevnost v tahu, protože tablety s vynikající pevností v tahu mohou mít problémy s víčkováním a laminací. Čím vyšší je hodnota BI, tím vyšší je pevnost výlisků. Obecně platí, že hodnoty

vazebného indexu jsou v rozsahu od 0 do 0,04. Vysoká hodnota může vést k lepení tabletoviny na trny, zatímco materiál s nízkým BI může mít tendenci ke vzniku drobných tablet.

#### **4.1.3. Index křehkého lomu (BFI)** <sup>5, 6, 7, 8</sup>

Index křehkého lomu je dán poměrem pevnosti tablet s otvorem ( $\sigma_T$ ) a bez otvoru ( $\sigma_{T0}$ ) ve středu tablety. Tento poměr je ukazatelem schopnosti či neschopnosti výlisků uvolnit napětí (8): <sup>7</sup>

$$\text{BFI} = (\sigma_T / \sigma_{T0} - 1) / 2 \quad (8)$$

BFI je mírou křehkosti, která je hlavní příčinou víčkování a laminace. Hodnoty BFI nižší než 0,2 ukazují na lepší lisovací vlastnosti, zatímco hodnoty nad 0,2 značí tendenci k víčkování a laminaci. Maximální teoretická hodnota BFI je 1.

Indexy neměří vlastnosti látek, ale měří vlastnosti, které ovlivňují tabletovací výkon určitého množství materiálu.

#### **4.1.4. Index napětí (SI)** <sup>7</sup>

Index napětí poukazuje na relativní deformaci či změnu velikosti během elastické obměny po plastické deformaci. Nepřímo souvisí s blízkostí ploch, které zůstávají v kontaktu po dekompresi. Pro určení hodnot indexu napětí platí vztah (9): <sup>7</sup>

$$\text{SI} = P/E' \quad (9)$$

P = vtlačovací pevnost

E' = redukovaný Youngův modul

Rozmezí hodnot indexu napětí se pohybuje mezi 0-0,04. Vysoké hodnoty svědčí o strukturních chybách, například víčkování nebo laminaci.

## **4.2. Vazebné mechanismy** <sup>4, 9, 10</sup>

V průběhu lisování se částice působením tlaku dostávají do těsné blízkosti, dochází k vzájemné přitažlivosti částic a vzniku vazeb. Procesy snížení objemu tabletoviny spotřebovávají energii (endotermní děj) a za normálních okolností se zvětšuje plocha povrchu částic, které mohou mezi sebou vytvořit přitažlivé síly. Proces vzniku vazeb je děj exotermní, tzn. dochází ke vzniku a uvolnění energie. Při vysouvání tablety z matrice se snižuje zátěž, což může vést ke snížení pevnosti výlisků nebo může nastat víčkování. Hlavní příčinou tohoto procesu je rozdílná pórovitost uvnitř výlisku – obsahují-li póry větší

množství vzduchu při zvýšeném tlaku, dojde k porušení struktury tablety v nejslabším místě těsně pod povrchem a odloučí se tenká vrstva, tzv. víčko. Riziko víčkování můžeme omezit přidáním mazadel. Tato pozorování ukazují, jak je důležitá elastická složka tabletovacího materiálu.

Z hlediska lisovatelnosti jsou důležité dva primární faktory, a to převažující vazebný mechanismus a povrch, na kterém vznikají příslušné vazby. Tyto faktory nebyly hodnoceny přímo, místo toho jsou studovány sekundární faktory, u kterých je určen vliv na pevnost tablet. Mezi tyto nepřímé faktory řadíme například velikost částic, tvar a strukturu povrchu. Dále jsou důležité mechanismy snížení objemu, tj. pružná deformace, plastická deformace a fragmentace částic.

Rozlišujeme tři základní typy vazebných mechanismů, a to:

1. pevné můstky
2. mezimolekulární síly
3. mechanické „proplétání“ (uplatňuje se u nepravidelně tvarovaných částic)

Ad 1. Pevné můstky tvoří souvislou pevnou vazbu mezi sousedními částicemi. Přispívají k celkové síle výlisku a můžeme je definovat jako oblasti reálného kontaktu, tedy kontaktu na atomární úrovni, mezi přilehlými plochami ve výlisku. Pevné můstky mohou být detekovány měřením elektrického odporu. Elektrickou vodivost lze nalézt ve výliscích vyrobených z kovových prášků a polykrystalických materiálů. Většina elektrické vodivosti vzniká valencí volných míst a přítomností nečistot v krystalu. Množství elektřiny, která „cestuje“ mezi různými krystaly v pevných a kapalných můstcích je v ideálním případě přímo úměrná oblasti skutečného kontaktu mezi povrchy. Výpočty styčných ploch mezi kovovými povrchy ukázaly, že oblasti skutečného kontaktu jsou relativně malé ve srovnání s geometricky dostupnými plochami.

Ad 2. Mezimolekulární síly představují slabší vazebné interakce mezi povrchy oddělenými určitými vzdálenostmi. Proto termín mezimolekulární síly zahrnuje van der Waalsovy síly, elektrostatické síly a vodíkové vazby. Dominantní interakcí mezi pevnými povrchy je van der Waalsova přitažlivost. Tato síla působí ve vakuu, plynu a kapalném prostředí až do vzdálenosti přibližně 100-1000 Å ( $= 10^{-8}$ - $10^{-7}$  m). Vodíkové vazby jsou převážně elektrostatické interakce a mohou působit buď intramolekulárně nebo intermolekulárně. Tyto vazby mají význam pro mnoho přímo lisovatelných pojiv, jako například Avicel, Sta-Rx 1500 a laktosa. Elektrostatické síly vznikají při mísení a lisování. Tyto síly jsou po určité době neutralizovány vlivem elektrostatického vybíjení. U výlisků

skladovaných při vyšší relativní vlhkosti nebo v tekutinách je to poměrně rychlý proces díky vysoké vodivosti nábojů v kapalinách nebo adsorbci vrstvami kapaliny.

Ad 3. U částic s nepravidelným tvarem se uplatňuje mechanické proplétání a „kroucení“ částic. Platí, že materiály, u kterých se uplatňuje především tento vazebný mechanismus, vyžadují vysokou lisovací sílu, mají nízkou pevnost a extrémně dlouhou dobu rozpadu. Tento mechanismus je závislý hlavně na tvaru a povrchových strukturách částic, tj. dlouhá jehlicovitá vlákna a nepravidelné částice mají větší sklon k zaháknutí a proplétání mezi sebou při lisování ve srovnání s hladkými sférickými částicemi.

Převažujícím vazebným mechanismem pro farmaceutické materiály jsou mezimolekulární síly. Pevné můstky se uplatňují u hrubých, plasticky deformovatelných materiálů (například chlorid sodný). Nejméně významný pro většinu materiálů je mechanismus proplétání (větší význam má tento mechanismus například u Avicelu PH101).

Velmi významným faktorem ovlivňujícím pevnost vazeb je velikost povrchu, který se účastní interpartikulárních interakcí. V případě pevných můstků odpovídá vazebný povrch skutečnému prostoru mezičásticového kontaktu, zatímco pro mezimolekulární síly je obtížné tento termín definovat, obtížný je odhad z přímého měření povrchu výchozího materiálu. Zvláště patrné je to u velmi tříštivého materiálu. V praxi má i mnoho prášků kromě viditelného vnějšího povrchu i povrch vnitřní. Tento povrch u hutných krystalických pevných látek (například chloridu sodného) může být malý, ale u porézních materiálů, jako je například mikrokystalická celulóza nebo Emcompress, může být vnitřní povrch podstatně větší než vnější. Velký povrch mají například velmi jemné částice, částice u kterých vlivem tlaku dochází k fragmentaci anebo částice s hrubým povrchem. Z toho vyplývá, že plasticky deformovatelné materiály při lisování tvoří nedostatečné povrchy potřebné ke vzniku pevných vazeb.

### **4.3. Mechanická pevnost tablet**<sup>11, 12</sup>

K zajištění optimálního vzhledu tablety a podání správné dávky léku musí při manipulaci mezi výrobou a podáním pacientovi zůstat tableta neporušená. Tablety mají po lisování určitou mechanickou pevnost a musí odolávat oděru a štěpení. Mechanická pevnost souvisí s mikrostrukturou tablety, tj. s velikostí a orientací částic a pórů tvořících tabletu a

se strukturou spoju vzniklých mezi částicemi, které zajišťují jednotnost výlisku. Na mikrostrukturu tablet jsou závislé i další významné vlastnosti tablet, například rozpad tablety a rozpouštění účinné látky. Proto procesy a faktory, které změni mechanickou pevnost tablet mohou mít také pravděpodobně paralelní vliv na ostatní vlastnosti tablet. Vztahy mezi mechanickou pevností a dalšími příslušnými farmaceutickými vlastnostmi tablet mohou být v mnoha případech složité.

Disciplína zabývající se lomem pevných látek je označována jako lomová mechanika. Kromě testování mechanické pevnosti je dnes ve farmaceutickém výzkumu využíváno několik metod jako prostředek k určování parametrů lomové mechaniky léčiv a pomocných látek (například kritický faktor intenzity napětí). Tato disciplína se zabývá i deformacemi pevného tělesa pod vlivem externě působící síly. K těmto deformacím dochází obvykle před lomem a jsou popsány mechanickými parametry, jako je například modul pružnosti a mez kluzu.<sup>11, 12</sup>

Mechanická pevnost pevného vzorku je spojena se silou či napětím potřebných k prasknutí, zlomení nebo narušení výlisku. Termín mechanická pevnost je tedy použit jako společné označení různých událostí, které mohou vést k prasknutí, lomu, fragmentaci nebo narušení tablet. Ve farmaceutické literatuře je často nesprávně použit termín tvrdost k popisu odolnosti vůči lomu. Tvrdost vzorku je spojena s jeho odolností vůči místní trvalé deformaci a měří se převážně zkouškou tvrdosti vtiskem.

Měření mechanické pevnosti tablet je důležitou součástí studia složení, zpracování a výroby tablet z důvodu požadavku, kdy musí tablety zůstat neporušené při manipulaci mezi výrobou a podáním pacientovi, a tak musí odolávat štěpení. Stanovení mechanické pevnosti tablet se provádí z několika důvodů (během vývoje i výroby), jako například:<sup>11</sup>

- kontrola kvality, soudržnosti tablety při výrobě a dostatečné pevnosti výlisků
- pomoc při výběru účinných a pomocných látek
- k určení odchylek v lisovatelnosti mezi šaržemi účinných a pomocných látek
- pomoc při získání základních znalostí o lisovacích mechanismech

Tabletu lze mechanicky namáhat různými způsoby, například lisováním, ohýbáním a zaklíněním a potenciální počet metod, které by mohly být použity při testování mechanické odolnosti je tudíž vysoký. Výsledky jednotlivých metod se samozřejmě liší a navržení použité zkušební metody je závislé na jednom ze tří cílů. Za prvé, je potřeba napodobovat složité síly, které budou působit na tablety během zpracování nebo manipulace. Za druhé, vložení tablety jednoduchým a rychlým, ale přitom reprodukovatelným způsobem do zařízení pro rozdrčení tablety a následné využití této metody jako kontrolní metody pro

výrobu tablet. Za třetí, použití destrukční síly tak, aby rozdělení vyvinutého napětí v tabletě bylo možno popsat a přiblížit. Pomocí třetího přístupu může být síla potřebná k rozlomení tablety vypočtená pomocí rostoucího napětí potřebného k zahájení praskliny, která roste a následně dojde k rozlomení tablet.

I přes množství potenciálních zkušebních metod pro stanovení odolnosti tablet ke štěpení nebo opotřebení převažují ve farmaceutické praxi dvě metody, a to oděr neobalených tablet a zkouška odolnosti proti lomu. Obě metody jsou popsány v současně platném Evropském lékopisu (EP) i v Lékopisu Spojených států amerických (USP).<sup>11</sup>

#### 4.3.1. Pevnost v tahu<sup>11, 12</sup>

Síla potřebná k rozlomení tablet je závislá na rozměrech tablet. Nejčastější test pevnosti v tahu je založen na radiální zkoušce tlakem. Zkouška pevnosti v tahu se obvykle používá pro tablety s rovným povrchem a válcovitým tvarem. Výpočet pevnosti v tahu je založen na předpokladu, že se tablety rozlomí jedním lineárním zlomem přes celý průměr válce. Pro válcovité, ploché tablety s rovným povrchem se pevnost v tahu vypočte dle následujícího vztahu (10):<sup>11</sup>

$$\sigma = 2F / \pi Dt \quad (10)$$

$\sigma$  = pevnost v tahu [MPa]

F = síla potřebná k rozlomení tablety [N]

t = výška tablety [mm]

D = průměr tablety [mm]

Tato aplikace lisovacího testu k výpočtu pevnosti v tahu vyžaduje, aby došlo k rozdrčení tablet vlivem tahové síly.

Rovnice je odvozena z analýzy napětí, pokud jde o to, jak vytvořit základní napětí při působení zatížení. Rozložení pevnosti v tahu v tabletách se obvykle vyjadřuje jako rozmezí nebo jako aritmetická směrodatná odchylka. Pevnost v tahu můžeme také vypočítat pro tablety jiných tvarů, než válcovitých. Pro válcovité tablety vypouklého tvaru jsou v rovnici zahrnuty i parametry jako výška válce a tloušťka celé tablety.<sup>11, 12</sup>

#### 4.3.2. Oděr tablet<sup>11</sup>

Údajem o odolnosti tablet proti oděru je drobivost. Obecná definice termínu oděr tablet je jakákoliv změna ve fyzikálních vlastnostech tablet, která vede ke snížení hmotnosti nebo k fragmentaci tablet, k nimž došlo během mechanického namáhání při manipulaci. Základem metody k určení oděru tablet je napodobit síly a jevy, jako jsou srážky a



posouvání tablet k sobě navzájem, kterým jsou tablety podrobeny při manipulaci mezi výrobou a distribucí. Důsledkem takového mechanického namáhání tablet může být to, že se jednotlivé částice nebo shluky částic mohou oddělit z povrchu tablet nebo se tablety mohou dokonce zlomit či fragmentovat. Například tablety bez viditelných vad mohou během testu oděru víčkovat. Výsledkem těchto jevů bude snížení hmotnosti a změny ve vzhledu tablet. Jako orientační pravidlo platí, že maximální úbytek hmotnosti tablet během testu oděru je 1% (porovnány monografie v USP a EP).

Existuje mnoho stejně vhodných metod k testování oděru tablet, jako je třes, jemné mletí, omílání, kmitání a fluidizace. Nejčastější experimentální postup pro zahrnuje rotaci tablet ve válci, po které následuje stanovení úbytku hmotnosti tablet. Nejpoužívanější přístroj k měření se skládá z válcového bubnu stanovených rozměrů se zakřivenou přepážkou, která způsobí, že tablety během otáčení bubnu padají podél jeho stěny. Po daném počtu otáček se tablety prosejí, zkontrolují a zvaží (postup užívaný v EP i USP). Alternativně může být sledována ztráta hmotnosti v čase. Míra opotřebení tablet během mechanického namáhání může být také měřena s využitím vibračního síta.<sup>11</sup>

#### **4.3.3. Odolnost proti lomu<sup>11</sup>**

Zkouška odolnosti proti lomu zahrnuje použití síly podél určité osy tablety, dokud nedojde k rozlomení tablety, případně dokud nevzniknou fragmenty. Ve farmaceutické praxi je použita síla většinou lisovací a v takovém případě je tableta umístěna proti desce a síla působí po dané ose tablety (tj. průměr v případě válcového tvaru tablety) od pohyblivé desky nebo pístu. Síla se plynule zvyšuje až ke vzniku defektů tablety a daná síla je zaznamenána.

Během tohoto stlačení může dojít k narušení struktury tablety různými způsoby, například prasknutím, rozlomením do dvou samostatných částí obdobné velikosti či rozlomením do několika různě velkých kousků. Test je tedy zařazen do farmaceutické praxe pod různými názvy, například odolnost proti lomu, meze pevnosti a dokonce i tvrdost. Běžným jevem, ke kterému dochází během lisovacího testování, je jednoduchý lom rovnoběžný s tlakovou silou, čímž vzniknou dva fragmenty podobné velikosti.

Během testování je třeba dbát na to, aby byla zkouška prováděna reprodukovatelným způsobem. Jedná se o důslednou orientaci tablety s ohledem na tvar tablety, dělicí rýhy a nápisy. Síla by měla působit konstantním způsobem pokud jde o rychlost pohybu pohyblivé desky.

Vzhledem k jednoduchosti a reprodukovatelnosti zkoušky má metoda široké využití při tvorbě složení tablet a při výrobě tablet. K označení zatížení vedoucímu k rozlomení

tablety jsou používány různé jednotky jako Newton (N), kilogram (kg) a kilopound (kp). Ve výzkumných pracech je převažující jednotkou Newton. Jednotky kg a kp jako jednotky hmotnosti mohou být převedeny na Newton.

Farmaceutické tablety lze obecně popsat jako výlisky křehkých pevných látek, tj. rozlomení předchází omezená deformace tablety, převážně elastická deformace. Nicméně skutečnost, že se tablety před rozlomením deformují, jak elasticky, tak i plasticky, vedla k zájmu o studium vztahu síla-posunutí při testování mechanické pevnosti.<sup>11</sup>

#### **4.4. Analýza tabletovacího procesu**<sup>12, 13</sup>

Sypnost prášku a lisování ovlivňuje mnoho faktorů, včetně fyzikálních a mechanických vlastností materiálů, faktorů prostředí i přístroje použitého pro zpracování. Toto je z části příčinou obtíží při formulaci farmaceutických pevných lékových forem a při manipulaci s prášky v průběhu technologického zpracování. Vliv fyzikálních vlastností na sypnost prášku a lisování je jednoznačný, systematický výzkum o vlivu mechanických vlastností byl zahájen teprve nedávno. Byly určeny jednotlivé fáze v průběhu lisování prášků: úvodní přeskupení částic nebo zrn, rozpad zrn ve formě agregátů na primární částice, fragmentace částic, plastické a elastické deformace částic. Jednotlivé fáze neprobíhají striktně za sebou ale navzájem se prolínají.<sup>13</sup>

Změny povrchové energie a elastické deformace mohou mít vliv na skutečné oblasti kontaktu jednotlivých částic a dále přímý vliv na technologický potenciál formulací tablet.<sup>12</sup>

Lisovací cykly můžeme rozdělit do tří fází, jak je znázorněno na obrázku číslo 1. Každá z fází je přisuzována převládajícím fyzikálně-mechanickým událostem, které v průběhu výroby tablet právě probíhají. Fáze P<sub>1</sub> odpovídá přeskupování práškových částic bez jakéhokoliv měřitelného zvýšení tlaku. Je důležité zdůraznit, že ačkoli v této fázi zvýšení tlaku nemusí být zřejmé, je závislé na citlivosti snímače tlaku použitého ve studii. Tato oblast je zásadně důležitá, když jsou částice vystaveny minimálnímu lisovacímu napětí. Obvykle je tato fáze vynechána z energetického hodnocení křivek „síla-dráha“, avšak tímto se nehodnotí významná část energetického profilu. Fáze P<sub>2</sub> je charakterizována zesílením tlaku až do maximálního požadovaného tlaku. Během této fáze částice fragmentují, plasticky se deformují a mění své uspořádání, což vede k různým stupňům soudržnosti mezi částicemi. Nakonec během fáze P<sub>3</sub> se působící napětí postupně uvolňuje, načež výlisek prochází stadiem elastického zotavení, které vede k poklesu hustoty výlisku.<sup>12</sup>

Je možné identifikovat řadu počitatelných energetických parametrů z profilu „síla-dráha“, které jsou užitečné k popisu a/nebo odhadu lisovatelnosti materiálu. Tyto energetické parametry jsou definovány v Obr. 1 následujícím způsobem:

$E_1$  = energie tření, energie spotřebovaná na tření mezi částicemi a plochami matrice

$E_2$  = energie akumulovaná tabletou po vylisování

$E_3$  = energie na dekompresi, energie elastické deformace výlisku

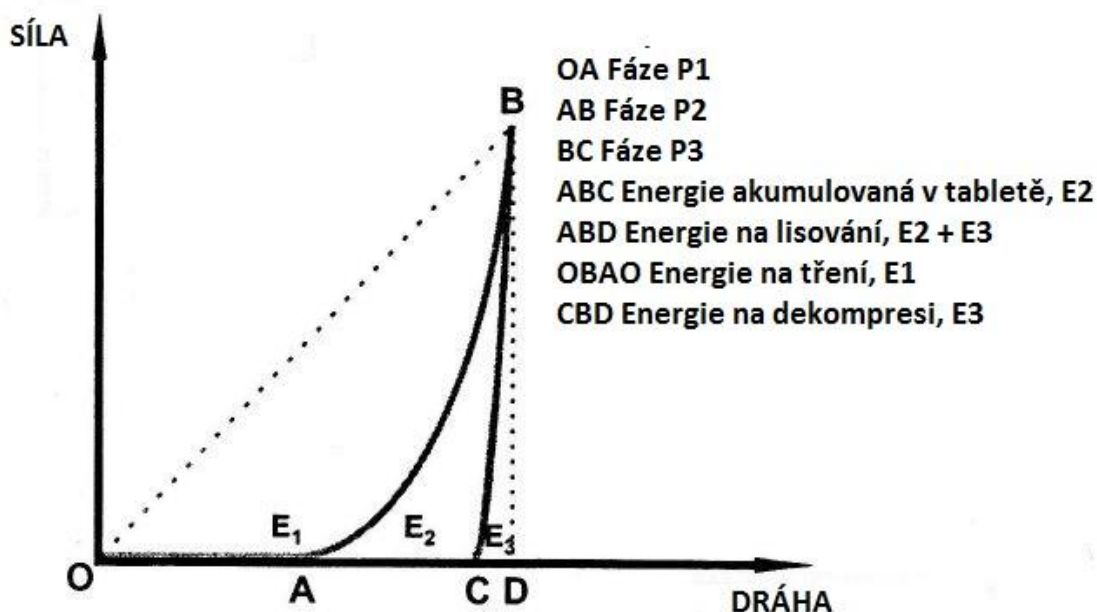
Celková energie  $E_{\max}$  je dána vztahem (11):<sup>12</sup>

$$E_{\max} = E_1 + E_2 + E_3 \quad (11)$$

Použití  $E_3$  je třeba posuzovat s opatrností, neboť stanovení této hodnoty je ve své podstatě nejisté ve srovnání s ostatními hodnotami. Nejednotnost zařízení a nepřesnost telemetrických snímačů může přispět k chybám měření.

Tyto hodnoty mohou být dále standardizovány na objem nebo hmotnost množství prášku použitého k naplnění lisovací matrice. Standardní průmyslové tabletovací rotorové stroje fungují na principu konstantního plnění objemu tabletovací matrice s cílem vytvořit tablety konstantní hmotnosti. Použití konstantního objemového množství látky je důležité zejména při porovnávání materiálu, protože reakce na úder lisovacího trnu je funkcí objemu pevné látky a ne jeho hmotnosti.<sup>12</sup>

Obr. č. 1: Typický energetický profil „síla-dráha“ charakterizující různé fáze lisovacího procesu<sup>12</sup>



Všechny měřené veličiny, a sice síla, čas a dráha mohou být různě kombinovány a později analyzovány. Z funkčních vztahů je možné vyvodit závěry o chování materiálů během lisování.<sup>13</sup>

Nezákladnější analýzou je prezentace síly v závislosti na čase (analýza „síla-čas“) nebo dráhy v závislosti na čase (analýza „dráha-čas“). Grafickým vyjádřením příslušné analýzy je křivka. Tyto křivky jsou různé pro výstředníkové a rotační tabletovací stroje. Z důvodu nesoutředného pohybu lisovacích trnů může být křivka „síla-čas“ popsána ostrým vrcholem při vyvinutí maximální síly a křivku „dráha-čas“ lze popsat ostrým vrcholem při minimální výšce práškového lože. Při využití výstředníkových tabletovacích lisů je u křivek obtížně měřitelná jakákoliv doba prodlevy. Naproti tomu u rotorových lisů je maximální vrchol křivek „síla-čas“ a „dráha-čas“ plošší. Je to z důvodu časové prodlevy, kdy se lisovací trny pohybují zcela mezi lisovacími maticemi. U rotorových tabletovacích strojů s možností předlisování mohou být pro fázi předlisování zaznamenány i křivky „síla-čas“ a „dráha-čas“. Vypadají podobně jako křivky z „hlavního“ lisování s tou výjimkou, že se používají nižší síly.<sup>13</sup>

#### **4.4.1. Analýza „síla-čas“<sup>13</sup>**

Jednou z metod pro analýzu dat získaných při tabletování je využití grafů „síla-čas“ nebo „tlak-čas“. Některé základní parametry lze přímo vyčíst z křivek. Měly by být zaznamenány hodnoty síly horního a dolního lisovacího trnu, dále síla potřebná k vysunutí tablety a z časových údajů je důležitá doba kontaktu. Odvozené parametry, jako je tlak a standardní doba kontaktu, je možné vypočítat. Často se používají i další statistické údaje. Jak již bylo uvedeno výše, křivka „síla-čas“ má různý tvar při užití výstředníkových lisovacích strojů nebo rotorových tabletovacích strojů. Z tohoto důvodu je možné některé parametry získat tak, že část údajů je vypočítána z dat získaných lisováním tablet s využitím výstředníkového stroje a část z rotorového lisovacího stroje.

Z dat získaných využitím výstředníkového lisovacího stroje můžeme spočítat hodnotu  $R$  (poměr maximální síly horního lisovacího trnu a maximální síly dolního lisovacího trnu), což je údaj o tření. Také nám umožňují vypočítat časový rozdíl mezi maximální silou horního a dolního lisovacího trnu. Pouze časová prodleva a minimální síla během prodlevy mohou být vypočítány s využitím dat získaných z rotorového lisovacího stroje.

Pro diagramy „síla-čas“ byly vyvinuty různé metody k popisu tabletovacího procesu. Tyto metody lze rozdělit na ty, které lze použít u křivek získaných z obou typů

tabletovacích strojů a na ty, které můžeme použít pouze u křivek z výstředníkových lisů nebo pouze u křivek z rotorových lisovacích strojů.

Jednou z možností analýzy tabletovacího procesu je popis plochy pod křivkou v průběhu lisování a uvolnění napětí a vyvození závěrů o plastické a elastické deformaci. Tato metoda byla použita pro výstředníkové i rotační lisy. Snahou bylo získat informace o pružnosti výpočtem rozdílů mezi plochou pod křivkou ve fázi stlačení a plochou pod křivkou v dekompresní fázi.<sup>13</sup>

#### **4.4.2. Analýza „dráha-čas“<sup>13</sup>**

Z hodnot „dráha-čas“ lze získat několik údajů, například maximální dráhu, minimální objem tablet, minimální hmotnost tablet, maximální hustotu tablet. Navíc nám umožňují určit rychlé elastické dopružování, což je nárůst výšky tablet z minimální výšky v matrici (při maximálním stlačení horního lisovacího trnu) ve fázi posunu horního lisovacího trnu směrem vzhůru.

Vzhledem k analýze pohybu lisovacích trnů získáváme také data, která nám umožňují určit rychlost úderů v každém okamžiku lisovacího cyklu. Rychlost pohybu lisovacích trnů je důležitým parametrem pro srovnání různých fází tabletovacího procesu. Lze určit i maximální rychlost lisovacího trnu.

#### **4.4.3. Analýza „síla-dráha“<sup>13, 14, 1, 15</sup>**

Nejrozšířenější metodou charakterizování tabletovacího procesu je určení vztahu síly a dráhy, ze kterého lze vypočítat energii spotřebovanou během tabletovacího procesu. Obvykle je užívána síla a dráha horního lisovacího trnu. Energie je využita ke změně uspořádání částic, tření mezi částicemi a stěnami matrice, dále je využita při fragmentaci částic, tvorbě vazeb, při lisování materiálů a vytváření pevných výlisků.<sup>13, 15</sup>

Křivka „síla-dráha“ rozděluje graf do tří částí v závislosti na pohybu horního lisovacího trnu: lisování, uvolnění působící síly a dekomprese. Fázi lisování můžeme popsat jako aktuální stlačení prášku do dosažení maxima lisovací síly. Fáze uvolnění je definována jako časové období, při kterém je dráha lisovacího trnu konstantní a je sledován pokles v měřené lisovací síle. Poslední fáze, dekomprese, je fáze, kdy se horní i dolní lisovací trn pohybují směrem od výlisku a dráha lisovacího trnu klesá.<sup>15</sup>

Hlavním důvodem zájmu je však předpoklad, že lze najít vzájemný vztah mezi vstupní energií nebo prací lisování s deformací a tablety tvořícími vlastnostmi materiálů. V mnoha studiích byla práce lisování určena jako celková plocha pod křivkou ve vztahu síla

horního lisovacího trnu versus posunutí horního lisovacího trnu. Některé parametry lze odečíst přímo z křivek.<sup>13, 14</sup>

Měření „síla-dráha“ vyžaduje přesný záznam síly a dráhy horního lisovacího trnu a síly dolního lisovacího trnu. Teoreticky je možné získat dostatečné množství údajů pomocí některého z různých typů přístrojů popisovaných v literatuře (například hydraulické lisy, výstředníkové a rotační tabletovací lisy a lisovací simulátory). Lisovací simulátor splňuje požadavky ideálního testovacího zařízení, protože umožňuje měření za dynamických podmínek simulujících běžné tabletování a je vhodný pro malá množství testovaného materiálu.<sup>1</sup>

Existuje několik aspektů zvláštního významu ovlivňujících měření „síla-dráha“. Je důležitá přesná registrace celého cyklu lisování a datový systém odběru vzorků by měl být schopen zvládnout značné množství dat. Toho je dosaženo například použitím vysoce kvalitních siloměrů, zesilovačů či indukčních snímačů posunutí.

U časově závislé deformace platí, že by se kalibrace měla provádět na stroji rychlostí skutečně použité ve studii a s použitím různých hodnot tlaku. Při zvýšení tlaku by se měla zvýšit rychlost horního lisovacího trnu.

Obrázek 1 ukazuje schématický náčrt vztahu síly horního lisovacího trnu a posunutí horního lisovacího trnu. Práci lisování, někdy také nazývanou jako práci horního lisovacího trnu, představuje celková plocha ABC. Počátek souřadnic představuje místo, kde se horní lisovací trn dostane do kontaktu s materiálem v matici.

Oblast ABD představuje práci využitou při tvorbě výlisků a potřebnou k překonání tření se stěnami matrice. Tyto oblasti jsou ve vztahu k deformačním a vazebným vlastnostem testovaných materiálů.

Energie může být nahrazena absolutní hodnotou nebo vyjádřena ve vztahu k celkové energii. V řadě prací bylo prokázáno, že vztah síly horního lisovacího trnu a posunutí má hyperbolický charakter a může být popsána hyperbolickými konstantami. Konstanty by měly být nezávislé na tlaku.<sup>1, 14</sup>

Častěji se v praxi užívají poměry mezi různými oblastmi na nákrese závislosti „síla-dráha“. Profil „síla-dráha“ zahrnuje stlačení a dekompresi prášku, což vede k vytvoření tablety. Oblast mezi slisováním a uvolněním je oblast energie lisování, často označované jako energie plastické deformace ( $E_2$ ). Oblast  $E_3$  je energie pružné deformace. A poslední oblast ( $E_1$ ) dokončující trojúhelník začátek lisování (A) - maximum síly (B) - posun při maximálním tlaku (D) lze označit jako energii tření. Součet všech tří energií je celková energie  $E_{\max}$  tabletovacího stroje (viz obr. 1) Součet těchto ploch ( $E_{\max}=E_1+E_2+E_3$ )

charakterizuje stlačitelnost prášků a výlisků.  $E_1$  by měla být co nejmenší a poměry  $(E_2+E_3)/E_1$  a  $E_2/E_3$  by měly být co největší. <sup>1, 13</sup>

Pro výpočet konstanty plasticity se používají podobné metody. Plasticita (PI) je vypočtena dle vztahu (12): <sup>1</sup>

$$PI = 100E_2/E_2+E_3 \quad (12)$$

tj. poměr práce použité na tvorbu výlisku ku celkové vstupní práci. Vysoká hodnota plasticity znamená, že velká část dodané energie je využita k nevratné deformaci materiálu. Hodnoty plasticity mají velmi široké rozmezí (například 58,2 pro mannitol, 94,1 pro Avicel PH101). <sup>1</sup>

Všechny materiály použité při výrobě tablet se liší v mechanických vlastnostech při lisování. Materiály, jako je například uhličitán hořečnatý, uhličitán vápenatý, fosforečnan vápenatý, krystalická laktosa, sacharosa a dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého se lisují především fragmentací. Tvárné materiály, které se lisují plastickou deformací, jsou například mikrokrytalická celulóza, kyselina stearová, chlorid sodný a škrob. Všechny materiály však mají elastickou i plastickou složku. Mechanismus snížení objemu, který dominuje u konkrétního materiálu, je také závislý na takových faktorech, jako je například teplota, rychlost lisování a velikost částic. Nižší teploty a vyšší rychlost při lisování obecně usnadňují fragmentaci. Velikost částic, jak se zdá, ovlivňuje především lisovací vlastnosti křehkých materiálů. Farmaceutické materiály se běžně zpevňují více než jedním z těchto mechanismů. Proto je potřeba obecná metoda, která je schopna spolehlivě třídit chování různých materiálů v průběhu lisování. <sup>14</sup>

#### **4.5. Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (SMCC)** <sup>16, 17, 18, 19, 20, 21, 22</sup>

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza patří do skupiny směsných suchých pojiv, které jsou v dnešní době velmi komerčně využívané. Jedná se o produkty, které se skládají z více pomocných látek, u nichž je hlavním cílem dosažení lepších vlastností, než mají jednotlivé složky zvlášť. S výhodou jsou využívány takové látky, které dokáží skrývat určité nevýhodné vlastnosti látek jiných. Z charakteristiky směsných suchých pojiv vyplývá, že jsou tyto produkty vícefunkční, neboť každá složka směsného pojiva plní dále svoji funkci. <sup>16, 17</sup>

Komerčně vyráběná silicifikovaná mikrokrytalická celulóza má označení Prosolv<sup>®</sup> SMCC. Na trh byla uvedena z důvodů určitých nevýhod mikrokrytalické celulózy, konkrétně se jedná o špatnou syponost, zvýšenou citlivost na přidané mazadlo a naopak sníženou lisovatelnost při vlhké granulaci. Vzniká spojením mikrokrytalické celulózy

(MCC) a koloidního oxidu křemičitého (Aerosil<sup>®</sup>) v poměru 98:2, probíhá tzv. silicifikace metodou sprejového sušení. Nevznikají žádné nové kovalentní vazby. Touto kombinací vzniklý produkt má, ve srovnání s mikrokrystalickou celulosou, lepší lisovatelnost v přímém lisování i ve vlhké granulaci, při lisování vznikají pevnější tablety, lepší sypnost, která vede ke zlepšení obsahové stejnoměrnosti účinné látky a ke snížení velikosti tablet. V neposlední řadě je velmi významné i snížení citlivosti na mazadlo, které je způsobeno oxidem křemičitým, jenž kompetuje s mazadlem o vazebná místa.

Toto směsné suché pojivo je na trhu dostupné ve dvou třídách velikosti částic, a to SMCC 90 a SMCC 50. SMCC 90 je třída velkých částic vhodná především pro přímé lisování, kdežto SMCC 50 je vhodný pro vlhkou granulaci.<sup>19, 20, 21, 22</sup>

#### **4.5.1. Prosolv<sup>®</sup> EASYtab<sup>3</sup>**

Prosolv<sup>®</sup> EASYtab je nové směsné suché pojivo. Jedná se o první, mazadlem potaženou vysoce funkční pomocnou látku, která je tvořena čtyřmi složkami, přičemž každá plní svoji funkci. Mezi jednotlivé složky patří mikrokrystalická celulóza, koloidní oxid křemičitý, sodná sůl karboxymethylškrobu (Explotab<sup>®</sup>) a stearyl fumarát sodný (Pruv<sup>®</sup>). Ve firemní literatuře lze najít i rozmezí obsahu jednotlivých složek. Mikrokrystalická celulóza ve funkci suchého pojiva má zastoupení 95-98%. Jako kluzná látka slouží koloidní oxid křemičitý, který je přidán v množství 1,5-2,5%. Sodná sůl karboxymethylškrobu má funkci superrozvolňovačla a má zastoupení 0,5-2%. A zbylých 0,3-1% připadá na mazadlo stearyl fumarát sodný. Mezi jednotlivými součástmi směsného suchého pojiva nevznikají žádné kovalentní vazby. Hlavní výhody tohoto produktu jsou nižší náklady na výrobu tablet, vyšší ziskovost, vyšší kvalita produktů, vynikající stabilita a multifunkčnost.



## 5 Experimentální část

### 5.1. Použité suroviny

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

Směsné suché pojivo (95-98% mikrokrytalické celulosy, 1,5-2,5% koloidního oxidu křemičitého, 0,3-1% stearylfumarátu sodného, 0,5-2% sodné soli karboxymethylškrobu)

Průměrná velikost částic: 121  $\mu\text{m}$

Sypná hustota: 0,35  $\text{g}/\text{cm}^3$

Setřesná hustota: 0,48  $\text{g}/\text{cm}^3$

Obsah vlhkosti: 5,7%

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

silicifikovaná mikrokrytalická celuloza (98% mikrokrytalické celulosy, 2% koloidního oxidu křemičitého)

Průměrná velikost částic: 122  $\mu\text{m}$

Sypná hustota: 0,33  $\text{g}/\text{cm}^3$

Setřesná hustota: 0,46  $\text{g}/\text{cm}^3$

Obsah vlhkosti: 4,4%

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

Stearylfumarát sodný

Specifický povrch: 1,2133  $\text{m}^2/\text{g}$

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

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Velikost částic: 99% < 106  $\mu\text{m}$

Obsah vlhkosti: 6%

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

D4105969

Velikost částic: 40% částic >400  $\mu\text{m}$ , 59% částic je >200  $\mu\text{m}$  a <400  $\mu\text{m}$ , 1% částic < 200  $\mu\text{m}$

Vyhovuje požadavkům ČL 2005

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

Velikost částic 25% částic >400  $\mu\text{m}$ , 54% částic >200  $\mu\text{m}$  a <400  $\mu\text{m}$ , 21% částic < 200  $\mu\text{m}$

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 tabletovací 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.

### 5.3. Postup práce

Nejprve byly připraveny tabletoviny mísením v mísící krychli z látek v příslušném poměru tak, jak je uvedeno v tabulkách č. 1 a 2. Z těchto tabletovin byly lisovány tablety pomocí materiálového tabletovacího stroje T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell. Současně byl proces lisování hodnocen z energetického hlediska pomocí počítačového programu testXpert V 9.01.

#### 5.3.1 Příprava tabletovin

V experimentu bylo použito 18 tabletovin, jejichž složení je uvedeno v tabulkách č. 1 a 2.

Tab. 1: 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

Tab. 2: 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
7	–	10	–	–	–	10
8	–	10	–	–	10	–
9	10	–	–	–	–	10
10	10	–	–	–	10	–
11	9,85	–	0,2	0,1	–	9,85
12	9,8	–	0,2	0,2	–	9,8
13	9,8	–	0,3	0,1	–	9,8
14	9,75	–	0,3	0,2	–	9,75
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	–

V případě směsí, kde bylo suché pojivo, Explotab i Pruv (směsi 3-6), se s použitím mísící krychle mísilo nejprve suché pojivo s Explotabem 5 minut, pak se přidal Pruv a mísilo se dalších 5 minut. U směsí s léčivými látkami se mísilo nejprve suché pojivo s léčivem 7 minut

(směsi 7-10), dále s Explotabem 5 minut a nakonec s Pruvem také 5 minut (směsi 11-18). Celkové množství připravené směsi bylo 30 g, v případě směsi s léčivou 20 g. Rychlost otáčení mísící krychle byla 17 otáček za minutu.

### **5.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu**

Z každé směsi se lisovalo vždy 10 tablet pro danou lisovací sílu. Tablety měly plochý tvar s rovnými hranami bez půlicí rýhy s průměrem 13 mm a hmotnost  $0,5000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ . Lisovací síly u tabletovin bez léčivých látek (číslo směsi 1-6) byly 3, 3,5 a 4 kN. Byla-li součástí tabletoviny léčivá látka (směsi 7-18), byla lisovací síla nastavena na hodnotu 4 kN.

K lisování tablet byl použit materiálový tabletovací stroj T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell, rychlost lisovacího cyklu, dráha příčnicku, byla 40 mm/min. Rychlost předzatěžování byla 2 mm/s a hodnota předzatižení byla 2 N. Připravená tabletovina se kvantitativně převedla do prostoru matrice se zasunutým dolním lisovacím trnem upevněným jistícím čepem. Tabletovina byla lehce sklepana 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. 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 součásti matrice, které přišly do styku s tabletovinou pečlivě očištěny.

Během lisování byl ke grafickému vykreslení záznamu „síla-dráha“ využit počítačový program testXpert V 9.01. Tento program také vyčíslil hodnoty jednotlivých energií, statisticky je zpracoval, vyčíslil aritmetický průměr a směrodatnou odchylku. Sledované hodnoty byly  $E_1$  (energie tření),  $E_2$  (energie kumulovaná v tabletě po vylisování),  $E_3$  (energie dekomprese),  $E_{lis}$  ( $E_2+E_3$ ) a  $Pl$  (plasticita).

Příklad grafického záznamu „síla-dráha“ je uveden na obrázku č. 2.

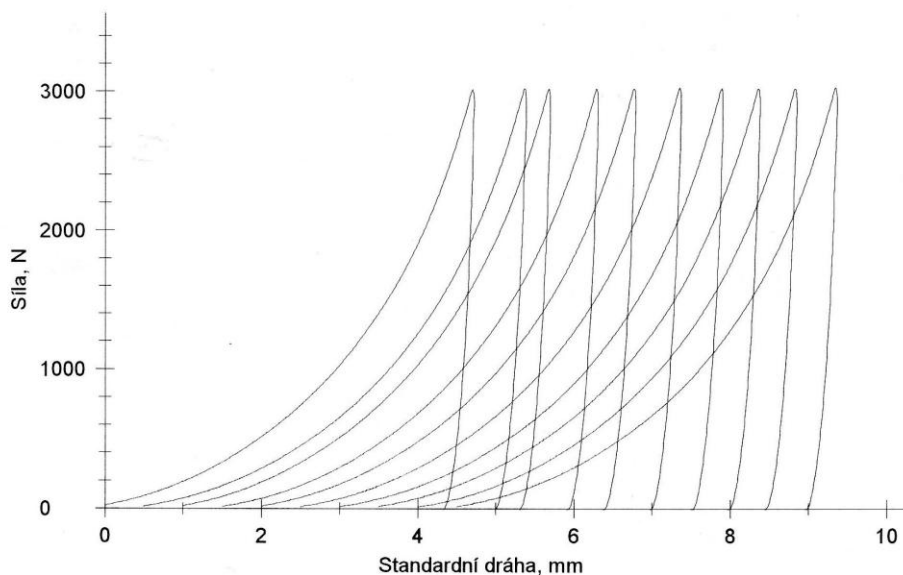
Příslušné hodnoty energií a plasticity byly zaneseny do tabulek v kapitole 6.2 a následně jejich statistické hodnoty byly graficky zpracovány (viz. kapitola 6.3). V případě nejasnosti rozdílu mezi hodnotami byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

**Zk. parametry:**

Zákazník :  
 Zkoušel(a) :  
 Materiál : Prosolv SMCC 90+1%Expl+1%Pruv 3,0kN  
 Zkušební systém: Řízení Výrobní číslo: 156573  
 Příčnick Výrobní číslo: 156573  
 Síla Výrobní číslo: 156574 50 kN

**Výsledky:**

Nr	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E <sub>max</sub> Nm	Elis Nm	EP %	PI %
1	3015,31	2,676	4,069	0,334	7,08	4,40	37,80	92,42
2	3019,22	2,936	4,073	0,341	7,35	4,41	39,94	92,28
3	3016,30	2,688	4,028	0,334	7,05	4,36	38,13	92,34
4	3017,64	2,864	4,029	0,335	7,23	4,36	39,62	92,33
5	3017,68	2,817	4,031	0,347	7,19	4,38	39,15	92,08
6	3024,37	2,933	4,066	0,332	7,33	4,40	40,01	92,44
7	3020,01	2,995	4,049	0,338	7,38	4,39	40,57	92,29
8	3018,29	2,939	4,054	0,336	7,33	4,39	40,10	92,35
9	3018,06	2,914	4,022	0,342	7,28	4,36	40,03	92,15
10	3023,66	2,922	4,059	0,339	7,32	4,40	39,92	92,30

**Grafické záznamy zkoušek:****Statistika:**

Série n = 10	Fmax. N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E <sub>max</sub> Nm	Elis Nm	EP %	PI %
$\bar{x}$	3019,05	2,868	4,048	0,338	7,25	4,39	39,53	92,30
s	2,94	0,109	0,019	0,004	0,11	0,02	0,90	0,11
v	0,10	3,80	0,47	1,33	1,58	0,41	2,28	0,12

## 6. Tabulky a grafy

### 6.1. Vysvětlivky k tabulkám a grafům

$E_1$	energie spotřebovaná na tření
$E_2$	energie akumulovaná tabletou po vylisování
$E_3$	energie dekomprese
$E_{\max}$	celková energii ( $E_1+E_2+E_3$ )
$E_{\text{lis}}$	energie lisování ( $E_2+E_3$ )
PI	plasticita
LS	lisovací síla
EH	energetické hodnocení
$\bar{\phantom{x}}$	průměrná hodnota
s	směrodatná odchylka
$\bar{\sigma}_{E_1}$	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro $\bar{E}_1$
$\bar{\sigma}_{E_2}$	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro $\bar{E}_2$
$\bar{\sigma}_{E_3}$	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro $\bar{E}_3$
$\bar{\sigma}_{E_{\max}}$	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro $\bar{E}_{\max}$
$\bar{\sigma}_{E_{\text{lis}}}$	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro $\bar{E}_{\text{lis}}$
$\bar{\sigma}_{PI}$	výběrová směrodatná odchylka souboru hodnot pro $\bar{PI}$
Ex	Explotab
Pr	Pruv
PL	pomocná látka
KA	kyselina askorbová
KAc	kyselina acetylsalicylová
P SMCC 90	Prosolv SMCC 90
PE	Prosolv EASYtab

## 6.2 Tabulky

Tabulka č. 3: EH – Prosolv SMCC 90; LS 3kN

tableta	$E_{\max}$ (J)	$E_1$ (J)	$E_2$ (J)	$E_3$ (J)	$E_{\text{lis}}$ (J)	PI (%)
1	7,28	2,714	4,216	0,344	37,31	92,45
2	8,24	3,695	4,191	0,357	44,82	92,14
3	8,63	4,072	4,206	0,352	47,18	92,28
4	7,97	3,407	4,217	0,347	42,74	92,40
5	7,88	3,296	4,229	0,357	41,82	92,23
6	7,45	2,883	4,210	0,356	38,70	92,20
7	7,34	2,851	4,156	0,337	38,82	92,50
8	7,91	3,369	4,200	0,344	42,57	92,43
9	7,65	3,171	4,137	0,341	41,46	92,38
10	8,04	3,489	4,206	0,345	43,39	92,41
Ø	7,84	3,295	4,197	0,348	4,55	92,34
s	0,42	0,413	0,029	0,007	0,03	0,12

Tabulka č. 4: EH – Prosolv SMCC 90; LS 3,5kN

tableta	$E_{\max}$ (J)	$E_1$ (J)	$E_2$ (J)	$E_3$ (J)	$E_{\text{lis}}$ (J)	PI (%)
1	9,49	4,270	4,804	0,418	5,22	91,99
2	9,05	3,846	4,792	0,409	5,20	92,14
3	8,89	3,719	4,771	0,398	5,17	92,31
4	9,55	4,339	4,811	0,401	5,21	92,30
5	9,59	4,400	4,794	0,398	5,19	92,33
6	9,63	4,428	4,801	0,399	5,20	92,32
7	9,06	3,893	4,774	0,396	5,17	92,34
8	9,69	4,423	4,843	0,422	5,26	91,98
9	9,46	4,213	4,840	0,411	5,25	92,16
10	9,36	4,158	4,786	0,412	5,20	92,08
Ø	9,38	4,169	4,802	0,407	5,21	92,20
s	0,28	0,260	0,024	0,009	0,03	0,14

Tabulka č. 5: EH – Prosolv SMCC 90; LS 4kN

tableta	$E_{\max}$ (J)	$E_1$ (J)	$E_2$ (J)	$E_3$ (J)	$E_{\text{lis}}$ (J)	PI (%)
1	11,22	5,329	5,414	0,472	5,89	91,99
2	10,97	5,084	5,411	0,475	5,89	91,93
3	10,64	4,802	5,370	0,467	5,84	92,00
4	10,74	4,912	5,360	0,470	5,83	91,94
5	10,71	4,843	5,393	0,475	5,87	91,90
6	10,68	4,831	5,363	0,484	5,85	91,72
7	10,84	4,978	5,390	0,472	5,86	91,96
8	10,70	4,875	5,354	0,475	5,83	91,86
9	10,67	4,802	5,395	0,470	5,86	91,99
10	10,88	5,002	5,394	0,484	5,88	91,76
Ø	10,80	4,946	5,384	0,474	5,86	91,90
s	0,18	0,164	0,021	0,006	0,02	0,10

Tabulka č. 6: EH – Prosolv EASYtab; LS 3kN

tableta	$E_{\max}$ (J)	$E_1$ (J)	$E_2$ (J)	$E_3$ (J)	$E_{\text{lis}}$ (J)	PI (%)
1	7,52	3,246	3,936	0,333	4,27	92,19
2	7,20	2,950	3,912	0,338	4,25	92,06
3	6,92	2,717	3,860	0,341	4,20	91,89
4	7,25	2,958	3,947	0,341	4,29	92,05
5	7,30	3,046	3,917	0,339	4,26	92,03
6	7,13	2,878	3,917	0,337	4,25	92,08
7	7,44	3,085	4,012	0,340	4,35	92,19
8	6,96	2,746	3,876	0,337	4,21	92,01
9	6,98	2,730	3,915	0,336	4,25	92,10
10	7,05	2,794	3,915	0,337	4,25	92,07
Ø	7,17	2,915	3,921	0,338	4,26	92,07
s	0,20	0,175	0,041	0,002	0,04	0,09



Tabulka č. 7: EH – Prosolv EASYtab; LS 3,5kN

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	8,65	3,748	4,488	0,417	4,91	91,50
2	8,43	3,504	4,153	0,415	4,93	91,57
3	8,66	3,696	4,556	0,413	4,97	91,69
4	8,94	3,978	4,541	0,420	4,96	91,53
5	8,89	3,952	4,521	0,415	4,94	91,59
6	8,58	3,668	4,500	0,416	4,92	91,54
7	8,44	3,498	4,530	0,411	4,94	91,68
8	8,57	3,621	4,534	0,415	4,95	91,62
9	8,44	3,521	4,504	0,416	4,92	91,54
10	8,84	3,873	4,568	0,403	4,97	91,89
Ø	8,65	3,706	4,526	0,414	4,94	91,61
s	0,19	0,180	0,025	0,005	0,02	0,12

Tabulka č. 8: EH – Prosolv EASYtab; LS 4kN

<b>Tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	10,48	4,906	5,076	0,493	5,57	91,15
2	10,50	4,963	5,050	0,483	5,53	91,27
3	10,21	4,658	5,070	0,480	5,55	91,35
4	10,38	4,800	5,108	0,470	5,58	91,58
5	10,48	4,913	5,091	0,474	5,56	91,48
6	10,44	4,851	5,106	0,486	5,59	91,31
7	10,71	5,095	5,134	0,477	5,61	91,50
8	10,30	4,720	5,089	0,496	5,59	91,11
9	10,19	4,623	5,093	0,473	5,57	91,50
10	10,22	4,689	5,053	0,474	5,53	91,43
Ø	10,39	4,822	5,087	0,481	5,57	91,37
S	0,16	0,151	0,026	0,009	0,03	0,16

Tabulka č. 9: **EH – Prosolv SMCC 90 + 1% Ex + 0,5% Pr; LS 3kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	7,43	3,019	4,070	0,337	4,41	92,36
2	7,43	3,014	4,078	0,338	4,42	92,34
3	7,70	3,244	4,110	0,347	4,46	92,21
4	7,52	3,058	4,125	0,336	4,46	92,46
5	7,38	2,992	4,046	0,342	4,39	92,20
6	7,42	2,990	4,084	0,347	4,43	92,18
7	7,26	2,866	4,054	0,342	4,40	92,22
8	7,33	2,924	4,067	0,340	4,41	92,29
9	7,34	2,895	4,104	0,343	4,45	92,29
10	7,35	2,966	4,042	0,340	4,38	92,24
Ø	7,42	2,997	4,078	0,341	4,42	92,28
s	0,12	0,105	0,028	0,004	0,03	0,09

Tabulka č. 10: **EH – Prosolv SMCC 90 + 1% Ex + 0,5% Pr; LS 3,5kN**

<b>Tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	9,39	4,235	4,741	0,416	5,16	91,93
2	8,90	3,755	4,725	0,417	5,14	91,89
3	9,01	3,890	4,710	0,415	5,12	91,90
4	9,04	3,939	4,680	0,419	5,10	91,79
5	9,20	4,064	4,717	0,416	5,13	91,89
6	9,20	4,042	4,733	0,426	5,16	91,75
7	9,26	4,108	4,732	0,417	5,15	91,91
8	9,28	4,125	4,739	0,416	5,15	91,93
9	9,27	4,124	4,736	0,413	5,15	91,98
10	9,33	4,166	4,740	0,424	5,16	91,79
Ø	9,19	4,045	4,725	0,418	5,14	91,88
s	0,16	0,144	0,019	0,004	0,02	0,07

Tabulka č. 11: **EH – Prosolv SMCC 90 + 1% Ex + 0,5% Pr; LS 4kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	11,16	5,267	5,408	0,485	5,89	91,77
2	10,70	4,822	5,384	0,495	5,88	91,58
3	11,00	5,149	5,332	0,516	5,85	91,18
4	11,28	5,376	5,406	0,501	5,91	91,52
5	10,74	4,908	5,332	0,500	5,83	91,43
6	10,59	4,808	5,276	0,505	5,78	91,27
7	10,96	5,134	5,318	0,506	5,82	91,32
8	10,46	4,661	5,311	0,493	5,80	91,50
9	10,90	5,070	5,326	0,499	5,82	91,43
10	10,72	4,905	5,318	0,495	5,81	91,48
Ø	10,85	5,010	5,341	0,499	5,84	91,45
s	0,26	0,226	0,044	0,008	1,01	0,17

Tabulka č. 12: **EH – Prosolv SMCC 90 + 1% Ex + 1% Pr; LS 3kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	7,08	2,676	4,069	0,334	4,40	92,42
2	7,35	2,936	4,073	0,341	4,41	92,28
3	7,05	2,688	4,028	0,334	4,36	92,34
4	7,23	2,864	4,029	0,335	4,36	92,33
5	7,19	2,817	4,031	0,347	4,38	92,08
6	7,33	2,933	4,066	0,332	4,40	92,44
7	7,38	2,995	4,049	0,338	4,39	92,29
8	7,33	2,939	4,054	0,336	4,39	92,35
9	7,28	2,914	4,022	0,342	4,36	92,15
10	7,32	2,922	4,059	0,339	4,40	92,30
Ø	7,25	2,868	4,048	0,338	4,39	92,30
s	0,11	0,109	0,019	0,004	0,02	0,11

Tabulka č. 13: **EH - Prosolv SMCC 90 + 1% Ex + 1% Pr; LS 3,5kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	9,05	3,993	4,653	0,406	5,06	91,97
2	9,27	4,178	4,685	0,404	5,09	92,07
3	8,97	3,879	4,683	0,407	5,09	92,01
4	9,00	3,945	4,646	0,411	5,06	91,87
5	9,37	4,268	4,675	0,411	5,09	91,91
6	9,70	4,513	4,767	0,417	5,18	91,95
7	9,24	4,168	4,661	0,410	5,07	91,91
8	9,16	4,055	4,686	0,417	5,10	91,83
9	9,38	4,291	4,678	0,415	5,09	91,86
10	9,23	4,142	4,675	0,418	5,09	91,80
Ø	9,24	4,145	4,681	0,412	5,09	91,92
s	0,22	0,189	0,033	0,005	0,04	0,08

Tabulka č. 14: **EH - Prosolv SMCC 90 + 1% Ex + 1% Pr; LS 4kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	11,28	5,478	5,312	0,490	5,80	91,55
2	10,93	5,094	5,351	0,488	5,84	91,64
3	11,06	5,301	5,272	0,484	5,76	91,59
4	10,68	5,086	5,284	0,492	5,78	91,48
5	10,95	5,197	5,256	0,501	5,76	91,30
6	11,00	5,189	5,317	0,490	5,81	91,56
7	10,69	4,962	5,240	0,491	5,73	91,44
8	10,95	5,133	5,322	0,496	5,82	91,47
9	10,98	5,188	5,300	0,489	5,79	91,55
10	10,69	4,967	5,222	0,498	5,72	91,30
Ø	10,94	5,160	5,288	0,492	5,78	91,49
s	0,17	0,153	0,040	0,005	0,04	0,12

Tabulka č. 15: **EH - Prosolv SMCC 90 + 1,5% Ex + 0,5% Pr; LS 3kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	7,25	2,886	4,022	0,343	4,37	92,15
2	7,47	3,097	4,029	0,342	4,37	92,18
3	7,69	3,313	4,039	0,338	4,38	92,28
4	7,70	3,268	4,091	0,343	4,43	92,27
5	7,50	3,098	4,060	0,337	4,40	92,33
6	7,66	3,249	4,073	0,343	4,42	92,24
7	7,56	3,170	4,053	0,337	4,39	92,31
8	7,73	3,324	4,059	0,345	4,40	92,17
9	7,45	3,060	4,056	0,338	4,39	92,31
10	7,71	3,278	4,084	0,348	4,43	92,14
Ø	7,57	3,174	4,057	0,341	4,40	92,24
s	0,16	0,139	0,022	0,004	0,02	0,07

Tabulka č. 16: **EH - Prosolv SMCC 90 + 1,5% Ex + 0,5% Pr; LS 3,5kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	9,25	4,157	4,690	0,405	5,09	92,05
2	9,08	3,958	4,713	0,406	5,12	92,07
3	9,27	4,170	4,686	0,412	5,10	91,91
4	9,08	3,959	4,695	0,421	5,12	91,77
5	9,01	3,898	4,691	0,418	5,11	91,82
6	9,25	4,117	4,727	0,407	5,13	92,07
7	8,92	3,813	4,688	0,418	5,11	91,81
8	9,00	3,912	4,682	0,409	5,09	91,98
9	9,05	3,957	4,678	0,412	5,09	91,90
10	8,74	3,655	4,666	0,415	5,09	91,84
Ø	9,06	3,960	4,692	0,412	5,10	91,92
s	0,17	0,159	0,017	0,006	0,02	0,11

Tabulka č. 17: **EH - Prosolv SMCC 90 + 1,5% Ex + 0,5% Pr; LS 4kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	10,86	5,095	5,284	0,485	5,77	91,59
2	10,49	4,788	5,203	0,495	5,70	91,31
3	10,88	5,139	5,248	0,491	5,74	91,44
4	10,69	4,924	5,272	0,492	5,76	91,46
5	10,90	5,126	5,286	0,488	5,77	91,55
6	10,69	4,905	5,292	0,492	5,78	91,49
7	10,64	4,862	5,288	0,490	5,78	91,51
8	10,45	4,700	5,261	0,491	5,75	91,47
9	10,77	5,024	5,258	0,488	5,75	91,50
10	10,75	4,972	5,286	0,495	5,78	91,44
Ø	10,71	4,954	5,268	0,491	5,76	91,48
s	0,15	0,146	0,027	0,003	0,03	0,07

Tabulka č. 18: **EH - Prosolv SMCC 90 + 1,5% Ex + 1% Pr; LS 3kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	7,86	3,452	4,081	0,328	4,41	92,57
2	7,72	3,305	4,081	0,334	4,42	92,43
3	7,79	3,384	4,071	0,337	4,41	92,36
4	7,69	3,257	4,099	0,331	4,43	92,53
5	7,52	3,127	4,062	0,331	4,39	92,46
6	7,70	3,285	4,084	0,332	4,42	92,48
7	7,40	3,028	4,033	0,334	4,37	92,34
8	7,63	3,253	4,048	0,330	4,38	92,46
9	7,66	3,264	4,066	0,332	4,40	92,45
10	7,57	3,191	4,051	0,330	4,38	92,48
Ø	7,65	3,255	4,068	0,332	4,40	92,45
s	0,13	0,121	0,020	0,003	0,02	0,07

Tabulka č. 19: **EH - Prosolv SMCC 90 + 1,5% Ex + 1% Pr; LS 3,5kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	9,60	4,445	4,739	0,411	5,15	92,01
2	9,41	4,326	4,673	0,414	5,09	91,86
3	9,52	4,394	4,713	0,413	5,13	91,94
4	9,31	4,242	4,666	0,405	5,07	92,02
5	9,28	4,166	4,705	0,411	5,12	91,96
6	9,55	4,419	4,720	0,413	5,13	91,96
7	9,45	4,331	4,716	0,404	5,12	92,11
8	9,38	4,283	4,692	0,409	5,10	91,99
9	9,24	4,154	4,687	0,402	5,09	92,10
10	9,39	4,296	4,686	0,411	5,10	91,94
Ø	9,41	4,306	4,700	0,409	5,11	91,99
s	0,12	0,099	0,023	0,004	0,02	0,08

Tabulka č. 20: **EH - Prosolv SMCC 90 + 1,5% Ex + 1% Pr; LS 4kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	11,05	5,278	5,276	0,494	5,77	91,43
2	11,09	5,292	5,307	0,494	5,80	91,49
3	11,37	5,571	5,307	0,495	5,80	91,47
4	10,87	5,066	5,314	0,487	5,80	91,61
5	11,21	5,423	5,302	0,488	5,79	91,58
6	10,98	5,207	5,278	0,491	5,77	91,48
7	11,09	5,270	5,312	0,506	5,82	91,31
8	10,74	5,019	5,233	0,486	5,72	91,50
9	10,96	5,216	5,257	0,489	5,75	91,49
10	11,10	5,341	5,263	0,491	5,75	91,47
Ø	11,05	5,268	5,285	0,492	5,78	91,48
s	0,18	0,160	0,028	0,006	0,03	0,08

Tabulka č. 21: **EH – Prosolv SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1; 4kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	6,82	3,300	3,121	0,400	3,52	88,64
2	6,38	2,933	3,064	0,387	3,45	88,78
3	6,83	3,257	3,188	0,384	3,57	89,25
4	6,93	3,386	3,172	0,370	3,54	89,54
5	6,52	3,098	3,052	0,371	3,42	89,15
6	6,65	2,929	3,339	0,377	3,72	89,85
7	6,80	3,095	3,345	0,362	3,71	90,23
8	6,91	3,231	3,308	0,367	3,67	90,01
9	6,90	3,122	3,417	0,360	3,78	90,46
10	6,70	2,947	3,376	0,375	3,75	90,01
Ø	6,74	3,130	3,238	0,375	3,61	89,59
s	0,18	0,162	0,135	0,012	0,13	0,62

Tabulka č. 22: **EH – Prosolv EASYtab + kyselina askorbová 1:1; 4kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	6,21	2,866	2,915	0,426	3,34	87,24
2	6,45	3,041	2,992	0,421	3,41	87,67
3	6,62	3,149	3,052	0,417	3,47	87,98
4	6,21	2,896	2,912	0,406	3,32	87,76
5	6,29	2,876	3,015	0,400	3,41	88,29
6	6,16	2,801	2,958	0,402	3,36	88,04
7	6,11	2,712	2,998	0,398	3,40	88,29
8	6,38	2,875	3,107	0,403	3,51	88,51
9	6,37	2,918	3,060	0,396	3,46	88,55
10	6,26	2,844	3,019	0,392	3,41	88,50
Ø	6,31	2,898	3,003	0,406	3,41	88,08
s	0,15	0,122	0,062	0,011	0,06	0,43



Tabulka č. 23: EH - Prosolv SMCC 90 + kys. askorbová 1:1 + 1% Ex + 0,5% Pr; 4kN

tableta	E <sub>max</sub> (J)	E <sub>1</sub> (J)	E <sub>2</sub> (J)	E <sub>3</sub> (J)	E <sub>lis</sub> (J)	PI (%)
1	6,11	2,797	2,902	0,414	3,32	87,51
2	6,04	2,740	2,888	0,412	3,30	87,52
3	5,97	2,743	2,805	0,425	3,23	86,83
4	6,42	3,038	2,965	0,414	3,38	87,74
5	6,06	2,768	2,875	0,411	3,29	87,49
6	5,80	2,604	2,784	0,411	3,19	87,13
7	5,99	2,729	2,830	0,428	3,26	86,87
8	6,07	2,759	2,892	0,417	3,31	87,39
9	6,07	2,804	2,850	0,412	3,26	87,37
10	5,98	2,748	2,817	0,412	3,23	87,24
Ø	6,05	2,773	2,861	0,416	3,28	87,31
s	0,16	0,108	0,054	0,006	0,05	0,29

Tabulka č. 24: EH - Prosolv SMCC 90 + kys. askorbová 1:1 + 1% Ex + 1% Pr; 4kN

tableta	E <sub>max</sub> (J)	E <sub>1</sub> (J)	E <sub>2</sub> (J)	E <sub>3</sub> (J)	E <sub>lis</sub> (J)	PI (%)
1	6,40	3,034	2,949	0,416	3,36	87,65
2	6,02	2,769	2,836	0,415	3,25	87,25
3	6,28	2,937	2,932	0,413	3,35	87,66
4	6,31	3,013	2,872	0,421	3,29	87,22
5	6,60	3,186	3,008	0,409	3,42	88,02
6	6,11	2,804	2,891	0,418	3,31	87,36
7	6,27	2,898	2,962	0,413	3,38	87,75
8	6,41	3,025	2,963	0,418	3,38	87,63
9	6,61	3,220	2,965	0,426	3,39	87,45
10	6,41	2,988	2,995	0,422	3,42	87,64
Ø	6,34	2,987	2,937	0,417	3,35	87,56
s	0,19	0,145	0,055	0,005	0,05	0,25

Tabulka č. 25: EH - Prosolv SMCC 90 + kys. askorbová 1:1 + 1,5% Ex + 0,5% Pr; 4kN

tableta	E <sub>max</sub> (J)	E <sub>1</sub> (J)	E <sub>2</sub> (J)	E <sub>3</sub> (J)	E <sub>lis</sub> (J)	PI (%)
1	6,60	3,245	2,938	0,419	3,36	87,53
2	6,27	3,029	2,827	0,412	3,24	87,27
3	6,33	3,048	2,872	0,406	3,28	87,60
4	6,46	3,104	2,947	0,413	3,36	87,71
5	6,17	2,913	2,855	0,406	3,26	87,56
6	6,04	2,806	2,832	0,406	3,24	87,46
7	6,36	3,051	2,906	0,405	3,31	87,78
8	6,02	2,784	2,828	0,410	3,24	87,35
9	5,89	2,710	2,772	0,405	3,18	87,24
10	6,21	2,910	2,886	0,411	3,30	87,53
Ø	6,24	2,960	2,866	0,409	3,28	87,50
s	0,22	0,165	0,055	0,004	0,06	0,18

Tabulka č. 26: EH - Prosolv SMCC 90 + kyselina askorbová 1:1 + 1,5% Ex + 1% Pr; 4kN

tableta	E <sub>max</sub> (J)	E <sub>1</sub> (J)	E <sub>2</sub> (J)	E <sub>3</sub> (J)	E <sub>lis</sub> (J)	PI (%)
1	6,15	2,899	2,838	0,413	3,25	87,29
2	6,21	2,966	2,838	0,411	3,25	87,34
3	6,26	2,923	2,922	0,411	3,33	87,67
4	6,31	2,904	2,968	0,436	3,40	87,20
5	6,18	2,822	2,937	0,424	3,36	87,39
6	5,98	2,766	2,806	0,410	3,22	87,25
7	6,22	2,898	2,905	0,418	3,32	87,42
8	6,00	2,733	2,851	0,411	3,26	87,39
9	5,99	2,724	2,847	0,414	3,26	87,30
10	6,03	2,784	2,826	0,418	3,24	87,13
Ø	6,13	2,842	2,874	0,417	3,29	87,34
s	0,12	0,086	0,055	0,008	0,06	0,15

Tabulka č. 27: **EH – Prosolv SMCC 90 + kyselina acetylsalicylová 1:1; 4kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	7,05	3,558	3,072	0,424	3,50	87,86
2	7,54	3,890	3,225	0,421	3,65	88,46
3	7,12	3,477	3,199	0,442	3,64	87,87
4	6,81	3,237	3,163	0,412	3,57	88,47
5	7,32	3,663	3,242	0,419	3,66	88,55
6	7,08	3,470	3,197	0,412	3,61	88,57
7	7,15	3,447	3,288	0,412	3,70	88,87
8	7,11	3,470	3,227	0,415	3,64	88,61
9	6,73	3,182	3,133	0,415	3,55	88,31
10	7,02	3,427	3,188	0,402	3,59	88,79
Ø	7,09	3,482	3,193	0,417	3,61	88,44
s	0,23	0,200	0,060	0,010	0,06	0,34

Tabulka č. 28: **EH - Prosolv EASYtab + kyselina acetylsalicylová 1:1; 4kN**

<b>tableta</b>	<b>E<sub>max</sub> (J)</b>	<b>E<sub>1</sub> (J)</b>	<b>E<sub>2</sub> (J)</b>	<b>E<sub>3</sub> (J)</b>	<b>E<sub>lis</sub> (J)</b>	<b>PI (%)</b>
1	6,88	3,472	2,984	0,421	3,41	87,64
2	6,57	3,202	2,948	0,421	3,37	87,51
3	6,81	3,291	3,088	0,429	3,52	87,81
4	6,54	3,149	2,978	0,414	3,39	87,80
5	6,52	3,144	2,961	0,411	3,37	87,80
6	6,69	3,243	3,029	0,423	3,45	87,75
7	6,75	3,254	3,080	0,418	3,50	88,05
8	6,40	3,003	2,966	0,428	3,39	87,38
9	6,83	3,377	3,037	0,412	3,45	88,05
10	6,84	3,291	3,092	0,459	3,55	87,11
Ø	6,68	3,243	3,016	0,423	3,44	87,69
s	0,17	0,130	0,056	0,013	0,06	0,29

Tabulka č. 29: EH - Prosolv SMCC 90 + kys. acetylsalicylová 1:1 + 1% Ex + 0,5% Pr; 4kN

tableta	E <sub>max</sub> (J)	E <sub>1</sub> (J)	E <sub>2</sub> (J)	E <sub>3</sub> (J)	E <sub>lis</sub> (J)	PI (%)
1	6,49	3,120	2,946	0,429	3,37	87,28
2	6,53	3,130	2,962	0,433	3,40	87,24
3	6,75	3,362	2,944	0,445	3,39	86,88
4	6,51	3,175	2,906	0,431	3,34	87,07
5	6,95	3,653	2,872	0,426	3,30	87,09
6	6,76	3,355	2,974	0,429	3,40	87,40
7	6,50	3,160	2,913	0,425	3,34	87,26
8	6,27	2,904	2,935	0,433	3,37	87,14
9	6,69	3,306	2,960	0,427	3,39	87,40
10	6,72	3,318	2,962	0,442	3,40	87,00
Ø	6,62	3,248	2,937	0,432	3,37	87,18
s	0,19	0,200	0,032	0,007	0,03	0,17

Tabulka č. 30: EH - Prosolv SMCC 90 + kys. acetylsalicylová 1:1 + 1% Ex + 1% Pr; 4kN

tableta	E <sub>max</sub> (J)	E <sub>1</sub> (J)	E <sub>2</sub> (J)	E <sub>3</sub> (J)	E <sub>lis</sub> (J)	PI (%)
1	6,46	3,184	2,832	0,445	3,28	86,43
2	6,67	3,319	2,903	0,451	3,35	86,55
3	6,74	3,411	2,904	0,429	3,33	87,13
4	6,38	3,013	2,915	0,448	3,36	86,67
5	6,55	3,202	2,912	0,434	3,35	87,04
6	6,65	3,184	3,025	0,440	3,46	87,30
7	6,78	3,341	3,004	0,434	3,44	87,36
8	6,51	3,239	2,840	0,434	3,27	86,75
9	6,65	3,203	3,011	0,432	3,44	87,45
10	6,37	3,113	2,823	0,429	3,25	86,80
Ø	6,58	3,221	2,917	0,438	3,35	86,95
s	0,15	0,115	0,075	0,008	0,07	0,36

Tabulka č. 31: EH - Prosolv SMCC 90 + kys. acetylsalicylová 1:1 + 1,5% Ex + 0,5% Pr; 4kN

tableta	E <sub>max</sub> (J)	E <sub>1</sub> (J)	E <sub>2</sub> (J)	E <sub>3</sub> (J)	E <sub>lis</sub> (J)	PI (%)
1	6,72	3,313	2,968	0,436	3,40	87,19
2	6,74	3,352	2,952	0,440	3,39	87,04
3	6,78	3,364	2,981	0,440	3,42	87,13
4	6,94	3,467	3,028	0,445	3,47	87,18
5	6,55	3,182	2,924	0,447	3,37	86,74
6	7,09	3,634	3,010	0,442	3,45	87,19
7	6,87	3,377	3,040	0,456	3,50	86,95
8	6,68	3,319	2,929	0,436	3,37	87,04
9	6,67	3,307	2,916	0,448	3,36	87,67
10	6,57	3,222	2,915	0,435	3,35	87,03
Ø	6,76	3,354	2,966	0,443	3,41	87,02
s	0,17	0,126	0,047	0,007	0,05	0,18

Tabulka č. 32: EH - Prosolv SMCC 90 + kys. acetylsalicylová 1:1 + 1,5% Ex + 1% Pr; 4kN

tableta	E <sub>max</sub> (J)	E <sub>1</sub> (J)	E <sub>2</sub> (J)	E <sub>3</sub> (J)	E <sub>lis</sub> (J)	PI (%)
1	7,00	3,538	3,009	0,454	3,46	86,88
2	6,80	3,404	2,966	0,434	3,40	87,24
3	6,91	3,440	3,032	0,436	3,47	87,42
4	6,67	3,256	2,991	0,427	3,42	87,50
5	6,70	3,277	2,986	0,434	3,42	87,31
6	6,44	3,131	2,887	0,427	3,31	87,12
7	6,74	3,340	2,971	0,433	3,40	87,28
8	6,64	3,288	2,921	0,426	3,35	87,26
9	6,77	3,370	2,960	0,438	3,40	87,12
10	6,70	3,253	3,003	0,447	3,45	87,05
Ø	6,74	3,330	2,973	0,436	3,41	87,22
s	0,15	0,114	0,043	0,009	0,05	0,18

## STATISTICKÉ ÚDAJE PRO ENERGETICKÉ HODNOCENÍ

Tabulka č. 31: Hodnoty pro směsi bez léčiv

	LS (kN)	P SMCC 90	PE	P SMCC90 + 1,5% Ex + 1% Pr	P SMCC90 + 1,5% Ex + 1% Pr	P SMCC90 + 1,5% Ex + 1% Pr	P SMCC90 + 1,5% Ex + 1% Pr	P SMCC90 + 1,5% Ex + 1% Pr
<b>Ø E<sub>max</sub> (J)</b> s Ø E <sub>max</sub>	3,0	7,84	7,17	7,42	7,25	7,57	7,65	
		0,42	0,20	0,12	0,11	0,16	0,13	
	3,5	9,38	8,65	9,19	9,24	9,06	9,41	
		0,28	0,19	0,16	0,22	0,17	0,12	
4,0	10,80	10,39	10,85	10,94	10,71	11,05		
	0,18	0,16	0,26	0,17	0,15	0,18		
<b>Ø E<sub>1</sub> (J)</b> s Ø E <sub>1</sub>	3,0	3,295	2,915	2,997	2,868	3,174	3,255	
		0,413	0,175	0,105	0,109	0,139	0,121	
	3,5	4,169	3,706	4,045	4,145	3,960	4,306	
		0,260	0,180	0,144	0,189	0,159	0,099	
4,0	4,946	4,822	5,010	5,160	4,954	5,268		
	0,164	0,151	0,226	0,153	0,146	0,160		
<b>Ø E<sub>2</sub> (J)</b> s Ø E <sub>2</sub>	3,0	4,197	3,921	4,078	4,048	4,057	4,068	
		0,029	0,041	0,028	0,019	0,022	0,020	
	3,5	4,802	4,526	4,725	4,681	4,692	4,700	
		0,024	0,025	0,019	0,033	0,017	0,023	
4,0	5,384	5,087	5,341	5,288	5,268	5,285		
	0,021	0,026	0,044	0,040	0,027	0,028		

Pokračování tabulky č. 31

<b>Ø E<sub>3</sub> (J)</b> s <b>Ø E<sub>3</sub></b>	3,0	0,348	0,338	0,341	0,338	0,341	0,338	0,341	0,332
	3,5	0,007	0,002	0,008	0,004	0,004	0,004	0,003	0,003
		0,407	0,414	0,418	0,412	0,412	0,412	0,409	0,409
4,0	0,009	0,005	0,004	0,005	0,006	0,006	0,004	0,004	
	0,474	0,481	0,499	0,492	0,491	0,491	0,492	0,492	
	0,006	0,009	0,008	0,005	0,003	0,003	0,006	0,006	
<b>Ø E<sub>lis</sub> (J)</b> s <b>Ø E<sub>lis</sub></b>	3,0	4,55	4,26	4,42	4,39	4,40	4,40	4,40	
	3,5	0,03	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	
		5,21	4,94	5,14	5,09	5,10	5,10	5,11	
4,0	0,03	0,02	0,02	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	
	5,86	5,57	5,84	5,78	5,76	5,76	5,78		
	0,02	0,03	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03		
<b>Ø PI (J)</b> s <b>Ø PI</b>	3,0	92,34	92,07	92,28	92,30	92,24	92,45	92,45	
	3,5	0,12	0,09	0,09	0,11	0,07	0,07	0,07	
		92,20	91,61	91,88	91,92	91,92	91,92	91,99	
4,0	0,14	0,12	0,07	0,08	0,11	0,11	0,08		
	91,90	91,37	91,45	91,49	91,48	91,48	91,48		
	0,10	0,16	0,17	0,12	0,07	0,07	0,08		

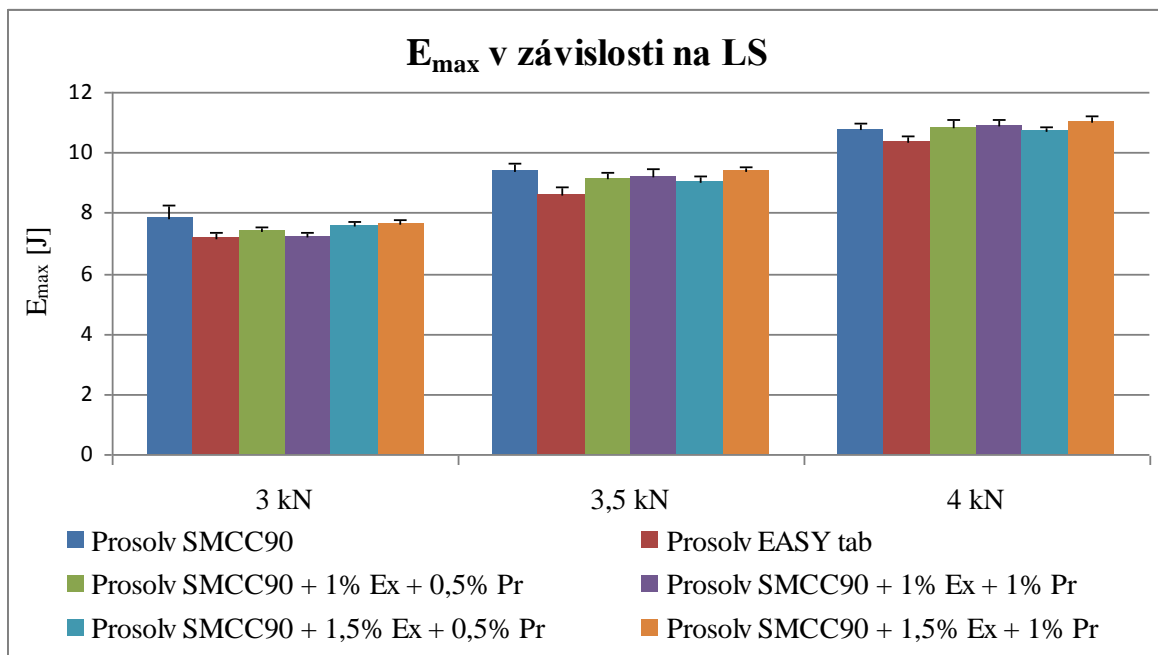
Tabulka č. 34: Hodnoty pro směsi s léčivý, LS 4 kN

Léčivo	Další PL	$\bar{\sigma} E_{\max}$ (J) s $\bar{\sigma} E_{\max}$	$\bar{\sigma} E_1$ (J) s $\bar{\sigma} E_1$	$\bar{\sigma} E_2$ (J) s $\bar{\sigma} E_2$	$\bar{\sigma} E_3$ (J) s $\bar{\sigma} E_3$	$\bar{\sigma} E_{\text{lis}}$ (J) s $\bar{\sigma} E_{\text{lis}}$	$\bar{\sigma} \text{PI}$ (%) s $\bar{\sigma} \text{PI}$
<b>Prosolv SMCC 90</b>							
<b>KA</b>	-	6,74	3,130	3,238	0,375	3,61	89,59
		0,18	0,162	0,135	0,012	0,13	0,62
	+ 1% Ex + 0,5% Pr	6,05	2,773	2,861	0,416	3,28	87,31
		0,16	0,108	0,054	0,006	0,05	0,29
	+ 1% Ex + 1% Pr	3,35	2,987	2,937	0,417	3,35	87,56
		0,05	0,145	0,055	0,005	0,05	0,25
	+ 1,5% Ex + 0,5% Pr	6,24	2,960	2,866	0,409	3,28	87,50
		0,22	0,165	0,055	0,004	0,06	0,18
	+ 1,5% Ex + 1% Pr	6,13	2,842	2,874	0,417	3,29	87,34
		0,12	0,086	0,055	0,008	0,06	0,15
<b>KAc</b>	-	7,09	3,482	3,193	0,417	3,61	88,44
		0,23	0,200	0,060	0,010	0,06	0,34
	+ 1% Ex + 0,5% Pr	6,62	3,248	2,937	0,432	3,37	87,18
		0,19	0,200	0,032	0,007	0,03	0,17
	+ 1% Ex + 1% Pr	6,58	3,221	2,917	0,438	3,35	86,95
		0,15	0,115	0,075	0,008	0,07	0,36
	+ 1,5% Ex + 0,5% Pr	6,76	3,354	2,966	0,443	3,41	87,02
		0,17	0,126	0,047	0,007	0,05	0,18
	+ 1,5% Ex + 1% Pr	6,74	3,330	2,973	0,436	3,41	87,22
		0,15	0,114	0,043	0,009	0,05	0,18
<b>Prosolv EASYtab</b>							
<b>KA</b>	-	6,31	2,898	3,003	0,406	3,41	88,08
		0,15	0,122	0,062	0,011	0,06	0,43
<b>KAc</b>	-	6,68	3,243	3,016	0,423	3,44	87,69
		0,17	0,130	0,056	0,013	0,06	0,29

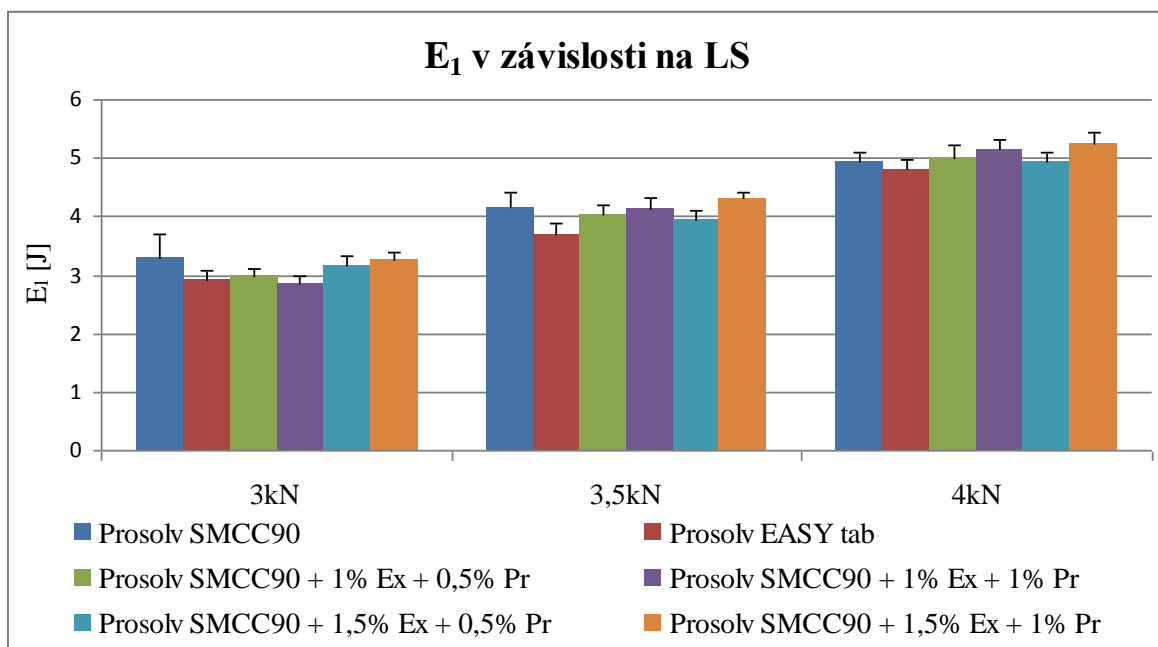


## 6.3 Grafy

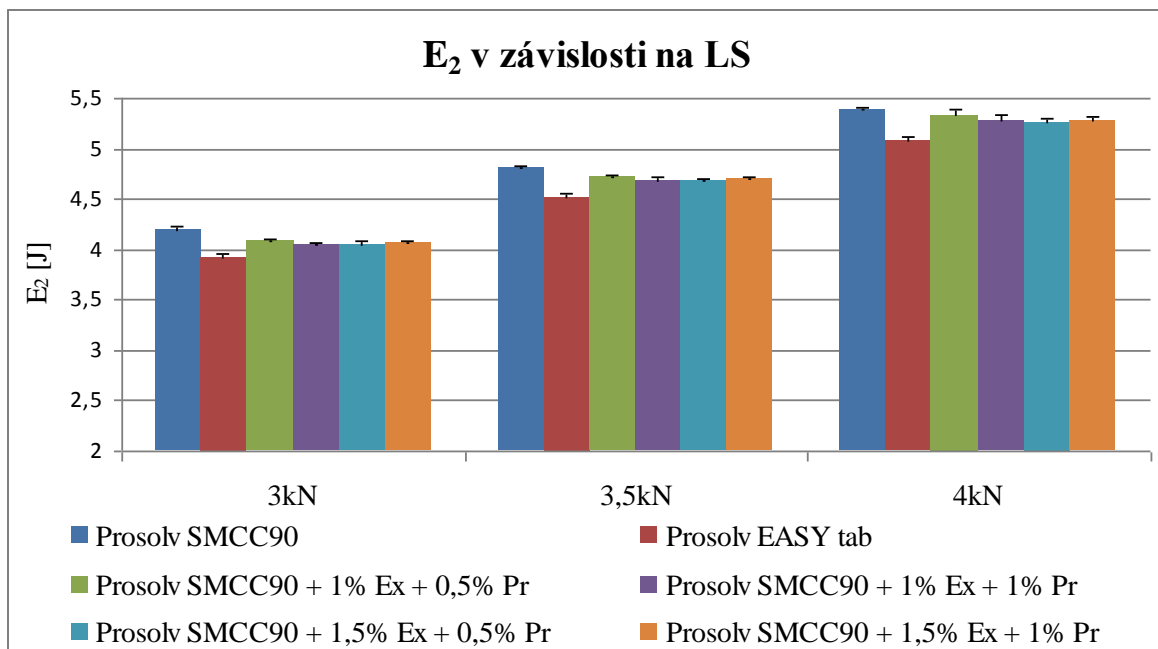
Graf č. 1



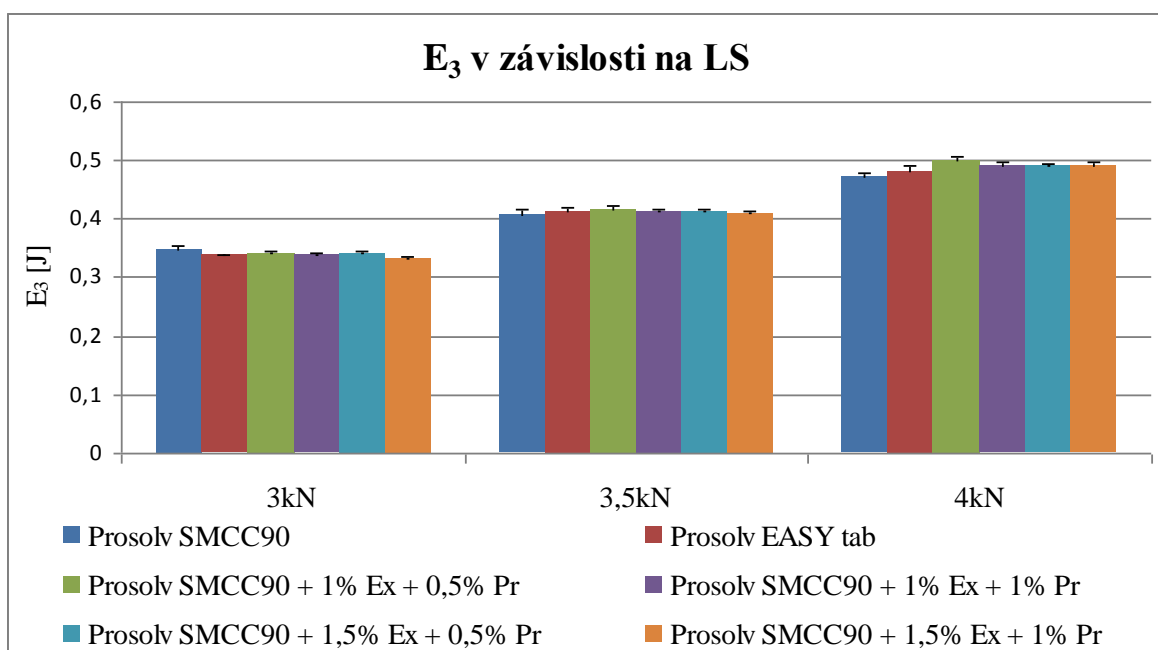
Graf č. 2



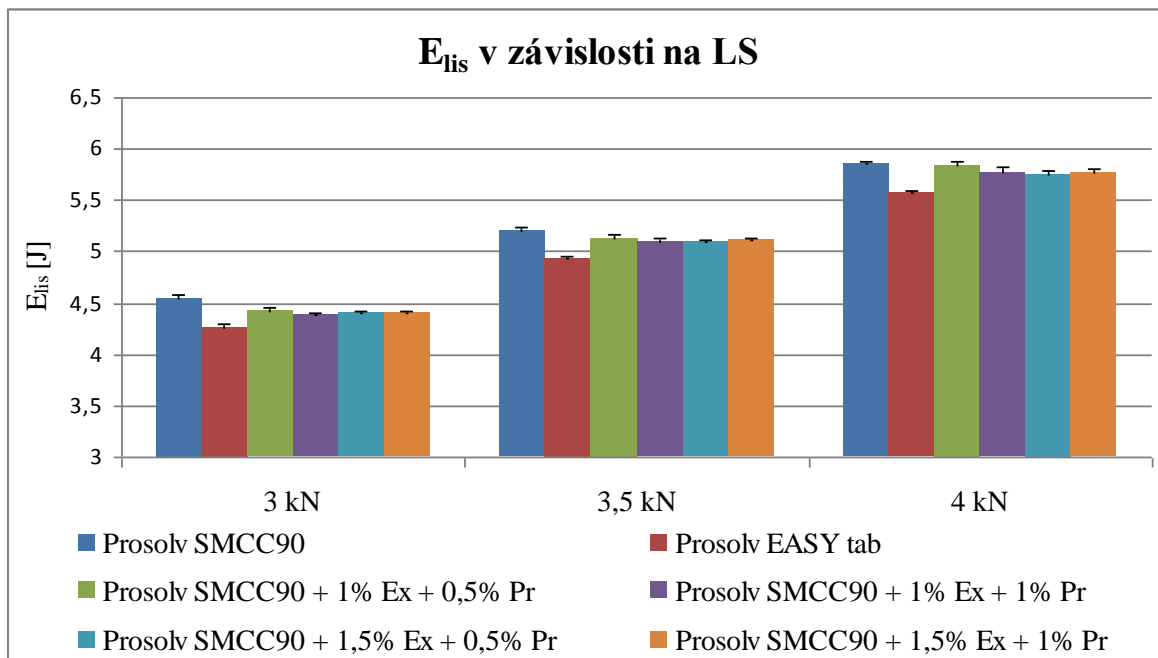
Graf č. 3



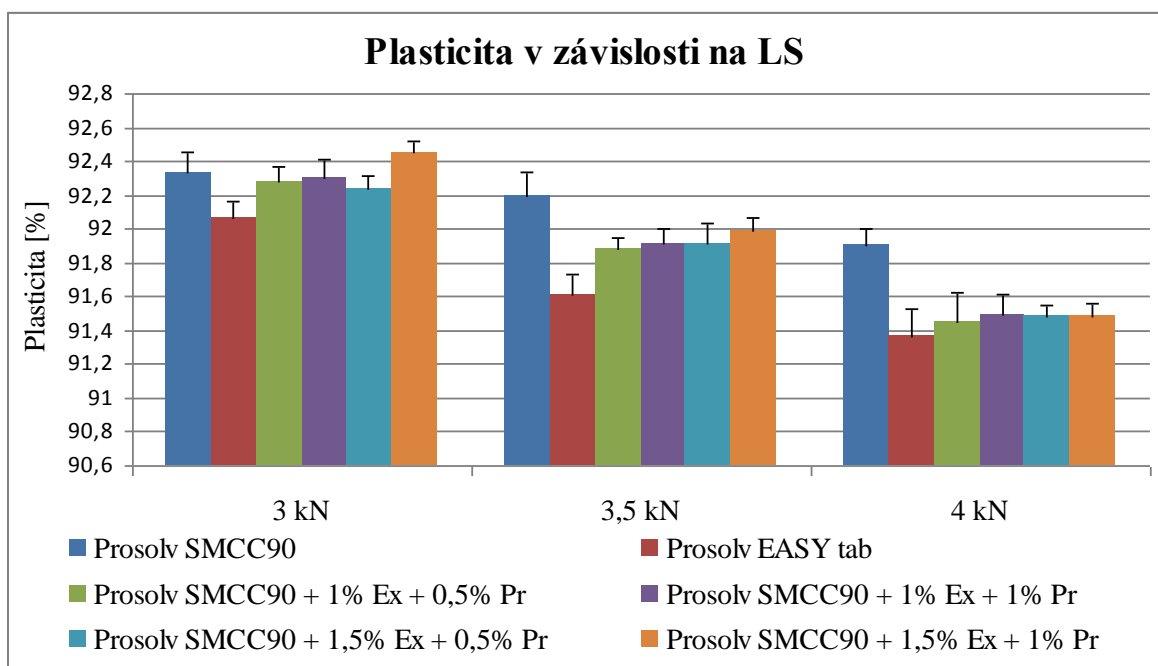
Graf č. 4



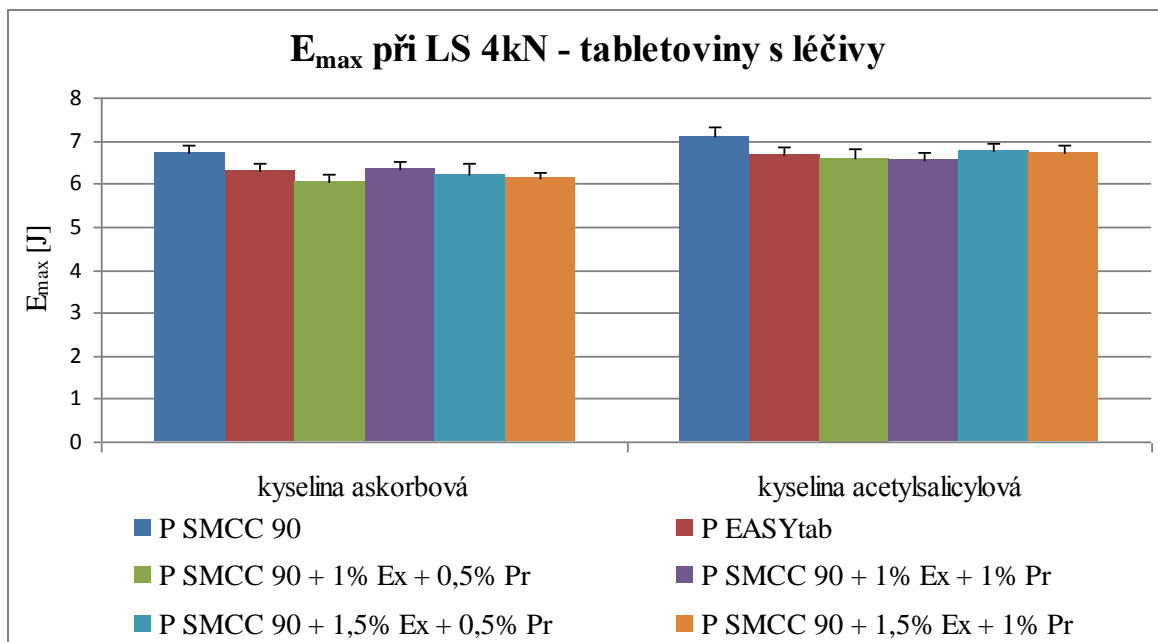
Graf č. 5



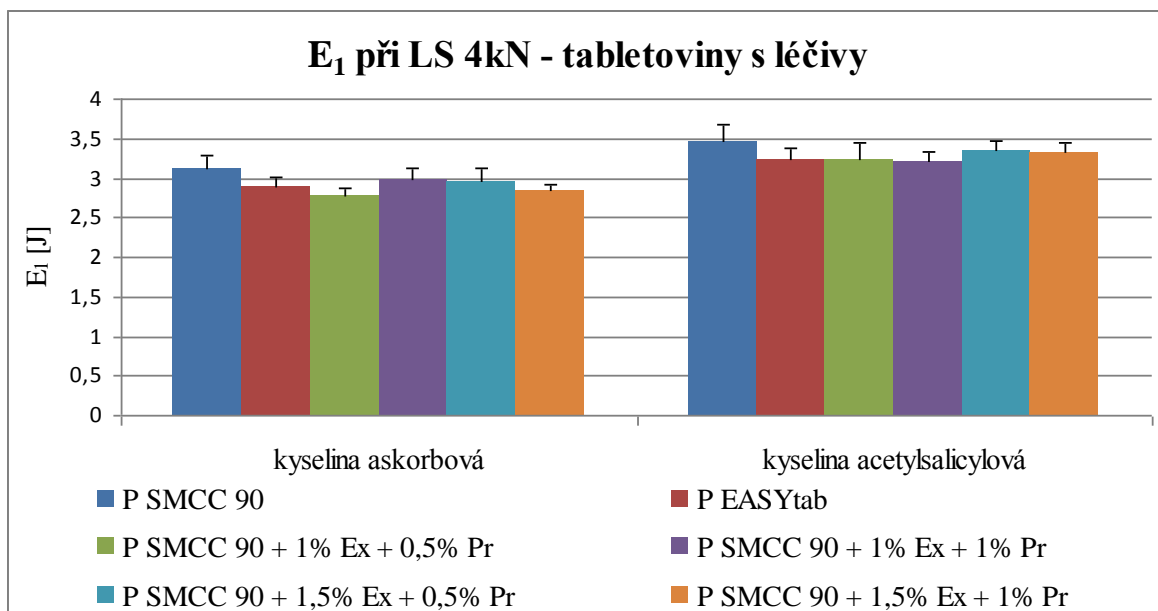
Graf č. 6



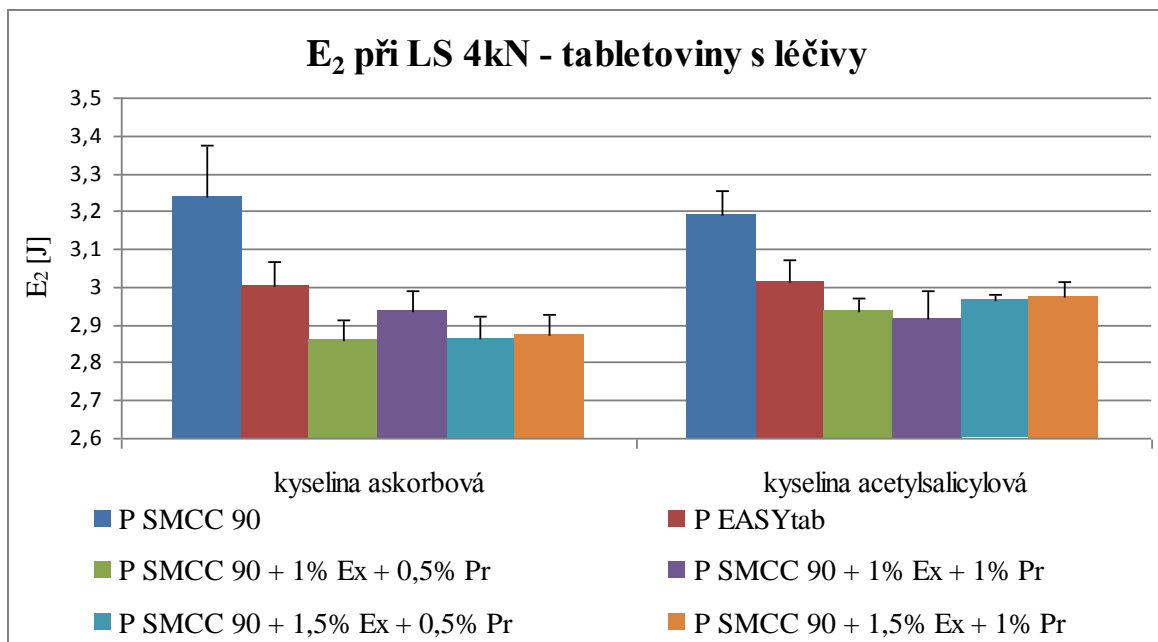
Graf č. 7



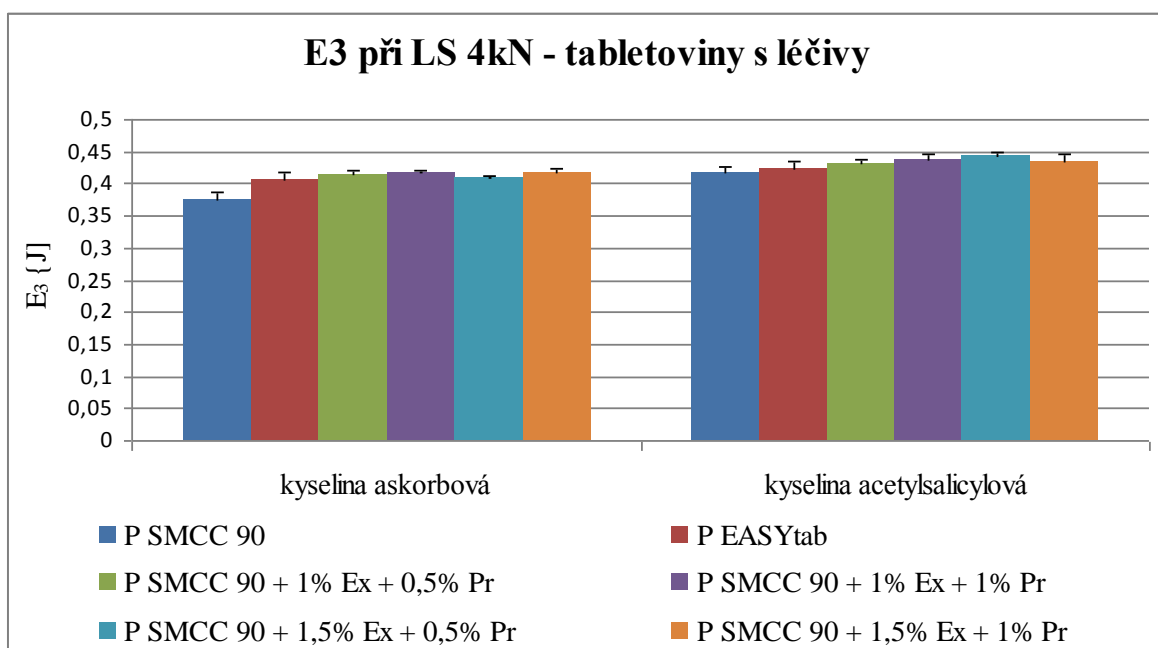
Graf č. 8



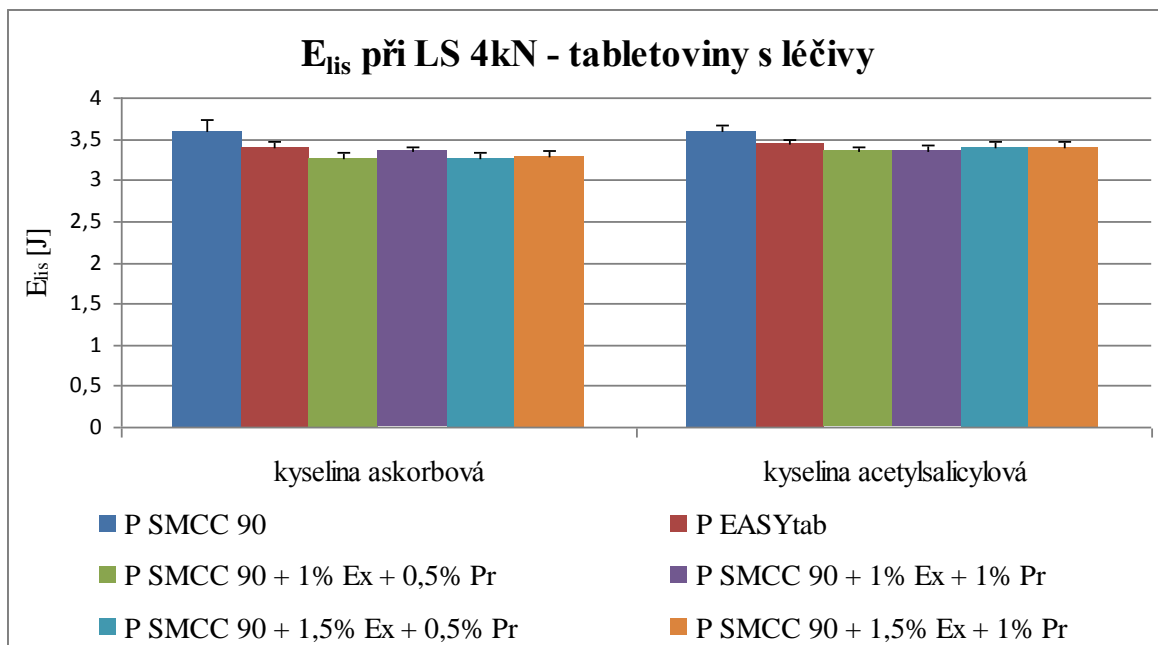
Graf č. 9



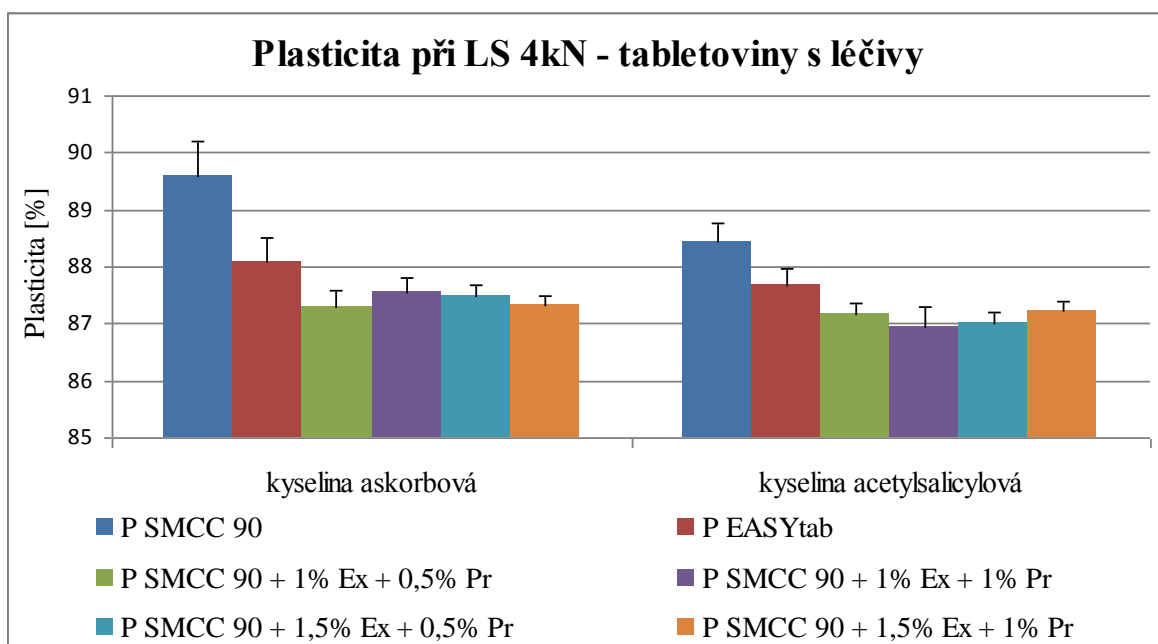
Graf č. 10



Graf č. 11



Graf č. 12



## 7 Diskuse

Hlavním záměrem této práce bylo porovnání lisovacího procesu látek Prosolv<sup>®</sup> EASYtab, čistého Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 a směsi Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s dvojnásobnou koncentrací Explotabu<sup>®</sup> a Pruvu<sup>®</sup> z energetického hlediska. Příslušné koncentrace Explotabu<sup>®</sup> a Pruvu<sup>®</sup> byly zvoleny v závislosti na rozmezí těchto hodnot v Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab uváděných ve firemní literatuře.<sup>3</sup> Konkrétně se jednalo o 0,5 nebo 1% Pruvu<sup>®</sup> a 1 nebo 1,5% Explotabu<sup>®</sup>. Tato rigorózní práce navazuje na práci diplomovou, jejímž tématem bylo hodnocení Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab jako nového směšného suchého pojiva z hlediska vlastností tablet, přesněji pevnosti a doby rozpadu. Od každé lisovací síly se vždy u deseti tablet hodnotily sledované energie a to za použití záznamu „síla-dráha“. Příslušnými energiemi byly energie  $E_1$ , což je energie uvolněná na tření, dále energie  $E_2$ , což je energie akumulovaná tabletou po vylisování a  $E_3$ , což je energie dekomprese, tedy energie uvolněná z výlisku po vylisování.<sup>1</sup> Dále se hodnotila  $E_{max}$ , jedná se o celkovou energii, je tedy součtem všech tří energií. Dalším sledovaným parametrem byla  $E_{lis}$ , tedy součet  $E_2+E_3$  a nakonec byla sledována plasticita. Použité lisovací síly byly 3, 3,5 a 4 kN. Tyto hodnoty byly voleny na základě kritéria pevnosti tablet, která se takto u Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab pohybovala v rozmezí optimální pevnosti (0,56-1,11 MPa).<sup>23</sup> Testovaly se i tabletoviny s léčivými látkami, kterými byly kyselina askorbová a kyselina acetylsalicylová v poměru 1:1 při použití lisovací síly 4 kN.

Výsledky práce jsou shrnuty v tabulkách č. 3-34 a grafech č. 1-12.

Na grafu č. 1 je znázorněna závislost  $E_{max}$  na lisovací síle, která má rostoucí charakter. Rozdíly v příslušných hodnotách nejsou velké a mění se s lisovací silou. Prosolv<sup>®</sup> EASYtab má nejnižší hodnotu  $E_{max}$  při všech lisovacích silách. Naopak nejvyšší hodnota  $E_{max}$  je v případě čistého Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90, u lisovací síly 4 kN nejsou statisticky významné rozdíly v hodnotách Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 a směsi Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s Explotabem<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup>.

Na grafu č. 2 je opět rostoucí závislost, a to závislost  $E_1$  na lisovací síle. Porovnání hodnot je různé pro jednotlivé lisovací síly. U lisovací síly 3 kN je  $E_1$  nejvyšší v případě čistého Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90, což je logické, protože ve všech ostatních použitých tabletovinách je použito mazadlo. Rozdíly v hodnotách  $E_1$  při této lisovací síle u Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab a pro směsi Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s 1% Explotabu nejsou statisticky významné. V případě lisovací síly 3,5 kN jsou srovnatelné hodnoty pro čistý Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 a směsi Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s Explotabem<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup>. Nejnižší hodnotu  $E_1$  při lisovací síle

3,5 kN má Prosolv<sup>®</sup> EASYtab. Při lisovací síle 4 kN již není mezi jednotlivými tabletovinami statisticky významný rozdíl.

Graf č. 3 vyjadřuje závislost  $E_2$  na lisovací síle, opět má rostoucí ráz. Nejvyšší hodnoty energie akumulované tabletou má Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90, naopak nejnižší hodnoty jsou u Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab. U směsí není mezi příslušnými hodnotami statisticky významný rozdíl.

Na grafu č.4 jsou uvedeny hodnoty energie dekomprese v závislosti na lisovací síle. Charakter závislosti je opět rostoucí, rozdíly mezi hodnotami jsou minimální a u lisovací síly 3,5 kN není statisticky významný rozdíl. Hodnota  $E_3$  pro Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 je lehce zvýšena při lisovací síle 3 kN, naopak při 4 kN je tato hodnota nejnižší.

Graf č. 5 znázorňuje energii lisování, tedy součet energie akumulované tabletou a energie dekomprese. Při lisovací síle 3 a 3,5 kN je hodnota  $E_{lis}$  nejvyšší pro čistý Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90, při 4 kN již není významný rozdíl mezi Prosolvem<sup>®</sup> SMCC 90 a směsí Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s 1% Explotabu<sup>®</sup> a 0,5% Pruvu<sup>®</sup>. Nejnižších hodnot energie lisování dosahuje Prosolv<sup>®</sup> EASYtab. V případě lisovací síly 3 a 3,5 kN není statisticky významný rozdíl pro směsi.

Hodnoty plasticity v závislosti na lisovací síle jsou uvedeny na grafu 6. S rostoucí lisovací silou se snižuje počet pórů, tudíž závislost je klesající. V rámci různých lisovacích sil se liší výsledky pro tabletoviny. Díky přítomnosti mikrokystalické celulosy jsou všechny hodnoty nad 90%, což značí vysokou plasticitu. Při 3 kN je nejvyšší plasticita pro směs Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s 1,5% Explotabu<sup>®</sup> a 1% Pruvu<sup>®</sup> a dále pro samotný Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90. U lisovacích sil 3,5 a 4 kN je nejvyšší hodnota plasticity u Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90, u směsí se hodnoty vyrovnávají. Při všech lisovacích silách má nejnižší hodnotu plasticity Prosolv<sup>®</sup> EASYtab.

Na grafech č. 7-12 jsou uvedeny hodnoty energií a plasticity pro tabletoviny s léčivou při lisovací síle 4 kN. Použitá modelová léčiva byla kyselina askorbová a kyselina acetylsalicylová, do tabletovin byla přidána vždy v poměru 1:1 vůči suchému pojivu.

Celková energie (graf č. 7) je v případě obou léčiv nejvyšší pro čistý Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90, lehce vyšší je v případě kyseliny acetylsalicylové.



Graf č. 8 znázorňuje energii na tření  $E_1$ , která je nejvyšší opět pro samotný Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 a opět v rámci porovnání léčiv je vyšší u kyseliny acetylsalicylové. Při porovnání hodnot  $E_1$  pro Prosolv<sup>®</sup> EASYtab a směsi není statisticky významný rozdíl.

Hodnoty  $E_2$  uvádí graf č. 9. Nejvyšších hodnot  $E_2$  je dosaženo u samotného Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90, u Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab není v rámci porovnání léčiv statisticky významný rozdíl.

Závislost  $E_3$  na lisovací síle je na grafu č. 10. Hodnoty jsou vyrovnané, lehce vyšší pro kyselinu acetylsalicylovou. Mírně nižší hodnota je u Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 v případě kyseliny askorbové.

Energie na lisování je u obou léčiv srovnatelná, lehce vyšší je u čistého Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 (graf č. 11).

Plasticita (graf č. 12) je přítomností léčiv lehce snížena, nejvyšších hodnot dosahuje u samotného Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90, následuje hodnota pro Prosolv<sup>®</sup> EASYtab a nejnižší hodnoty jsou v případě směsí s Explotabem<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup>. Při porovnání léčiv jsou nižší hodnoty u směsí s kyselinou acetylsalicylovou, teoreticky by hodnoty měly být vyšší z důvodu vyšší plasticity kyseliny acetylsalicylové ve srovnání s kyselinou askorbovou.

## 8 Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících dílčích závěrů:

1. Hodnoty energií použitých tabletovin závisely na lisovací síle.
2. Při všech lisovacích silách byla pro Prosolv<sup>®</sup> EASYtab nejnižší celková energie lisování ( $E_{\max}$ ), je to především díky nejnižším hodnotám energie akumulované tabletou po lisování ( $E_2$ ).
3. Energie spotřebovaná na tření ( $E_1$ ) pro Prosolv<sup>®</sup> EASYtab byla nejnižší při lisovacích silách 3,5 a 4 kN. Při 3 kN byla nižší než pro Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90 a než pro jeho směsi s 1,5% Explotabu<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup>. V případě lisovací síly 4 kN není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami  $E_1$  pro Prosolv<sup>®</sup> EASYtab a Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90.
4. Při porovnání hodnot energií dekomprese ( $E_3$ ) nejsou mezi studovanými tabletovinami výraznější rozdíly.
5. Hodnoty jednotlivých energií se vzrůstající lisovací silou rostly, v případě plasticity měla závislost opačný charakter. Při všech lisovacích silách byla nejnižší hodnota plasticity zaznamenána v případě Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab. Nejvyšších hodnot plasticity při 3,5 a 4 kN dosahoval Prosolv<sup>®</sup> SMCC 90, při 3 kN se hodnota vyrovnávala se směsmi Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s Explotabem<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup>.
6. U tabletovin s léčivými složkami byly hodnoty  $E_{\max}$  u Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab vyrovnané s hodnotami pro směsi Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s Explotabem<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup>, nejvyšší hodnota je u čistého Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 a to především díky vyrovnaným hodnotám energie na tření a energie dekomprese. Energie akumulovaná tabletou u Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab je vyšší než u tabletovin Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s Explotabem<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup>, ale nižší než u čistého Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90. Při porovnání léčiv byly zaregistrovány vyšší hodnoty celkové energie pro kyselinu acetylsalicylovou, což je dáno hlavně díky vyšším hodnotám energie na tření a energie dekomprese. Plasticita byla vyšší u tabletovin s kyselinou askorbovou a u čistého Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90, poté následovala hodnota pro Prosolv<sup>®</sup> EASYtab.

Celkový závěr:

Prosolv<sup>®</sup> EASYtab jako nové směsné suché pojivo vykazuje nižší plasticitu ve srovnání s Prosolvem<sup>®</sup> SMCC 90 a jeho směsmi s Explotabem<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup>, přesto se jedná o velmi dobře lisovatelnou látku. Především díky hodnotám energie akumulované tabletou jsou hodnoty celkové energie a energie lisování nižší než u Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 a směsí

Prosolvu<sup>®</sup> SMCC 90 s Explotabem<sup>®</sup> a Pruvem<sup>®</sup>. Mezi významné pozitivní faktory pro využití směsného pojiva Prosolvu<sup>®</sup> EASYtab v přímém lisování můžeme zařadit nižší energetický vstup, téměř dvojnásobné navýšení pevnosti tablet při nárůstu lisovací síly o 1 kN, krátkou dobu rozpadu tablet, multifunkčnost této látky a tedy odstranění mísícího procesu s jednotlivými pomocnými látkami. <sup>2</sup>

## 9 Literatura

1. RAGNARSSON, G. Force Displacement and Network Measurements. In: G. ALDERBORN, Ch. NYSTRÖM, eds. *Pharmaceutical powder compaction technology*. First edition. New York a Brusel a Hongkong: Marcel Dekker, 1996, p. 77-97. ISBN 0-8247-9376-5.
2. MAŠATOVÁ, P. Studium vlastností tablet z nového typu silicifikované mikrokrystalické celulosy. Hradec Králové, 2011. Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové.
3. JRS Pharma, *Prosolv<sup>®</sup> EASYtab. Innovation 2010*. Firemní literatura.
4. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M. a kol. *Technologie léků*. 3. vydání. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-423-7.
5. HE, X. Integration of Physical, Chemical, Mechanical and Biopharmaceutical Properties in Solid Oral Dosage Form Development. In: Y. QIU, Y. CHEN, G.G.Z. ZHANG, eds. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. First edition. New York: Elsevier, 2009, p. 409-441. ISBN 978-0-444-53242-8.
6. AMIDON, G. E., SECREAST, P. J., MUDIE, D. Particle, Powder, and Compact Characterization. In: Y. QIU, Y. CHEN, G.G.Z. ZHANG, eds. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. First edition. New York: Elsevier, 2009, p. 163-185. ISBN 978-0-444-53242-8.
7. SUNIL, J. Mechanical properties of powders for compaction and tableting: an overview. *Pharm. Sci. Technol. Today*, January 1999, vol. 2, no. 1, p. 20-31.
8. Hoag, S.W., et. al. Compression and Compaction. In: L.L. AUSBURGER, , S.W. HOAG, eds. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Third edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2008, p. 555-630. ISBN 978-0-8493-9014-2

9. NYSTRÖM, CH., ALDERBORN, G., DUBERG, M., KAREHILL, P. Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactability. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993, vol. 19, no. 17-18, p. 2143-2196.
10. NYSTRÖM, Ch., KAREHILL, P. The Importance of Intermolecular Bonding Forces and the Concept of Bonding Surface Area. In: G. ALDERBORN, Ch. NYSTRÖM, eds. *Pharmaceutical powder compaction technology*. First edition. New York a Basel a Hongkong: Marcel Dekker, 1996, p. 17-53. ISBN 0-8247-9376-5
11. ALDERBORN, G., FRENNING, G. Mechanical Stength of Tablets. In: L.L. AUSBURGER, , S.W. HOAG, eds. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. Third edition. New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2008, p. 207-236. ISBN 978-0-8493-9014-2.
12. VACHON, M.G., CHULIA, D. The use of energy indices in estimating powder compaction functionality of mixtures in pharmaceutical tableting. *Int. J. Pharm.* January 1999, vol. 177, no 2, p. 183-200.
13. PICKER-FREYER, K.M. Tablet production systems. In: S.C. GAD, ed. *Pharmaceutical manufacturing handbook production and processes*. New Jersey: John Welley and Sons, Inc. 2008, p. 1053-1098. ISBN 978-0470259580
14. ANTIKAINEN, O., YLIRUUSI, J. Determining the compression behaviour of pharmaceutical powders from the force-distance compression profile. *Int. J. Pharm.*, February 2003, vol. 252, no 1-2, p. 253-261. (11)
15. HOBLITZELL, J.R., RHODES, C.T. Determination of a relationship between force-displacement and force-time compression curves. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1990, vol. 16, no. 2, p. 201-229. (12)
16. 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.

17. 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.
18. BOLHUIS, G.K., ARMSTRONG, N.A. Excipients for direct compaction – an update. *Pharm. Dev. Technol.*, February 2006, vol. 11, no. 1, p. 111-124.
19. 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.
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. 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
23. BELOUSOV, V.A. K voprosu o vybore optimalnikh davlenii pressovania pri tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Khim. Farm. Zh.*, 1976, vol. 10, no 3, p. 105-111