

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

RIGORÓZNÍ PRÁCE

Studium nového směsného suchého pojiva obsahujícího laktosu,
mikrokrytalickou celulosu a kukuřičný škrob

Hradec Králové, 2016

Mgr. Alena Srbová

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

Za odborné vedení a příjemnou spolupráci při vypracování rigorózní práce děkuji paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D.

V Hradci Králové, 20. 7. 2016

Mgr. Alena Srbová

OBSAH

1. Abstrakt, Abstract	5
2. Zadání	7
3. Úvod	8
4. Teoretická část	9
4.1 Suchá pojiva	9
4.1.1 Laktosa.....	11
4.1.2 Mikrokrystalická celuloza	13
4.1.3 Škroby.....	15
4.2 Směsná suchá pojiva.....	17
4.2.1 Směsná suchá pojiva s laktosou, celulosou a škrobem	19
4.3 Mazadla	21
4.3.1 Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet	21
5. Experimentální část	23
5.1 Použité suroviny	23
5.2 Použité přístroje a zařízení	24
5.3 Postup práce	26
5.3.1 Příprava tabletovin	26
5.3.2 Hodnocení sypanosti	27
5.3.3 Hodnocení sypané a setřesné hustoty	27
5.3.4 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu	28
5.3.5 Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu, výpočet hodnot LSR	29
5.3.6 Měření doby rozpadu tablet.....	30
5.3.7 Statistické zhodnocení výsledků.....	30
6. Tabulky a grafy	31
6.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	31
6.2 Tabulky	32
6.2.1 Hodnocení sypané, setřesné hustoty a sypanosti.....	32
6.2.2 Energetické hodnocení lisovacího procesu	34
6.2.3 Pevnost tablet v tahu.....	36
6.2.4 Hodnoty LSR	44
6.2.5 Doba rozpadu tablet.....	45

6.3 Grafy.....	46
7. Diskuze	54
8. Závěr	57
9. Literatura.....	58

1. ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutická technologie

Kandidát Mgr. Alena Srbová

Konzultant PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Název rigorózní práce Studium nového směsného suchého pojiva obsahujícího laktosu, mikrokrystalickou celulosu a kukuřičný škrob

Práce se zabývá studiem nového směsného suchého pojiva Combilac[®], které je složeno ze 70 % monohydrátu α -laktosy, z 20 % mikrokrystalické celulosy a z 10 % kukuřičného škrobu. Testovány jsou tokové vlastnosti, lisovatelnost, citlivost na přídavek mazadel, pevnost a doba rozpadu tablet. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a pevnosti tablet. Stejně parametry jsou hodnoceny také u fyzikální směsi, složené z α -laktosy monohydrátu, mikrokrystalické celulosy a kukuřičného škrobu, a výsledky jsou porovnávány.

Combilac[®] i fyzikální směs potřebují přídavek mazadla z důvodu vysokého tření a přilnavosti tabletoviny na stěny matrice. Combilac[®] vykazuje lepší tokové vlastnosti než fyzikální směs, jeho lisovatelnost je lepší a celková energie lisovacího procesu je vyšší. Tablety vykazují vyšší pevnost v tahu a vyšší citlivost na mazadla. Doba rozpadu tablet obsahujících Combilac[®] je srovnatelná s dobou rozpadu tablet obsahujících fyzikální směs.

ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department Pharmaceutical Technology

Candidate Mgr. Alena Srbová

Consultant PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.

Title of the Thesis A study of a novel dry binder composed of α -lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and corn starch

This paper deals with a study of the novel dry binder Combilac[®], which contains 70 % of α -lactose monohydrate, 20 % of microcrystalline cellulose and 10 % of native starch. These tests include flow properties, compressibility, lubricant sensitivity, tensile strength and disintegration time of tablets. Compressibility is evaluated by means of the energy profile of compression process and tablet strength. The above-mentioned parameters are also evaluated in the physical mixture of α -lactose monohydrate, microcrystalline cellulose and native corn starch and results are compared.

Combilac[®] and physical mixture cannot be compressed without lubricants due to high friction and sticking to the matrix. Combilac[®] shows much better flowability than the physical mixture of the used dry binders, its compressibility is better and the total energy is higher. Tablets possess a higher tensile strength and higher lubricant sensitivity. Disintegration time of Combilac[®] tablets is comparable with the disintegration time of tablets made from the physical mixture.

2. ZADÁNÍ

Cílem této práce bylo porovnat tokové vlastnosti a lisovatelnost látky Combilac[®] s fyzikální směsí jednotlivých složek. Dále byla hodnocena citlivost suchých pojiv na přítomnost mazadel z hlediska snížení pevnosti tablet a doba rozpadu tablet. Jako mazadla byly použity stearan hořečnatý a natrium-stearyl-fumarát v koncentracích 0,5 a 1 %. Z tokových vlastností byly hodnoceny sypná, setřesná hustota a rychlost toku. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a stanovením pevnosti tablet v tahu.

3. ÚVOD

Směsná suchá pojiva jsou velmi perspektivní pomocné látky pro technologii přímého lisování tablet. Jedná se o látky, které jsou modifikovány s cílem zlepšit vlastnosti požadované pro přímé lisování, tedy hlavně lisovatelnost a sypnost¹. Tyto modifikace se provádějí „co-processingem“ dvou nebo více pomocných látek, kdy dochází k fyzikální úpravě, aniž by došlo ke změně chemické struktury jednotlivých složek. „Co-processing“ vede k tvorbě směsné látky s lepšími vlastnostmi, než mají původní látky, ať už samostatně nebo ve fyzikálních směsích¹⁻³. Častým spojením pomocných látek do jedné látky je spojení dvou suchých pojiv, která vykazují plastickou a křehkou deformaci^{1,2,4}. Příkladem jsou MicroceLac[®] 100⁵ a Disintequik[™] MCC 25⁶, které obsahují 75 % α -laktosy monohydrátu, který je křehký a převážně se fragmentuje a 25 % mikrokrytalické celulosy, jež podléhá plastické deformaci. Dále existují i kombinace látek s podobným mechanismem lisování jako např. Compressol[™] SM, jež obsahuje nehygrokopický mannitol a lépe lisovatelný sorbitol⁷. Další možností kombinace pomocných látek je kombinace látek s různou funkcí, přičemž výsledná pomocná látka má multifunkční charakter. Příkladem je silicifikovaná mikrokrytalická celuloza Prosolv[®] SMCC, který je kombinací mikrokrytalické celulosy a 2 % kluzné látky koloidního oxidu křemičitého⁸.

Podobně multifunkční pomocnou látkou se jeví i nové směsné suché pojivo Combilac[®], které obsahuje 70 % α -laktosy monohydrátu, 20 % mikrokrytalické celulosy a 10 % nativního kukuřičného škrobu⁹. Studium této látky se stalo náplní této práce.

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1 SUCHÁ POJIVA

Suchá pojiva jsou pomocné látky využívané zejména při přímém lisování tablet, kde zastávají funkci plniva i pojiva zároveň. Ve většině případů se jedná o běžné pomocné látky, které byly během jejich výroby fyzikálně upravovány, aby měly lepší sypnost a lisovatelnost¹. Suchá pojiva musí také splňovat další vlastnosti, jako jsou: ¹⁰

- Velikost částic a jejich tvar - musí se zamezit segregaci částic
- Možnost reprodukovatelnosti postupů při zachování kvality u různých šarží
- Fyzikální a chemická stabilita při kontaktu s vlhkostí, teplem a vzduchem
- Chemická inertnost
- Kompatibilita s obalovými materiály
- Celosvětová dostupnost, ideálně od více dodavatelů

Materiály skládající se z jednotlivých neupravovaných částic nemohou splňovat podmínky pro jejich použití při přímém lisování tablet, zejména kvůli jejich špatné sypnosti, lisovatelnosti, nebo citlivosti k mazadlům. Proto je důležitá fyzikální úprava jejich částic, například dehydratace, částečné předbobtnání, nebo obalování. Často je ale i přes tyto úpravy sypnost materiálu špatná, a proto se suchá pojiva upravují i pomocí jiných metod, které kombinují aglomeraci a fyzikální modifikace jako je např. mletí, sítování, speciální metody krystalizace, granulace a sprejové sušení⁴.

- **Mletí a sítování**

Většina přímo lisovatelných materiálů je připravována krystalizací. Účelem mletí a sítování materiálů je možnost zlepšení výsledné sypnosti, díky ovlivnění velikosti a tvaru částic v průběhu úprav. Pomletím materiálu a použitím sít o daném tvaru a velikosti ok získáme žádaný tvar a velikost částic.

- **Granulace a aglomerace**

Pomocí granulace a aglomerace převádíme malé, soudržné, špatně sypné prášky do přímo lisovatelných forem. Granulací vznikají kulaté částice s velkou pevností a sypnou hustotou, aglomerací vznikají nepravidelné pórovité částice s malou pevností. Při aglomeraci se snižuje citlivost materiálu k mazadlům.

- **Speciální metody krystalizace**

Podmínky krystalizace jsou určeny vlastnostmi přímo lisovatelných materiálů. Řízená krystalizace může ovlivnit syponost i vazebné vlastnosti léčivých či pomocných materiálů. Při výskytu polymorfismu může být lisovatelnost materiálu odlišná, především kvůli jinému uspořádání molekul v krystalické mřížce. Síly, které jsou aplikovány na materiál, nejsou jednotně přenášeny a dochází k více či méně zhoršenému pohybu molekul, závislém na krystalické uspořádání. Symetrie v krystalické mřížce klesá v následujícím pořadí: kubická, šesterečná, čtverečná, kosočtverečná, jednoklonná a trigonální.

- **Sprejové sušení**

Při sprejovém sušení dochází nejprve k atomizaci vodného roztoku nebo suspenze v sušící komoře, poté dojde ke kontaktu s horkým vzduchem a roztok se začne vypařovat, čímž získáme suchý produkt. Díky sférické povaze částic kapaliny po vypaření vody získáváme porézní a velikostně stejnoměrné částice s dobrou sypoností.

- **Předbobtnání**

Předbobtnaný škrob byl chemicky nebo mechanicky zpracován tak, aby ve vodě došlo k prasknutí většiny granulí, poté je vysušen a je vhodný pro přímé lisování. Přímě lisovatelný škrob může být získáván také částečnou hydrolýzou, kdy volný amylopektin zlepšuje lisovatelnost a volná amylosa zlepšuje syponost oproti původnímu materiálu.

- **Dehydratace**

Chemická nebo tepelná dehydratace zlepšuje lisovatelnost a syponost především u α -laktosy. Chemická dehydratace pomocí methanolu poskytuje mnohem větší zlepšení lisovatelnosti než tepelná dehydratace⁴.

Výběr optimálního suchého pojiva ovlivňuje mnoho faktorů, od primárních vlastností jako je velikost, tvar a hustota částic, přes vlastnosti potřebné k tvorbě pevných výlisků (lisovatelnost), až k faktorům ovlivňujícím stabilitu (vlhkost) a ostatním faktorům, jako je cena a dostupnost. Je velice důležité, aby byl surový materiál zpracován způsobem, který bude možné snadno zopakovat a zachovávat stejnou kvalitu u různých šarží¹¹.

Každé suché pojivo má svoje klady a zápory, při přímém lisování tabletovin s jedním suchým pojivem nedosáhneme často ideálních výsledků. Proto se suchá pojiva neustále

vyvíjejí, ať už fyzikálními úpravami, kombinováním více látek jednoduchým smísením, nebo tzv. „co-processingem“ (spoluzpracování), viz kapitola 4.2¹².

Klasifikaci suchých pojiv je možné provést několika způsoby. Nejčastější metodou třídění je rozdělení dle použití vylisovaných tablet, kdy rozlišujeme suchá pojiva pro tablety dispergovatelné v ústech, suchá pojiva pro perorální tablety, suchá pojiva pro pastilky, žvýkácké tablety a tablety s řízeným uvolňováním. Dalším způsobem je dělení podle fyzikálně-mechanických vlastností, kdy suchá pojiva rozlišujeme podle jejich chování pod tlakem. Je známo, že přidání mazadla k suchému pojivu může snížit pevnost výlisků, rozsah tohoto poklesu je závislý na zvoleném suchém pojivu. Dále suchá pojiva dělíme podle jejich chemických vlastností. Nedostatek tohoto rozdělení spočívá ve faktu, že chemicky podobná suchá pojiva mají rozdílné vlastnosti při tabletování¹³.

4.1.1 Laktosa

Laktosa je disacharid, který bývá často označován jako mléčný cukr. Skládá se z glukosy a galaktosy, které jsou spojené β -1,4- glykosidickou vazbou. Vyskytuje se v mateřském mléku savců a má dva stereoizomery, které se liší polohou hydroxylové skupiny. α -laktosa se získává krystalizací za nízkých teplot, získáváme z ní monohydrát, který může být dehydratován při teplotě 130 °C za vzniku stabilní bezvodé formy. Při dehydrataci za nižších teplot vzniká nestabilní hygroskopická forma. β -laktosa se získává krystalizací při 93,5 °C jako nehygroskopický anhydrid. Amorfni laktosa je velmi hygroskopická a v přítomnosti vlhkosti snadno rekrystalizuje. V praxi není snadné získat čistý izomer laktosy, obvykle převažuje její α forma.¹¹ Laktosa se vyskytuje ve formě bílého prášku, bez zápachu a je zhruba o 20% sladší než sacharosa. Má volnou poloacetalovou skupinu, což z ní tvoří redukující cukr. Kravské mléko obsahuje 4,4 – 5,2 % laktosy¹⁴.

Laktosa je široce používána ve farmaceutickém průmyslu jako plnivo a suché pojivo. Při přímém lisování se používá α -laktosa upravená granulací, aglomerací, nebo sprejovým sušením.¹⁴ Sprejově sušená laktosa byla speciálně vyvinuta jako forma pro přímé lisování tablet. Obsahuje zejména mikrokrystaly monohydrátu α -laktosy, které jsou pomocí malého množství amorfni laktosy vázány do kulových seskupení. Sprejově sušená laktosa vyžaduje vysoký lisovací tlak při přímém lisování, její lisovatelnost je ovlivněna obsahem vlhkosti a vyžaduje mazadlo, které neovlivňuje její vazebné vlastnosti a pevnost výlisků¹⁰.

Chemické dělení laktosy:

- **Monohdrát α -laktosy**

Hrubá frakce monohdrátu α -laktosy je používána pro přímé lisování především díky své dobré sypanosti. Obsahuje 5 % vlhkosti a ve srovnání s ostatními suchými pojivy vykazuje poměrně špatnou lisovatelnost. Konsoliduje se hlavně pomocí fragmentace, má vyšší křehkost a často se kombinuje s mikrokrystalickou celulosou. Díky této kombinaci se zlepšuje doba rozpadu, pevnost tablet v tahu se zvyšuje se zvyšujícím se procentuálním zastoupením mikrokrystalické celulosy ve směsi¹².

- **Bezvodá α -laktosa**

Lisovatelnost anhydridu α -laktosy se výrazně zvyšuje při tepelné nebo chemické dehydrataci. Jednotlivé krystaly se během dehydratace mění na shluky částic, které jsou měkčí, slabší a méně pružné. Ve srovnání s monohdrátem α -laktosy dochází ke křehkému lomu u výlisků mnohem snáz a při nižším tlaku¹².

- **Bezvodá β -laktosa**

Anhydrid β -laktosy je komerční produkt skládající se ze shluků velmi jemných krystalů, vyráběných válcovým sušením roztoku monohdrátu α -laktosy a poté následným drcením a přesíváním. Má výborné lisovací schopnosti a nízkou citlivost k mazadlům. Vykazuje nižší křehkost než monohdrát α -laktosy. Díky svému nízkému obsahu vlhkosti je vhodný k mísení s léčivými látkami citlivými na vlhkost¹².

Dělení dle způsobu přípravy:

- **Sprejově sušená laktosa**

Sprejově sušená laktosa obsahuje směs krystalů monohdrátu laktosy a kulových shluků malých krystalů, držících spolu pomocí amorfního materiálu. První část zlepšuje sypanost a druhá část zlepšuje lisovatelnost produktu, sprejově sušená laktosa tedy vykazuje výbornou sypanost i lisovatelnost. Obsahuje 3 % vlhkosti a při lisování vyžaduje mazadlo, které ale neovlivňuje vaznost¹².

- **Aglomerovaná laktosa**

Aglomerovaná laktosa je granulovaná forma monohydrátu α -laktosy s vylepšenou lisovatelností. Tento fakt způsobuje vyšší obsah β -laktosy, která zvyšuje soudržnost mezi částicemi. Vykazuje lepší lisovatelnost než neupravený monohydrát α -laktosy, ale horší než sprejově sušená laktosa¹².

4.1.2 Mikrokrystalická celulosa

Celulosa je přírodní polysacharid, který tvoří hlavní pilíř mnoha pomocných látek používaných v přímém lisování tablet. Tvoří jí dlouhé nerozvětvené řetězce složené z opakující se jednotky glukosy, spojené β -1,4-glykosidickou vazbou, které jsou nerozpustné ve vodě. Farmaceutickou jakost celulosy získáváme mechanickým nebo chemickým zpracováním přírodní celulosy. Tyto procesy mohou být i kombinované. Na uhlících číslo 2, 3, 4 a 6 každé anhydro glukosové jednotky se nachází hydroxylová skupina, která může podléhat chemickým reakcím jako je esterifikace nebo etherifikace. Čistá celulosa může být mechanicky rozmělněna a dále zpracována pomocí kyseliny chlorovodíkové, z čehož vzniká celulosový prášek nebo mikrokrystalická celulosa⁴.

Mikrokrystalická celulosa je čištěná, částečně depolymerizovaná celulosa, která se vyskytuje jako bílý, krystalický, hygroskopický prášek bez chuti a bez zápachu¹³. Připravuje se reakcí α -celulosy, která se získává z drti rostlinných vláknitých pletiv s minerálními kyselinami. Celulosa je nejčastěji se vyskytující přírodní polymer, jehož roční produkce se odhaduje na 50 bilionů tun. Získává se primárně ze dřeva, kde jsou celulosové řetězce svázány do vrstev pomocí polymeru ligninu a silných vodíkových vazeb. Určujeme tzv. stupeň polymerizace, což je množství glukosových jednotek v celulosovém řetězci. Stupeň polymerizace se používá jako zkouška totožnosti jednotlivých typů mikrokrystalické celulosy. Mikrokrystalická celulosa se běžně vyrábí pomocí sprejového sušení neutralizované vodné suspenze získané hydrolýzou celulosy. Většina komerčních forem vzniká pomocí měníčích se podmínek sprejového sušení v závislosti na předem určené velikosti částic a vlhkosti jednotlivé formy¹⁵. Velikost částic se pohybuje v rozmezí 20-200 μm , teplota tání je 260-270°C, pH se pohybuje v rozmezí 6-8¹⁶.

Mikrokrystalická celulosa je široce používaným pojivem, používaným jak při vlhké granulaci, tak při přímém lisování tablet, kde má funkci suchého pojiva. V nižších koncentracích má rozvolňovací účinek a sama o sobě působí jako mazadlo. Je to vysoce stabilní

hygroskopická látka, která by měla být skladována v dobře uzavřených nádobách, aby se zamezilo průniku vlhkosti do materiálu¹⁷.

Při přímém lisování se mikrokrystalická celulóza plasticky deformuje, a tím zvětšuje plochu pro vznik vazeb mezi částicemi. Porézní, často sprejově sušené aglomeráty se ve velkém měřítku při lisování deformují. Díky přítomnosti protiskluzové roviny se struktura mikrokrystalické celulózy lehce vytočí, čímž se přiblíží hydroxylové skupiny sousedního řetězce celulózy a vzniká mnoho pevných vodíkových vazeb, které jsou zodpovědné za pevnost a soudržnost výlisku i při použití nižších lisovacích sil. Ve srovnání s ostatními suchými pojivy je mikrokrystalická celulóza více citlivá na přítomnost mazadel. Přítomnost většího množství hydrofobních mazadel, jako je například stearan hořečnatý, má vliv na pevnost vzniklých výlisků¹⁵.

Mikrokrystalická celulóza umožňuje proniknutí vody do tablety kapilárním systémem. Vlhkost narušuje viskoelastické vlastnosti mikrokrystalické celulózy a při obsahu nad 3 % je pozorováno zhoršení lisovacích vlastností. Vlhkost se chová jako vnitřní mazadlo a její přítomnost vede k rozrušení vodíkových vazeb a způsobuje oddělování částic, čímž se snižuje pevnost vylišovaných tablet v tahu. Snižování velikosti částic mikrokrystalické celulózy ovlivňuje kvůli zvyšující se soudržnosti tokové vlastnosti suchého pojiva. Hrubé frakce vykazují větší citlivost k mazadlům ve srovnání s jemnější frakcí mikrokrystalické celulózy, především kvůli svému menšímu specifickému povrchu⁴.

Mikrokrystalická celulóza byla uvedena na trh v roce 1964 pod názvem Avicel[®] PH. Mezi nejpoužívanější patří Avicel[®] PH-101 (velikost částic 50 μm), Avicel[®] PH-102 (velikost částic 90 μm) a Avicel[®] PH-200 (velikost částic 180 μm). Jednotlivé druhy Avicelu[®] se liší velikostí částic, sypnou a setřesnou hustotou nebo obsahem vlhkosti. Na trhu se vyskytují další značky mikrokrystalické celulózy, např. Emcocel[®], Comprecel[®] 102 nebo Vivapur[®]. Mikrokrystalická celulóza je jedno z nejpoužívanějších suchých pojiv, využívaných při přímém lisování tablet⁴.

4.1.3 Škroby

Škroby a jejich známé deriváty získávané z přírodních zdrojů byly intenzivně zkoumány z hlediska jejich možnosti použití jakožto suchých pojiv při přímém lisování tablet. Přírodní škroby vykazují špatné tokové vlastnosti a vysokou citlivost k mazadlům, proto se v přímém lisování využívají chemické, fyzikální a mechanické modifikace těchto přírodních forem, které tyto vlastnosti zlepšují. Modifikované škroby zahrnují škroby, ve kterých bylo více či méně rozděleno jejich zrno. Rozlišujeme je z chemického hlediska na pregelatinizovaný škrob, esterifikované a etherifikované škroby (známé jako karboxymethylové škroby a hydroxyethylové škroby) nebo podle způsobu výroby na granulované a aglomerované škroby^{4,16}.

- **Přírodní škrob**

Přírodní škrob je makromolekulární látka, která se skládá z dvou polysacharidů amylosy a amylopektinu, jejichž monomerem je glukosa. Amylosa je lineární polymer představující 27 % hmotnosti, naopak amylopektin má rozvětvenou strukturu a představuje 73 % hmotnosti. Amylosa a amylopektin jsou intermolekulárně spojené v krystalickou mřížku, což způsobuje nerozpustnost škrobu ve vodě. Škrob je konečný produkt fotosyntézy rostlin a nachází se v zásobních orgánech rostlin. Ve farmaceutickém průmyslu se nejvíce využívá bramborový, kukuřičný, rýžový, pšeničný a ječmenný škrob. Při srovnání těchto druhů škrobu vykazoval nejlepší lisovatelnost kukuřičný škrob, bramborový škrob měl nejlepší tokové vlastnosti, ale byl velmi citlivý na přítomnost stearanu hořečnatého. Ve srovnání s těmito dvěma škroby vykazoval rýžový škrob lepší lisovatelnost, horší tok a nebyl citlivý na smísení se stearem hořečnatým, což je způsobeno jemnými škrobovými zrny^{4,16}.

Škrob je bílý prášek bez chuti a zápachu, který je významnou pomocnou látkou při lisování tablet. Je používán zejména jako plnivo, dále jako rozvolňovač a ve formě škrobové pasty je používán jako pojivo při vlhké granulaci. Přírodní škroby vykazují špatný tok a vysokou citlivost k mazadlům a nejsou vhodné jako pomocné látky používané při přímém lisování tablet. Při zvýšeném tlaku se škrob plasticky deformuje, úplnost deformace závisí na tvaru a velikosti škrobových zrn. Škroby jsou velmi citlivé na relativní vlhkost vzduchu při jejich skladování, maximální pevnost tablet je získávána při vlhkosti vzduchu od 60 % do 70 %. Pro zlepšení vlastností škrobu se zrna fyzikálně modifikují například pregelatinizováním nebo aglomerací^{4,16}.

- **Pregelatinizovaný škrob**

Pregelatinizovaný škrob je chemicky nebo mechanicky zpracován tak, aby v přítomnosti vody praskla určitá část škrobových zrn, které se následně sprejově vysuší. Speciální pregelatinizovaný škrob pro přímé lisování tablet je částečně hydrolyzovaný kukuřičný škrob, dostupný pod názvem STARCH 1500[®]. Tento škrob se připravuje fyzikální kompresí kukuřičného škrobu ve vlhkém prostředí za zvýšené teploty, což vede k částečné gelatinizaci zrn. Během zpracování se část vodíkových vazeb mezi amylosou a amylopektinem zpretrhá, takže konečný produkt obsahuje 5 % volné amylosy, která je s 80 % nemodifikovaného škrobu zodpovědná za rozvolnění tablet a 15 % volného amylopektinu, který zajišťuje rozpustnost ve studené vodě a zlepšuje vaznost částic. Tokové vlastnosti bohužel zaostávají za ostatními suchými pojivy, především kvůli velkému povrchu částic, což vede k velkým kohezním silám mezi částicemi. Tokové vlastnosti se mohou vylepšit přidáním koloidního oxidu křemičitého⁴.

- **Modifikované škroby**

Modifikované škroby se připravují aglomerací nebo granulací přírodního škrobu. Tokové vlastnosti modifikovaných škrobů jsou výrazně lepší, než je tomu u přírodních a pregelatinizovaných škrobů. Listovatelnost je opět závislá na obsahu vlhkosti. Modifikovaný rýžový škrob je získáván sprejovým sušením a skládá se z aglomerátů kulových rýžových zrn. Je to suchý bílý prášek bez chuti a zápachu, průměrná velikost částic je 75-150 μm, obsah vody je 11,3 %. Modifikovaný rýžový škrob může být použit jako samostatné suché pojivo, nebo v kombinaci s ostatními suchými pojivy, například laktosou⁴.

- **Acetáty škrobu**

Acetáty škrobu jsou připravovány částečnou esterifikací hydroxylových skupin škrobu s acetanhydridem. Jsou známy čtyři různé substituce acetátů škrobu. Jejich částice jsou poměrně malé, ale tokové vlastnosti i lisovatelnost se hodí pro přímé lisování tablet. Tablety připravené z acetátů škrobu mají dobrý rozpad a rychlé uvolňování účinné látky⁴.

- **Maltodextriny**

Maltodextriny se skládají z ve vodě rozpustných polymerů glukosy, které byly získány částečnou hydrolýzou škrobu s kyselinou a enzymy tak, aby byla zachována základní polymerová struktura. Určuje se dextrózový ekvivalent, což je procentuální množství jednoduchých cukrů v látce a u maltodextrinů by neměl přesáhnout 20 %. Komerčně dostupné maltodextriny jsou získávány plastickou deformací a tvoří pevné tablety, mají ale velkou citlivost k mazadlům. Maltodextriny lehce nabírají vzdušnou vlhkost, což ovlivňuje jejich vlastnosti během a po lisování. U vzniklých tablet se pozoruje delší doba rozpadu, což je způsobeno gelovou vrstvou, která na tabletě vznikne po kontaktu s vodou⁴.

4.2 SMĚSNÁ SUCHÁ POJIVA

Technologické pokroky v oblasti výroby tablet urychlily vznik nových pomocných látek, které vyhoví novým požadavkům. Pomocné látky již nejsou považovány za inertní součást tablet, ale mají definovanou roli v celém procesu výroby. Výroba tablet probíhá dvěma způsoby: lisováním granulátu nebo přímým lisováním tabletoviny. Přímé lisování tablet je díky své jednoduchosti a nízkým výrobním nákladům velice atraktivní alternativou oproti tradičnímu lisování granulátu. Tato technologie klade vysoké nároky na pomocné látky. Většina pomocných látek není sama o sobě ideální, proto se hledají cesty, jak vylepšit jejich vlastnosti. V posledních třiceti letech se na vývoj a výrobu nových pomocných látek použije kolem 2,3 miliardy amerických dolarů ročně, což dokládá jejich důležitost pro farmaceutický průmysl^{12,13}. Vývojově se nabízí několik způsobů, jak dosáhnout nové formy pomocné látky. Vylepšenou funkčnost můžeme získat chemickým vývojem nových pomocných látek, vylepšováním těch existujících, nebo novými kombinacemi¹.

- **Výroba nových látek**

Výroba nových látek je zdlouhavá a finančně náročná pro jejich výrobce. Hotové látky navíc podléhají jen krátké patentové ochraně, proto se jejich výrobci snaží získat zpět vložené náklady díky vysoké ceně produktu. Výrobu a vývoj nových látek si tak můžou dovolit jen bohaté koncerny¹.

- **Výroba nových stupňů již známých pomocných látek**

V posledních dekádách se farmaceutická technologie věnovala vyvíjení nových fyzikálních stupňů již známých pomocných látek, získala se tak například kroskarmelosa, krosповidon, nebo pregelatinizovaný škrob. Tyto modifikace mají omezený rozsah, a proto se nyní technologie zabývá hledáním nových kombinací již známých pomocných látek¹.

- **Nové kombinace pomocných látek**

Většina tablet obsahuje více pomocných látek, jde tedy o to získat požadované vlastnosti tabletoviny pomocí kombinace již známých excipientů. Jsou známy dva způsoby kombinování více pomocných látek. První způsob je běžné smísení, z něhož vzniká fyzikální směs. Druhý způsob je tzv. částicové inženýrství, což je složitý proces beroucí ohled na tvar částic, jejich velikost a souběžné drobné změny na molekulární úrovni. Vznik nové částice ovlivňuje celkové chování prášku, především tok, lisovatelnost a citlivost k mazadlům¹.

Nový koncept jednočásticového systému pomocných látek, tzv. „co-processing“, zachovává klady hlavní pomocné látky, kterou doplňuje dalšími látkami tak, aby se zachovaly výhodné vlastnosti jednotlivých součástí a maskovaly se jejich nechtěné vlastnosti. Primárně se řeší zlepšení sypanosti, lisovatelnosti a doby rozpadu tablet. Důležité jsou vazebné vlastnosti, které by měly být ve srovnání s fyzikální směsí vylepšené. Tento postup dovoluje produkovat vysoce funkční pomocné látky, které jsou navrženy přímo pro potřeby výrobce. Příprava takovéto pomocné látky zahrnuje začlenění jedné pomocné látky do částic druhé např. za pomoci sprejového sušení. Tento proces vede k fyzikálním změnám částic, k chemickým změnám nedochází¹.

„Co-processing“ byl vyvinut v potravinářském průmyslu pro zlepšení stability potravin. První pomocné látky připravené tímto způsobem se objevily okolo roku 1980. Výroba směsných pomocných látek začíná výběrem optimálních pomocných látek, které do sebe chceme integrovat. Poté následuje výběr metody přípravy, kdy se do sebe dvě vybrané pomocné látky spojí tak, aby byl vzniklý produkt složený ze sjednocených částic obou materiálů. Vzniká optimalizovaný produkt s žádanými fyzikálně-chemickými vlastnostmi^{12,13}.

Metoda přípravy směsných pomocných látek se skládá z několika kroků. Nejdříve se smísí jednotlivé pomocné látky s tekutým médiem, čímž vzniká roztok. Pokud jsou výchozí látky nerozpustné, vzniká suspenze. Vzniklý roztok nebo suspenze se míchá tak, aby v něm obsažené částice byly rovnoměrně rozloženy. Následuje sprejové sušení, což je nejvyužívanější

způsob přípravy směsných pomocných látek, především díky snadné kontrole vznikajících částic. Výroba směsných pomocných látek je spolehlivá a lehce kontrolovatelná, s minimálními rozdíly mezi šaržemi^{12,13}.

Částicové inženýrství a „co-processing“ pomáhá zakomponovat částice různých pomocných látek do sebe, čímž vzniká inovovaná pomocná látka s vylepšenými vlastnostmi, jejíž úspěch ve výrobě závisí na její kvalitě, bezpečnosti a dobré funkčnosti. Jedinou překážkou v jejich masovém používání je jejich nepřítomnost v oficiální literatuře, jako jsou lékopisy. Jakmile bude tento nedostatek napraven, lze očekávat prudký vzestup jejich používání¹².

4.2.1 Směsná suchá pojiva s laktosou, celulosou a škrobem

MicroceLac[®] 100

MicroceLac[®] 100 je sprejově sušené směsné suché pojivo, které se obsahuje 75 % α -laktosy monohydrátu a 25 % mikrokrytalické celulosy. Mikrokrytalická celulosa zajišťuje výhodné pojivové vlastnosti, laktosa je zde použita jako vhodné plnivo. Výsledkem je směsné suché pojivo s vylepšenými tokovými vlastnostmi a výbornou lisovatelností za výhodnou cenu. Ve srovnání s fyzikální směsí sprejově sušené laktosy a mikrokrytalické celulosy typu 102 má MicroceLac[®] 100 lepší sypnost, což zajišťuje lepší hmotnostní stejnoměrnost tablet a rychlejší tabletování¹⁸.

Cellactose[®] 80

Cellactose[®] 80 je látka podobná výše zmíněnému MicroceLacu[®] 100. Je to také sprejově sušené suché pojivo, obsahující 75 % α -laktosy monohydrátu a na rozdíl od MicroceLacu[®] 100 obsahuje 25 % práškové celulosy. Sprejové sušení zajišťuje dosažení správné velikosti částic a jejich rovnoměrnou distribuci, což zajišťuje lepší sypnost materiálu, než u fyzikální směsi se stejným složením. Má výhodné pojivové vlastnosti, při tabletování vznikají pevné a hmotnostně stejnoměrné částice¹⁹. Dobrá lisovatelnost směsi je připsána působení fragmentované laktosy ve spojení s plasticky deformovatelnou celulosou²⁰. Vzniklé tablety mají ve srovnání s MicroCelacem[®] 100 lepší dobu rozpadu, která je způsobena přítomností celulosových vláken v makroporézních částicích²¹. Tablety obsahující Cellactosu 80 mají vyšší pevnost, nízký oděr a kratší dobu rozpadu¹⁹.

StarCap 1500[®]

StarCap 1500[®] je nová pomocná látka používaná při přímém lisování tablet, je vyrobena „co-processingem“ a skládá se z kukuřičného a pregelatinizovaného škrobu²². Škroby jsou velmi důležitou součástí směsných suchých pojiv. Přírodní škroby zajišťují dobrou lisovatelnost, ale také horší tok a vysokou citlivost k mazadlům. Dobrá lisovatelnost závisí na vlhkosti vzduchu na místě, kde je škrob skladován. Kvůli zlepšení vlastností jsou přírodní škroby upravovány pregelatinizací nebo granulací²³. StarCap 1500[®] je volně tekoucí látka, používaná jako plnivo pro kapsle a tablety. Ve srovnání se suchým pojivem Starch 1500[®] vykazuje StarCap 1500[®] lepší lisovatelnost, výlisky jsou pevnější, energie elastické deformace výrazně nižší a výlisky vykazují kratší dobu rozpadu. Nevýhodou je vysoká citlivost k mazadlům, která je vyšší než u Starch 1500[®] 22.

Combilac[®]

Combilac[®] je vysoce funkční sprejově sušené směsné suché pojivo, specificky navržené pro usnadnění vývoje a výroby pevných lékových forem. Skládá se ze 70 % monohydrátu α -laktosy, 20 % mikrokrystalické celulosy a 10 % kukuřičného škrobu. Tyto tři jednotlivé komponenty jsou integrovány do jednotné struktury a nelze je fyzikálním způsobem znovu separovat. Combilac[®] je bílý prášek bez chuti a bez zápachu, který je částečně rozpustný ve studené vodě a jeho výroba zajišťuje porézní, sférické částice. Měl by se skladovat v uzavřených nádobách na suchém a temném místě. Combilac[®] vykazuje ve srovnání s ekvivalentní směsí jednotlivých složek (monohydrát α -laktosy, mikrokrystalická celuloza, kukuřičný škrob) vylepšenou lisovatelnost, dobrý tok a poskytuje pevné, hmotnostně stejnoměrné tablety s minimálním oděrem. Dále zajišťuje rychlý rozpad tablety s efektivním uvolňováním účinné látky. Toto suché pojivo je velmi vhodné pro přípravu tablet přímým lisováním, protože kombinuje klady svých jednotlivých složek. Combilac[®] může být používán i v dalších postupech výroby, jako je suchá granulace⁹.

4.3 MAZADLA

Mazadla patří mezi běžné složky tabletovin. Jejich úkolem je snižovat tření mezi částicemi během lisovacího procesu. Řeší i přilnavost tablet na části tabletovacích lisů, např. na trny a stěny matrice. Jejich přítomnost však může způsobovat nechtěné změny chování tabletovin, např. snižovat pevnost tablet²⁴.

Nejčastěji používané mazadlo je stearan hořečnatý. Je to sloučenina hořčíku s pevnými organickými kyselinami, vyskytuje se tedy ve formě hořečnatých solí nasycených i nenasycených mastných kyselin. Jako mazadlo působí efektivně při nízkých koncentracích od 0,25 % do 0,5 %. Po chemické i fyzikální stránce je velmi variabilní. Při srovnání jednotlivých komerčních produktů můžeme pozorovat rozdíly ve velikosti a povrchu částic. Díky jeho velkému využití slouží ke srovnávání kvality ostatních mazadel. Mezi jeho nevýhody patří možnost vzniku vodního filmu okolo částic, což prodlužuje dobu rozpadu a snižuje pevnost tablet. Tomuto jevu se dá vyhnout dvěma způsoby. Prvním způsobem je kratší doba mísení tabletovin a druhým způsobem je přidat stearan hořečnatý do mísící krychle jako poslední složku¹¹.

Mezi další hojně využívaná mazadla patří natrium-stearyl-fumarát. Natrium-stearyl-fumarát je jemný bílý prášek tvořený kulovitými částicemi, netoxický a nedráždivý. Ve farmaceutické technologii se vyskytuje pod firmním názvem Pruv[®]. Vzniká reakcí stearylalkoholu s maleinhydridem. Ve srovnání se stearanem hořečnatým vykazuje méně hydrofobní vlastnosti a méně zpomaluje disoluci. Používá se v případě chemických inkompabilit jiných mazadel²⁵.

4.3.1 Vliv mazadel na vlastnosti přímo lisovaných tablet

Mazadla mohou negativně ovlivňovat pevnost tablet vzniklých přímým lisováním. Jedná se o tablety vzniklé především z plastických materiálů. Mazadla tvoří okolo jednotlivých částic tabletovin povlak, který působí jako fyzikální překážka a interferuje s vazebnými silami během lisování. Mezi částicemi pomocných látek tedy vznikají pouze slabé vazby, častější je vznik vazeb mezi částicemi mazadla. Při mísení pomocných látek náchylných k deaglomeraci vzniká volná frakce mazadla. Zpočátku je to jen tenká vrstva, na kterou se v průběhu mísení nabalují další částice mazadla. Tloušťka vrstvy je závislá na velikosti částic, povrchu, nerovnostech a na tokových vlastnostech částic^{24,26,27}.

Existují tři mechanismy, kterými probíhá pokrytí částic touto vrstvou:

- 1) Rozptyl
- 2) Adsorbce nebo povrchový kontakt adhezí
- 3) Deaglomerace mazadla a vytvoření filmu – stearan hořčičnatý se na povrch částic adsorbuje rychleji a k vzniku filmu dochází až při lisování.

Detekce vrstvy mazadla na povrchu částic pomocných látek probíhá přímými i nepřímými metodami. Přímé metody jsou mikroskopické, fyzikální, nebo chemické. Přesněji se jedná o elektronovou mikroskopii a iontovou hmotnostní spektrometrii. Aktuálně je velmi využívaná energetická disperzní rentgenová mikroanalýza v kombinaci s rastrovací elektronovou mikroskopií. Mezi nepřímé metody odhalování vrstvy mazadla na povrchu částic pomocných látek patří měření kontaktních úhlů látek^{24,26,27}.

Mechanismus vzniku filmu závisí na povaze mazadla. Křehké látky (např. laktosa) jsou málo ovlivnitelné mazadlem, materiál totiž poskytuje čisté plochy, které jsou potřeba pro vznik vazeb mezi částicemi. Plastické látky (např. mikrokrystalická celulóza) jsou velmi citlivé na přítomnost mazadel, protože u nich nedojde k vzniku čistých ploch, takže se vrstva mazadla neporuší. Některé pomocné látky vykazují chování jak křehkých, tak plastických látek^{24,26,27}.

Vznik tohoto filmu závisí na době mísení tabletoviny. U mikrokrystalické celulózy bylo zjištěno, že při delší době mísení tabletoviny klesá pevnost tablety v tahu. Rozsah vlivu mazadla na pevnost vylisovaných tablet závisí na mnoha faktorech, například na původu a vlastnostech mazadla, lisovacích podmínkách, vlastnostech a původu ostatních složek tabletoviny a době mísení. Značný vliv má i typ mísícího zařízení, protože pro velkoobjemovou výrobu je třeba zvolit jiné podmínky než pro laboratorní. Během prvních minut mísení je rychlost tvorby filmu maximální, vrstva vzniká na částicích pomocné látky prakticky okamžitě. Vliv doby mísení se projevuje v řádu jedné minuty, po 10 až 30 minutách je pokrytí částic filmem 70%. Přidání hydrofobních mazadel může také způsobit prodloužení doby rozpadu tablet a sníženou rychlost disoluce^{24,26,27}.

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1 POUŽITÉ SUROVINY

CombiLac[®] (Meggles Pharma, SRN)

Směsné suché pojivo složené ze 70 % monohydrátu α -laktosy, 20 % mikrokrystalické celulosy a 10 % kukuřičného škrobu.

Č. šarže: 1434

Stearan hořečnatý (Acros organics, USA)

č. šarže: A 011241701

Lubripharm[®] SSF (SPI Pharma, Francie)

Natrium-stearyl-fumarát

č. šarže: 07F119

Kukuřičný škrob extra bílý (Roquette, Francie)

Kukuřičný škrob

Č. šarže: S6897

Comprecel[®] 102 (MingTai Chemical Co Ltd, Taiwan)

mikrokrystalická celulóza

č. šarže: 9292676

SuperTab® 30GR (DFE Pharma, SRN)

Granulovaný monohydrát α -laktosy

Č. šarže: 10786971

5.2 POUŽITÉ PŘÍSTROJE A ZAŘÍZENÍ

Analytické váhy AND – HR 120

Výrobce: A&D company, Limited, Japonsko

Analytické váhy s váživostí do 110g a citlivostí do 0,1 mg.

Digitální váhy EK-120 G

Výrobce: Helago, s.r.o., ČR

Digitální váhy s váživostí do 120 g a citlivostí 0,01 g.

Mísíci krychle KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Krychle je vyrobena z nerez oceli, je umístěná na pohonné jednotce Erweka AR 401. Objem krychle je 3,5 l, rychlost otáček je nastavitelná.

Přístroj pro hodnocení sypnosti ERWEKA GTB

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Přístroj Erweka, typ GTB spojuje funkce stanovení důležitých tokových vlastností prášků, jako je rychlost výtoku z násypky a měření sypného úhlu.

Přístroj na stanovení sypné a setřesné hustoty ERWEKA SVM 102

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Součástí přístroje Erweka SVM 102 je jeden testovací odměrný válec. Výška a frekvence zdvihu za minutu je nastavitelná a umožňuje stanovení sypné a setřesné hustoty dle ČL 2009, Doplnku 2014.

Materiálový testovací stroj T1-FRO 50 TH.A1K ZWICK/ROELL

Výrobce: Zwick GmbH & Co, SRN

Zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování. Pro lisování tablet na tomto přístroji bylo použito speciálního přípravku, který se skládá z matrice s dvojitým pláštěm a zajišťovací součástí s horním a dolním lisovacím tmem.

Přístroj na stanovení doby rozpadu tablet a tobolek ERWEKA ZT 301

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Zařízení na stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009, Doplnku 2014.

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet TABLET TESTER M8

Výrobce: K. Schleuniger and Co, Švýcarsko

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

5.3 POSTUP PRÁCE

Prvním krokem experimentální části práce byla příprava tabletovin, u kterých bylo provedeno hodnocení sypanosti, sypané a setřesné hustoty. Následně byly vylisovány tablety. Během lisování docházelo k současnému hodnocení energetického profilu lisovacího procesu. Vylisované tablety byly testovány na pevnost v tahu a dobu rozpadu. Výsledky byly statisticky a graficky zpracovány.

5.3.1 Příprava tabletovin

Celkem bylo připraveno 10 tabletovin následujícího složení:

- CombiLac[®]
- CombiLac[®] + 0,5 % stearanu hořečnatého
- CombiLac[®] + 1 % stearanu hořečnatého
- CombiLac[®] + 0,5 % natrium-stearyl-fumarátu
- CombiLac[®] + 1 % natrium-stearyl-fumarátu
- FS (70 % SuperTab[®] 30GR + 20 % Comprecel[®] 102 + 10 % kukuřičný škrob extra bílý)
- FS + 0,5 % stearanu hořečnatého
- FS + 1 % stearanu hořečnatého
- FS + 0,5 % natrium-stearyl-fumarátu
- FS + 1 % natrium-stearyl-fumarátu

FS – fyzikální směs

Tabletoviny obsahující CombiLac[®] byly připraveny mísením v mísící krychli s mazadlem po dobu 2,5 minut. Fyzikální směs byla připravena smísením laktosy (SuperTab[®] 30GR) s mikrokrystalickou celulosou (Comprecel[®] 102) po dobu 5 minut. Poté byl přidán kukuřičný škrob a směs byla opět mísená po dobu 5 minut. Nakonec bylo přidáno mazadlo a směs byla mísená 2,5 minuty. Dohromady bylo připraveno 10 tabletovin v množství 50 g. Mísení probíhalo v mísící krychli s otáčkami 17 ot/min.

5.3.2 Hodnocení sypnosti

Hodnocení sypnosti bylo provedeno ihned po smísení tabletovin. Měření rychlosti průtoku prášku otvorem probíhalo na přístroji Erweka GTB dle metody ČL 2009, Doplnku 2014²⁸. Do suché kovové násypky o objemu 100 ml a průměru dolního otvoru 1 cm bylo nasypáno bez stlačování 30 g zkoušené tabletoviny a poté byl měřen čas potřebný k výtoku daného množství prášku z násypky. Celý postup byl zopakován pětkrát a naměřené časy byly průměrovány.

5.3.3 Hodnocení sypné a setřesné hustoty

Hodnocení sypné a setřesné hustoty bylo provedeno ihned po smísení tabletovin.

Měření sypné hustoty bylo stanoveno na přístroji Erweka SVM 102 podle metody ČL 2009, Doplnku 2014²⁹. Vysušený odměrný válec o objemu 50 ml byl před měřením zvážen s přesností na 0,1 g, poté byl do válce opatrně bez stlačení převeden prášek tak, aby jeho objem byl 50 ml a válec s práškem byl opět zvážen s přesností na 0,1 g. Následně byla spočítána hmotnost samotného prášku a získané hodnoty byly dosazeny do vzorce pro výpočet sypné hustoty (1):²⁹

$$\rho_{sy} = \frac{m}{V_o} \quad (1)$$

ρ_{sy} – sypná hustota [g/cm³], m – hmotnost vzorku [g], V_o – sypný objem [cm³]

Měření setřesné hustoty bylo stanoveno na přístroji Erweka SVM 102 podle metody ČL 2009, Doplnku 2014³⁰. Stanovoval se objem testovaného prášku o počátečním objemu 50 ml v odměrném válci o objemu 50 ml po mechanickém sklepávání. Počet sklepnutí byl 1250 a celý postup byl zopakován třikrát. Získané hodnoty byly dosazeny do vzorce pro výpočet setřesné hustoty (2):³⁰

$$\rho_{se} = \frac{m}{V_{1250}} \quad (2)$$

ρ_{se} – setřesná hustota [g/cm³], m – hmotnost vzorku [g], V_{1250} – objem po sklepnutí [cm³]

5.3.4 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu

Z připravených tabletovin byly lisovány tablety válcovitého tvaru o průměru 13 mm a hmotnosti $0,5000 \pm 0,0010$ g. Tabletoviny obsahující čistý Combilac[®] a čistou fyzikální směs byly lisovány jednou lisovací silou (6 kN), tabletoviny obsahující mazadlo byly lisovány třemi lisovacími silami (6, 8 a 10 kN). Od každé lisovací síly bylo vylisováno 16 tablet, z čehož 10 tablet bylo použito na zkoušku pevnosti tablet v tahu a 6 tablet bylo použito na zkoušku doby rozpadu.

Tablety byly lisovány na materiálovém testovacím stroji T1-FRO 50 – TH.A1K Zwick/Roell ve speciální lisovací matici s dolním trnem upevněným zajišťovací součástí a horním trnem. Před samotným lisováním byla nastavena velikost lisovacího prostoru, lisovací síla, rychlost pohybu horního trnu 40 mm/min, předzatížení 2 N a rychlost předzatížení 2 mm/s. Do dutiny matrice byla z karty kvantitativně převedena a poté mírně sklepnuta navážka testované tabletoviny pro jednu tabletu. Horní trn byl zasunut do dutiny matrice a takto zajištěná matrice byla vložena mezi čelisti materiálového testovacího stroje a došlo k vlastnímu lisování. Po dosažení zadané lisovací síly se čelisti přístroje začaly oddalovat a matrice mohla být vyjmuta. Po vyjmutí zajišťovací součásti a zatlačení na horní lisovací trn byl vysunut dolní lisovací trn a tableta. Po každém lisování byla matrice důkladně očištěna gázou, která byla dle potřeby navlhčena ethanolem. Po použití gázy navlhčené v ethanolu bylo třeba před dalším lisováním vyčkat do úplného vyschnutí matrice.

Hodnoty energetické bilance lisování a plasticity byly u 10 tablet od každé lisovací síly pro jednotlivé tabletoviny statisticky zpracovány přímo během lisování počítačovým programem TestXpert V 9.01. Jednalo se o energii E_1 , energii spotřebovanou na tření, energii E_2 , akumulovanou v tabletě po vylisování a energii E_3 , uvolněnou během dekomprese. Ze získaných energií se automaticky vypočítaly další parametry hodnocení, a to E_{\max} , celková energie získaná součtem E_1 , E_2 a E_3 , energie lisování E_{lis} , získaná součtem E_2 a E_3 a plasticita Pl , vypočítaná z výše získaných energií podle vzorce (3):³⁰

$$Pl = 100 \times \frac{E_2}{E_2 + E_3} \quad [\%] \quad (3)$$

5.3.5 Měření destrukční síly, výpočet pevnosti tablet v tahu, výpočet hodnot LSR

Měření destrukční síly probíhalo na Schleunigerově přístroji pro měření pevnosti a rozměrů tablet. Destrukční síla byla měřena u 10 tablet z každé lisovací síly pro jednotlivé tabletoviny nejdříve 24 hodin po jejich vylisování. Nejprve se tableta postavila svisle mezi čelisti přístroje, kde se po jeho spuštění odečetla výška tablety. Po roztažení čelistí přístroje se tableta položila radiálně, opět došlo k spuštění přístroje, odečetl se průměr tablety a následně byla tableta rozdrčena a byla změřena destrukční síla v [N].

Pevnost tablet v tahu byla vypočítána dosazením získaných hodnot do vzorce (4):³¹

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad (4)$$

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

Hodnota LSR “Lubricant sensitivity ratio” určuje citlivost směsných suchých pojiv k mazadlu. Při výpočtu byly použity průměrné hodnoty pevnosti tablet v tahu s přídavkem a bez přídavku mazadla. Čím více se blíží hodnota k 1, tím vyšší je citlivost suchého pojiva k mazadlu a tím mazadlo snižuje pevnost tablet³².

LSR byla vypočítána podle vzorce:³²

$$LSR = \frac{C_{su} - C_{sl}}{C_{su}} \quad (5)$$

C_{su} – průměrná pevnost tablet bez mazadla [MPa], C_{sl} – průměrná pevnost tablet s mazadlem [MPa]

5.3.6 Měření doby rozpadu tablet

Měření doby rozpadu probíhalo pomocí přístroje pro stanovení doby rozpadu tablet dle požadavků ČL 2009, Doplnku 2014³³. Doba rozpadu byla měřena u 6 tablet od každé lisovací síly pro jednotlivé tabletoviny nejdříve 24 hodin po jejich vylisování. Stanovení probíhalo v kádince s čištěnou vodou o objemu 750 ml, teplota vody byla temperována na $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Tablety byly vloženy do košíčku, který obsahoval šest trubic zakončených mřížkou z nerezového drátu. Po spuštění přístroje došlo k svislému pohybu závěsného zařízení držícího košíček s tabletami a zaznamenával se čas. Po propadnutí poslední tablety mřížkou se odečetl čas potřebný k rozpadu tablety³³.

5.3.7 Statistické zhodnocení výsledků

Naměřené hodnoty sypanosti, sypané a setřesné hustoty, pevnosti tablet v tahu a doby rozpadu byly zaznamenány a statisticky zpracovány pomocí programu MS Excel. Hodnoty energií a plasticity byly zaznamenány přímo během lisování pomocí počítačového programu testXpert V 9.01. Z průměrných hodnot byly sestaveny grafické závislosti. V případě nejasnosti rozdílu hodnot byl použit nepárový t-test na hladině významnosti 0,05.

6. TABULKY A GRAFY

6.1 VYSVĚTLIVKY K TABULKÁM A GRAFŮM

C		Combilac [®]
DS	[s]	doba sypání
E ₁	[J]	energie předlisování
E ₂	[J]	energie plastické deformace
E ₃	[J]	energie elastické deformace
E _{lis}	[J]	energie lisování
E _{max}	[J]	celková energie lisovacího procesu
F	[N]	destrukční síla
FS		fyzikální směs
h	[mm]	výška tablety
L		Lubripharm [®]
LS	[kN]	lisovací síla
Mgst		stearan hořčnatý
P	[MPa]	pevnost tablet v tahu
PI	[%]	plasticita
s		směrodatná odchylka
V _{se}	[cm ³]	setřesný objem
Ø		průměr
ρ _{se}	[g/cm ³]	setřesná hustota
ρ _{sy}	[g/cm ³]	sypná hustota

6.2 TABULKY

6.2.1 Hodnocení sypné, setřesné hustoty a sypnosti

Tab. č. 1 Hodnocení sypné, setřesné hustoty a sypnosti – Combilac®

Mazadlo	ρ_{sy} [g/cm ³]	V_{se} [cm ³]		ρ_{se} [g/cm ³]		DS [s]	
Bez mazadla	0,4660 50 ml 23,3 g	1	43,0	1	0,5419	1	2,4
		2	43,0	2	0,5419	2	2,4
		3	43,0	3	0,5419	3	2,4
		ø	43,0	ø	0,5419	4	2,4
		s	0	s	0	5	2,4
						ø	2,4
						s	0
+0,5 % Mgst	0,4960 50 ml 24,8 g	1	44,0	1	0,5636	1	1,9
		2	43,5	2	0,5701	2	1,9
		3	44,0	3	0,5636	3	1,8
		ø	43,8	ø	0,5658	4	1,9
		s	0,2	s	0,0031	5	2,0
						ø	1,9
						s	0,1
+ 1 % Mgst	0,5060 50 ml 25,30 g	1	45,0	1	0,5622	1	2,2
		2	45,0	2	0,5622	2	2,2
		3	45,0	3	0,5622	3	2,2
		ø	45,0	ø	0,5622	4	2,2
		s	0	s	0	5	2,2
						ø	2,2
						s	0
+ 0,5 % L	0,5020 50 ml 25,10 g	1	45,0	1	0,5578	1	2,1
		2	44,0	2	0,5705	2	2,2
		3	44,0	3	0,5705	3	2,3
		ø	44,3	ø	0,5663	4	2,3
		s	0,5	s	0,0060	5	2,3
						ø	2,3
						s	0,1
+ 1 % L	0,5010 50 ml 25,05 g	1	44,0	1	0,5693	1	2,5
		2	44,0	2	0,5693	2	2,5
		3	44,0	3	0,5693	3	2,6
		ø	44,0	ø	0,5693	4	2,7
		s	0	s	0	5	2,7
						ø	2,6
						s	0,1

Tab. č. 2 Hodnocení sypné, setřesné hustoty a sypnosti – Fyzikální směs

Mazadlo	ρ_{sy} [g/cm ³]	V_{se} [cm ³]		ρ_{se} [g/cm ³]		DS [s]	
Bez mazadla	0,5076 50 ml 25,38 g	1	38,0	1	0,6679	NESYPE SE	
		2	37,0	2	0,6859		
		3	37,0	3	0,6859		
		ø	37,3	ø	0,6799		
		s	0,5	s	0,0085		
+ 0,5 % Mgst	0,5140 50 ml 25,70 g	1	37,0	1	0,6946	1	7,2
		2	37,0	2	0,6946	2	7,2
		3	37,0	3	0,6946	3	7,0
		ø	37,0	ø	0,6946	4	6,8
		s	0	s	0	5	6,5
						ø	6,9
						s	0,3
+ 1 % Mgst	0,5280 50 ml 26,40 g	1	37,0	1	0,7135	1	5,9
		2	37,0	2	0,7135	2	5,6
		3	37,0	3	0,7135	3	6,0
		ø	37,0	ø	0,7135	4	6,0
		s	0	s	0	5	6,5
						ø	6,0
						s	0,3
+ 0,5 % L	0,5234 50 ml 26,17 g	1	38,0	1	0,6887	1	7,9
		2	37,5	2	0,6979	2	7,9
		3	38,0	3	0,6887	3	7,9
		ø	37,8	ø	0,6918	4	8,7
		s	0,2	s	0,0043	5	8,8
						ø	8,2
						s	0,4
+ 1 % L	0,5500 50 ml 27,50 g	1	39,0	1	0,7051	NESYPE SE	
		2	38,5	2	0,7143		
		3	38,5	3	0,7143		
		ø	38,7	ø	0,7112		
		s	0,2	s	0,0043		

6.2.2 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab. č. 3 Energetické hodnocení lisovacího procesu - Combilac®

Mazadlo	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]		Emax [J]		Elis [J]		PI [%]	
		ø	s	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s
Bez mazadla	6	8,580	0,207	4,068	0,030	0,706	0,012	13,35	0,20	4,77	0,04	85,21	0,18
+ 0,5 % Mgst	6	7,454	0,277	4,050	0,023	0,746	0,005	12,25	0,27	4,80	0,02	84,45	0,12
	8	11,555	0,236	5,203	0,030	1,204	0,017	18,00	0,25	6,44	0,04	80,76	0,21
	10	15,682	0,528	6,336	0,057	1,848	0,023	23,87	0,50	8,18	0,05	77,41	0,31
+ 1 % Mgst	6	7,56	0,407	4,004	0,028	0,755	0,011	12,32	0,40	4,76	0,04	84,14	0,15
	8	10,557	0,170	5,117	0,039	1,248	0,015	16,98	0,18	6,42	0,05	80,58	0,12
	10	14,389	0,180	6,292	0,054	1,863	0,021	22,54	0,22	8,15	0,07	77,15	0,17
+ 0,5 % L	6	7,431	3,67	4,065	0,025	0,756	0,009	12,25	0,27	4,82	0,03	84,32	0,16
	8	10,737	0,201	5,272	0,028	1,245	0,016	17,25	0,20	6,52	0,04	80,89	0,14
	10	14,412	0,209	6,386	0,034	1,856	0,020	22,65	0,19	8,24	0,04	77,48	0,22
+ 1 % L	6	7,209	0,144	4,024	0,035	0,758	0,007	11,99	0,15	4,78	0,04	84,14	0,10
	8	10,671	0,161	5,197	0,027	1,254	0,021	14,12	0,17	6,45	0,04	80,56	0,25
	10	13,596	0,301	6,370	0,048	1,878	0,027	21,84	0,27	8,25	0,06	77,23	0,26

Tab. č. 4 Energetické hodnocení lisovacího procesu – Fyzikální směs

Mazadlo	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]		Emax [J]		Elis [J]		PI [%]	
		ø	s	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s	ø	s
Bez mazadla	6	5,266	0,147	3,329	0,052	0,744	0,008	9,34	0,13	4,07	0,05	81,74	0,25
+ 0,5 % Mgst	6	5,254	0,112	3,326	0,024	0,757	0,011	9,34	0,13	4,08	0,03	81,47	0,18
	8	7,734	0,205	4,353	0,033	1,263	0,018	13,35	0,21	5,62	0,04	77,50	0,28
	10	10,308	0,194	5,307	0,041	1,873	0,012	17,49	0,18	7,18	0,04	73,91	0,21
+ 1 % Mgst	6	4,783	0,159	3,271	0,021	0,768	0,008	8,82	0,17	4,04	0,02	80,99	0,19
	8	7,288	0,161	4,279	0,025	1,268	0,016	12,84	0,16	5,55	0,04	77,14	0,18
	10	9,928	0,343	5,240	0,057	1,891	0,024	17,06	0,35	7,13	0,07	73,48	0,27
+ 0,5 % L	6	5,199	0,105	3,343	0,022	0,744	0,011	9,29	0,12	4,09	0,03	81,79	0,24
	8	7,632	0,241	4,415	0,022	1,209	0,022	13,26	0,27	5,62	0,04	78,51	0,29
	10	10,662	0,141	5,426	0,074	1,842	0,034	17,93	0,16	7,27	0,10	74,65	0,31
+ 1 % L	6	5,144	0,121	3,148	0,025	0,763	0,012	9,06	0,13	3,91	0,03	80,49	0,20
	8	7,179	0,184	4,098	0,037	1,275	0,031	12,55	0,20	5,37	0,06	76,26	0,37
	10	9,228	0,142	5,026	0,047	1,922	0,043	16,18	0,19	6,95	0,08	72,34	0,39

6.2.3 Pevnost tablet v tahu

Tab. č. 5 Pevnost tablet v tahu: Combilac® čistý, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma} = 1,1031$ $s = 0,0374$
3,44	79	1,1246	
3,47	74	1,0443	
3,47	78	1,1008	
3,39	79	1,1412	
3,47	78	1,1008	
3,42	76	1,0882	
3,40	79	1,1378	
3,41	80	1,1489	
3,51	74	1,0324	
3,39	77	1,1123	

Tab. č. 6 Pevnost tablet v tahu: Combilac® + 0,5 % Mgst, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma} = 0,7457$ $s = 0,0791$
3,57	46	0,6310	
3,54	46	0,6363	
3,52	56	0,7791	
3,50	59	0,8255	
3,49	59	0,8279	
3,49	59	0,8279	
3,47	58	0,8185	
3,52	55	0,7652	
3,53	49	0,6798	
3,53	48	0,6659	

Tab. č. 7 Pevnost tablet v tahu: Combilac® + 0,5 % Mgst, LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma} = 1,1508$ $s = 0,1169$
3,40	70	1,0082	
3,37	68	0,9881	
3,37	88	1,2788	
3,37	83	1,2061	
3,35	83	1,2133	
3,37	77	1,1189	
3,40	70	1,0082	
3,35	89	1,3010	
3,31	74	1,0948	
3,34	88	1,2902	

Tab. č. 8 Pevnost tablet v tahu: Combilac[®] + 0,5 % Mgst, LS 10 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 1,6787 s = 0,1511
3,26	106	1,5923	
3,25	107	1,6123	
3,29	96	1,4289	
3,24	114	1,7230	
3,24	124	1,8742	
3,26	118	1,7726	
3,28	115	1,7170	
3,23	122	1,8497	
3,29	96	1,4289	
3,26	119	1,7876	

Tab. č. 9 Pevnost tablet v tahu: Combilac[®] + 1 % Mgst, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,6768 s = 0,0536
3,51	48	0,6697	
3,52	47	0,6539	
3,50	50	0,6996	
3,56	45	0,6190	
3,48	50	0,7036	
3,52	50	0,6956	
3,50	48	0,6716	
3,48	57	0,8021	
3,48	47	0,6614	
3,56	43	0,5915	

Tab. č. 10 Pevnost tablet v tahu: Combilac[®] + 1 % Mgst, LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 1,0183 s = 0,0890
3,37	73	1,0608	
3,33	71	1,0441	
3,33	66	0,9706	
3,38	63	0,9128	
3,38	62	0,8983	
3,33	66	0,9706	
3,37	64	0,9300	
3,37	78	1,1334	
3,36	78	1,1368	
3,35	77	1,1256	

Tab. č. 11 Pevnost tablet v tahu: Combilac® + 1 % Mgst, LS 10 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 1,3704 s = 0,0730
3,29	90	1,3396	
3,26	85	1,2768	
3,26	92	1,3820	
3,24	96	1,4510	
3,24	101	1,5266	
3,26	91	1,3670	
3,28	85	1,2691	
3,25	92	1,3862	
3,23	91	1,3797	
3,25	88	1,3260	

Tab. č. 12 Pevnost tablet v tahu: Combilac® + 0,5 % L, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,6770 s = 0,0475
3,53	52	0,7214	
3,47	52	0,7339	
3,51	49	0,6836	
3,50	54	0,7555	
3,52	51	0,7095	
3,51	45	0,6278	
3,58	46	0,6292	
3,55	45	0,6208	
3,55	47	0,6483	
3,52	46	0,6400	

Tab. č. 13 Pevnost tablet v tahu: Combilac® + 0,5 % L, LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 1,0733 s = 0,0646
3,38	79	1,1446	
3,40	82	1,1811	
3,38	81	1,1736	
3,39	70	1,0112	
3,38	70	1,0142	
3,44	75	1,0677	
3,40	70	1,0082	
3,41	72	1,0340	
3,35	73	1,0671	
3,37	71	1,0317	

Tab. č. 14 Pevnost tablet v tahu: Combilac® + 0,5 % L, LS 10 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 1,5084 s = 0,0762
3,26	100	1,5022	
3,24	101	1,5266	
3,25	101	1,5219	
3,27	93	1,3927	
3,22	107	1,6273	
3,25	103	1,5520	
3,29	91	1,3545	
3,27	100	1,4976	
3,24	103	1,5568	
3,25	103	1,5520	

Tab. č. 15 Pevnost tablet v tahu: Combilac® + 1 % L, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,6116 s = 0,0556
3,49	45	0,6314	
3,46	45	0,6369	
3,58	39	0,5335	
3,47	46	0,6492	
3,47	48	0,6774	
3,48	50	0,7036	
3,49	42	0,5893	
3,55	38	0,5242	
3,54	42	0,5810	
3,49	42	0,5893	

Tab. č. 16 Pevnost tablet v tahu: Combilac® + 1 % L, LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,9909 s = 0,0850
3,38	64	0,9273	
3,33	70	1,0294	
3,40	60	0,8642	
3,36	67	0,9765	
3,33	70	1,0294	
3,37	76	1,1044	
3,35	75	1,0964	
3,35	74	1,0817	
3,37	62	0,9009	
3,38	62	0,8983	

Tab. č. 17 Pevnost tablet v tahu: Combilac® + 1 % L, LS 10 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 1,3498 s = 0,0669
3,25	92	1,3862	
3,27	92	1,3778	
3,28	94	1,4034	
3,26	92	1,3820	
3,26	89	1,3369	
3,26	98	1,4721	
3,29	87	1,2950	
3,30	84	1,2465	
3,27	90	1,3478	
3,29	84	1,2503	

Tab. č. 18 Pevnost tablet v tahu: FS čistá, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,3956 s = 0,0197
3,38	28	0,4057	
3,37	28	0,4069	
3,36	28	0,4081	
3,41	26	0,3734	
3,39	26	0,3756	
3,32	26	0,3835	
3,39	27	0,3900	
3,35	27	0,3947	
3,33	30	0,4412	
3,38	26	0,3767	

Tab. č. 19 Pevnost tablet v tahu: FS + 0,5 % Mgst, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,3917 s = 0,0172
3,35	28	0,4093	
3,32	29	0,4278	
3,32	27	0,3983	
3,34	26	0,3812	
3,33	26	0,3824	
3,30	27	0,4007	
3,35	27	0,3947	
3,34	26	0,3812	
3,29	25	0,3721	
3,32	25	0,3688	

Tab. č. 20 Pevnost tablet v tahu: FS + 0,5 % Mgst, LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma} = 0,6350$ $s = 0,0250$
3,21	43	0,6560	
3,22	42	0,6387	
3,24	41	0,6197	
3,24	41	0,6197	
3,20	44	0,6733	
3,22	43	0,6540	
3,21	43	0,6560	
3,20	41	0,6274	
3,22	41	0,6275	
3,20	38	0,5815	

Tab. č. 21 Pevnost tablet v tahu: FS + 0,5 % Mgst, LS 10 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma} = 0,9069$ $s = 0,0280$
3,14	60	0,9357	
3,15	58	0,9017	
3,14	59	0,9202	
3,13	54	0,8449	
3,12	55	0,8633	
3,15	59	0,9172	
3,13	59	0,9231	
3,11	58	0,9133	
3,11	59	0,9290	
3,14	59	0,9202	

Tab. č. 22 Pevnost tablet v tahu: FS + 1 % Mgst, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{\sigma} = 0,3497$ $s = 0,0124$
3,36	24	0,3498	
3,33	24	0,3529	
3,33	23	0,3382	
3,32	24	0,3540	
3,35	24	0,3508	
3,33	24	0,3529	
3,31	23	0,3403	
3,33	22	0,3235	
3,34	25	0,3665	
3,33	25	0,3676	

Tab. č. 23 Pevnost tablet v tahu: FS + 1 % Mgst, LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\sigma = 0,5923$ $s = 0,0156$
3,24	39	0,5895	
3,22	38	0,5779	
3,22	37	0,5627	
3,17	39	0,6025	
3,20	38	0,5815	
3,18	39	0,6006	
3,23	39	0,5913	
3,17	38	0,5870	
3,19	40	0,6141	
3,18	40	0,6160	

Tab. č. 24 Pevnost tablet v tahu: FS + 1 % Mgst, LS 10 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\sigma = 0,8440$ $s = 0,0196$
3,15	54	0,8395	
3,10	51	0,8056	
3,14	53	0,8266	
3,14	55	0,8578	
3,11	53	0,8345	
3,12	56	0,8790	
3,08	54	0,8586	
3,10	54	0,8530	
3,10	54	0,8530	
3,12	53	0,8319	

Tab. č. 25 Pevnost tablet v tahu: FS + 0,5 % L, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\sigma = 0,4079$ $s = 0,0175$
3,35	29	0,4239	
3,41	28	0,4021	
3,37	26	0,3778	
3,36	28	0,4081	
3,39	27	0,3900	
3,38	29	0,4202	
3,37	29	0,4214	
3,35	30	0,4385	
3,38	28	0,4057	
3,38	27	0,3912	

Tab. č. 26 Pevnost tablet v tahu: FS + 0,5 % L, LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,6807 s = 0,0219
3,31	44	0,6510	
3,24	45	0,6801	
3,21	47	0,7170	
3,212	44	0,6692	
3,23	47	0,7126	
3,24	45	0,6801	
3,25	45	0,6781	
3,26	43	0,6459	
3,24	46	0,6953	
3,25	45	0,6781	

Tab. č. 27 Pevnost tablet v tahu: FS + 0,5 % L, LS 10 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,9637 s = 0,0234
3,12	62	0,9731	
3,12	63	0,9888	
3,08	60	0,9540	
3,13	62	0,9700	
3,13	63	0,9857	
3,12	61	0,9574	
3,12	62	0,9731	
3,15	59	0,9172	
3,12	63	0,9888	
3,11	59	0,9290	

Tab. č. 28 Pevnost tablet v tahu: FS + 1% L, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,2716 s = 0,0114
3,30	19	0,2820	
3,27	18	0,2696	
3,28	8	0,2687	
3,28	18	0,2687	
3,28	18	0,2687	
3,27	18	0,2696	
3,29	18	0,2679	
3,29	18	0,2679	
3,29	17	0,2530	
3,27	20	0,2995	

Tab. č. 29 Pevnost tablet v tahu: FS + 1% L, LS 8 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,4639 s = 0,0240
3,18	28	0,4312	
3,14	28	0,4367	
3,17	28	0,4325	
3,15	31	0,4819	
3,18	30	0,4620	
3,18	29	0,4466	
3,17	32	0,4943	
3,16	31	0,4804	
3,17	32	0,4943	
3,17	31	0,4789	

Tab. č. 30 Pevnost tablet v tahu: FS + 1% L, LS 10 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	σ = 0,6837 s = 0,0153
3,08	43	0,6837	
3,06	43	0,6882	
3,09	43	0,6815	
3,10	43	0,6793	
3,09	43	0,6815	
3,09	42	0,6656	
3,07	44	0,7019	
3,07	45	0,7178	
3,06	42	0,6721	
3,09	42	0,6656	

6.2.4 Hodnoty LSR

Tab. č. 31 Hodnoty LSR pro lisovací sílu 6 kN

Tabletovina	Mazadlo	LSR	s
Combilac®	0,5 % Mgst	0,324	0,024
	1 % Mgst	0,386	0,017
	0,5 % L	0,386	0,015
	1 % L	0,446	0,017
Fyzikální směs	0,5 % Mgst	0,010	0,021
	1 % Mgst	0,116	0,017
	0,5 % L	- 0,031	0,021
	1 % L	0,313	0,014

6.2.5 Doba rozpadu tablet

Tab. č. 32 Doba rozpadu tablet: Combilac®

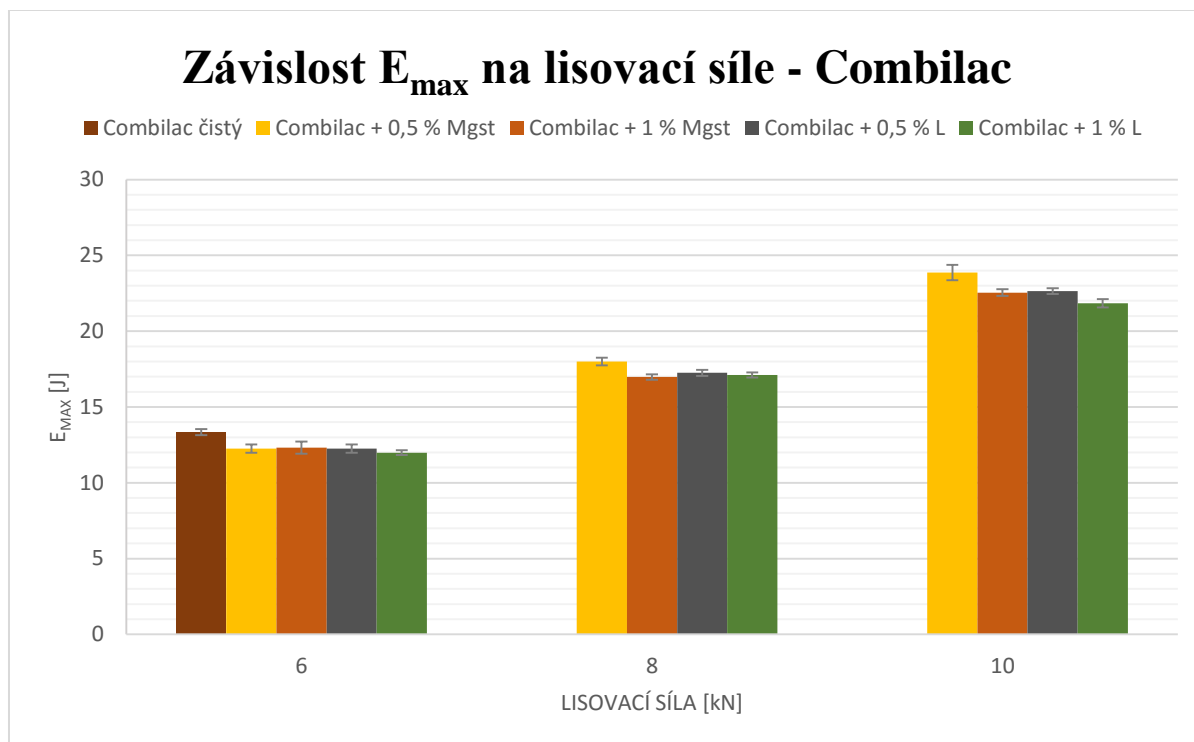
Mazadlo	LS [kN]	Hodnoty doby rozpadu [min]						ø	s
Bez mazadla	6	0,27	0,27	0,33	0,33	0,33	0,33	0,31	0,03
+ 0,5 % Mgst	6	0,43	0,43	0,47	0,50	0,52	0,57	0,49	0,04
	8	0,38	0,40	0,45	0,47	0,50	0,58	0,46	0,07
	10	0,40	0,48	0,48	0,50	0,50	0,57	0,49	0,05
+ 1 % Mgst	6	0,40	0,47	0,47	0,48	0,48	0,55	0,48	0,04
	8	0,50	0,50	0,52	0,52	0,60	0,60	0,54	0,04
	10	0,43	0,43	0,45	0,50	0,50	0,52	0,47	0,04
+ 0,5 % L	6	0,47	0,50	0,53	0,55	0,57	0,60	0,54	0,04
	8	0,50	0,50	0,53	0,53	0,55	0,58	0,53	0,03
	10	0,52	0,53	0,55	0,57	0,60	0,67	0,57	0,05
+ 1 % L	6	0,53	0,58	0,60	0,62	0,63	0,65	0,60	0,04
	8	0,58	0,58	0,62	0,67	0,67	0,68	0,63	0,04
	10	0,60	0,62	0,65	0,67	0,70	0,73	0,66	0,04

Tab. č. 33 Doba rozpadu tablet: Fyzikální směs

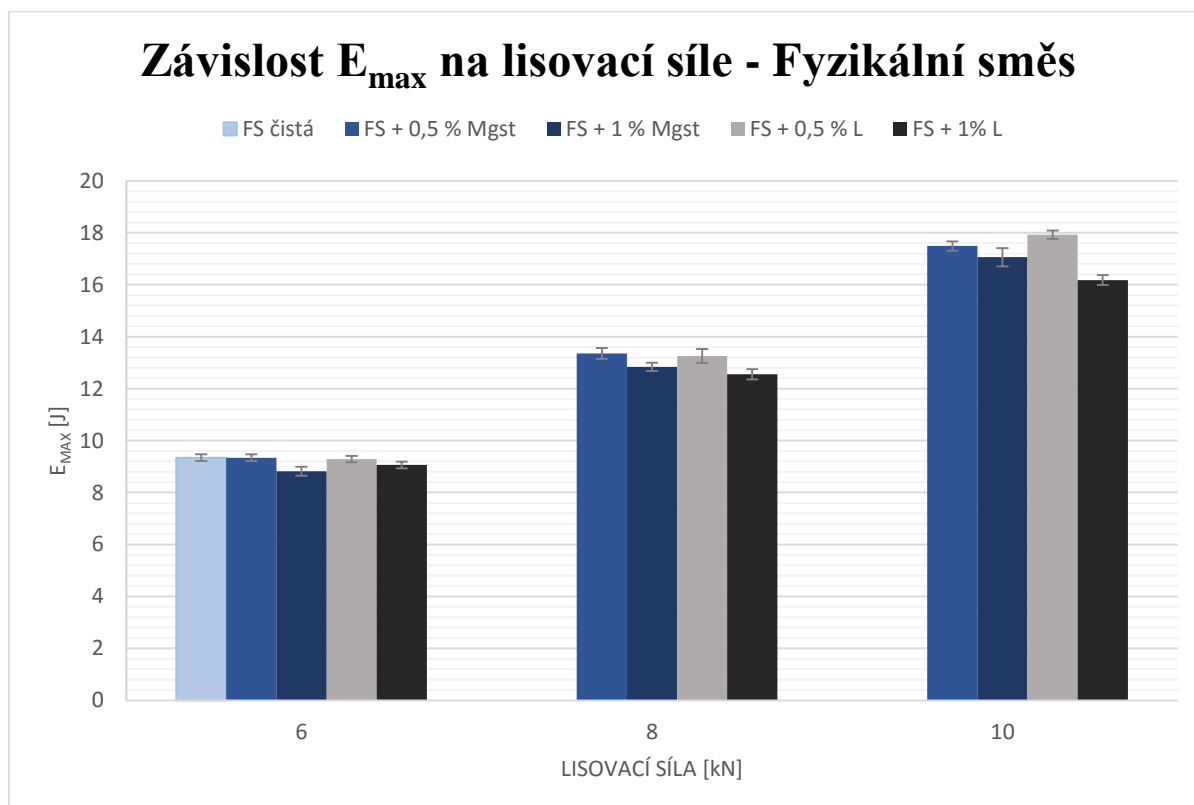
Mazadlo	LS [kN]	Hodnoty doby rozpadu [min]						ø	s
Bez mazadla	6	0,30	0,32	0,32	0,32	0,32	0,40	0,33	0,03
+ 0,5 % Mgst	6	0,35	0,35	0,37	0,47	0,53	0,55	0,44	0,08
	8	0,37	0,37	0,43	0,45	0,47	0,47	0,43	0,04
	10	0,40	0,40	0,42	0,43	0,45	0,47	0,43	0,03
+ 1 % Mgst	6	0,38	0,40	0,40	0,42	0,43	0,45	0,41	0,02
	8	0,37	0,38	0,42	0,43	0,53	0,58	0,45	0,08
	10	0,40	0,42	0,43	0,43	0,43	0,47	0,43	0,02
+ 0,5 % L	6	0,33	0,45	0,45	0,57	0,57	0,63	0,50	0,10
	8	0,37	0,38	0,42	0,45	0,48	0,52	0,44	0,05
	10	0,33	0,37	0,40	0,42	0,42	0,52	0,41	0,06
+ 1 % L	6	0,60	0,63	0,63	0,65	0,68	0,68	0,65	0,03
	8	0,65	0,67	0,70	0,72	0,75	0,77	0,71	0,04
	10	0,72	0,73	0,75	0,75	0,78	0,78	0,75	0,02

6.3 GRAFY

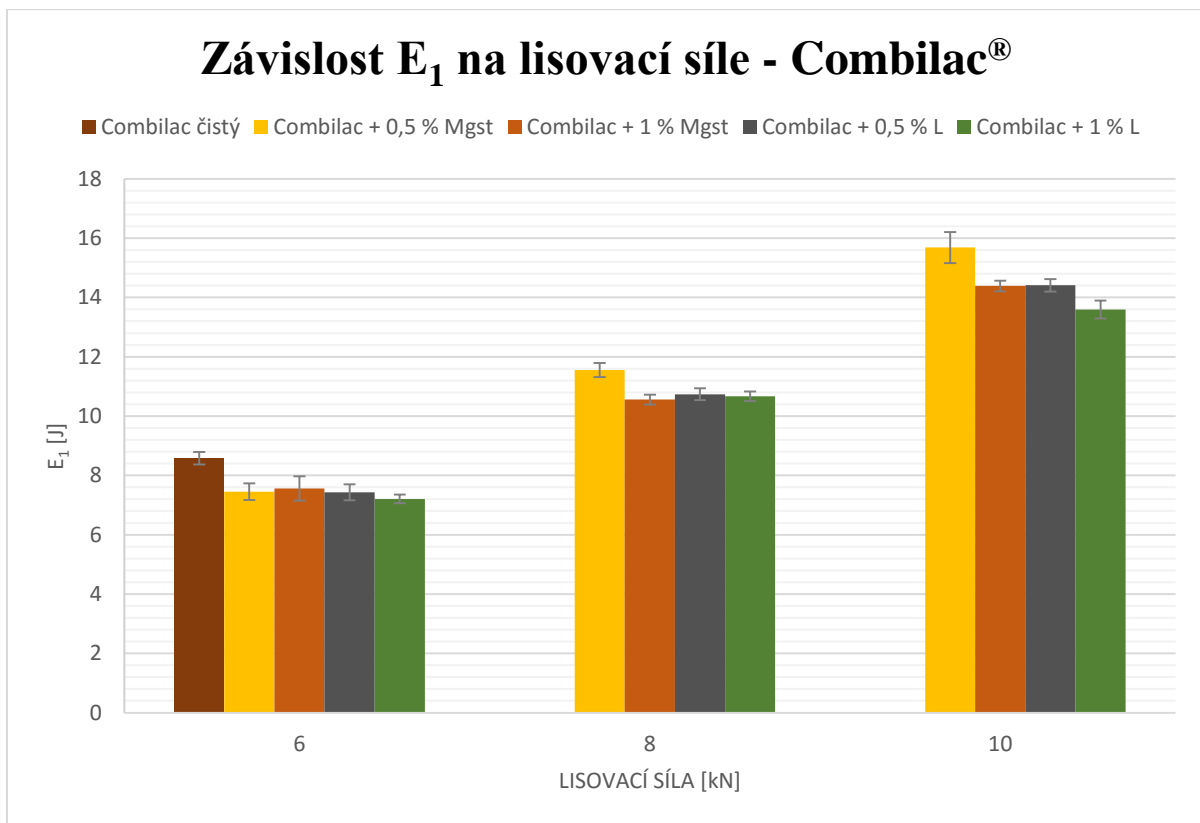
Graf č. 1



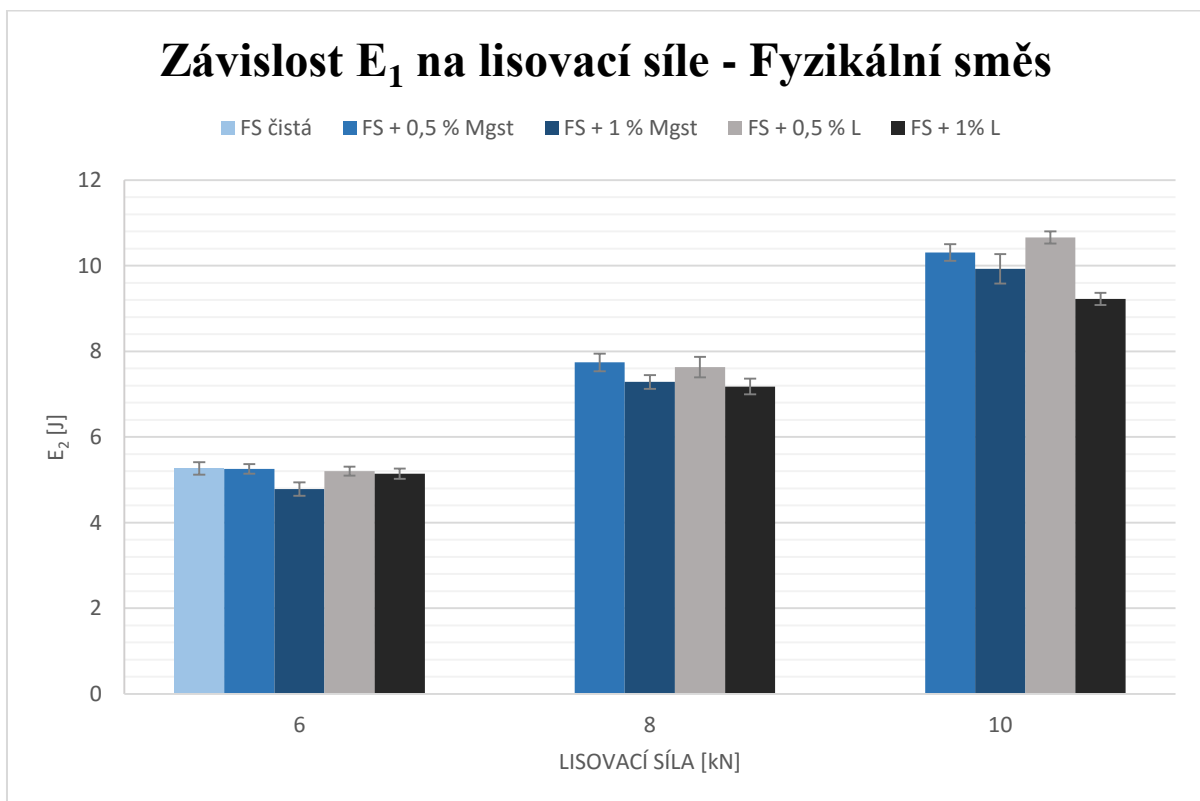
Graf č. 2



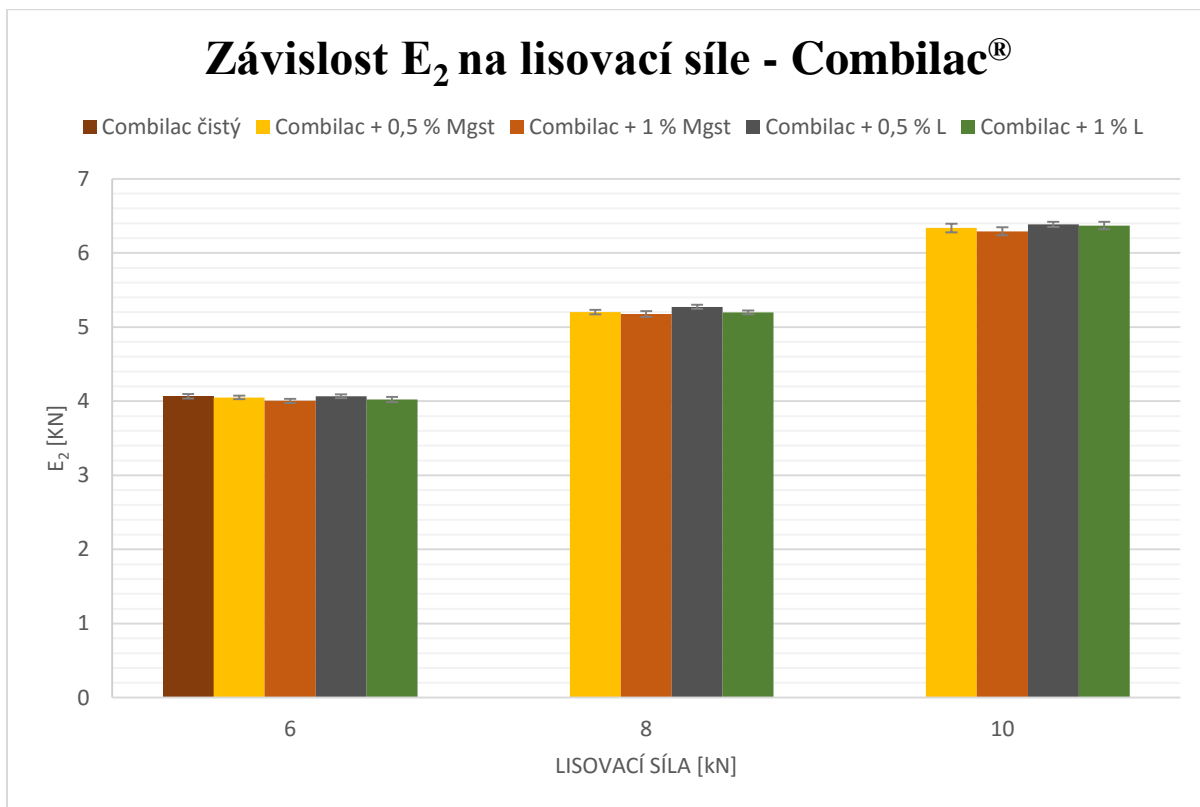
Graf č. 3



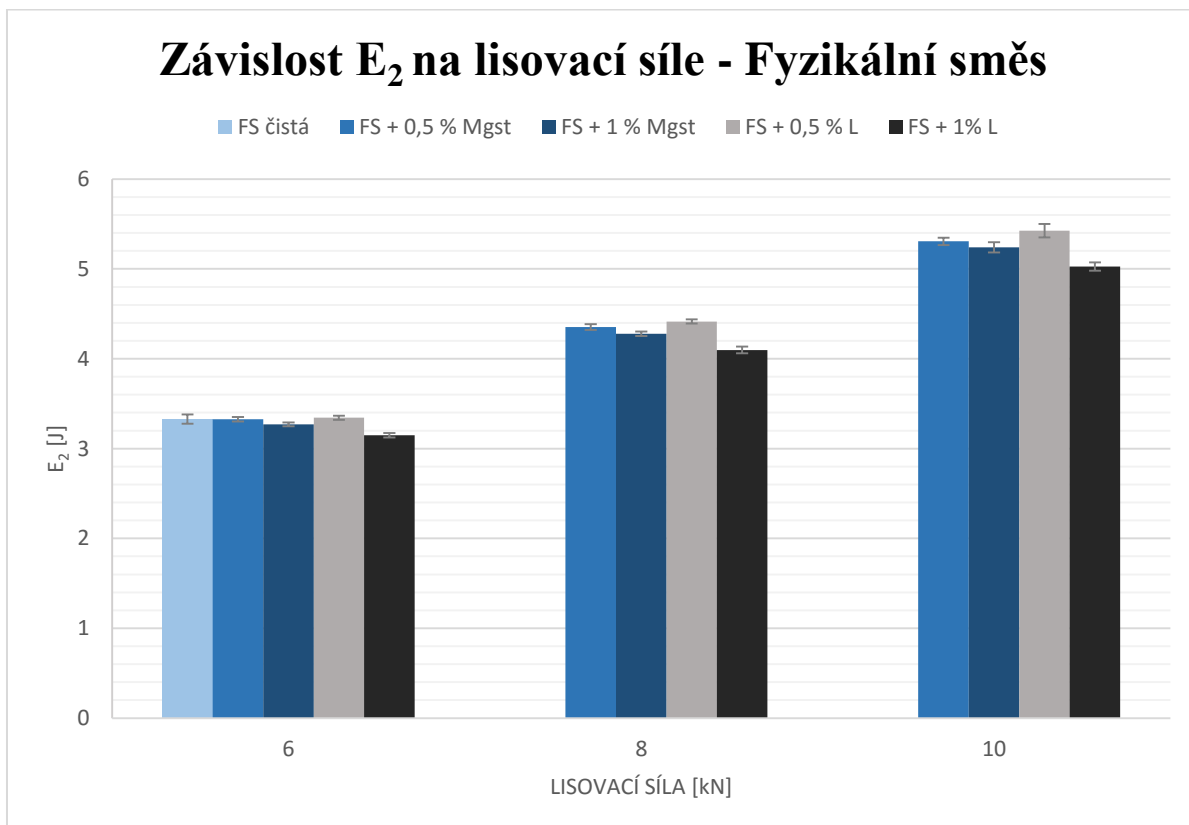
Graf č. 4



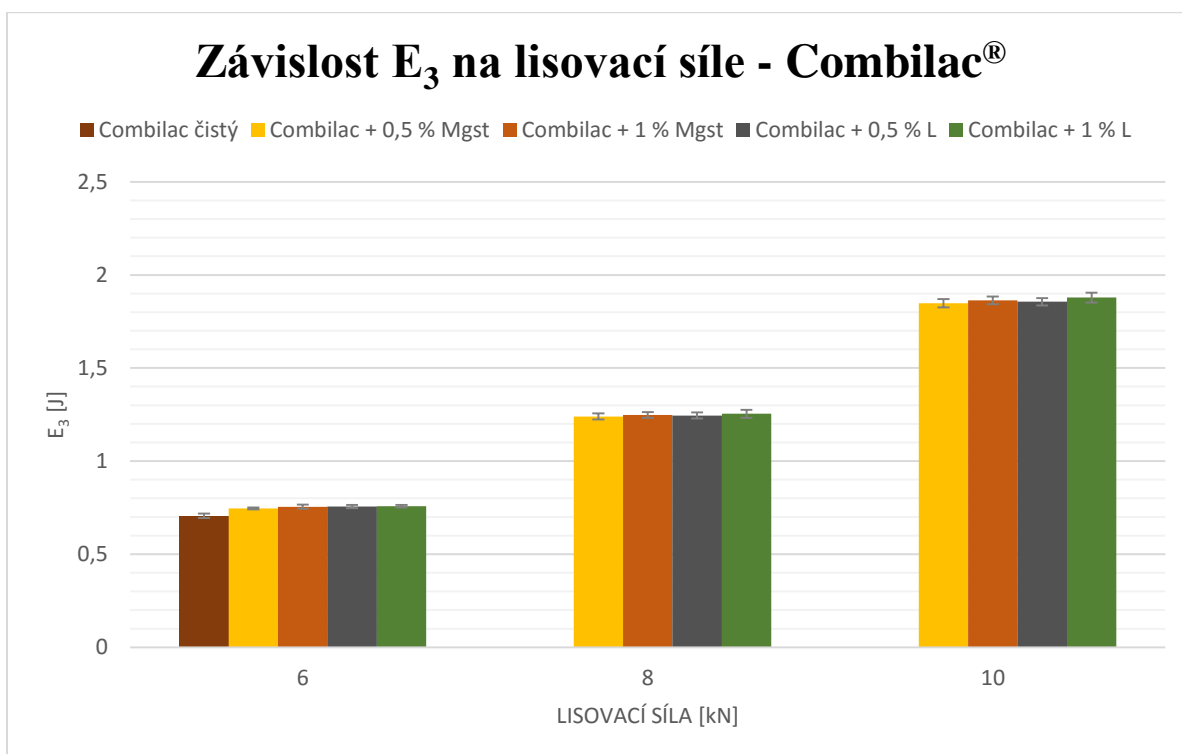
Graf č. 5



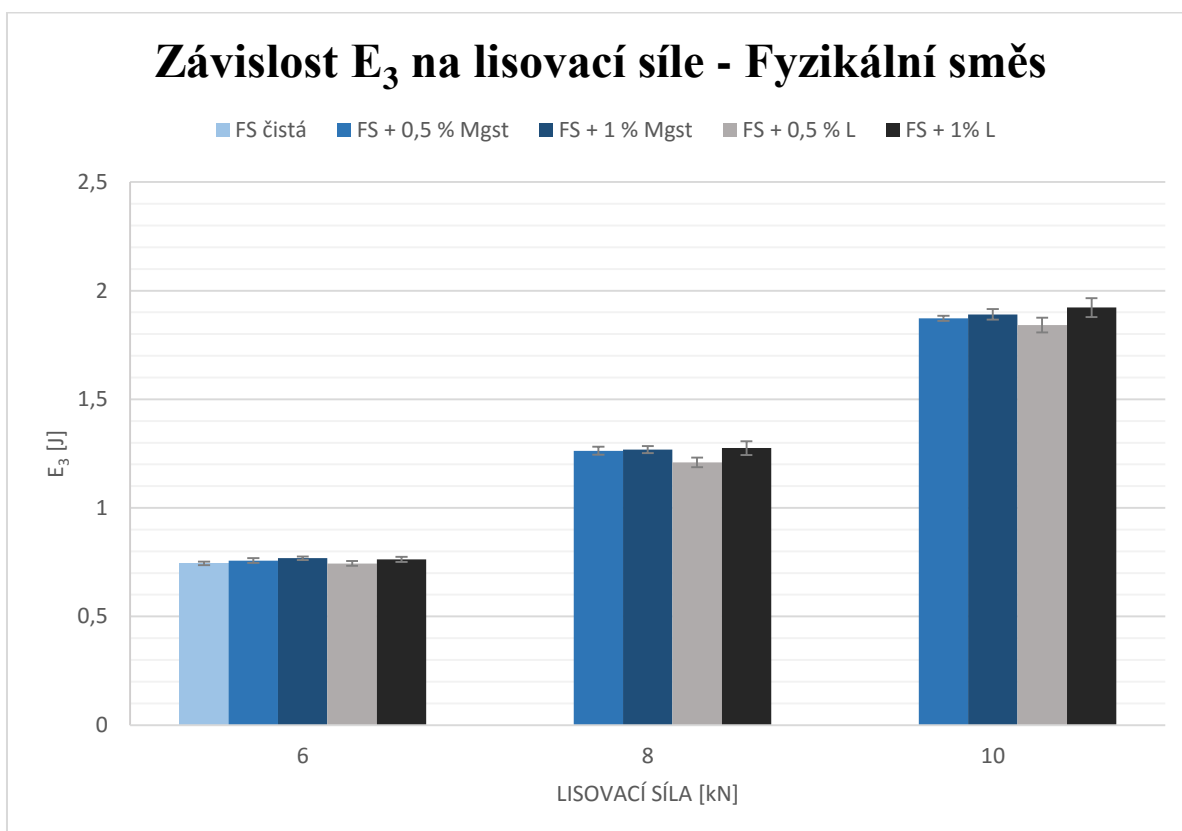
Graf č. 6



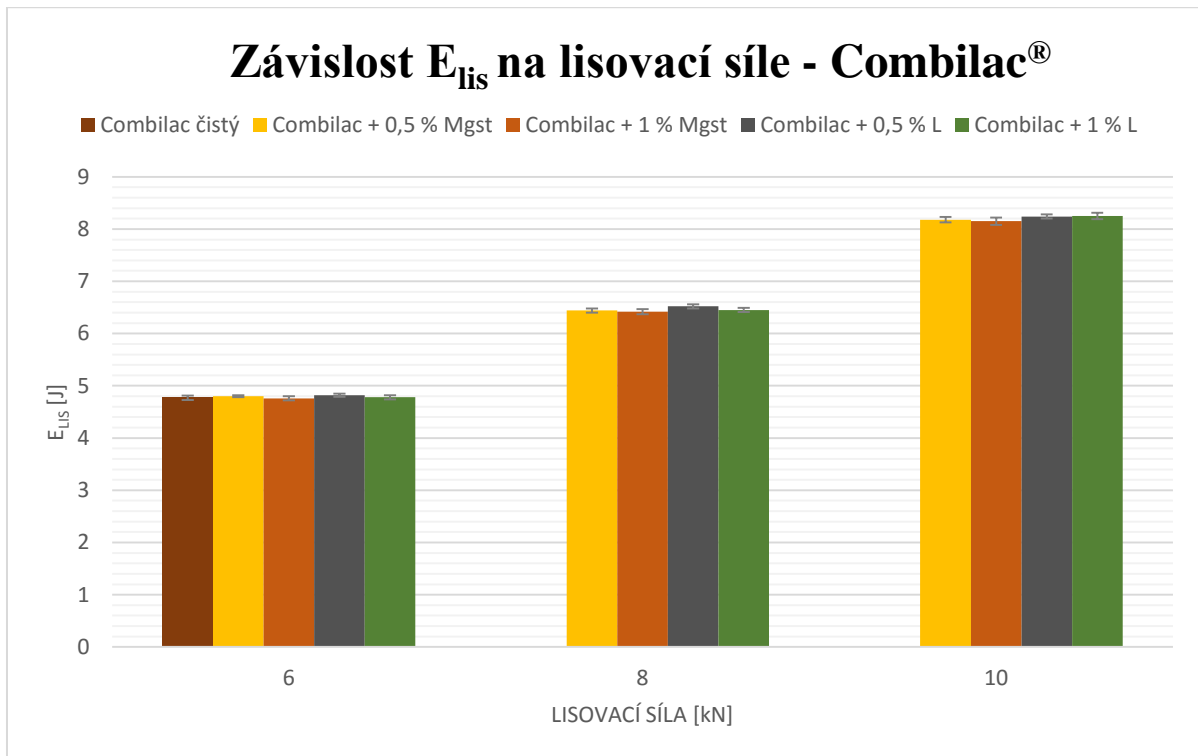
Graf č. 7



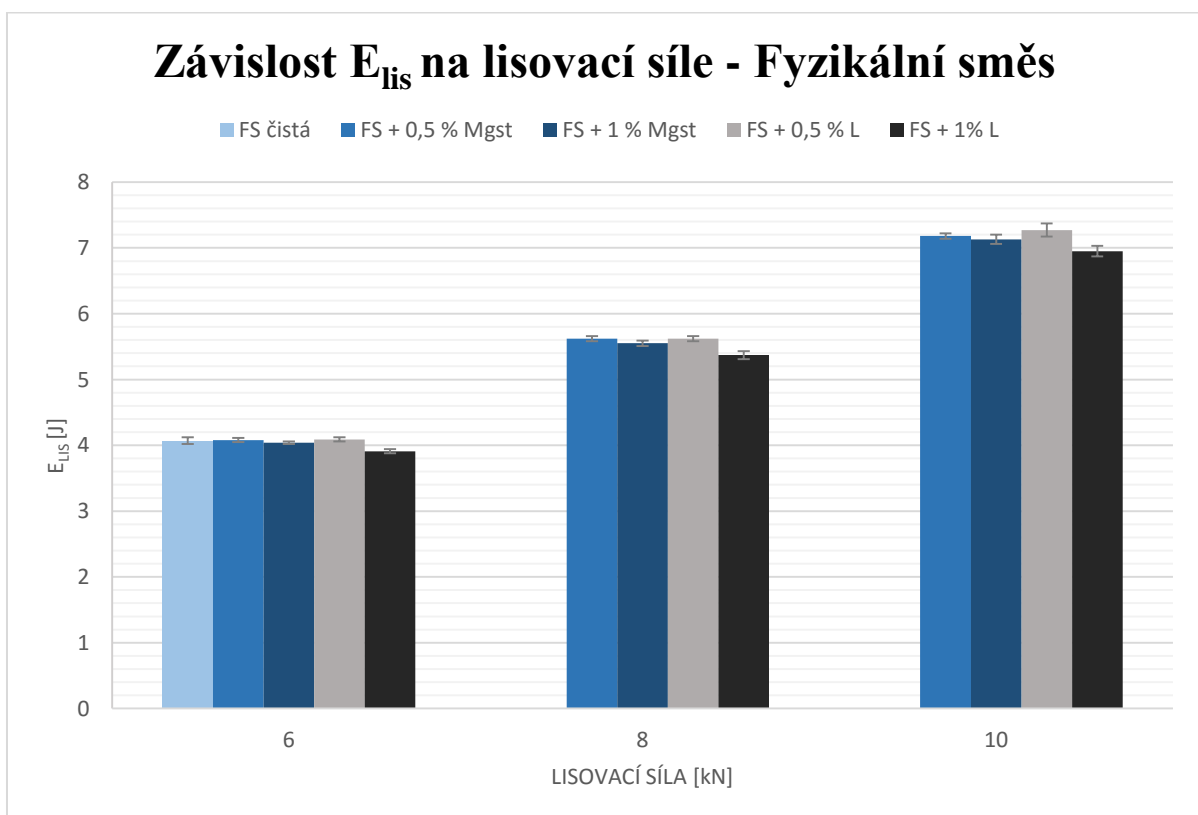
Graf č. 8



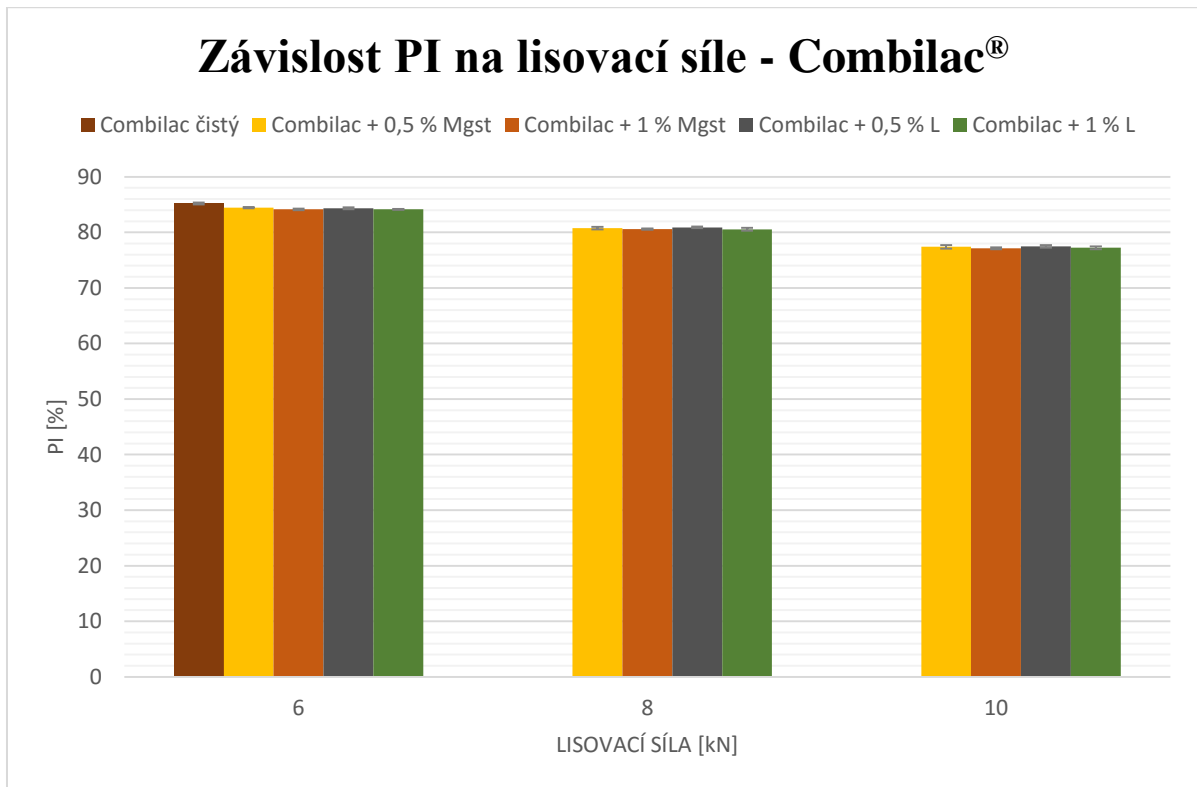
Graf č. 9



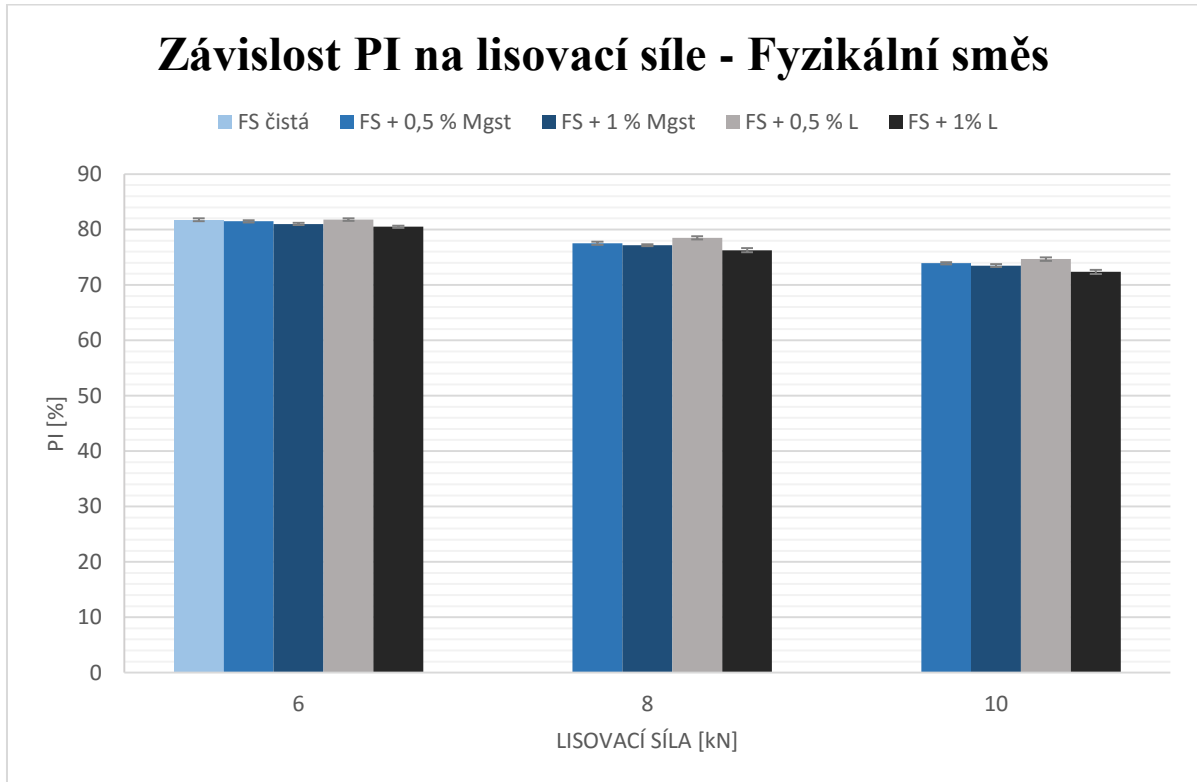
Graf č. 10



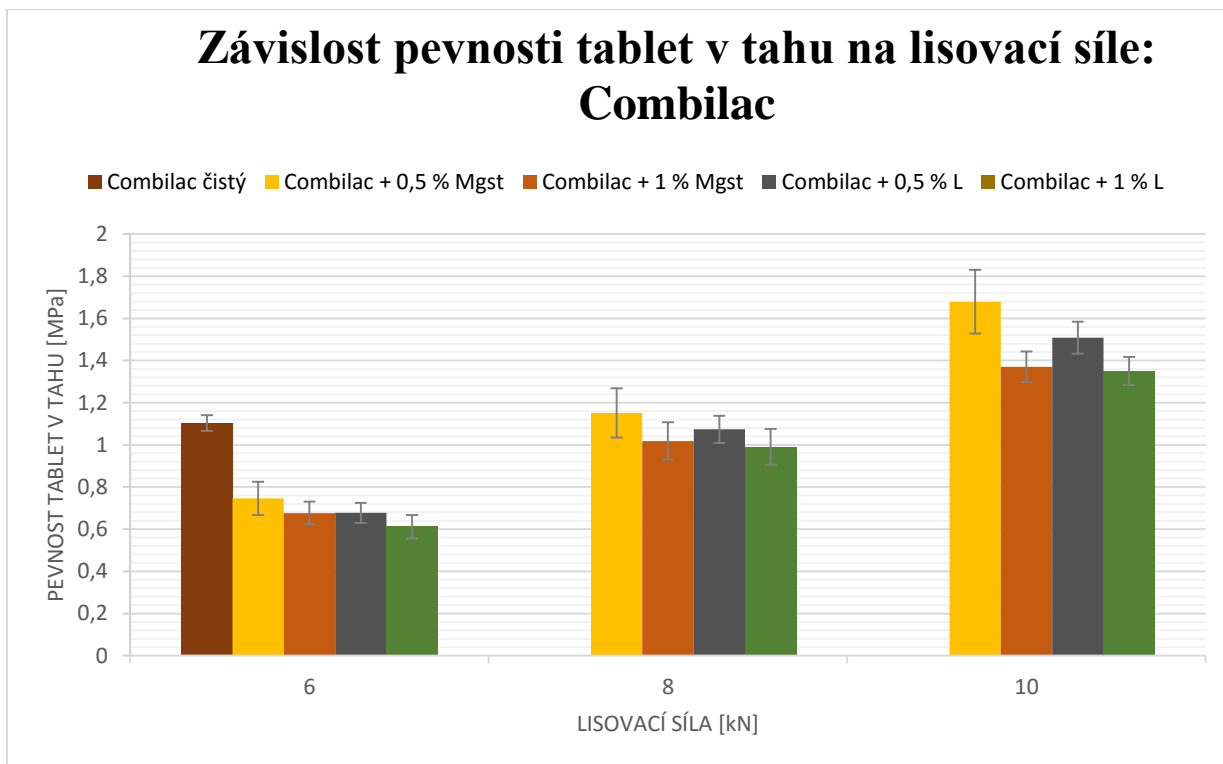
Graf č. 11



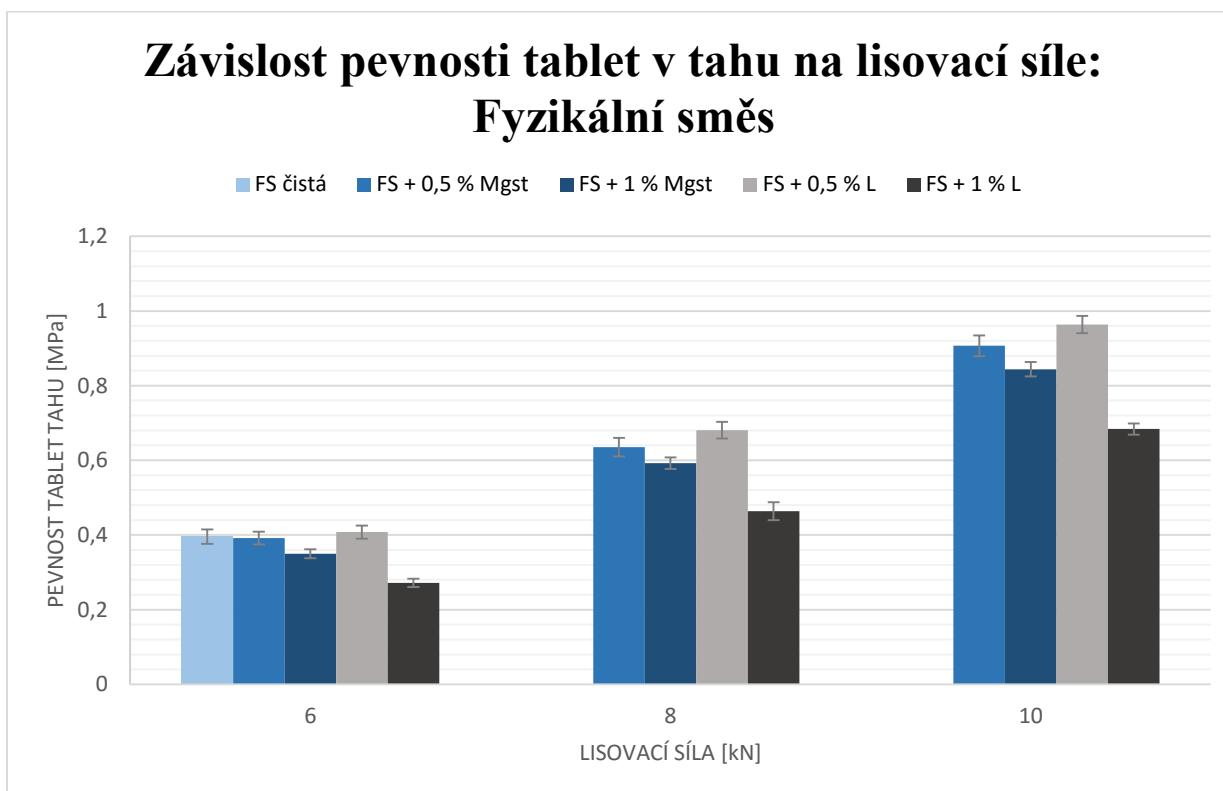
Graf č. 12



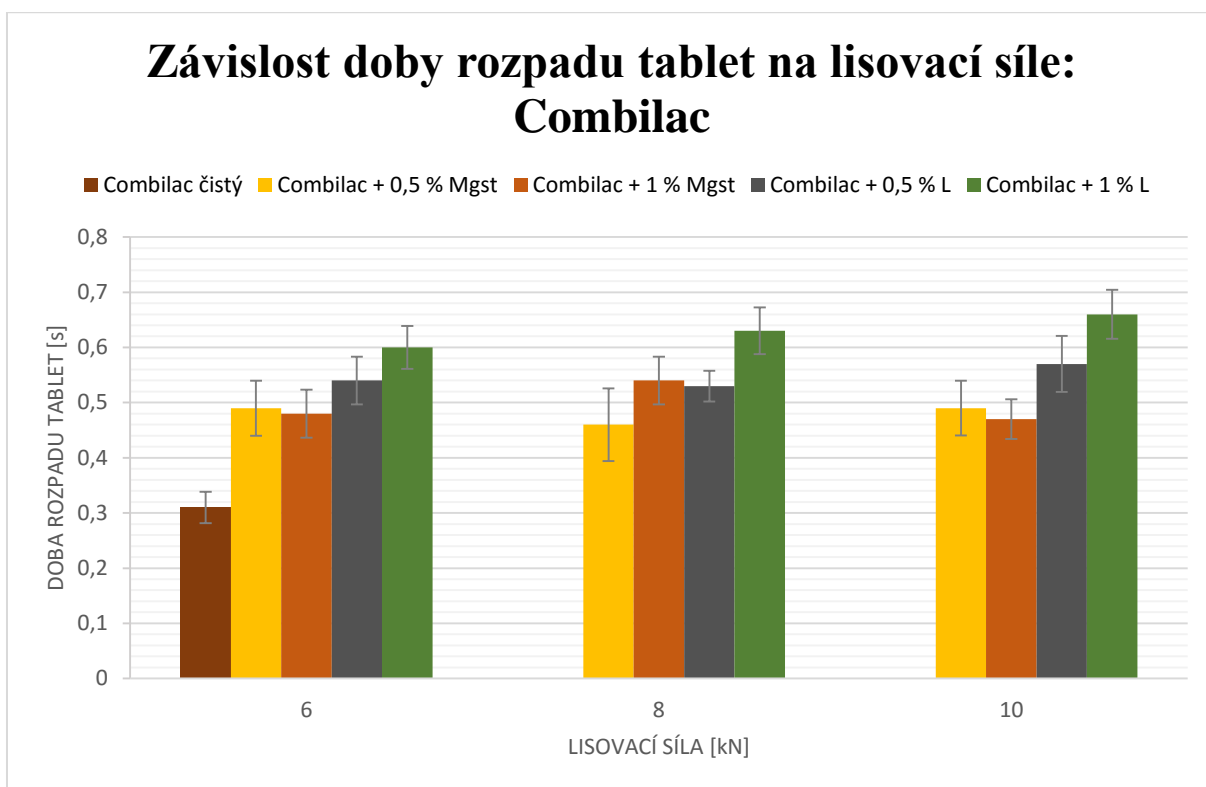
Graf č. 13



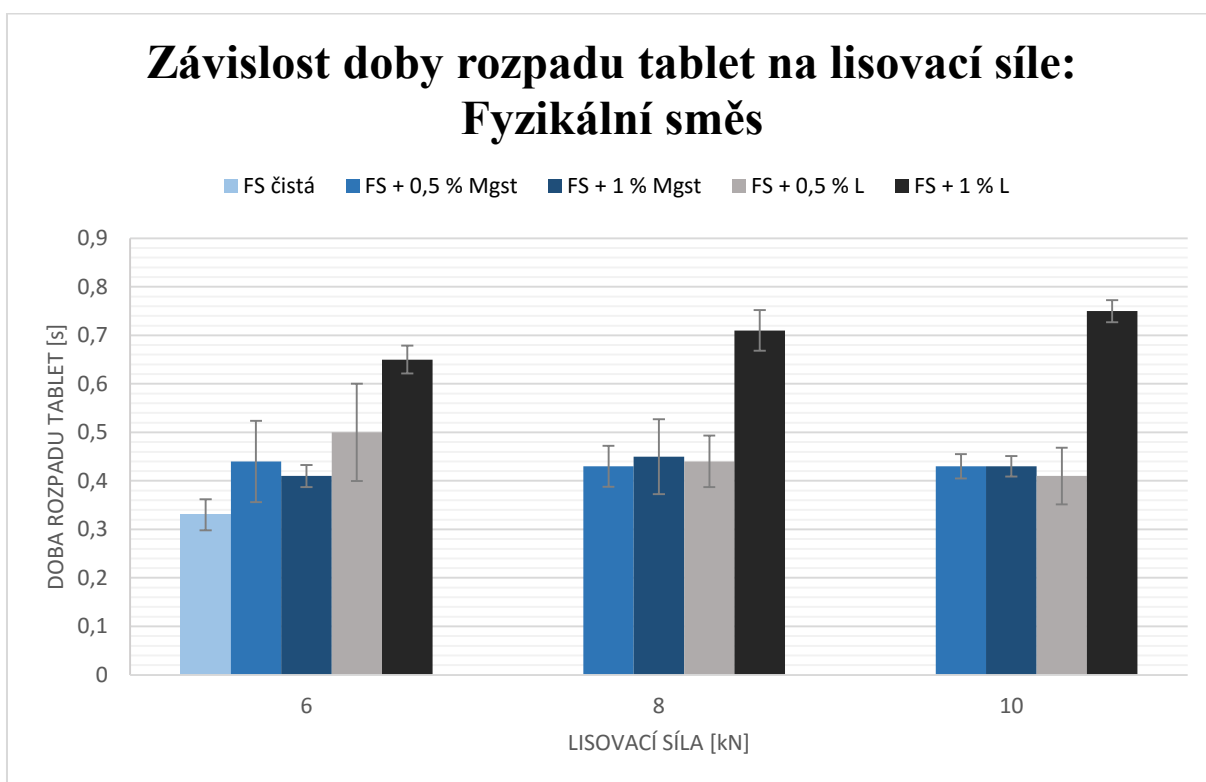
Graf č. 14



Graf č. 15



Graf č. 16



7. DISKUZE

Combilac[®] je nové směsné suché pojivo, vyrobené „co-processingem“ a skládá se ze 70 % α -laktosy monohydrátu, 20 % mikrokrytalické celulosy a 10 % nativního kukuřičného škrobu. Cílem této práce bylo porovnat tokové vlastnosti a lisovatelnost této látky s fyzikální směsí jednotlivých složek. Dále byla hodnocena citlivost suchých poživ na přítomnost mazadel z hlediska snížení pevnosti tablet a doba rozpadu tablet. Fyzikální směs obsahovala 70 % α -laktosy monohydrátu v podobě látky SuperTab[®] 30GR, 20 % mikrokrytalické celulosy Comprecel[®] 102 a 10 % kukuřičného škrobu extra bílého. Jako mazadla byly použity stearan hořečnatý a natrium-stearyl-fumarát v koncentracích 0,5 a 1 %. Z tokových vlastností byla hodnocena sypaná, setřesná hustota a doba sypaní. Citlivost suchých poživ na přítomnost mazadel byla hodnocena pomocí hodnoty LSR. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a testovanými vlastnostmi tablet byly pevnost v tahu a doba rozpadu. Použité lisovací síly byly nastaveny tak, aby se pevnosti tablet pohybovaly co nejvíce v oblasti optimální pevnosti tablet 0,56 – 1,12 MPa.³⁴ Čistá suchá pojiva byla lisována jen lisovací silou 6 kN, neboť vyšší lisovací síly způsobovaly u tabletovin bez mazadla vysoké tření a tablety nebylo možné snadno a bez poškození vysunout z matrice.

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 1 – 33 a v grafech 1 –16.

Hodnocení tokových vlastností

Tabulka č. 1 uvádí hodnoty sypané, setřesné hustoty a rychlost toku prášku pro Combilac[®], tabulka č. 2 uvádí tyto hodnoty pro fyzikální směs. Z uvedených hodnot je patrná mnohem lepší sypanost látky Combilac[®] oproti fyzikální směsi suchých poživ. Hodnoty sypané hustoty se zvyšují u všech tabletovin s přídavkem mazadel. Sypaná hustota je nižší u tabletovin s Combilacem. Vyšší hodnoty setřesné hustoty vykazují tabletoviny obsahující fyzikální směs, neboť setřesný objem je u nich nižší než u tabletovin s Combilacem. Doba sypaní fyzikální směsi je výrazně delší, navíc čistá fyzikální směs a směs s přídavkem 1 % natrium-stearyl-fumarátu se nesype za daných podmínek vůbec.

Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Hodnoty energetického profilu lisovacího procesu uvádí tabulky č. 3 a 4 a grafy č. 1 až 12. V tabulce č. 3 jsou uvedeny hodnoty jednotlivých energií a plasticity pro tabletoviny s Combilacem. Všechny uvedené energie rostou s lisovací silou, plasticita v důsledku snižování pórů ve výlisku klesá s lisovací silou. Celková energie E_{\max} je nejvyšší v případě samotného Combilacu, u ostatních tabletovin s mazadly nejsou výraznější rozdíly v hodnotách s výjimkou

lisovací síly 10 kN, kde je nejnižší hodnota této energie u směsi s 1 % natrium-stearyl-fumarátu (graf č. 1). Průběh závislosti je dán prakticky průběhem závislosti energie na tření E_1 , kde jsou opět nižší hodnoty u směsi Combilacu s mazadly (graf č. 3). Mezi hodnotami energie akumulované tabletou E_2 nejsou výraznější rozdíly (graf č. 5), stejně tak v hodnotách energie dekomprese E_3 . U energie dekomprese je pouze patrné u lisovací síly 6 kN navýšení její hodnoty vlivem přídavku mazadel a u lisovací síly 8 kN lehce nižší hodnota pro směs s 0,5 % natrium-stearyl-fumarátu (graf č. 7). Mezi hodnotami energie lisování nejsou statisticky významné rozdíly (graf č. 9), stejně jako mezi hodnotami plasticity tabletovin s Combilacem (graf č. 11). Tabulka č. 4 uvádí energetický profil lisování pro fyzikální směs suchých pojiv s mazadly. Hodnoty celkové energie lisování E_{max} jsou nižší než u tabletovin s Combilacem a dochází k jejich snížení vlivem vyšší koncentrace mazadel, což se projevuje především u lisovacích sil 8 a 10 kN (graf č. 2). Podobný průběh závislosti mají opět hodnoty energie na tření E_1 (graf č. 4) a energie akumulované tabletou E_2 (graf č. 6). Energie dekomprese E_3 se vlivem mazadel prakticky nezvyšuje jako u Combilacu, hodnoty jsou vyrovnané, jen u směsi s 0,5 % natrium-stearyl-fumarátu jsou nižší (graf č. 8). Se zvyšující se lisovací silou se energie lisování u fyzikálních směsi zvyšuje (graf č. 10), nejnižší hodnoty energie lisování vykazuje směs obsahující mazadlo natrium-stearyl-fumarát v koncentraci 1 %. Hodnoty plasticity jsou nižší než u tabletovin s Combilacem, co se týče vlivu mazadel, nejnižší hodnotu vykazuje směs s 1 % natrium-stearyl-fumarátu, naopak nejvyšší s 0,5 % natrium-stearyl-fumarátu (graf č. 12).

Hodnocení pevnosti tablet a citlivosti na přídavek mazadel

Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro tabletoviny s Combilacem a s fyzikální směsí je znázorněna v tabulkách č. 5 – 30 a grafech č. 13 a 14. V tabulkách č. 5 – 17 jsou uvedeny pevnosti pro Combilac[®] a jeho směsi s mazadly a v grafu č. 13 je uvedena závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle. Pevnost tablet roste s lisovací silou. U lisovací síly 6 kN je uvedena hodnota pro čistý Combilac[®] a z porovnání s hodnotami pro směsi s mazadly je patrná poměrně vysoká citlivost na přídavek mazadel, která snižují pevnost tablet. Jedná se o vliv tvorby filmu mazadla, který u plasticky deformovatelných látek snižuje pevnost vazeb²⁵. V Combilacu se nachází plasticky deformovatelná mikrokrystalická celulóza a kukuřičný škrob. Citlivost na mazadla je vyjádřena pomocí hodnot LSR, které uvádí tabulka č. 31. Čím je hodnota blíže hodnotě 1, tím je citlivost na mazadlo vyšší³³. Nejnižší citlivost byla zaznamenána pro stearan hořečnatý v koncentraci 0,5 % a nejvyšší pro natrium-stearyl-fumarát v koncentraci 1 %. U lisovacích sil 8 a 10 kN snižuje pevnost v 0,5 % koncentraci více natrium-stearyl-fumarát, u 1 % koncentrace mazadel není v hodnotách statisticky významný

rozdíl. V tabulkách 18 – 30 jsou uvedeny pevnosti tablet v tahu pro fyzikální směs a její kombinace s mazadly a v grafu č. 14 je uvedena závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle pro fyzikální směs suchých pojiv. Hodnoty pevnosti jsou významně nižší než v případě tabletovin s Combilacem. U lisovací síly 6 kN, kde je uvedena i hodnota pro čistou fyzikální směs, jsou hodnoty pod spodní hranicí optimální pevnosti (0,56 MPa)³⁴. Z hodnot pevnosti u lisovací síly 6 kN a hodnot LSR (tab. č. 31) je patrný mnohem menší zásah mazadel do pevnosti. Pevnost tablet snižuje až 1 % koncentrace mazadel, více natrium-stearyl-fumarát. V případě 0,5 % koncentrace mazadel ke snížení pevnosti nedochází, v případě natrium-stearyl-fumarátu je dokonce pevnost tablet lehce vyšší, proto je hodnota LSR minusová. Z hodnot pevnosti u lisovacích sil 8 a 10 kN je patrné, že v případě 0,5 % koncentrace mazadel jsou pevnější tablety s natrium-stearyl-fumarátem, v případě 1 % koncentrace mazadel tablety se stearanem hořečnatým.

Hodnocení doby rozpadu tablet

Doba rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle pro tabletoviny s Combilacem je uvedena v grafu č. 15, hodnoty doby rozpadu jsou uvedeny v tabulce č. 32. Doba rozpadu je velmi krátká díky obsahu škrobu, který funguje jako rozvolňovadlo. U lisovací síly 6 kN, kde je také uvedena doba rozpadu pro čistý Combilac[®], je zaznamenáno prodloužení doby rozpadu vlivem přídavku hydrofobních mazadel. Doba rozpadu tablet z uvedených tabletovin neroste statisticky významně s lisovací silou s výjimkou tablet ze směsi Combilacu s 1 % natrium-stearyl-fumarátem, které mají nejdelší dobu rozpadu. V grafu č. 16 je uvedena stejná závislost pro fyzikální směs, v tabulce č. 33 jsou uvedeny hodnoty doby rozpadu pro tablety z fyzikální směsi. Hodnoty dob rozpadu jsou blízké hodnotám pro tablety s Combilacem. U lisovací síly 6 kN je opět zaznamenán nárůst doby rozpadu vlivem přídavku mazadel. Nejdelší dobu rozpadu vykazují opět tablety s 1 % natrium-stearyl-fumarátem a pouze u této tabletoviny roste doba rozpadu statisticky významně s lisovací silou. U lisovacích sil 8 a 10 kN nejsou u ostatních tabletovin s mazadly statisticky významné rozdíly v hodnotách doby rozpadu tablet.

8. ZÁVĚR

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Combilac[®] vykazuje výrazně lepší sypanost než fyzikální směs jednotlivých suchých pojiv.
2. Combilac[®] je lépe lisovatelný, hodnoty celkové energie lisování jsou vyšší než u fyzikální směsi díky vyšším hodnotám energie na tření a energie plastické deformace, stejně tak vyšší jsou hodnoty plasticity.
3. Combilac[®] poskytuje výrazně pevnější tablety než fyzikální směs suchých pojiv, jeho citlivost na přídavek mazadel je ale vyšší.
4. Doba rozpadu tablet s látkou Combilac[®] je srovnatelná s dobou rozpadu tablet z fyzikální směsi suchých pojiv.

9. LITERATURA

- 1) Gupta P., Nachaegari S. K., Bansal A. K.: Improved excipient functionality by coprocessing. In: Excipient Development for Pharmaceutical Biotechnology and Drug Delivery Systems, Katdare K. A., Chaubal M. V. eds. Informa Healthcare USA, 2006, 109-126, ISBN: 978-0-8493-2706-3.
- 2) Saha S., Shahiwala A. F.: Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, 6 (2), 197-208, ISSN: 1742-5247.
- 3) Nachaegari, S. K., Bansal, A. K.: Coprocessed excipients for solid dosage forms, *Pharm Tech*, 2004, 28 (1), 52-122.
- 4) Bolhuis, G. K., de Waard, H.: Compaction properties of directly compressible materials. In: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Celik, M., ed., 2nd Ed., 8, Informa Healthcare USA, Inc., 2011, 143-204, ISBN: 978-1-4200-8917-2.
- 5) Michoel A., Rombaut P., Verhoye A.: Comparative evaluation of co-processed lactose and microcrystalline cellulose with their physical mixtures in the formulation of folic acid tablets. *Pharm Dev Technol*, 2002, 7 (1), 79-87, ISSN: 1083-7450.
- 6) Kerry: Product document Disintequik™ MCC 25. Firemní literatura [online], 2015, Available at: <http://www.sheffieldbioscience.com/disintequikMCC25> Accessed on 28 March 2015.
- 7) SPI Pharma: Compresol™ SM, Technical bulletin. Firemní literatura [online], 2015, Available at: http://www.spipharma.com/content/documents/Compresol-SM_T135.pdf Accessed on 20 June 2015.
- 8) Sherwood B. E., Becker J. W.: A new class of highly-functionality excipients: Silicified Microcrystalline cellulose. *Pharm Tech*, 1998, 22 (10), 78-88.

- 9) Meggle: Technical Brochure Combilac[®], [online], 2015, 1-8, Available at: <http://www.meggle-pharma.com/en/viewDocuments/upload/159/brochure-combilac.pdf> Accessed on 25 June 2015.
- 10) Jivraj, M., Martini, L. G., Thomson, C. M.: An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *Pharm Sci Technol Today*, 2000, 3 (2), 58-63, ISSN: 0974-9446.
- 11) Carlin, B. A. C.: Direct compression and the role of filler-binders. In: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Augsburger, L. L., Hoag, S. W. eds., 3rd Ed., Vol 2, Informa Healthcare USA, Inc., 2008, 173-216, ISBN: 978-1-4200-6386-8.
- 12) Gohel, M., Jogani, P. D.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J Pharm Sci*, 2005, 8 (1), 76-93, ISSN 1482-1826.
- 13) Bolhuis, G. K., Armstrong, N. A.: Excipients for direct compaction – an update. *Pharm Dev Technol*, 2006, 11 (1), 111-124, ISSN: 1083-7450.
- 14) Edge, S., Kibbe, A. H., Kussendrager, K.: Lactose, Monohydrate. In: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., eds., 5th Ed., Pharmaceutical Press, UK, London, 2006, 389-395, ISBN: 0-85369-618-7.
- 15) Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B., Evrard, B.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. *Int J Pharm*, 2014, 473 (1), 64-72, ISSN: 2320-5148.
- 16) Tenton M. E., Rowe R. C.: Corn starch and pregelatinized starch. In: Rowe R. C., Shesley P. J., Cook W. G., Fenton M. E., eds. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 7th ed., 2012, Pharm Press UK, 216-218, ISBN: 978-0-85711-0275.
- 17) Galichet, L. Y.: Cellulose, Microcrystalline. In: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., eds., 5th Ed., Pharmaceutical Press, UK, London, 2006, 132-135, ISBN: 0-85369-618-7.

- 18) Mužíková, J., Páleník L.: Studium vlastností výlisků ze směsného suchého pojiva na bázi α -laktosy monohydrátu a mikrokrystalické celulosy. Čes Slov Farm, 2005, 54 (3), 118-122, ISSN: 1803-6597.
- 19) Mužíková, J., Zvolánková, J.: A study of the properties of tablets from coprocessed dry binders composed of α -lactose monohydrate and different types of cellulose. Čes Slov Farm, 2007, 56 (6), 269-275, ISSN: 1803-6597.
- 20) Garr, J. S., Rubinstein M. H.: Compaction properties of a cellulose-lactose direct compression excipient. Pharm Tech Int, 3, 24-27.
- 21) Casalderrey M., Souto C., Concheiro A., et al: A comparison of cellactose with two ad hoc processed lactose-cellulose blends as direct compression excipients. Chem Pharm Bull, 2000, 48 (6), 458-463, ISSN: 0009-2363.
- 22) Mužíková, J., Eimerová, I.: A study of the compaction proces and the properties of tablets made of a new co-processed starch excipient. Drug Dev Ind Pharm, 2011, 37 (5), 576-582. ISSN: 0363-90450363-9045.
- 23) Jivraj M., Martini L. G., Thomson M. C.:An overview of the different excipients useful for the direct compresiiion of tablets. Pharm Sci Technol Today, 2000, 3 (2), 58-63, ISSN: 1461-5347.
- 24) Bolhuis G. K., Hölzer A. V.: Lubrication issues in direct compaction. In: Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Celik, M., ed., 2nd Ed., Informa Healthcare USA, Inc., 2011, 205-239, ISBN: 978-1-4200-8917-2.
- 25) Weller, P. J.: Sodium stearyl fumarate. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Owen, S. C., eds., 5th Ed., Pharmaceutical Press, UK, London, 2006, 705-707, ISBN: 0-85369-618-7.
- 26) Perrault, M., Bertrand, F., Chaouki, J.: An experimental investigation of the effect of the amount of lubricant on tablet properties. Drug Dev Ind Pharm, 2011, 37 (2), 234-242, ISSN: 0363-9045.

- 27) Augsburger, L. L., Hoag, S. W.: Lubricants, Gligants and Antiadherents. In: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Armstrong, N. A. ed., 2008, 3rd ed. Vol.2, Informa Healthcare USA Inc. 251-267, ISBN: 978-0-8493-9015-9.
- 28) Český lékopis 2009, Doplněk 2014, Grada Publishing, a.s., Praha, 2014, s. 343-344, ISBN: 978-80-247-5193-1.
- 29) Český lékopis 2009, Doplněk 2014, Grada Publishing, a.s., Praha, 2014, 381-383, ISBN: 978-80-247-5193-1.
- 30) Stamm, A., Mathis, C.: Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung, Acta Pharm Technol Suppl., 1976, 22, 7-16, ISBN: 978-3-7692-0396-7.
- 31) Fell, J. T., Newton, J. M.: Determination of tablet strenght by diametral compression test. J Pharm Sci, 1970, 59 (5), 688-691, ISSN: 1520-6017.
- 32) Bos C. E., Bolhuis G. K., Van Doorne H., Lerk C. F.: Native starch in tablet formulations: properties in compaction. Pharm Weekbl Sci, 1987, 9 (5), 274-282, ISSN: 0167-6555.
- 33) Český lékopis 2009, Doplněk 2014, Grada Publishing, a.s., Praha, 2014, 320-323, ISBN: 978-80-247-5193-1.
- 34) Belousov, V. A.: K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovania pri tabletirovanii lekastvenrykh poroshkov. Chim. Farm. Ž., 1976, 10 (3), 105-111.