

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

DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Studium lisovatelnosti a vlastností tablet ze silicifikované
mikrokrystalické celulosy pro tablety dispergovatelné v ústech**

Hradec Králové 2016

Šárka Tumová

Prohlášení:

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura, ze které jsem při vypracovávání diplomové práce čerpala, je uvedena v seznamu použité literatury a v práci řádně citována. Práce nebyla využita k získání jiného ani stejného titulu.

Poděkování:

Touto cestou bych chtěla poděkovat vedoucí mé diplomové práce, PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D., za vedení a odbornou pomoc, cenné rady a připomínky, trpělivost a věnovaný čas při zpracovávání mé diplomové práce.

Také bych ráda poděkovala svým rodičům za jejich velikou podporu, kterou mi projevovali po celou dobu mého studia na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové.

OBSAH

1	Abstrakt, Abstract	5
2	Zadání	7
3	Úvod	8
4	Teoretická část	9
4.1	Perorální tablety dispergovatelné v ústech – ODT formulace	9
4.1.1	Charakteristika ODT	9
4.1.1.1	Klíčové vlastnosti ODT	9
4.1.2	Pomocné látky a metody přípravy	12
4.1.2.2	Metody přípravy ODT	12
4.1.3	Hodnocení ODT	23
4.2	Silicifikované mikrokrytalické celulosy	27
4.2.1	Prosolv [®] SMCC	27
4.2.2	Prosolv [®] EasyTab	28
4.2.3	Prosolv [®] ODT G2	29
5	Experimentální část	30
5.1	Použitý materiál	30
5.2	Přístroje	31
5.3	Postup práce	32
5.3.1	Příprava směsí pro lisování	32
5.3.2	Lisování tablet a energetické hodnocení průběhu lisování	33
5.3.3	Zkouška doby rozpadu tablet	34
5.3.4	Zkouška pevnosti tablet v tahu	34
5.3.5	Statistické vyhodnocení výsledků	34
6	Tabulky a grafy	35
6.1	Vysvětlivky	35
6.2	Tabulky	36
6.2.1	Hodnoty energetického profilu lisování	36
6.2.2	Pevnost tablet v tahu	38
6.2.3	Doba rozpadu tablet	44
6.3	Grafy	48
7	Diskuze	56

7.1	Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu.....	56
7.2	Hodnocení pevnosti tablet v tahu.....	58
7.3	Hodnocení doby rozpadu tablet.....	59
8	Závěr.....	60
9	Literatura.....	62

1 Abstrakt, Abstract

Abstrakt

Práce se zabývá studiem lisovatelnosti a vlastnostmi tablet z látky Prosolv[®] ODT G2. Prosolv[®] ODT G2 je testován v kombinaci s dvěma mazadly, a to stearanem hořečnatým a stearyl fumarátem sodným v koncentraci 0,5 a 1 %, dále i s modelovými léčivými. Ve studovaných vlastnostech je také porovnáván s Prosolvem[®] SMCC 50. Lisovatelnost je hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a studované vlastnosti jsou pevnost tablet v tahu a doba rozpadu.

Hodnoty celkové energie lisování u tabletovin s Prosolvem[®] ODT G2 nebyly příliš ovlivněny mazadly, kyselina acetylsalicylová je zvyšovala. V případě Prosolvu[®] SMCC 50 byly hodnoty celkové energie lisování vyšší. Plasticita klesala v případě Prosolvu[®] ODT G2 vlivem přídavku mazadel a léčivých látek. Hodnoty plasticity pro tabletovinu Prosolvu[®] SMCC 50 byly vyšší a vyrovnanější. Mazadla zvýšila pevnost tablet ze směsi Prosolvu[®] ODT G2, kyselina askorbová ji snížila. Tablety s látkou Prosolv[®] SMCC 50 byly výrazně pevnější, mazadla jejich pevnost snížila. Doba rozpadu tablet s Prosolvem[®] ODT G2 byla velmi krátká, mazadla a kyselina acetylsalicylová ji prodlužovala, kyselina askorbová ji snižovala. Tablety ze směsi Prosolvu[®] SMCC 50 vykazovaly delší dobu rozpadu.

Abstract

The thesis deals with the study of the compressibility and properties of tablets from Prosolv[®] ODT G2. This substance was tested in combination with two lubricants – magnesium stearate and sodium stearyl fumarate, for this purpose two concentrations were used 0.5 % and 1 %. Combination with model drugs was also included. Prosolv[®] ODT G2 was also compared with Prosolv[®] SMCC 50 in the studied properties. The compressibility was evaluated by energy profile of compression process. Tensile strength and disintegration time were tested properties of tablets.

The total energy values of tableting materials with Prosolv[®] ODT G2 were not enough affected by lubricants, though acetylsalicylic acid increased total energy. In the case of Prosolv[®] SMCC 50 the values of total energy were increased. Plasticity decreased in the case of Prosolv[®] ODT G2 under the influence of lubricants and drugs. Plasticity values for

Prosolv[®] SMCC 50 were higher and more balanced. Lubricants in the mixtures with Prosolv[®] ODT G2 caused higher strength, however ascorbic acid decreased tensile strength of tablets. Tablets from the Prosolv[®] SMCC 50 mixture were significantly stronger, but lubricants decreased tensile strength of tablets. The disintegration time of tablets with Prosolv[®] ODT G2 was very short. It was proved that lubricants and acetylsalicylic acid prolonged disintegration time in contrast to ascorbic acid that caused the decrease of disintegration time. Tablets from Prosolv[®] SMCC 50 mixtures caused higher disintegration time.

2 Zadání

Cílem práce bylo studium lisovatelnosti a vlastností tablet ze silicifikované mikrokrystalické celulosy Prosolvu[®] ODT G2, který je primárně určen pro orálně dispergovatelné formulace. Látka obsahuje kromě silicifikované mikrokrystalické celulosy také fruktosu, mannitol a krosповidon. Prosolv ODT G2 byl testován v kombinaci s dvěma mazadly, a to stearanem hořečnatým a stearylfumarátem sodným v koncentraci 0,5 a 1 %, dále i s modelovými léčivými kyselinou askorbovou a acetylsalicylovou. Byl také porovnáván se samotnou silicifikovanou mikrokrystalickou celulosou Prosolvem[®] SMCC 50. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu. Dalšími studovanými vlastnostmi byly pevnost tablet v tahu a doba rozpadu tablet.

3 Úvod

Perorální cesta podání je nejrozšířenější způsob užívání léčiv. Největší nevýhodou pevných perorálních lékových forem, jako jsou tablety a tobolky, jsou obtíže spojené s polykáním. Důsledkem toho může být nepravidelné užívání léčiv pacienty a narušení jejich terapeutického plánu. V souvislosti s těmito problémy je současný výzkum orientován na vývoj vhodnějších lékových forem s ohledem na pacienta a jeho pohodlí. Z tohoto důvodu se na trhu v posledních letech v čím dál větším rozsahu objevují tablety, které jsou schopné se rychle rozpustit v ústech pacienta, a to i bez potřeby zapíjení vodou. Jedná se o tzv. orálně dispergovatelné tablety ODT ¹.

Tablety jsou navrhovány tak, aby došlo k jejich rychlému rozvolnění a dispergaci a proto musí být dostatečně porézní a obsahovat vysoce rozpustné pomocné látky ^{1, 2, 3}. Jako pomocné látky pro přípravu ODT se používají pojiva, plniva, rozvolňovadla, mazadla a případně korigencia chuti ⁴. Jako plniva se používají ve velké míře cukerné alkoholy, např. mannitol a sorbitol. Právě mannitol je hlavní součástí směsného suchého pojiva pro přímé lisování, které má firemní název Prosolv[®] ODT G2. Jedná se o směsné suché pojivo, které obsahuje mikrokrystalickou celulosu (15 - 30 %), koloidní oxid křemičitý (1,5 - 2,5 %), mannitol (60,0 - 70,0 %), fruktosu (4,0 - 6,0 %) a krospondon (4,0 - 6,0 %) ⁵.

Studium této látky z hlediska její lisovatelnosti a vlastností tablet se stalo náplní této práce.

4 Teoretická část

4.1 Perorální tablety dispergovatelné v ústech – ODT formulace

4.1.1 Charakteristika ODT

Perorální tablety dispergovatelné v ústech⁶ (tzv. ODT) představují pevnou orální lékovou formu rychle dispergovatelnou v dutině ústní. V ústech dochází k rychlému rozvolnění tablety pomocí slin, které jsou následně polykány a léčivá látka se tak vstřebává přes gastrointestinální trakt jako u konvenčních lékových forem. Částečně dochází ke vstřebávání léčivé látky sliznicí dutiny ústní a hltanu a ta pak přímo přestupuje přes sliznici do krve, což je velkou výhodou pro léčiva, jež významně podléhají jaternímu metabolismu za vzniku toxických metabolitů. Pokud se léčiva pregastrickou absorpcí vyhnou biotransformaci, dojde u nich ke snížení rizika vedlejších účinků a vylepšení farmakologického profilu^{2, 7, 8, 9, 10}.

4.1.1.1 Klíčové vlastnosti ODT

- Jednoduchost podání^{1, 2, 11, 12}
 - ODT jsou vhodné pro pacienty s polykacími obtížemi, zejména pro děti, seniory nebo pacienty mentálně nemocné, postižené, či nespolupracující. Své uplatnění mají i u pacientů psychiatricky nemocných, kteří si rádi schovávají tablety pod jazyk, aby je nemuseli spolknout, nebo u onkologických pacientů často trpících nevolností navozenou chemoterapií. V neposlední řadě je ocení také cestující pacienti s omezeným přístupem k vodě a dále úzkostliví pacienti s psychickým blokem z velikosti, textury a chuti polykaných tablet. ODT ale nejsou příliš vhodné pro pacienty mající sucho v ústech a pro pacienty užívající anticholinergní léčiva, protože jejich vedlejším účinkem je snížená tvorba slin.
- Rychlost rozvolnění a rozpouštění tablet^{1, 6, 14, 15}
 - Dle Evropského lékopisu¹³ by rozvolnění tablety v ústech mělo nastat do 3 minut, za ideální dobu se považuje méně jak 60 sekund. Za optimální

dobu pro pacienty se považuje rozpad v rámci 5 – 30 sekund. Tabletů je možné rozpustit s pomocí slin nebo jen nepatrného množství tekutiny (1-2 ml). Rychlé rozvolnění tablety vede k rychlejší absorpci a tudíž k urychlení nástupu účinku léčiva.

- Vysoká biologická dostupnost^{9, 14, 16}
 - Pregastrická absorpce má za následek vyšší biologickou dostupnost zejména nerozpustných a hydrofobních účinných látek. Následkem toho může docházet ke snížení množství podávaného léčiva v tabletě a ke snížení rizika vedlejších účinků.
- Přesnost dávkování^{17, 18}
 - Výhodami ODT je větší přesnost dávkování v porovnání s orálními roztoky a možnost řízeného uvolňování.
- Chuť účinných látek^{8, 12, 19, 20}
 - Hlavním problémem při výrobě ODT je chuť účinných látek, které jsou většinou hořké. Léčiva neutrální chuti je možné snadno dochutit za použití vhodných pomocných látek. U výrazně hořkých až pálivých látek je nezbytné maskovat jejich chuť, a to značně komplikuje a zdražuje výrobu. Výběr metody maskování chuti je omezen typem lékové formy, a proto nelze vždy použít obecně vhodné technologie maskování. Farmaceutické společnosti jsou si dobře vědomy, jaký má význam maskování chuti, protože právě chuť orálních lékových forem je pro pacienty rozhodující. Příjemný prožitek po aplikaci tablety se pozitivně projeví na psychickém rozpoložení pacienta. Z tohoto důvodu se do tablet někdy přidávají i látky s osvěžujícím efektem, například mentol.
- Rezidua v ústech po podání^{2, 15, 16, 17}
 - Účinek ODT spočívá zejména v eliminaci nebo minimalizaci hořké chuti a zároveň v textuře vznikající po rozpadu tablety. Nežádoucí jsou například příliš velké a tvrdé granule, které dráždí v krku, dusivý nerozpustný prášek nebo lepící se hmota. Tablety jsou navrhovány tak, aby zanechaly v ústech

jen minimum reziduí, popřípadě žádná. Tím se stávají pro pacienty přijatelnější, jelikož jim v ústech nezůstávají nerozpustné částice navozující nepříjemný pocit v ústech.

- Fyzikálně-chemické vlastnosti léčivé látky^{1, 14, 21}
 - Ideální léčivo pro formulaci ODT je dobře rozpustné, má vhodnou krystalovou strukturu, přijatelnou velikost částic a sypnou hustotu, optimální hygroskopicitu a neutrální chuť a je snadno lisovatelné, musí být kompatibilní s použitými pomocnými a léčivými látkami a také stabilní. Všechny tyto charakteristiky se odráží na výsledné kvalitě vyrobené tablety.
- Pevnost a porozita tablety^{1, 11, 17}
 - ODT jsou porézní křehké matrice nebo výlisky, které jsou drobné a vzhledem k nízké pevnosti se s nimi těžko zachází. Důsledkem jsou obtíže při balení, transportu či manipulaci uživateli. Tablety musí být optimálně pevné a porézní, aby bylo docíleno rychlého rozpuštění, proto lisování probíhá jen nízkou lisovací silou. Optimální porozita umožňuje pronikání vody do tablety, což je podstatou rozvolnění. Vyšší mechanická pevnost tablety a tudíž nízká porozita obvykle vedou ke zpomalení rychlosti rozpouštění.
- Citlivost tablety na vnější prostředí^{1, 7}
 - ODT by neměly být ovlivněny faktory prostředí, zejména okolní teplotou a vlhkostí. Způsob balení ODT by měl plnit ochrannou funkci a podpořit stabilitu lékové formy od výroby až po užití pacientem.
- Nákladová efektivita^{9, 12, 21}
 - Cenový benefit ODT spočívá v možnosti výroby na stávajících výrobních linkách, použití běžně dostupných pomocných látek a tradičních obalových materiálů. Ale například výrobní technologie ZydisTM nebo OraSolv[®] nejsou příliš cenově výhodné kvůli nákladné technice balení.

4.1.2 Pomocné látky a metody přípravy

ODT se vyrábí několika odlišnými postupy za použití různých pomocných látek, které jsou důležité pro vznik kvalitních tablet a jejich funkčnost. Mnoho výrobních postupů podléhá patentové ochraně. Nejčastěji se používá postup lyofilizace, tvarování, přímého lisování, ale existuje i několik dalších metod přípravy^{1,3,4}.

4.1.2.1 Pomocné látky

Plniva

Plniva jsou velmi důležité pomocné látky při výrobě ODT. Plniva se podílí na textuře tablet, která je důležitá pro rozvolňování v ústech. Doporučovaná plniva jsou cukerné látky vyznačující se vysokou rozpustností ve vodě a příznivými smyslovými pocity při požití pacienty. Často se používá např. mannitol, polydextrosa, laktitol, laktosa a její deriváty. Plniva představují 10 - 90 % hmotnosti výsledné tablety^{11,17,22}.

Pojiva

Pojiva mají důležitou roli pro udržení struktury tablet. Jako pojiva se běžně používají polymery celulosy, povidon, polyvinylalkohol, akrylové polymery. Správný výběr pojiva či jejich kombinace je důležitý pro celistvost a stabilitu tablet. Použití pojiv má také vliv na rychlost rozvolňování tablety v ústech a na smyslové vnímání pacientem. Pojiva existují ve formě tekuté, polotuhé či pevné a mohou se používat i jako směsi¹².

Rozvolňovadla

Rozvolňovadla jsou významnou součástí ODT, mají důležitou roli při rozvolňování a rozpouštění tablety¹². Jedná se o látky přidávané do tablet za účelem podpoření rozpadu tablety ve vodním prostředí na menší fragmenty a zvětšení dostupné povrchové plochy, čímž se dosáhne rychlejšího uvolňování léčiva. Zlepšují pronikání vlhkosti a dispergaci matrice tablety²³. Pokud dojde ke kontaktu s vodou, bobtnají, zvětšují svůj objem, což má vliv na rozpad tablety. Efektivní superrozvolňovadla jsou lépe stlačitelná, kompatibilní

a nemají žádný negativní dopad na mechanické vlastnosti přípravku, který obsahuje vysokou koncentraci léčivé látky^{4, 24}. Aktivitu rozvolňovadel můžeme charakterizovat různými mechanismy působení¹¹.

➤ Bobtnání

- Jedná se o nejrozšířenější mechanismus účinku rozpadu tablet⁴. První podstatný krok pro rozvolnění je penetrace tekutiny do tablety prostřednictvím pórů. Aby byl mechanismus bobtnání účinný, tableta musí mít určitou pevnou strukturu, proti které působí bobtnavé síly¹¹. Tablety s vysokou porozitou vykazují špatnou rozpadavost kvůli nedostatku působení bobtnavých sil a naopak u tablety s nízkou pórovitostí je působení těchto sil dostatečné, a proto se rozpadají lépe⁴.

➤ Porozita a kapilární vztlínání

- Rozpad vztlínáním je vždy první krok. Pokud tabletu vložíme do vodného prostředí, začne voda pronikat přítomnými póry do tablety. Přítomnost vody způsobuje nabobtnání částic, oslabování mezimolekulárních vazeb, což nakonec vede k jejich rozrušení a k rozpadu tablety na menší částice. Vztlínání vody závisí na hydrofilitě léčiva a pomocných látek a také na podmínkách tabletování^{4,11}.

➤ Odpudivé síly

- Další mechanismus vysvětlující rozpad tablet bez použití rozvolňovadel se schopností bobtnat je označován jako teorie odpudivých sil částic. Výzkumníci zjistili, že k rozpadu tablety na menší částice může dojít působením elektrických odpudivých sil za přítomnosti vody⁴.

➤ Deformace

- V průběhu lisování dochází k deformačním změnám přítomných částic rozvolňovadla. Po kontaktu vylišované tablety s vodou dochází k bobtnání těchto částic a k navrácení jejich původního tvaru, což vede k narušení vazeb mezi částicemi a k rozpadu tablety¹¹.

Nejvyšší účinnost vykazují rozvolňovadla při použití v nižších koncentracích, kdy mají větší rozvolňovací aktivitu a zvyšují mechanickou pevnost. Obvykle tvoří 1 - 10 % hmotnosti tablety. Mezi často používané látky patří sodná sůl karboxymethylškrobu, krospovidon a sodná sůl kroskarmelosy^{4, 11}.

- **Sodná sůl karboxymethylškrobu**²⁵
 - bílý, hygroskopický prášek tvořený částicemi nepravidelného tvaru
 - používá se v koncentraci 2 - 8 %
 - po styku s vodou bobtná
- **Krospovidon**²⁶
 - bílý až krémově bílý, hygroskopický prášek
 - používá se v koncentraci 2 - 5 %
 - vykazuje vysokou kapilární aktivitu a výraznou hydratační schopnost s malou tendencí tvořit gel
 - větší částice umožňují rychlejší rozpad než částice o menší velikosti
- **Sodná sůl kroskarmelosy**^{11,27}
 - bílý nebo šedobílý prášek bez zápachu
 - používá se v koncentraci 0,5 - 5 %
 - vysoká bobtnací kapacita

Emulgátory

Emulgátory také patří mezi nepostradatelné pomocné látky pro formulaci tablet s rychlým rozpadem v ústech bez nutnosti je zapíjet nebo žvýkat. Navíc se podílí na udržení stability směsi tvořené nemísitelnými látkami a na zvýšení biologické dostupnosti. Jako emulgátory se používají např. alkylsulfáty, estery propylenglykolu, lecitin aj. Používají se v koncentracích 0,05 - 15 %^{11, 17, 20}.

Mazadla

Primární funkcí mazadel v tabletách je snížit sílu potřebnou k vysunutí lisované tablety z matrice. Bez mazadel by byl proces lisování obtížný a následkem by mohla být výrazně kratší životnost lisovacích trnů. Mazadla také silně ovlivňují pevnost tablet, dobu rozpadu a rozpouštění⁵. Tyto pomocné látky jsou přínosné pro odstranění zrnitosti po rozpadu tablety v ústech a navíc jsou užitečné pro lepší transport léčivé směsi z úst do žaludku¹¹.

- **Stearan hořečnatý**²⁸
 - velmi jemný, bílý a lehký prášek s charakteristickou chutí a zápachem, na dotek mastný, v mleté nebo precipitované formě
 - používá se v množství 0,25 - 0,5 %
 - hojně používán v kosmetice, potravinách a farmaceutickém průmyslu
 - vykazuje inkompability se silnými kyselinami, zásadami a solemi železa

- **PRUV**^{® 5, 29}
 - stearyl fumarát sodný
 - mazadlo určené pro formulace, kde jiná mazadla komplikují výrobní proces
 - vysoce kompatibilní s mnoha léčivými látkami (známé inkompability např. s omeprazolem, clopidogrelem, ramipilem aj.)
 - neovlivňuje biologickou dostupnost
 - zlepšení vzhledu šumivých roztoků
 - bílý jemný prášek se shluky plochých částic kruhových tvarů
 - používá se v množství 0,5 - 2 %

Korigencia chuti

Pomocné látky upravující chuťové vlastnosti léčivé látky navozují pacientům po užití léků příjemné pocity v ústech. Tím se stává lék pro pacienta přijatelnějším a také se to odráží ve zlepšení spolupráce pacienta s lékařem a lékárníkem. Jako korigencia se používají např. aspartam, sukralosa, cukerné alkoholy aj^{11,17}.

4.1.2.2 Metody přípravy ODT

Lyofilizace

Lyofilizace je proces, při němž dochází za sníženého tlaku k odstranění vody sublimací ze zmrzlé směsi léčiva s pomocnými látkami. Účinná látka se rozpouští nebo disperguje ve vodném roztoku polymeru či nosiče a směs se plní blistry uložené v zásobnících. Zásobníky s blistry prochází mrazícím tunelem s kapalným dusíkem. Během této fáze dochází ke zmrazení směsi. Poté jsou blistry uloženy do mrazících skříní, kde probíhá vlastní proces lyofilizace. Po ukončení tohoto procesu získáme amorfni a porézní lékovou formu, která se po podání rychle rozpouští. Blistry jsou vyrobeny z polyvinylchloridu, polyvinylidenchloridu a po ukončení lyofilizace se uzavírají hliníkovou fólií a nakonec jsou zabaleny a distribuovány až k pacientům^{1, 9, 10, 30}.

Během procesu může dojít k poškození produktu vlivem snížení teploty tuhnutí. Následkem toho dochází ke zhroucení struktury produktu a zániku pórů a tím je produkt znehodnocen. Tomu je možné zabránit přidáním vhodných plniv (např. mannitol, sorbitol) do počáteční směsi. Tato plniva podpoří lepší krystalizaci a tím zlepši pevnost amorfni struktury. Utváření matrice s dobrými vlastnostmi je důležité pro celý proces lyofilizace. Velký význam mají nosné pomocné látky, jako želatina, dextran a algináty, které zvyšují pevnost matrice. Pro lepší krystalizaci, pevnost, vzhled a chuť se používají sacharidy, např. mannitol a sorbitol. Jako rozpouštědlo se používá voda, která je nezbytná pro vznik pórovité struktury. Dále se používají látky k zamaskování nepříjemné chuti (sladidla, chuťová korigencia), látky upravující pH (např. kyselina citronová) a protimikrobní přísady důležité pro zajištění stability léčivé látky ve směsi. Pro tuto metodu se ideálně hodí léčiva vykazující nízkou rozpustnost ve vodě^{11, 30}.

Pozitivně je u tohoto typu lékové formy hodnocena lepší absorpce a zvýšení biodostupnosti léčivé látky. Avšak značnými nevýhodami lyofilizace jsou finanční a časová náročnost, křehkost, malá hmotnost a citlivost tablet vůči vnějším podmínkám, proto musí být použity kvalitní obaly. Lyofilizaci využívají technologie ZydisTM, LyocTM, QuickSolv[®] a NanoCrystalTM^{1, 2, 3, 11, 30, 31}.

- **Zydis^{TM 1, 2, 31}**
 - nejznámější technologie
 - ideální vlastnosti léčiv pro tuto metodu jsou malá rozpustnost ve vodě, jemná velikost částic a tvorba stabilní suspenze s vodou
 - může být zpracováno maximálně 400 mg ve vodě nerozpustného léčiva a v případě ve vodě rozpustného léčiva maximálně 60 mg
 - př. lorazepam, oxazepam, piroxikam, loratadin, domperidon, olanzapin

- **Lyoc^{TM 1, 2}**
 - pórovitá léková forma vyrobená lyofilizací emulze typu olej ve vodě (o/v), jež se dává přímo do blistru, který je následně uzavřen
 - tablety mohou obsahovat vysokou dávku léčiva
 - tablety se rychle rozpadají, ale mají malou mechanickou odolnost
 - př. floroglucinol

- **QuickSolv^{® 1, 2}**
 - během výroby dochází k odstranění vody za použití nadbytku alkoholu principem extrakce rozpouštědla
 - tablety obsahují nízké množství léčivé látky, která musí být nerozpustná v extrakčním rozpouštědle
 - léková forma se rozpadá velmi rychle
 - př. cisaprid

- **NanoCrystal^{TM 1 - 3}**
 - technologie umožňuje orální podání nanočástic o velikosti < 2 μm ve formě rychle se rozpadající matrice
 - koloidní disperze léčivé látky ve směsi s látkami rozpustnými ve vodě je plněna do blistrů a podléhá lyofilizaci
 - vhodné pro práci s vysoce účinnými či nebezpečnými látkami, minimální riziko kontaktu se škodlivými látkami při výrobě
 - umožňuje využití malé množství léčivé látky, během výrobního procesu dochází k zanedbatelným ztrátám

- konečná tableta je dostatečně stabilní pro použití konvenčních blistrů či zásobních lahviček

Tvarování

Výrobním procesem tvarování se vyrábí rychle se rozpadající tablety, které mají lepší chuť. Matrice jsou vyráběny z cukrů rozpustných ve vodě, a proto jsou tablety chutnější. Účinné látky jsou ve většině případů absorbovány skrz mukosu v dutině ústní. Tablety vyrobené touto metodou jsou méně kompaktní a tím pádem více porézní, což urychluje jejich rozpouštění. Nevýhodou je jejich malá mechanická odolnost. Rozlišují se 3 podtypy tohoto technologického postupu, a to metoda tvarování zvlhčené tabletoviny, metoda tavení a metoda vypařování rozpouštědla za standardního tlaku^{9, 12}.

Tvarování lisováním zvlhčené tabletoviny zahrnuje vlhčení práškové směsi vodným alkoholickým rozpouštědlem a poté dochází k lisování zvlhčené tabletoviny nízkou lisovací silou. Rozpouštědlo je následně odstraněno sušením za normální teploty^{2, 9}.

Tavení spočívá v přípravě suspenze tvořené léčivou látkou, agarem a cukrem (např. mannitol nebo laktosa). Suspenze se lije do blistrů, poté se nechá agar při pokojové teplotě ztuhnout za vzniku želé a následuje fáze sušení při 30 °C ve vakuu. Můžeme se setkat i s modifikací této metody, kdy fáze sušení probíhá za normálního tlaku^{2, 9, 15}.

Metodu tvarování využívá mnoho patentovaných technologií, např. patentovaná technologie firmy Takeda, patentovaná technologie firmy Novartis Consumer Health a patentovaná technologie firmy Nippon Shinyaku³².

- **patentovaná technologie firmy Takeda**³²

- směs pro výrobu tablet lisováním je složena z léčivé látky, škrobů a cukrů a přídatku vhodného množství vody
- vlhká tabletovina se slisuje a suší za vzniku pórovitých tablet
- výsledné tablety jsou dostatečně pevné
- doba rozpadu je 30 - 50 sekund

- **patentovaná technologie firmy Novartis Consumer Health** ³²
 - disperze nebo roztok léčiva je rozléván do forem a následně dochází k odstranění rozpouštědla (za zvýšené teploty, sníženého tlaku nebo mikrovlnným zářením)
 - vyrobené tablety se mohou ponechat ve formách sloužících jako obal
 - patent je platný pouze pro tablety s nízkým množstvím léčivé látky a s malou hmotností

- **patentovaná technologie firmy Nippon Shinyaku** ³²
 - podstatou metody je lisování a sušení směsi tvořené léčivou látkou a ve vodě rozpustnými cukry
 - připravené tablety mají dobré vlastnosti
 - tablety se v ústech rozpadají během 30 sekund

- **FlashDose** ^{® 2, 3, 15, 21}
 - technologie využívající matrici, která je vyrobena z vláken složených ze sacharidů a polysacharidů
 - vlákna vznikají během procesu tavení a odstředování
 - rekrystalizací se získá materiál s dobrými tokovými vlastnostmi a lisovatelností
 - nevýhodou je používání vysoké teploty při tavení, proto není metoda vhodná pro termolabilní léčiva
 - př. fluoxetin, tramadol, zolpidem

Přímé lisování

Metoda přímým lisováním se považuje za nejlehčí a z hlediska nákladů nejefektivnější způsob výroby rychle rozpustné lékové formy. Využívá konvenční lisovací stroje a snadno dostupné pomocné látky. Vzniklé tablety se lépe rozpadají, protože při jejich výrobě nejsou použita pojiva a také díky mnohem nižší vlhkosti tabletoviny. Rozvolňování a rozpouštění vylisovaných tablet závisí na aktivitě přítomných rozvolňovadel, šumivých přísad a pomocných látek a jejich rozpustnosti ve vodě. Metodu přímého lisování využívá řada patentovaných technologií, např. WOWTAB[®], OraSolv[®], DuraSolv[®] nebo Flashtab^{® 9,11, 32}.

- **WOWTAB[®]** 1, 2, 10, 11, 30
 - technologie využívá fyzikálně modifikované polysacharidy rozpustné ve vodě, které mají výhodné vlastnosti pro lisování a pozitivní vliv na rozpadavost tablet
 - tablety jsou vyráběny lisováním směsi sacharidů s horší lisovatelností, které zlepšují disoluci (př. laktosa, mannitol) a dobře lisovatelných sacharidů sloužících jako pojivo (př. maltosa, maltitol)
 - lisování probíhá při nízkých lisovacích tlacích za vzniku tablet s příhodnými vlastnostmi pro skladování a distribuci
 - př. famotidin, difenhydramin

- **OraSolv[®]** 1, 2, 15, 18, 30
 - technologie založená na lisování směsi s přídavkem šumivých přísad (kyselina citronová, kyselina fumarová, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný aj.) a pomocných látek maskujících nepříznivé chuťové vlastnosti léčiva
 - po kontaktu s vodou dochází k uvolňování oxidu uhličitého
 - tablety se rozpadají během 5 - 45 sekund
 - nutná ochrana tablet před vnější vlhkostí a mechanickým poškozením, proto se balí do speciálních obalů (tzv. technologie PakSolv[®])
 - př. mirtazapin, acetaminofen

- **DuraSolv[®]** 1, 2, 18, 30
 - vychází z technologie OraSolv[®]
 - lisování směsi léčiva s látkami maskujícími nepříjemnou chuť, plnivy, rozvolňovadly a šumivými přísadami
 - výsledná léková forma je odolnější vůči mechanickému poškození oproti přípravě technologií OraSolv[®], balí se a skladují v běžně používaných obalech
 - možnost zpracování ve vodě rozpustných i nerozpustných léčiv v množství kolem 750 mg
 - př. zolmitriptan, loratadin, baklofen

- **Flashtab[®]**^{1, 2}

- podstatou technologie je lisování granulované směsi, která se připraví suchou nebo vlhkou granulací
- metoda využívá dvě skupiny pomocných látek - rozvolňovadla (karboxymethylcelulosa) a bobtnající látky (škrob, mikrokrystalická celulosa)
- k rozvolnění tablet dochází během 60 sekund
- př. ibuprofen

Lisování tablet s následnou sublimací

Při výrobě tablet touto metodou dochází k lisování vysoce porézních tablet za využití těkavých složek. Těkavé látky jsou společně s léčivou látkou a ostatními pomocnými látkami slisovány do tablety. Následně dochází k odstranění těkavých látek sublimací a vzniku mnoha pórů v tabletě. Jako těkavé látky se často používají kafr, močovina, uhličitan amonný, hydrogenuhličitan amonný nebo hexamethylentetramin. Tablety vyrobené touto metodou se rozpadají v ústech během 10 až 20 sekund. Výhodou je také jejich větší mechanická odolnost. Mezi nevýhody se řadí možná přítomnost škodlivých reziduí pomocných látek, nutnost dalšího zařízení pro zahřívání, nemožnost použití těkavých a termolabilních léčiv^{2, 9, 10, 11, 15, 17}.

Metody úpravy tabletoviny před lisováním

- **Sprejové sušení**

Sprejové sušení je široce používaný proces ve farmaceutickém průmyslu. Technologie umožňuje rychlý a hospodárný způsob sušení suspenze pomocných látek za vzniku jemného a vysoce porézního prášku, který se následně slisuje do tablet^{2, 33}. Suspenze obsahuje hydrolyzovatelnou a nehydrolyzovatelnou želatinu jako podpůrnou látku pro matrici, mannitol jako plnivo a kroskarmelosu sloužící jako rozvolňovadlo^{15, 34}. Výhodné je použití těkavých látek, které se sušením odpaří a zajistí tak pórovitost materiálu². Pro zlepšení rozvolnění a rozpouštění je možné do směsi přidat kyselinu citronovou nebo hydrogenuhličitan sodný³⁴. ODT připravené tímto technologickým postupem se v ústech rozpadají během 20 sekund^{18, 35}.

- **Metoda extruze (protlačování) směsi**

Technologie spočívá ve změkčování aktivní směsi rozpouštědlem. To je tvořeno směsí ve vodě rozpustného polyethylenglykolu a methanolu. Změkčená směs je protlačována extrudérem za vzniku cylindrických částic, které se slisují do tablet. Suché částice se také mohou použít k potažení částic léčivé látky s nevhodnými chuťovými vlastnostmi ^{15, 17, 18, 36}.

- **Nanonizace**

Podstatou metody je snížení velikosti léčiva na nano rozměry mletím léčivé látky pomocí specifické techniky vlhkého frézování. Nanočástice léčiva jsou stabilizovány proti aglomeraci povrchovou adsorpcí na vybraných stabilizátorech, které jsou pak začleněny do ODT. Metoda využívá léčiva, která jsou špatně rozpustná ve vodě. Výhodnou je rychlé rozvolnění a rozpouštění tablet a také vysoká biodostupnost léčiva, což přispívá i ke snížení množství používané léčivé látky v jedné dávce ^{14, 15, 16, 36}.

- **„Cotton candy“ proces**

Metoda zahrnující formování matrice z polysacharidů tavením a odstředováním. Vzniklá matrice se poté mele a mísí s aktivními složkami a pomocnými látkami, nakonec probíhá lisování tablet. Výsledná léková forma má dostatečnou pevnost a může obsahovat velké množství léčivé látky ^{16, 17, 36}. Tablety jsou také vysoce porézní a v ústech vykazují příjemné pocity ¹². Limitujícím faktorem pro výrobu ODT touto metodou je vystavení látek vysoké teplotě. ¹⁶

4.1.3 Hodnocení ODT

Hodnocení tabletoviny pro ODT

- *Sypný úhel*

Sypný úhel $\text{tg } \alpha$ se stanovuje tak, že se zvážená směs volně vysype na podložku a poté se změří průměr a výška kužele. Naměřené hodnoty se použijí pro výpočet velikosti sypného úhlu dle vzorce č. 1. Čím je velikost sypného úhlu menší, tím lepší je sypnost prášku. Vztah mezi sypným úhlem a sypností prášku vyjadřuje tabulka č. 1^{37, 38}.

$$\text{tg } \alpha = \frac{h}{r} \quad [1]$$

$\text{tg } \alpha$ – sypný úhel [°]

h – výška kužele [cm]

r – poloměr kužele [cm]

Tab. č. 1: Vztah mezi sypným úhlem a sypností práškové směsi^{37, 38}

Toková vlastnost	Sypný úhel [°]
Výborná	25 - 30
Dobrá	31 - 35
Přiměřená	36 - 40
Průměrná	41 - 45
Špatná	46 - 55
Velmi špatná	56 - 65
Velmi, velmi špatná	více než 66

- **Sypná hustota**

Sypná hustota ρ_{sy} se spočítá jako poměr hmotnosti prášku a objemu, který tento prášek zaujímá po volném nasypání do odměrného válce (vzorec č. 2)^{39,40}

$$\rho(sy) = \frac{m}{V(sy)} \quad [2]$$

$\rho(sy)$ - sypná hustota [g/ml]

m - hmotnost prášku [g]

$V(sy)$ - sypný objem [ml]

- **Setřesná hustota**

Setřesná hustota ρ_{se} se spočítá jako poměr hmotnosti prášku a objemu (dle vzorce č. 3), který tento prášek zaujímá po setřesení v odměrném válci. Provede se 10, 500 a 1250 klepnutí a odečtou se odpovídající objemy ($V_{500}, V_{500}, V_{1250}$). Pokud je rozdíl mezi objemy V_{500} a V_{1250} méně jak 2 %, jedná se o setřesnou hustotu. Pokud je rozdíl větší než 2 %, pokračuje se dále v klepání (např. o 1250 klepnutí), dokud nebude rozdíl menší než 2 %^{39,40}.

$$\rho(se) = \frac{m}{V(se)} \quad [3]$$

$\rho(se)$ - setřesná hustota [g/ml]

m - hmotnost prášku [g]

$V(se)$ - setřesný objem [ml]

- **Index stlačitelnosti**

Index stlačitelnosti vyjadřuje sypné vlastnosti prášku. Výpočet vychází z naměřených hodnot sypné a setřesné hustoty dle vzorce č. 4 (případně z hodnot sypných a setřesných objemů)^{37,38}.

$$I = \frac{\rho(se) - \rho(sy)}{\rho(se)} \times 100 \quad [4]$$

I – index stlačitelnosti [%]

$\rho(se)$ - setřesná hustota [g/ml]

$\rho(sy)$ - sypná hustota [g/ml]

- **Hausnerův poměr**

Hausnerův poměr HP odráží tokové vlastnosti prášků. Výpočet vychází z naměřených hodnot sypné a setřesné hustoty dle vzorce č. 5 (případně sypného a setřesného objemu). Tabulka č. 2 uvádí hodnoty Hausnerova poměru a hodnoty indexu stlačitelnosti ve vztahu k tokovým vlastnostem prášku^{37, 38}.

$$HP = \frac{\rho(se)}{\rho(sy)} \quad [5]$$

HP – Hausnerův poměr

$\rho(sy)$ - sypná hustota [g/ml]

$\rho(se)$ - setřesná hustota [g/ml]

Tabulka č. 2: Stupnice toku prášku^{37, 38}

Stlačitelnost [%]	Tokové vlastnosti	Hausnerův poměr
1 – 10	Výborné	1,00 - 1,11
11 – 15	Dobré	1,12 - 1,18
16 – 20	Přiměřené	1,19 - 1,25
21 – 25	Průměrné	1,26 - 1,34
26 – 31	Špatné	1,35 - 1,45
32 – 37	Velmi špatné	1,46 - 1,59
> 38	Velmi, velmi špatné	> 1,60

Hodnocení ODT

- **Oděr**

Pro určení oděru se používá přístroj označovaný jako friabilátor, který se otáčí kolem vodorovné osy. Oděr je rozhodující parametr pro vyhodnocení ODT. Kratší doba rozpadu vede ke zvýšení oděru ODT oproti konvenčním tabletám. Oděr je mírou mechanické pevnosti tablety. Při vysoké míře oděru jsou tablety málo odolné vůči zacházení. Tablety se nejprve zváží a poté se vloží do bubínku, v němž rotují. Po 100 otáčkách se tablety vyjmou a opět zváží a následně se vypočte oděr v procentech dle vzorce č. 6. Oděr by měl být < 1 %^{41, 42}.

$$F = \frac{m(a) - m(b)}{m(a)} \times 100 \quad [6]$$

F – oděr [%]

m (a) – výchozí hmotnost tablety [g]

m (b) - konečná hmotnost tablety [g]

- **Pevnost**

Pevnost tablety se zjišťuje s pomocí přístroje, který měří destrukční sílu potřebnou k rozdrčení lisované tablety⁴³. Naměřená destrukční síla je následně využita pro výpočet pevnosti tablet v tahu dle výpočtu č. 7⁴⁴.

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad [7]$$

P - pevnost tablet v tahu [MPa]

F - destrukční síla [N]

d - průměr tablety [mm]

h - výška tablety [mm]

- **Rozpad**

ODT by se měly v ústech rozpadnout dle Evropského lékopisu do 3 minut¹³. Pro pacienty je přijatelnou dobou rozpadu 5 až 30 sekund. Hodnotit rychlost rozpadu tablet v malém množství tekutin je obtížné. Konvenční metoda využívá pro hodnocení 900 ml čištěné vody, ale objemem slin u lidí je omezen jen na několik ml (< 6 ml). Metoda měření doby rozpadu využívaná u konvenčních tablet není tedy pro testování ODT příliš vhodná. Existují však novější metody, které mají větší vypovídající hodnotu^{45, 46}.

4.2 Silicifikované mikrokrystalické celulosy

Silicifikovaná mikrokrystalická celuloza (SMCC) se používá jako plnivo pro výrobu tablet a tobolek. Jedná se o vysoce funkční pomocnou látku vyvinutou za účelem vylepšení nedostatků, které vykazuje konvenční mikrokrystalická celuloza (MCC). Vlastnosti SMCC mají přínos jak pro vlhkou granulaci, tak i pro metodu přímého lisování⁴⁷. Použití SMCC vede ke zlepšení pevnosti vyráběných tablet oproti formulacím obsahujících konvenční MCC⁴⁸. Silicifikovaná mikrokrystalická celuloza se vyrábí sprejovým sušením suspenze tvořené částicemi mikrokrystalické celulosy a částicemi koloidního oxidu křemičitého (CSD) v poměru 98:2⁴⁹⁻⁵¹.

4.2.1 Prosolv[®] SMCC⁵

Prosolv[®] SMCC je vysoce funkční pomocná látka vyvinutá firmou JRS Pharma. Je tvořena unikátní kombinací MCC a CSD. Silicifikace MCC vede ke zvětšení specifického povrchu, který je pro SMCC až pětikrát větší než u MCC. Navíc významně zlepšuje kompaktnost tablet, a to o 30 - 50 % v porovnání s tradiční MCC. Nespornou výhodou je zlepšení tokových vlastností, nižší náklady na výrobu lékových formulací obsahujících SMCC a zvýšení produkce.

Vyráběné typy Prosolv[®] SMCC jsou:

- **PROSOLV[®] SMCC 50**
 - *průměrná velikost částic:* 65 μm
 - *sypná hustota:* 0,25 – 0,37 g/ml
 - formulace vyžadující optimální kompaktnost

- **PROSOLV[®] SMCC 50 LD**
 - *průměrná velikost částic:* 50 μm
 - *sypná hustota:* 0,20 – 0,30 g/ml

- **PROSOLV[®] SMCC 90**
 - *průměrná velikost částic:* 125 μm
 - *sypná hustota:* 0,25 – 0,37 g/ml
 - formulace, v nichž je důležitá dobrá sypnost a kompaktnost

- **PROSOLV[®] SMCC HD 90**
 - *průměrná velikost částic:* 125 μm
 - *sypná hustota:* 0,38 – 0,50 g/ml
 - formulace vyžadující optimální tok, vykazuje nejlepší dobu rozpadu

- **PROSOLV[®] SMCC 90 LM**
 - *průměrná velikost částic:* 125 μm
 - *sypná hustota:* 0,27 – 0,39 g/ml
 - ekvivalent PROSOLV[®] SMCC 90 s nižším obsahem vlhkosti (< 3 %)

4.2.2 Prosolv[®] EasyTab⁵

Prosol[®] EasyTab představuje multifunkční směsné suché pojivo. Tato vysoce funkční pomocná látka je vyrobena ze 4 různých pomocných látek. Skládá se ze suchého pojiva MCC (96 %), superrozvolňovadla sodné soli glykolátu škrobu (1,2 %), kluzné látky koloidního oxidu křemičitého (2,0 %) a mazadla stearyl-fumarátu sodného (0,8 %). Používání této pomocné látky má mnoho výhod, např. dobré tokové

vlastnosti, vysoká pevnost tablet a jejich malý oděr, během lisovacího procesu nedochází k lepení tabletovin a také dochází ke snížení nákladů na výrobu.

Vyráběné typy Prosolv[®] EasyTab jsou:

- **PROSOLV[®] EASYtab SP**
 - *průměrná velikost částic:* 130 μm
 - *sypná hustota:* 0,30 – 0,42 g/ml
 - vhodné pro látky s nepříznivými tokovými vlastnostmi a látky abrazivní

- **PROSOLV[®] EASYtab SP LM**
 - *průměrná velikost částic:* 130 μm
 - *sypná hustota:* 0,30 – 0,42 g/ml
 - stejné kvality jako PROSOLV EASYtab[®] SP, ale obsahuje méně vlhkosti (< 3 %)

4.2.3 Prosolv[®] ODT G2⁵

Prosolv[®] ODT G2 je vysoce funkční pomocná látka pro orálně dispergovatelné tablety. Vyrábí se sprejovým sušením unikátní kombinace ve vodě rozpustných i nerozpustných pomocných látek. Jedná se o mikrokrytalickou celulosu (15 – 30 %), koloidní oxid křemičitý (1,5 – 2,5 %), mannitol (60,0 – 70,0 %), fruktosu (4,0 – 6,0 %) a krospondon (4,0 – 6,0 %). Prosolv[®] ODT se vyznačuje výbornými tokovými vlastnostmi. Výhody tablet vyrobených za použití Prosolv[®] ODT G2 jsou kompaktnost matrice, příjemný pocit v ústech a z toho plynoucí vysoká compliance pacienta.

- **PROSOLV[®] ODT G2**
 - *průměrná velikost částic:* 59 μm
 - *sypná hustota:* 0,45 – 0,65 g/ml
 - primárně se používá pro vývoj a výrobu rychle se rozpadajících tablet v ústech umožňující diskrétní a pohodlné podávání bez vody za účelem zvýšení spolupráce pacienta

5 Experimentální část

5.1 Použitý materiál

Prosolv[®] ODT G2 (JRS Pharma, SRN; č. šarže Q2D5A01 X)

směsné suché pojivo obsahující: MCC (21,6 %), koloidní oxid křemičitý (2,0 %), mannitol (67,3 %), fruktosa (4,9 %), krospovidon (4,3 %)

průměrná velikost částic: 59 μm

sypná hustota: 0,64 g/ml

setřesná hustota: 0,76 g/ml

obsah vlhkosti: 0,8 %

Prosolv[®] SMCC 50 (JRS Pharma, SRN; č. šarže P5S2016)

silicifikovaná mikrokrytalická celulóza

průměrná velikost částic: 65 μm

sypná hustota: 0,30 g/ml

setřesná hustota: 0,46 g/ml

obsah vlhkosti: 3,8 %

Lubripharm[™] SSF (SPI Pharma, Francie; č. šarže 07F119)

stearylfumarát sodný

Stearan hořečnatý (Acros organics, USA; č. šarže A011241701)

Kyselina acetylsalicylová (Merck KgaA, Darmstadt, SRN; č. šarže 201041126)

Vyhovuje požadavkům Ph. Eur. 7

Kyselina askorbová (Northeast General Pharmaceutical Factory, Čína; č. šarže 1120920199)

Vyhovuje požadavkům Ph. Eur. 7

5.2 Přístroje

Analytické váhy AND HR – 120

výrobce A&D Company, Limited, Japan

váživost do 120 g

citlivost 0,1 mg

Digitální váhy KER 440 – 33 N

výrobce GOTTL KERN & SOHN GmbH

váživost do 200 g

citlivost 0,01 g

Mísicí krychle KB 15S

výrobce Fy Erweka, SRN

z nerezové oceli, pohonná jednotka Erweka AR 401

objem krychle 3,5 litru

nastavitelná rychlost otáček

Materiálový testovací stroj T1 – Fro 50 TH.A1K Zwick/Roell

výrobce Zich GmbH & Co, SRN

zařízení vyvíjející sílu v tlaku i tahu do 50 kN při kontinuálně měnitelné rychlosti zatěžování

Schleunigerův přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester M8

výrobce K. Schleuniger, Švýcarsko

přístroj pro měření rozměrů tablet a síly nutné k destrukci radiálně položené tablety s konstantní rychlostí zatěžování

Přístroj pro stanovení doby rozpadu tablet a tobolek Erweka ZT 301

výrobce Fy Erweka, SRN

přístroj pro stanovení doby rozpadu

5.3 Postup práce

Nejprve byly připraveny tabletoviny, z nichž byly následně lisovány tablety. Během lisování byl současně hodnocen energetický profil lisování. U vylisovaných tablet byla dále hodnocena doba rozpadu a pevnost. Naměřené hodnoty byly vloženy do tabulek a statisticky a graficky zpracovány.

5.3.1 Příprava směsí pro lisování

Pro práci bylo připraveno a použito 12 tabletovin v množství 20 g. Dvousložkové směsi byly připraveny mísením v mísící krychli po dobu 2,5 minuty. V případě tříložkových směsí s léčivou látkou byl nejprve 5 minut mísen Prosolv ODT s léčivou látkou a poté 2,5 minuty s mazadlem. Rychlost otáček byla nastavena na 17 otáček za minutu.

Pro práci byly připraveny následující tabletoviny:

- Prosolv[®] ODT G2
- Prosolv[®] ODT G2 + 0,5 % stearylfulmarátu sodného
- Prosolv[®] ODT G2 + 1 % stearylfulmarátu sodného
- Prosolv[®] ODT G2 + 0,5 % stearanu hořečnatého
- Prosolv[®] ODT G2 + 1 % stearanu hořečnatého
- Prosolv[®] ODT G2 + kyselina acetylsalicylová v poměru 1:1 + 1 % stearylfulmarátu sodného
- Prosolv[®] ODT G2 + kyselina askorbová v poměru 1:1 + 1 % stearylfulmarátu sodného
- Prosolv[®] SMCC 50
- Prosolv[®] SMCC 50 + 0,5 % stearylfulmarátu sodného
- Prosolv[®] SMCC 50 + 1 % stearylfulmarátu sodného
- Prosolv[®] SMCC 50 + 0,5 % stearanu hořečnatého
- Prosolv[®] SMCC 50 + 1 % stearanu hořečnatého

5.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení průběhu lisování

Před vlastním lisováním tablet bylo postupně naváženo $0,5000 \text{ g} \pm 0,0010 \text{ g}$ tabletoviny. Jednotlivé navážky byly kvantitativně přeneseny do matrice s dolním lisovacím trnem, který byl zajištěn pojistnou součástkou. Po mírném sklepnutí tabletoviny byl do matrice opatrně zasunut horní lisovací trn a matrice se umístila mezi čelisti testovacího zařízení. Testovací zařízení bylo propojeno s počítačem, kde se v programu testXpert V9,01 nastavily potřebné parametry pro proces lisování (předzatížení 2N, rychlost předzatížení 2 mm/s, rychlost posunu horního lisovacího trnu 40 mm/min a lisovací síla). Po spuštění lisovacího procesu bylo dosaženo vylisování tablety působením tlaku na horní lisovací trn, který vznikl posunem horní čelisti směrem dolů. Poté došlo k odsunu horní čelisti zpět do výchozí pozice a matrice byla vyjmuta. Odjištěním pojistné součástky se uvolnil dolní trn v matrici a byla vysunuta tableta. Následně se matrice očistila gázou a štětečkem a mohla být použita pro vylisování další tablety.

Tablety byly lisovány lisovací silou 5, 6 a 7 kN. Od každé lisovací síly bylo připraveno 16 tablet. Vždy u 10 tablet od každé lisovací síly vyhodnotil počítačový program testXpert V9,01 energetický profil lisovacího procesu a graficky zpracoval záznam „síla - dráha“. Součástí energetického vyhodnocení bylo vyčíslení energie předlisování E_1 , energie plastické deformace E_2 , energie elastické deformace E_3 , celková energie lisovacího procesu E_{\max} ($E_1 + E_2 + E_3$), energie lisování E_{lis} ($E_2 + E_3$) a plasticita Pl , která se spočítá dle uvedeného vzorce č. 8⁵².

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \times 100 \quad [8]$$

Pl – plasticita [%]

E2 – energie plastické deformace [J]

E3 – energie elastické deformace [J]

5.3.3 Zkouška doby rozpadu tablet

Doba rozpadu byla měřena u 6 tablet od každé lisovací síly s časovým odstupem alespoň 24 hodin po vylisování. Ve vodní lázni byla umístěna skleněná kádinka s 900 ml destilované vody vytemperované na $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Nad kádinkou byl zavěšen košíček s 6 rourkami, jejichž dno bylo tvořeno mřížkou. Do rourky byly vloženy tablety a poté se spustil vertikální pohyb košíčku a byl měřen rozpad tablet⁴⁵.

5.3.4 Zkouška pevnosti tablet v tahu⁴³

Pevnost tablet v tahu byla zjišťována u 10 tablet od každé lisovací síly v minimálním odstupu 24 hodin po jejich vylisování. Tableta se nejprve vložila mezi čelisti přístroje svisle a byla změřena její výška, poté byla položena vodorovně a pohybem čelisti došlo k jejímu rozdrčení. Přístroj zaznamenal hodnotu destrukční síly vynaložené k rozdrčení tablety. Následně byla hodnota destrukční síly použita pro výpočet pevnosti tablet v tahu (vzorec č. 7)⁴⁴.

$$P = \frac{2F}{\pi dh} \quad [7]$$

P - pevnost tablet v tahu [MPa]

F - destrukční síla [N]

d - průměr tablety [mm]

h - výška tablety [mm]

5.3.5 Statistické vyhodnocení výsledků

Získané hodnoty z měření doby rozpadu a pevnosti tablet v tahu byly zpracovány v počítačovém programu Microsoft Excel. Energetický profil lisovacího procesu vyhodnotil v průběhu lisování počítačový program testXpert V9,01. V případě nejasnosti rozdílů v hodnotách byl použit nepárový t-test s hladinou významnosti 0,05.

6 Tabulky a grafy

6.1 Vysvětlivky

E1 [J]	energie předlisování
E2 [J]	energie plastické deformace
E3 [J]	energie elastické deformace
Elis [J]	energie lisování
E _{max} [J]	celková energie lisovacího procesu
F [N]	destrukční síla
h [mm]	výška tablety
K AC	kyselina acetylsalicylová
K AS	kyselina askorbová
L	Lubripharm [™] SSF
LS [kN]	lisovací síla
Ø	průměrná hodnota
P [MPa]	pevnost tablet v tahu
P 50	Prosolv [®] SMCC 50
P ODT	Prosolv [®] ODT G2
Pl [%]	plasticita
s	směrodatná odchylka
st	stearan hořčnatý
t [min]	doba rozpadu

6.2 Tabulky

6.2.1 Hodnoty energetického profilu lisování

Tab. č. 3: Hodnoty energií E1, E2, E3

Tabletovina	LS [kN]	E1[J]		E2 [J]		E3 [J]	
		ØE1	s _{E1}	ØE2	s _{E2}	ØE3	s _{E3}
P ODT	5	1,635	0,106	3,435	0,182	0,467	0,022
P ODT + 0,5% L	5	1,777	0,045	3,493	0,023	0,504	0,011
	6	2,364	0,119	4,116	0,057	0,700	0,009
	7	3,129	0,056	4,913	0,058	0,914	0,015
P ODT + 1% L	5	1,585	0,075	3,368	0,022	0,515	0,013
	6	2,278	0,172	4,069	0,064	0,707	0,010
	7	2,882	0,087	4,719	0,046	0,925	0,010
P ODT + 0,5% st	5	1,536	0,118	3,465	0,059	0,508	0,007
	6	2,286	0,080	4,269	0,047	0,708	0,013
	7	2,884	0,102	4,879	0,051	0,920	0,017
P ODT + 1% st	5	1,382	0,050	3,311	0,068	0,517	0,005
	6	2,691	0,287	4,130	0,047	0,722	0,017
	7	3,608	0,126	4,811	0,082	0,938	0,011
P ODT + K AC + 1% L	7	5,404	0,120	3,292	0,066	0,981	0,010
P ODT + K AS + 1% L	7	3,180	0,070	3,223	0,043	0,948	0,011
P 50	5	8,568	0,281	5,989	0,063	0,642	0,013
P 50 + 0,5% L	5	8,399	0,157	5,978	0,065	0,653	0,007
P 50 + 1% L	5	7,526	0,189	5,934	0,068	0,652	0,008
P 50 + 0,5% st	5	7,700	0,172	6,000	0,052	0,665	0,010
P 50 + 1% st	5	7,394	0,139	5,892	0,053	0,666	0,010

Tab. č. 4: Hodnoty energií Emax, Elis a plasticity

Tabletovina	LS [kN]	Emax [J]		Elis [J]		PI [%]	
		ØEmax	SEmax	ØElis	SElis	ØPI	SPI
P ODT	5	5,54	0,11	3,90	0,17	88,01	0,87
P ODT + 0,5% L	5	5,77	0,05	4,00	0,02	87,40	0,27
	6	7,18	0,16	4,82	0,06	85,46	0,13
	7	8,96	0,07	5,83	0,07	84,32	0,21
P ODT + 1% L	5	5,47	0,08	3,88	0,03	86,73	0,28
	6	7,05	0,22	4,78	0,07	85,19	0,25
	7	8,53	0,12	5,64	0,05	83,61	0,17
P ODT + 0,5% st	5	5,51	0,15	3,97	0,06	87,22	0,22
	6	7,26	0,11	4,98	0,05	85,77	0,28
	7	8,68	0,13	5,80	0,06	84,14	0,21
P ODT + 1% st	5	5,21	0,11	3,83	0,07	86,49	0,22
	6	7,54	0,32	4,85	0,05	85,11	0,37
	7	9,36	0,15	5,75	0,08	83,68	0,31
P ODT + K AC + 1% L	7	9,68	0,15	4,27	0,07	77,04	0,40
P ODT + K AS + 1% L	7	7,35	0,08	4,17	0,05	77,28	0,30
P 50	5	15,20	0,33	6,63	0,06	90,32	0,23
P 50 + 0,5% L	5	15,03	0,17	6,63	0,06	90,15	0,17
P 50 + 1% L	5	14,11	0,21	6,59	0,07	90,10	0,10
P 50 + 0,5% st	5	14,36	0,19	6,66	0,06	90,03	0,14
P 50 + 1% st	5	13,95	0,15	6,56	0,05	89,84	0,21

6.2.2 Pevnost tablet v tahu

Tab. č. 5: Pevnost tablet v tahu - P ODT5; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{O}P = 0,8309$ $s_P = 0,0532$
1	3,73	57	0,7487	
2	3,73	62	0,8144	
3	3,68	66	0,8787	
4	3,67	66	0,8811	
5	3,73	63	0,8275	
6	3,69	61	0,8100	
7	3,70	66	0,8740	
8	3,70	62	0,8210	
9	3,66	68	0,9103	
10	3,76	57	0,7428	

Tab. č. 6: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 0,5 % L; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{O}P = 1,0417$ $s_P = 0,0495$
1	3,60	72	0,9799	
2	3,60	71	0,9663	
3	3,59	77	1,0509	
4	3,61	75	1,0179	
5	3,62	74	1,0016	
6	3,56	77	1,0597	
7	3,58	77	1,0538	
8	3,59	77	1,0509	
9	3,56	80	1,1010	
10	3,54	82	1,1349	

Tab. č. 7: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 0,5 % L; LS 6 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]	$\bar{O}P = 0,9581$ $s_P = 0,1152$
1	3,59	57	0,7779	
2	3,61	63	0,8550	
3	3,53	66	0,9161	
4	3,57	67	0,9195	
5	3,51	71	0,9911	
6	3,66	68	0,9103	
7	3,56	72	0,9909	
8	3,57	69	0,9470	
9	3,53	75	1,0410	
10	3,46	87	1,2320	

Tab. č. 8: Pevnost tablet v tahu - P ODT + 0,5 % L; LS 7 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,46	82	1,1612
2	3,47	85	1,2002
3	3,49	79	1,1091
4	3,36	91	1,3270
5	3,44	90	1,2819
6	3,40	94	1,3546
7	3,44	99	1,4100
8	3,46	97	1,3736
9	3,44	98	1,3958
10	3,36	93	1,3561

$\bar{OP} = 1,2969$
 $s_P = 0,0997$

Tab. č. 9: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 1 % L; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,67	51	0,6809
2	3,65	57	0,7651
3	3,61	67	0,9093
4	3,63	60	0,8098
5	3,57	69	0,9470
6	3,58	62	0,8485
7	3,56	66	0,9083
8	3,59	69	0,9417
9	3,59	72	0,9826
10	3,59	71	0,9690

$\bar{OP} = 0,8762$
 $s_P = 0,0933$

Tab. č. 10: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 1 % L; LS 6 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,44	64	0,9115
2	3,46	62	0,8780
3	3,48	61	0,8588
4	3,47	65	0,9178
5	3,56	66	0,9083
6	3,44	63	0,8973
7	3,46	66	0,9346
8	3,59	70	0,9553
9	3,46	65	0,9204
10	3,41	61	0,8765

$\bar{OP} = 0,9059$
 $s_P = 0,0276$

Tab. č. 11: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 1 % L; LS 7 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,37	89	1,2939
2	3,37	90	1,3085
3	3,40	91	1,3114
4	3,34	88	1,2909
5	3,44	85	1,2106
6	3,37	79	1,1486
7	3,38	82	1,1887
8	3,31	82	1,2138
9	3,37	78	1,1340
10	3,32	76	1,1216

$\bar{P} = 1,2222$
 $s_p = 0,0706$

Tab. č. 12: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 0,5 % st; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,00	50	0,8166
2	3,67	60	0,8010
3	3,61	65	0,8822
4	3,64	65	0,8749
5	3,61	67	0,9093
6	3,53	73	1,0132
7	3,61	69	0,9365
8	3,63	74	0,9988
9	3,62	72	0,9745
10	3,59	74	1,0099

$\bar{P} = 0,9217$
 $s_p = 0,0739$

Tab. č. 13: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 0,5 % st; LS 6 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,47	70	0,9884
2	3,57	73	1,0019
3	3,57	73	1,0019
4	3,56	71	0,9772
5	3,50	73	1,0219
6	3,48	74	1,0419
7	3,58	76	1,0401
8	3,43	70	0,9999
9	3,53	76	1,0549
10	3,53	71	0,9855

$\bar{P} = 1,0113$
 $s_p = 0,0254$

Tab. č. 14: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 0,5 % st; LS 7 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,42	83	1,1891
2	3,36	85	1,2395
3	3,41	91	1,3075
4	3,39	94	1,3586
5	3,38	89	1,2901
6	3,40	93	1,3402
7	3,37	89	1,2939
8	3,39	97	1,4019
9	3,42	100	1,4326
10	3,40	86	1,2393

$\bar{P} = 1,3093$
 $s_P = 0,0721$

Tab. č. 15: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 1 % st; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,66	42	0,5622
2	3,58	41	0,5611
3	3,62	43	0,5820
4	3,58	40	0,5474
5	3,63	44	0,5939
6	3,54	44	0,6090
7	3,60	43	0,5852
8	3,57	47	0,6450
9	3,58	49	0,6706
10	3,61	49	0,6650

$\bar{P} = 0,6022$
 $s_P = 0,0419$

Tab. č. 16: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 1 % st; LS 6 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,40	73	1,0520
2	3,37	81	1,1776
3	3,44	56	0,7976
4	3,40	78	1,1240
5	3,38	87	1,2611
6	3,40	95	1,3690
7	3,32	89	1,3134
8	3,31	106	1,5690
9	3,30	104	1,5441
10	3,34	110	1,6136

$\bar{P} = 1,2822$
 $s_P = 0,2436$

Tab. č. 17: Pevnost tablet v tahu – P ODT + 1 % st; LS 7 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,40	95	1,3690
2	3,41	103	1,4799
3	3,32	104	1,5348
4	3,32	111	1,6381
5	3,29	107	1,5935
6	3,37	106	1,5411
7	3,29	105	1,5637
8	3,26	108	1,6232
9	3,28	110	1,6431
10	3,31	120	1,7763

$\bar{P} = 1,5763$
 $s_p = 0,1030$

Tab. č. 18: Pevnost tablet v tahu – P ODT + K AC (1:1) + 1 % L; LS 7 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,15	69	1,0732
2	3,10	73	1,1538
3	3,17	76	1,1747
4	3,07	70	1,1172
5	3,11	76	1,1973
6	3,14	78	1,2171
7	3,14	74	1,1547
8	3,12	79	1,2406
9	3,19	74	1,1366
10	3,09	72	1,1416

$\bar{P} = 1,1607$
 $s_p = 0,0466$

Tab. č. 19: Pevnost tablet v tahu – P ODT + K AS (1:1) + 1 % L; LS 7 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,06	32	0,5124
2	2,99	32	0,5244
3	2,97	33	0,5444
4	2,94	33	0,5500
5	3,00	34	0,5553
6	2,97	35	0,5774
7	2,98	34	0,5590
8	2,94	36	0,5999
9	2,98	36	0,5919
10	2,93	34	0,5685

$\bar{P} = 0,5583$
 $s_p = 0,0262$

Tab. č. 20: Pevnost tablet v tahu – P 50; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,86	183	2,3228
2	3,90	193	2,4247
3	3,87	180	2,2789
4	3,88	192	2,4245
5	3,85	193	2,4561
6	3,89	192	2,4183
7	3,90	197	2,4749
8	3,87	193	2,4434
9	3,92	203	2,5373
10	3,80	192	2,4756

$\bar{P} = 2,4257$
 $s_P = 0,0713$

Tab. č. 21: Pevnost tablet v tahu – P 50 + 0,5 % L; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,86	152	1,9294
2	3,88	160	2,0204
3	3,85	158	2,0107
4	4,05	164	1,9840
5	3,93	164	2,0446
6	3,98	170	2,0928
7	3,98	167	2,0558
8	3,91	167	2,0927
9	4,01	169	2,0649
10	3,87	165	2,0890

$\bar{P} = 2,0384$
 $s_P = 0,0504$

Tab. č. 22: Pevnost tablet v tahu – P 50 + 1 % L; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,91	151	1,8922
2	3,93	157	1,9573
3	3,92	152	1,8998
4	3,93	152	1,8950
5	3,99	163	2,0016
6	3,94	156	1,9399
7	3,98	158	1,9451
8	3,88	159	2,0078
9	3,97	157	1,9376
10	3,96	158	1,9549

$\bar{P} = 1,9431$
 $s_P = 0,0384$

Tab. č. 23: Pevnost tablet v tahu – P 50 + 0,5 % st; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,97	185	2,2832
2	3,96	184	2,2766
3	3,95	188	2,3319
4	3,95	182	2,2575
5	3,96	181	2,2394
6	3,96	183	2,2642
7	3,91	182	2,2806
8	3,96	170	2,1033
9	3,97	181	2,2338
10	3,99	180	2,2103

$\bar{P} = 2,2481$
 $s_P = 0,0576$

Tab. č. 24: Pevnost tablet v tahu – P 50 + 1 % st; LS 5 kN

Tableta	h [mm]	F [N]	P [MPa]
1	3,85	169	2,1507
2	3,87	167	2,1143
3	3,88	168	2,1215
4	3,94	173	2,1513
5	4,00	172	2,1068
6	3,97	168	2,0734
7	3,92	172	2,1498
8	3,95	169	2,0963
9	3,93	157	1,9573
10	3,90	168	2,1106

$\bar{P} = 2,1032$
 $s_P = 0,0543$

6.2.3 Doba rozpadu tablet

Tab. č. 25: Doba rozpadu tablet - P ODT

Tableta	LS[kN]	
	5	
	t [min]	$\bar{t} = 0,28$ $s_t = 0,05$
1	0,18	
2	0,27	
3	0,32	
4	0,25	
5	0,33	
6	0,32	

Tab. č. 26: Doba rozpadu tablet - P ODT + 0,5 % L

Tableta	LS [kN]					
	5		6		7	
	t [min]		t [min]		t [min]	
1	0,48	Ø = 0,48 s = 0,04	0,42	Ø = 0,50 s = 0,05	0,42	Ø = 0,52 s = 0,05
2	0,52		0,45		0,50	
3	0,53		0,50		0,58	
4	0,43		0,50		0,50	
5	0,45		0,53		0,53	
6	0,45		0,58		0,58	

Tab. č. 27: Doba rozpadu tablet - P ODT + 1 % L

Tableta	LS [kN]					
	5		6		7	
	t [min]		t [min]		t [min]	
1	0,43	Ø = 0,59 s = 0,10	0,55	Ø = 0,61 s = 0,07	0,58	Ø = 0,63 s = 0,03
2	0,52		0,58		0,63	
3	0,6		0,63		0,67	
4	0,58		0,53		0,62	
5	0,63		0,62		0,62	
6	0,75		0,75		0,65	

Tab. č. 28: Doba rozpadu tablet - P ODT + 0,5 % st

Tableta	LS [kN]					
	5		6		7	
	t [min]		t [min]		t [min]	
1	0,33	Ø = 0,37 s = 0,04	0,38	Ø = 0,41 s = 0,05	0,40	Ø = 0,44 s = 0,03
2	0,35		0,42		0,45	
3	0,40		0,42		0,48	
4	0,33		0,33		0,38	
5	0,38		0,45		0,45	
6	0,45		0,48		0,45	

Tab. č. 29: Doba rozpadu tablet - P ODT + 1 % st

Tableta	LS [kN]					
	5		6		7	
	t [min]		t [min]		t [min]	
1	0,35	Ø = 0,68 s = 0,04	0,38	Ø = 0,39 s = 0,02	0,45	Ø = 0,48 s = 0,03
2	0,37		0,38		0,45	
3	0,43		0,42		0,50	
4	0,33		0,38		0,47	
5	0,38		0,35		0,53	
6	0,42		0,42		0,45	

Tab. č. 30: Doba rozpadu tablet - P ODT + léčivo (1:1) + 1 % L

Tableta	LS [kN]			
	7			
	K AC		K AS	
	t [min]		t [min]	
1	0,93	Ø = 0,99 s = 0,05	0,28	Ø = 0,31 s = 0,02
2	1,02		0,32	
3	1,07		0,35	
4	0,93		0,28	
5	0,95		0,30	
6	1,02		0,32	

Tab. č. 31: Doba rozpadu tablet - P 50

Tableta	LS [kN]	
	5	
	t [min]	
1	5,52	Ø = 6,13 s = 0,46
2	6,20	
3	6,97	
4	5,70	
5	6,13	
6	6,25	

Tab. č. 32: Doba rozpadu tablet - P 50 + L

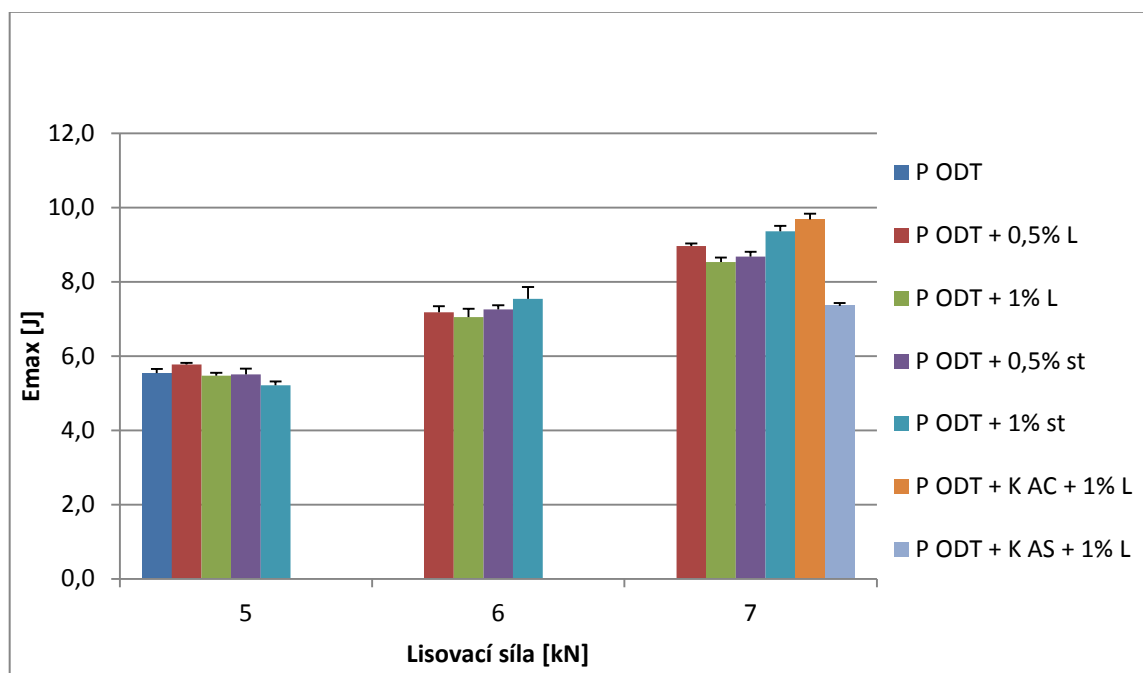
Tableta	LS [kN]			
	5			
	0,5% L		1% L	
	t [min]	Ø = 8,34 s = 1,70	t [min]	Ø = 11,82 s = 0,84
1	6,97		11,27	
2	7,63		11,97	
3	7,93		13,18	
4	9,50		10,67	
5	6,50		11,33	
6	11,50		12,50	

Tab. č. 33: Doba rozpadu tablet - P 50 + st

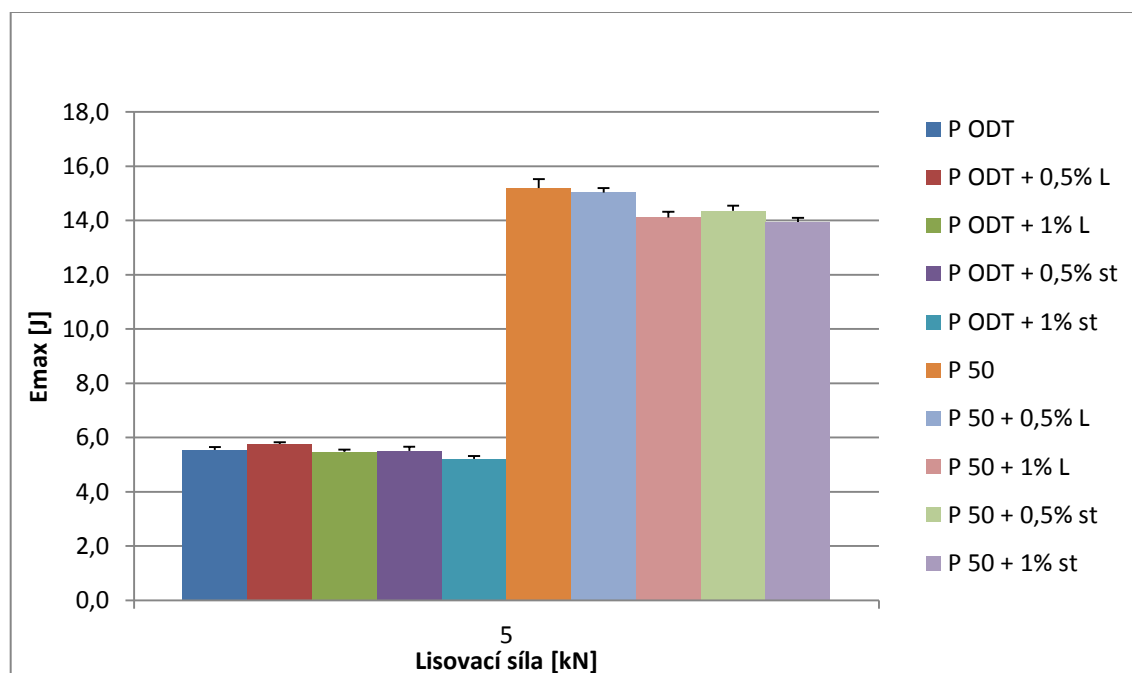
Tableta	LS [kN]			
	5			
	0,5% st		1% st	
	t [min]	Ø = 22,15 s = 2,98	t [min]	Ø = 14,63 s = 1,41
1	20,83		14,90	
2	16,17		14,97	
3	23,80		15,80	
4	24,00		14,33	
5	22,93		11,75	
6	25,18		16,05	

6.3 Grafy

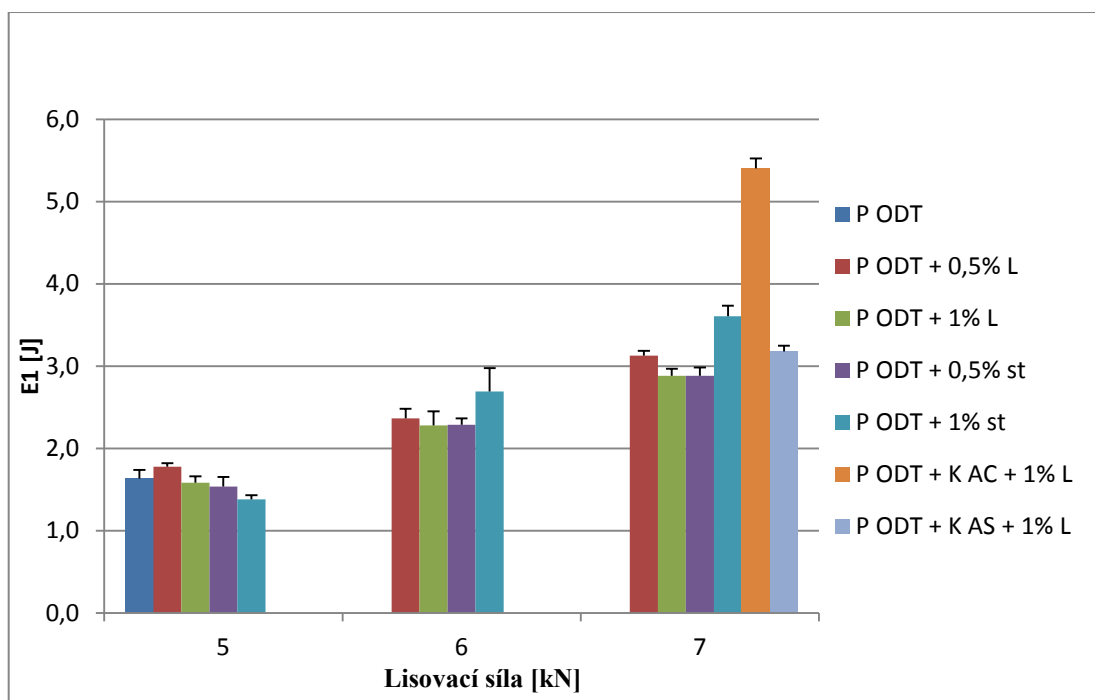
Graf č. 1: Závislost Emax na lisovací síle – P ODT



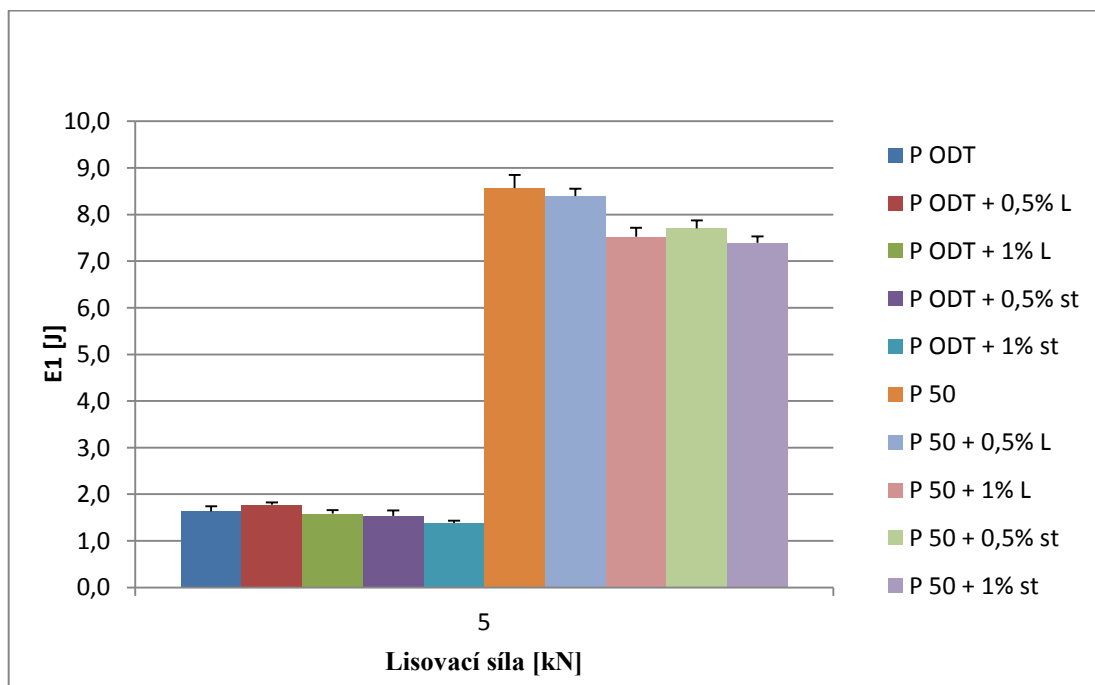
Graf č. 2: Hodnoty Emax při lisovací síle 5 kN – P ODT a P 50



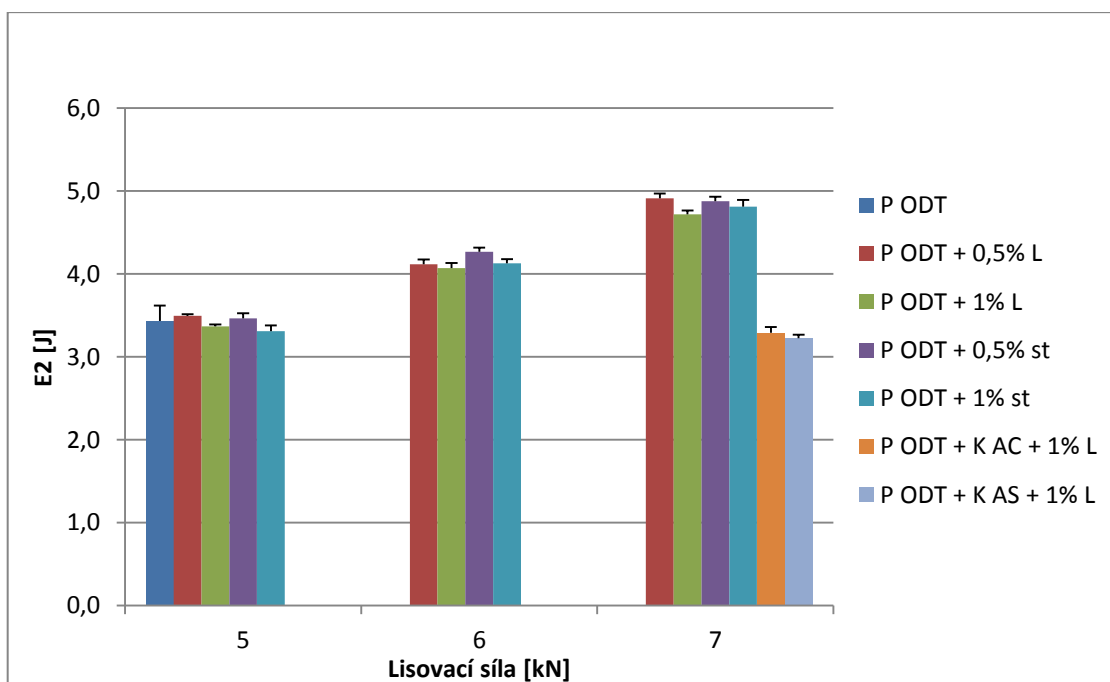
Graf č. 3: Závislost E1 na lisovací síle – P ODT



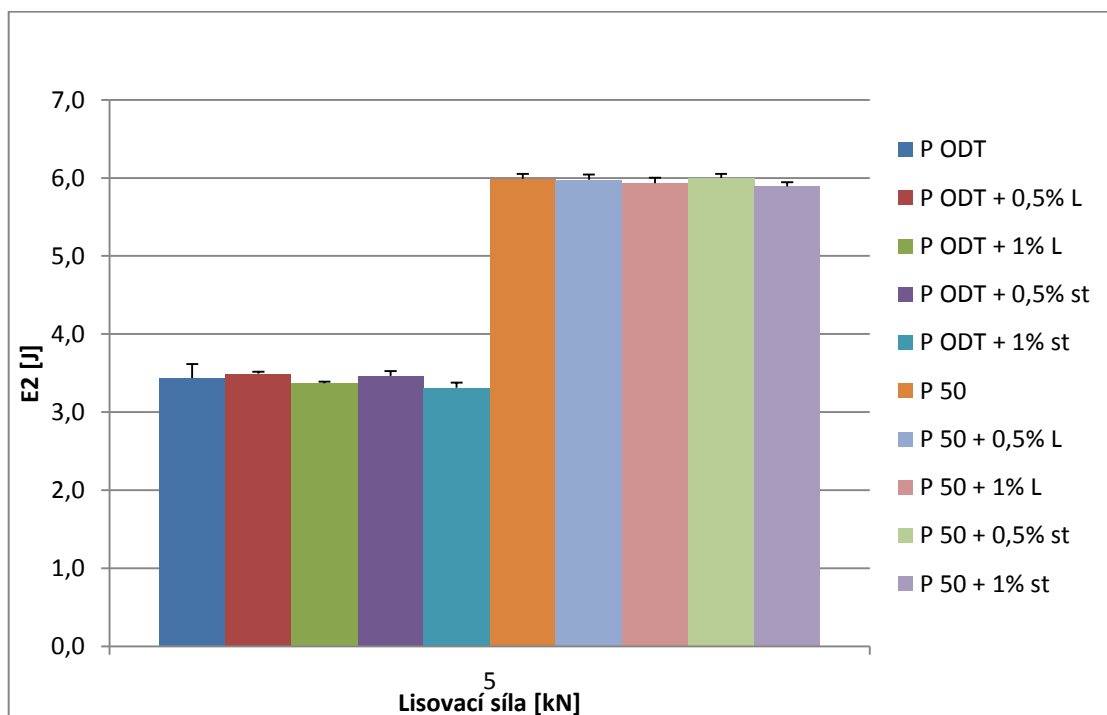
Graf č. 4: Hodnoty E1 při lisovací síle 5 kN – P ODT a P 50



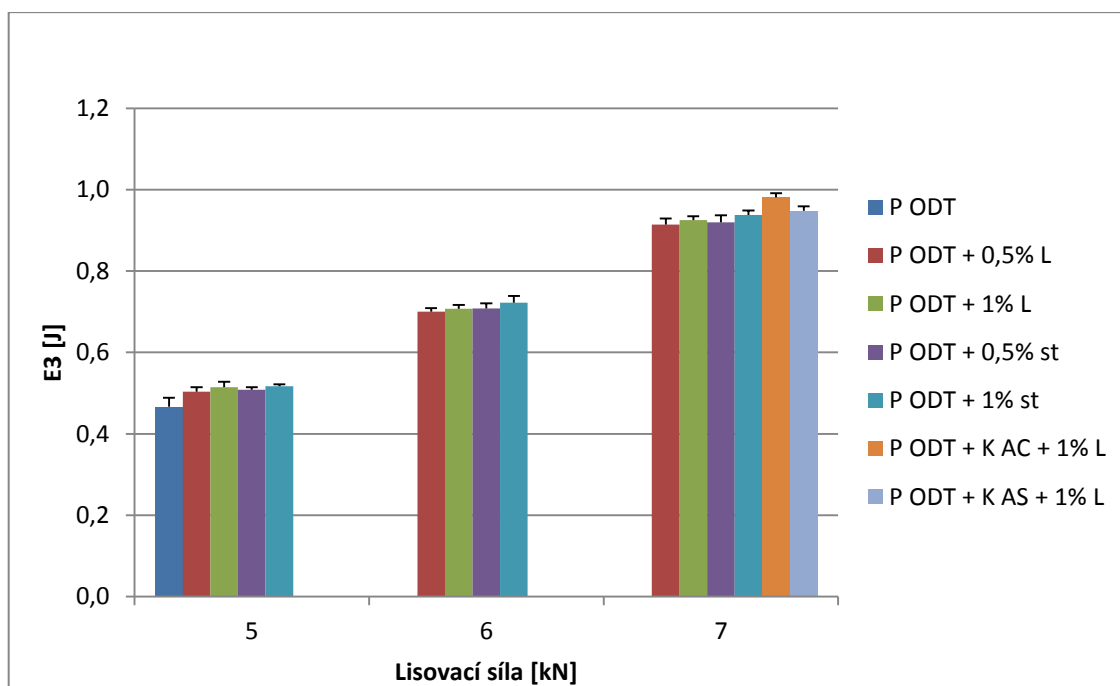
Graf č. 5: Závislost E2 na lisovací síle – P ODT



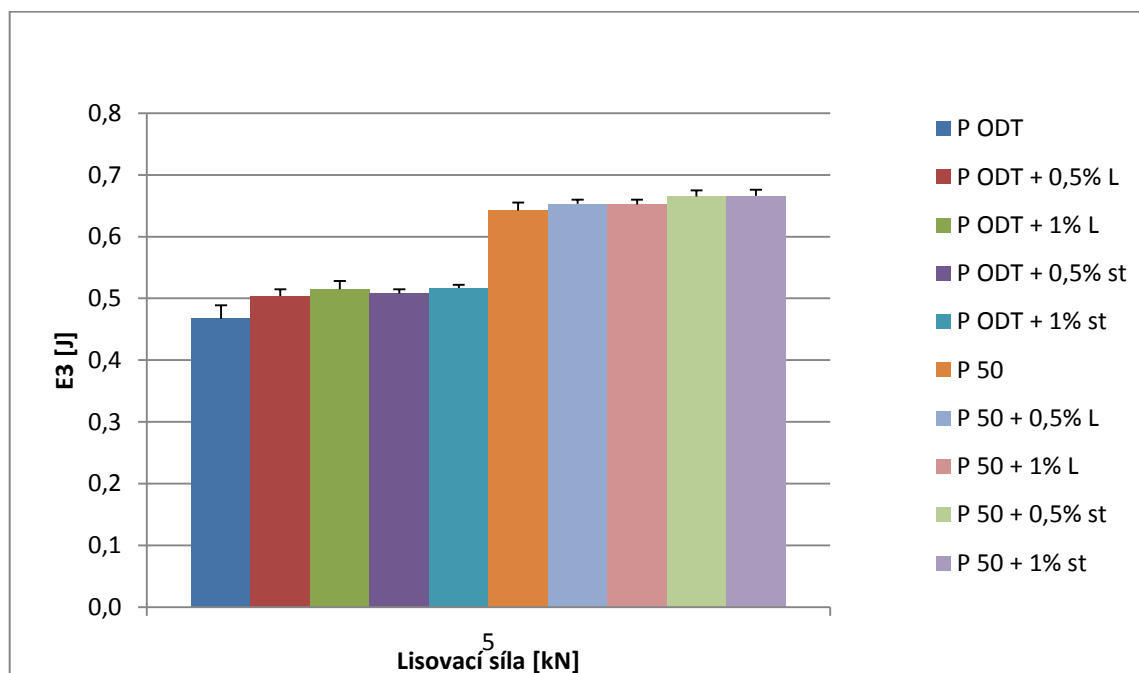
Graf č. 6: Hodnoty E2 při lisovací síle 5 kN – P ODT a P 50



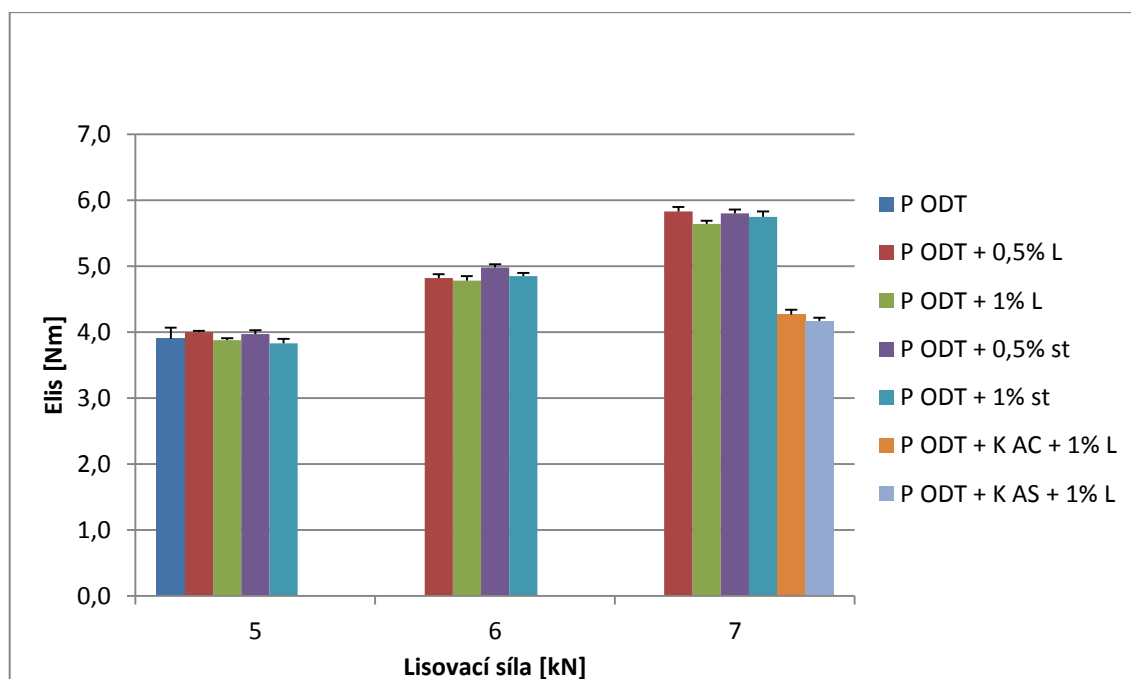
Graf č. 7: Závislost E3 na lisovací síle – P ODT



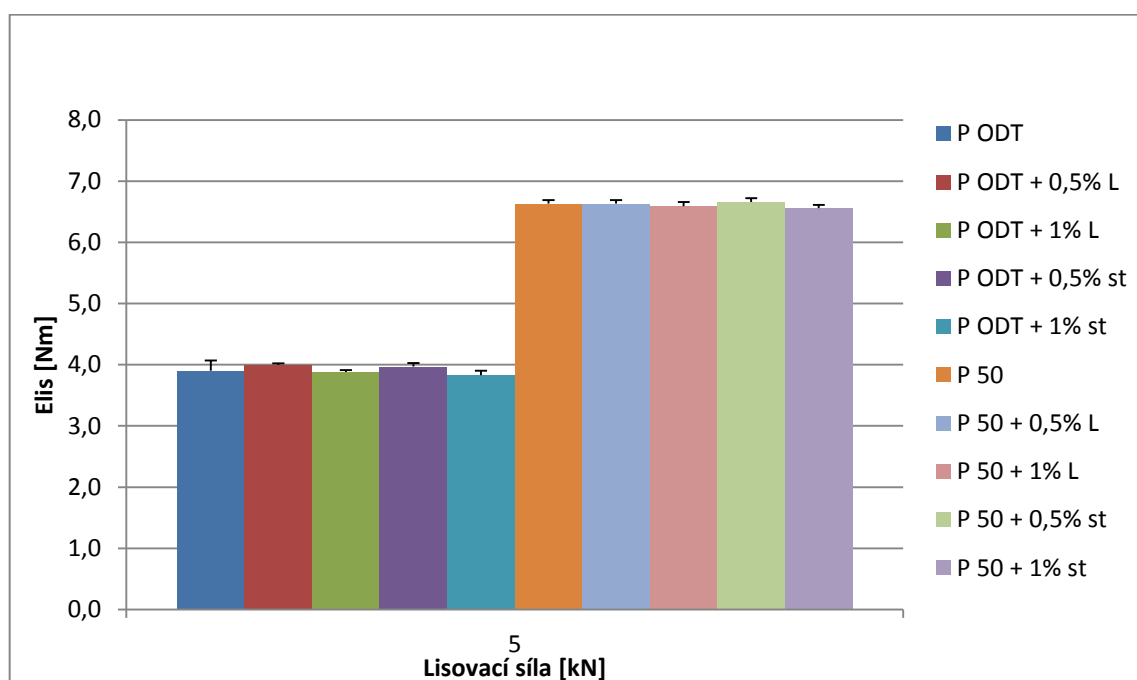
Graf č. 8: Hodnoty E3 při lisovací síle 5 kN – P ODT a P 50



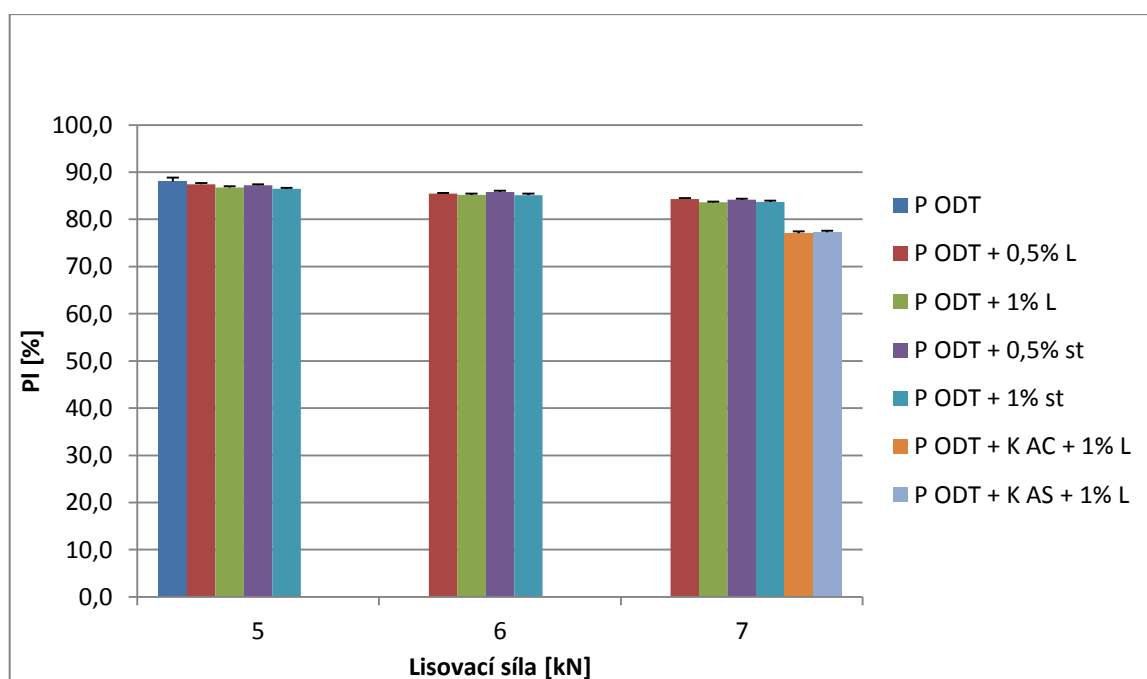
Graf č. 9: Závislost Elis na lisovací síle – P ODT



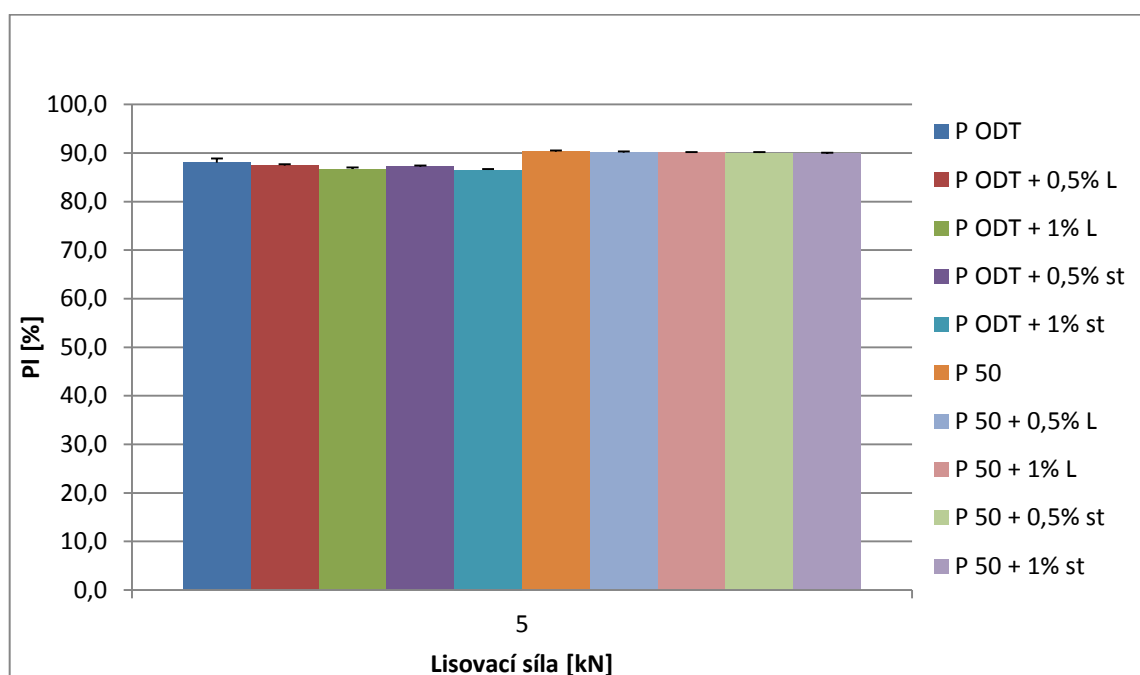
Graf č. 10: Hodnoty Elis při lisovací síle 5 kN – P ODT a P 50



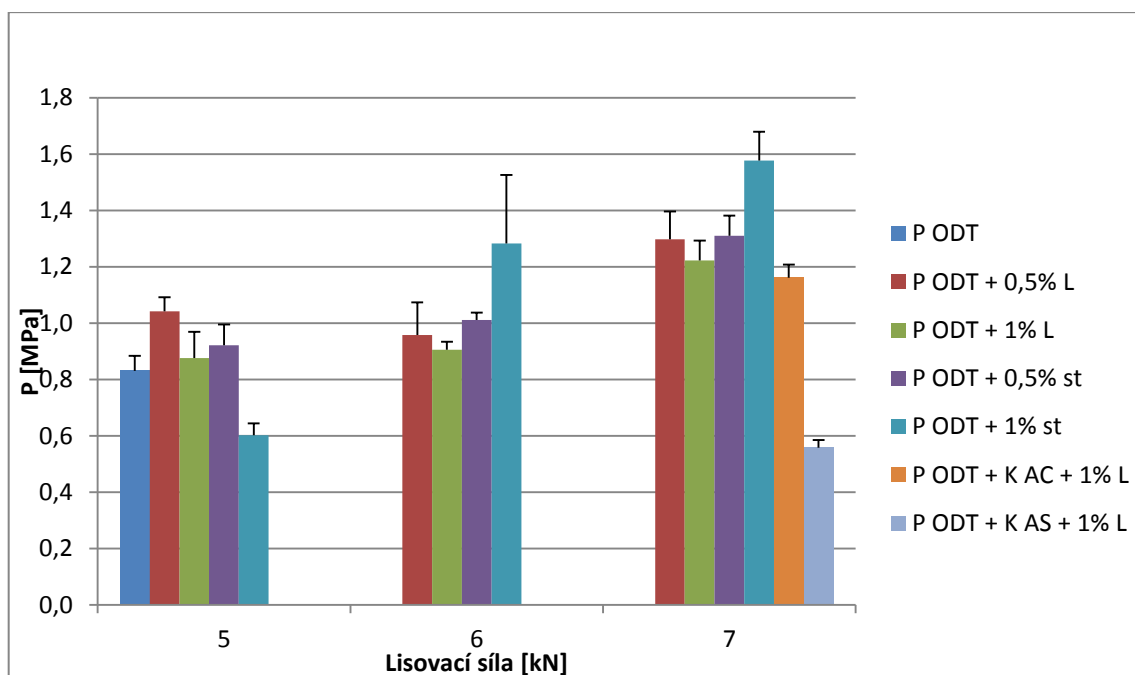
Graf č. 11: Závislost PI na lisovací síle – P ODT



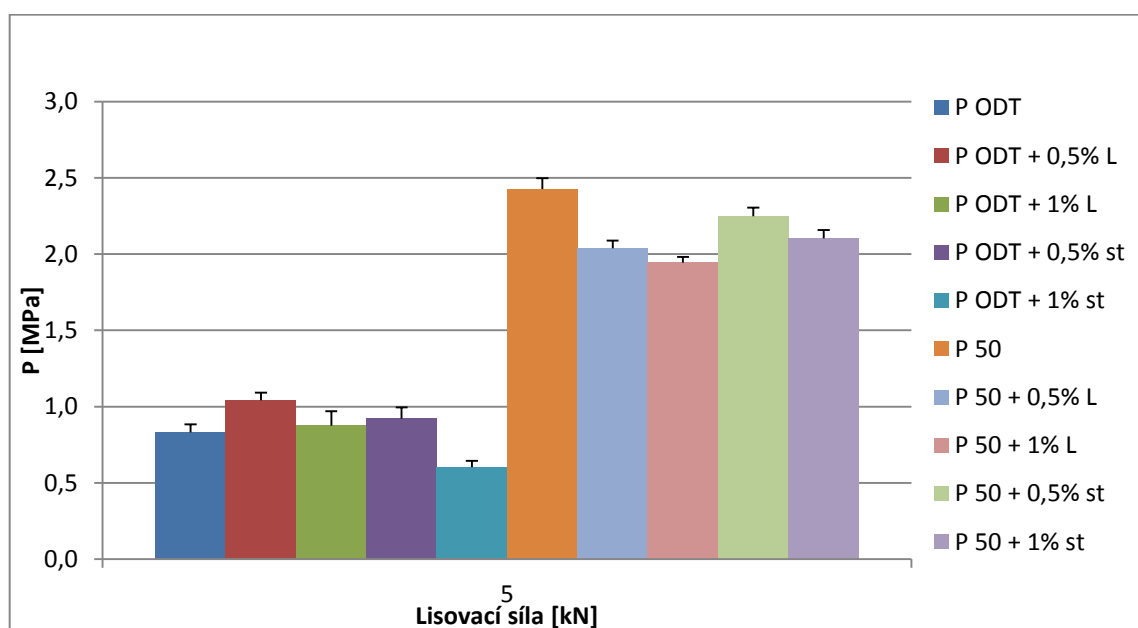
Graf č. 12: Hodnoty PI při lisovací síle 5 kN – P ODT a P 50



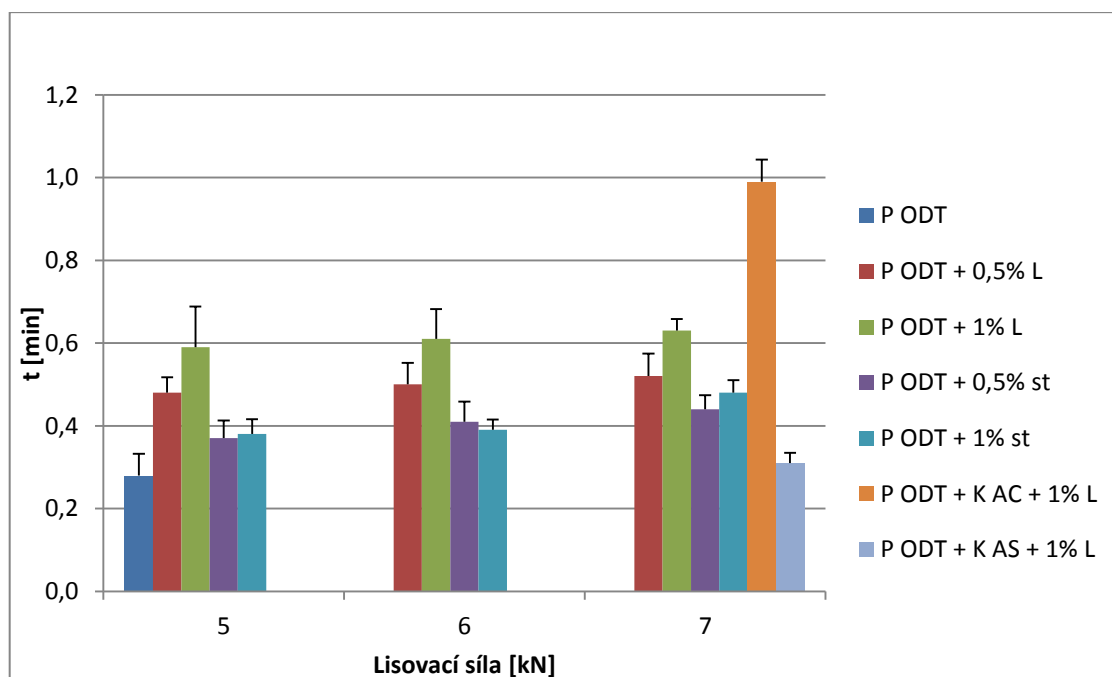
Graf č. 13: Pevnost tablet v tahu v závislosti na lisovací síle – P ODT



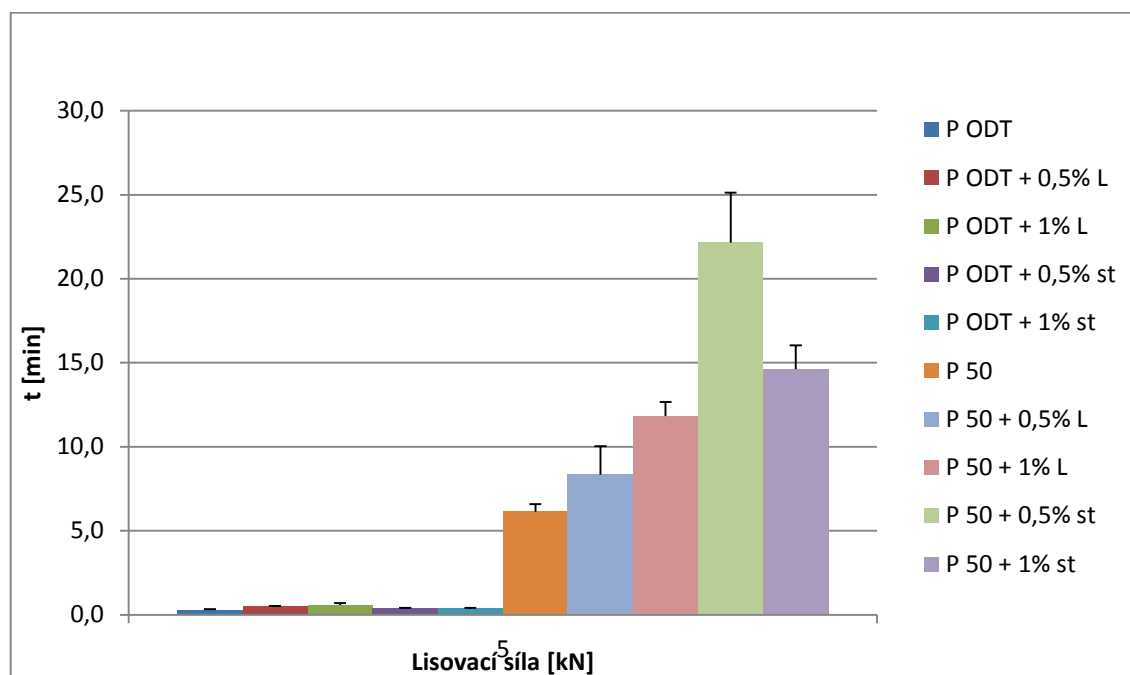
Graf č. 14: Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 5 kN – P ODT a P 50



Graf č. 15: Doba rozpadu tablet v závislosti na lisovací síle – P ODT



Graf č. 16: Doba rozpadu tablet při lisovací síle 5 kN – P ODT a P 50



7 Diskuze

Cílem této práce bylo studium lisovatelnosti a vlastností tablet ze silicifikované mikrokrystalické celulosy Prosolv[®] ODT G2, který je primárně určen pro orálně dispergovatelné tablety. Látka obsahuje mikrokrystalickou celulosu (15 – 30 %), koloidní oxid křemičitý (1,5 – 2,5 %), fruktosu (4 – 6 %), mannitol (60 – 70 %) a krosповidon (4 – 6 %)⁵. Prosolv[®] ODT G2 byl testován v kombinaci s dvěma mazadly, a to stearem hořečnatým a stearylfumarátem sodným v koncentraci 0,5 a 1 %, dále i s modelovými léčivými kyselinou askorbovou a acetylsalicylovou. Byl také porovnáván se samotnou silicifikovanou mikrokrystalickou celulosou s blízkou průměrnou velikostí částic Prosolvem[®] SMCC 50. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a na základě pevnosti tablet v tahu. Další studovanou vlastností byla doba rozpadu tablet.

Tablety byly lisovány při lisovacích silách 5, 6 a 7 kN, lisovací síly byly nastaveny tak, aby se hodnoty pevnosti tablet pohybovaly co nejvíce v optimálním rozmezí pevnosti tablet v tahu, což je 0,56 – 1,12 MPa⁵³. Při nejnižší lisovací síle 5kN byl pro hodnocení vlivu mazadel lisován také samotný Prosolv[®] ODT a pro srovnání lisována i silicifikovaná mikrokrystalická celuloza Prosolv[®] SMCC 50, která obsahuje jen mikrokrystalickou celulosu a 2 % koloidního oxidu křemičitého. Při nejvyšší lisovací síle 7 kN byly lisovány také směsi s modelovými léčivými látkami. V rámci energetického profilu lisovacího procesu byly zjišťovány hodnoty celkové energie lisování E_{max}, dále energie předlisování E₁, energie plastické deformace E₂, energie elastické deformace E₃, energie lisování E_{lis} a plasticita.

Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 3 - č. 33 a grafech č. 1 - č. 16.

7.1 Hodnocení energetického profilu lisovacího procesu

Výsledky hodnocení energetického profilu lisování jsou zaznamenány v tabulkách č. 3 a 4 a v grafech č. 1 - 12.

Graf č. 1 zobrazuje hodnoty celkové energie lisovacího procesu E_{max} v závislosti na lisovací síle pro Prosolv[®] ODT. E_{max} roste s lisovací silou. Při lisovací síle 5 kN byl

lisován i samotný Prosolv[®] ODT, přičemž z výsledků je patrné, že mazadla hodnotu E_{max} nijak výrazně neovlivňují. Při lisovací síle 6 kN byly lisovány směsi s mazadly, kdy nejvyšší hodnota E_{max} byla zaznamenána pro směs s 1 % stearanu hořečnatého, mezi ostatními hodnotami není statisticky významný rozdíl. U tabletovin s léčivými látkami při lisovací síle 7 kN je zaznamenán velký rozdíl v hodnotách, přičemž vyšší hodnoty dosahuje tabletovina s kyselinou acetylsalicylovou, která převyšuje i hodnoty pro směsi Prosolvu[®] ODT s mazadly. Na grafu č. 2 jsou hodnoty E_{max} při lisovací síle 5 kN pro směsi Prosolvu[®] ODT s mazadly a směsi Prosolvu[®] SMCC 50 s mazadly. Je zde vidět velký rozdíl mezi hodnotami, pro látku Prosolv[®] ODT jsou hodnoty výrazně nižší. U Prosolvu[®] SMCC 50 se hodnoty E_{max} snižují s přidavkem mazadla s výjimkou přidavku 0,5 % stearylfumarátu sodného.

Graf č. 3 zobrazuje hodnoty energie předlisování E₁ v závislosti na lisovací síle pro Prosolv[®] ODT, závislost je opět rostoucí. Hodnoty energie předlisování u lisovací síly 5 kN jsou lehce vyšší u přidavku 0,5 % stearylfumarátu sodného a nižší u přidavku 1 % stearanu hořečnatého. U lisovací síly 6 kN jsou hodnoty E₁ vyrovnané s výjimkou směsi s 1 % stearanu hořečnatého, kdy je hodnota vyšší. Tato hodnota je vyšší i v případě lisovací síly 7 kN, kdy je nejvyšší dosažená hodnota E₁ v případě přidavku kyseliny acetylsalicylové. Hodnoty E₁ při lisovací síle 5 kN pro oba Prosolvy uvádí graf 4. Hodnoty jsou výrazně vyšší v případě Prosolvu[®] SMCC 50, tedy samotné silicifikované mikrokrystalické celulosy, klesají s přidavkem mazadla s výjimkou přidavku 0,5 % stearylfumarátu sodného.

Hodnoty energie plastické deformace, tedy energie pro tvorbu vazeb E₂, jsou zobrazeny na grafu č. 5. Hodnota pro samotný Prosolv[®] ODT není statisticky významně odlišná od hodnot látky s mazadly. Pro směsi s mazadly platí, že lehce vyšší hodnoty dosahují směsi s 0,5 % mazadel. Směsi s léčivou dosahují výrazně nižších hodnot E₂ a není mezi nimi statisticky významný rozdíl. Při lisovací síle jsou porovnány hodnoty E₂ u látek Prosolv[®] ODT a Prosolv[®] SMCC 50 (graf č. 6). Hodnoty pro Prosolv[®] ODT jsou výrazně nižší. V případě Prosolvu[®] SMCC 50 není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami E₂ pro čistou látku a směsi s 0,5 % mazadel.

Hodnoty energie elastické deformace v závislosti na lisovací síle pro Prosolv[®] ODT uvádí graf č. 7, hodnoty opět rostou s lisovací silou a lehce se zvyšují s přidavkem mazadel, nejvyšší jsou v případě přidavku léčivých látek. Na grafu č. 8 jsou porovnány

hodnoty energie elastické deformace Prosolvu[®] ODT s Prosolvem[®] SMCC 50, jehož hodnoty E3 jsou vyšší a není u nich zaznamenán statisticky významný rozdíl v rámci změny koncentrace mazadla.

Graf č. 9 zobrazuje hodnoty energie lisování Elis, které jsou součtem energie plastické a elastické deformace. Hodnoty opět rostou s lisovací silou. Hodnoty pro směsi s mazadly se neliší statisticky významně od hodnoty pro čistou látku a jsou vždy lehce vyšší v případě 0,5 % koncentrace mazadel. Přídavek léčiv hodnoty Elis snižuje. Z porovnání hodnot Elis pro oba Prosolvy jsou patrné vyšší hodnoty v případě Prosolvu[®] SMCC 50 a navíc u této látky není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami pro všechny testované směsi (graf č. 10)

Hodnoty plasticity v závislosti na lisovací síle uvádí graf č. 11. Hodnoty klesají s lisovací silou, s přídavkem mazadel a nepatrně také i s jejich zvyšující se koncentrací. Nejnížší hodnoty jsou zaznamenány pro směsi s léčivy, není mezi nimi statisticky významný rozdíl. Z porovnání hodnot plasticity pro oba Prosolvy vyplývá, že plasticita je vyšší v případě Prosolvu[®] SMCC 50, což je logické, neboť obsahuje 98 % mikrokrystalické celulosy, která je vysoce plastická. Vliv mazadel na pokles hodnot není tak výrazný jako v případě látky Prosolv[®] ODT (graf č. 12).

7.2 Hodnocení pevnosti tablet v tahu

Hodnoty pevnosti tablet v tahu jsou uvedeny v tabulkách č. 5 - 24 a v grafech č. 13 a č. 14.

Z grafu č. 13 je patrné, že pevnost tablet v tahu roste s lisovací silou. U látky Prosolv[®] ODT nesnižují mazadla pevnost tablet, neboť v nich převažuje zastoupení cukerných alkoholů, pokles se projevuje pouze u lisovací síly 5 kN v případě přídavku 1 % stearanu hořečnatého. Toto ovšem neplatí pro ostatní lisovací síly, kdy tato směs poskytuje pevnější tablety než ostatní směsi s mazadly. Přídavek léčiv do tabletovin způsobuje pokles pevnosti tablet a to mnohem více v případě kyseliny askorbové. Z porovnání pevnosti tablet z obou typů Prosolvů (graf č. 14) vyplývá vyšší pevnost pro tablety z Prosolvu[®] SMCC 50, což je logické, neboť látka obsahuje 98 % výborně lisovatelné mikrokrystalické celulosy, která poskytuje při lisovací síle 5 kN tablety s cca dvojnásobnou pevností než je

horní limit optimální pevnosti tablet v tahu (1,12 MPa)⁵³. Pevnost tablet v tahu z Prosolvu[®] ODT se při této lisovací síle pohybuje právě v rozmezí optimální pevnosti tablet v tahu (0,56 – 1,12 MPa)⁵³.

7.3 Hodnocení doby rozpadu tablet

Hodnoty dob rozpadu tablet uvádí tabulky č. 25 - 33 a grafy č. 15 - č. 16.

Z grafu č. 15 vyplývá, že se doba rozpadu prodlužuje s rostoucí lisovací silou. Mazadla dobu rozpadu z látky Prosolv[®] ODT prodlužují. Přídavek stearylfumarátu vede ke znatelnějšímu prodloužení doby rozpadu než stearan hořečnatý, který je ale více hydrofobní. Navíc v případě stearylfumarátu má větší vliv 1% koncentrace zatímco u stearanu není statisticky významný rozdíl mezi hodnotami doby rozpadu v rámci jeho různé koncentrace. Přídavek kyseliny acetylsalicylové jako špatně rozpustné látky dobu rozpadu prodlužuje, přídavek kyseliny askorbové, jako dobře rozpustné látky dobu rozpadu zkracuje. Všechny doby rozpadu jsou přesto do 1 minuty, a tudíž tablety splňují lékopisný požadavek pro tablety dispergovatelné v ústech, který je do 3 minut^{6,13}.

Graf č. 16 srovnává tabletoviny obsahující Prosolv[®] ODT a Prosolv[®] SMCC 50 při lisovací síle 5 kN. Z grafu je patrné, že tablety obsahující Prosolv[®] SMCC 50 mají mnohem delší dobu rozpadu při stejné lisovací síle, požadavku pro ODT tablety by nevyhověly. Rychlý rozpad tablet z Prosolvu[®] ODT zajišťuje především přítomné rozvolňovadlo krosppovidon, dále napomáhají i rozpustné cukerné alkoholy a mnohem nižší obsah mikrokrytické celulosy než je v Prosolvu[®] SMCC 50.

8 Závěr

Výsledky práce lze shrnout do následujících bodů:

1. Celková energie lisovacího procesu Emax roste v případě Prosolvu[®] ODT s lisovací silou, mazadla ji výrazně neovlivňují. Přítomnost kyseliny acetylsalicylové vede k navýšení této energie oproti tabletovinám bez léčiva. Tabletoviny s Proslovem[®] SMCC 50 vykazují vyšší hodnoty Emax než tabletoviny s Prosolvem[®] ODT a hodnoty se snižují s přidavkem mazadla.
2. Hodnoty energie předlisování E1 rostou u Prosolvu[®] ODT s lisovací silou, mazadla je lehce snižují s výjimkou 0,5 % koncentrace stearylfumarátu sodného. Přítomnost kyseliny acetylsalicylové energii předlisování opět navyšuje. V případě Prosolvu[®] SMCC 50 jsou hodnoty výrazně vyšší a klesají opět s výjimkou směsi s 0,5 % stearylfumarátu sodného s přidavkem mazadel.
3. Energie lisování Elis tabletovin s Prosolvem[®] ODT roste se zvyšující se lisovací silou a její hodnoty nejsou statisticky významně odlišné v případě přidavku mazadel. Přídavek léčiv způsobuje pokles hodnot této energie. U Prosolvu[®] SMCC 50 jsou zaznamenány vyšší hodnoty Elis a není mezi nimi statisticky významný rozdíl.
4. Plasticita s rostoucí lisovací silou klesá. Hodnoty u Prosolvu[®] ODT klesají lehce vlivem přidavku mazadel a více vlivem přidavku léčivých látek. Hodnoty plasticity pro tabletoviny Prosolvu[®] SMCC 50 jsou vyšší a vyrovnanější.
5. Pevnost tablet v tahu roste u tabletovin s Prosolvem[®] ODT s lisovací silou. Přídavek mazadel ji zvyšuje s výjimkou přidavku 1 % stearanu hořečnatého. Přítomnost léčiva, především kyseliny askorbové, vede ke snížení pevnosti tablet. Tablety ze směsi Prosolvu[®] SMCC 50 vykazují mnohem vyšší pevnost, ta se ovšem více snižuje přidavkem mazadel.
6. Doba rozpadu tablet s Prosolvem[®] ODT je velmi krátká, splňuje lékopisný limit pro ODT (do 3 min) a zvyšuje se s rostoucí lisovací silou. Přítomnost mazadel dobu rozpadu prodlužuje, přídavek kyseliny acetylsalicylové ji prodlužuje a přídavek

kyseliny askorbové ji zkracuje. Tablety obsahující Prosolv[®] SMCC 50 vykazují delší dobu rozpadu, která je více prodloužena mazadly a tyto tablety by nevyhověly lékopisnému požadavku doby rozpadu pro ODT.

9 Literatura

1. KUMAR, V. D., SHARMA, I., SHARMA, V. A comprehensive review on fast dissolving tablet technology. *JAPS*, 2011, 1(5), 50-58. ISSN 2231-3354.
2. FU, Y., et al. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. *NCBI*, 2004, 21(6), 433-475.
3. PATEL, V. N., GUPTA, M. M. Emerging Trends In Oral Dispersible Tablet. *JDDT*, 2013, 3(2), 199-206. ISSN 2250-1177.
4. YADAV, G., KAPOOR, A., BHARGAVA, S. Fast dissolving tablets recent advantages: A review. *IJPSR*, 2012, 3(3), 728-736. ISSN 0975-8232.
5. JRS Pharma, Firemní literatura. [online]. [cit. 2015-12-22]. Dostupné z: http://www.jrspharma.com/pharma_en/products-services/excipients/hfe/high-functionality-excipients.php
6. KOLEKTIV AUTORŮ. Český lékopis 2009, Grada publishing, Praha, 2009, s. 829. ISBN 978-80-247-2994-7.
7. HIRANI, J. J., RATHOD, D. A., VADALIA, K. R. Orally disintegrating tablets: A review. *Trop J Pharm Res*, 2009, 8(2), 161-172.
8. KREJZOVÁ, E., BĚLOHLAV, Z. Maskování chuti účinných látek u orálně dispergovatelných tablet. *Chem. Listy*, 108, 2014, 17-24.
9. KHAN, T., et al. An approach for rapid disintegrating tablet: A review. *IJPRD*, 2011, 3(3), 170-83, ISSN 0974-9446.
10. BHOWMIK, D., et al. Fast dissolving tablet: An overview. *JOCPR*, 2009, 1(1), 163-177. ISSN 0975-7384.
11. PATEL, T. S, MUKUL, S. Fast Dissolving Tablet Technology – A Review. *WJPPS*, 2013; 2(2), 485-508. ISSN 2278-4357.
12. SHAIKH, S., KHIRSAGAR, R. V., QUAZI, A. Fast disintegrating tablets: an overview of formulation and technology. *Int J Pharmacy Pharm Sci*, 2010, 2(3), 1-20. ISSN 0975-1491.
13. KOLEKTIV AUTORŮ. European Pharmacopoeia 8th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2014, s. 809-812. ISBN 978-92-871-7525-0.

14. SHUKLA, D., et al. Mouth dissolving tablets I: An overview of formulation technology. *Sci Pharm*, 2009, 77(2), 309-326. ISSN 2218-0532.
15. KUMAR, E., BHAGYASHREE, J. Mouth dissolving tablets – A comprehensive review. *IJPRR*, 2013, 2(7), 25-41. ISSN 2278-6074.
16. HEER, D., AGGARWAL, G., KUMAR, S. L. Recent trends of fast dissolving drug delivery system—an overview of formulation technology. *Pharmacophore*, 2013, 4(1), 1-9. ISSN 2229-5402.
17. CHOWDARY, K. P. R., et al. Recent Research on Orodispensible Tablets-A Review. *IRJPAS*, 2014, 4(1), 64-73. ISSN 2277-4149.
18. JAIN, D., AMUL, M. A Review-Formulation & Development of Orodispensible Tablet. *IJPE*, 2014, 4(1), 21-38. ISSN 2249-3875.
19. MANIVANNAN, R. Oral disintegrating tablets: A future compaction. *IJPRD*, 2009, 1(10), 61-65. ISSN 0974-9446.
20. SHARMA, R., et al. Fast dissolving drug delivery system-a review. *IRJP*, 2011, 2(11), 21-29. ISSN 2230-8407.
21. NAGAR, P., et al. Orally disintegrating tablets: formulation, preparation techniques and evaluation. *JAPS*, 2011, 1(4), 35-45. ISSN 2231-3354.
22. NAUTIYAL, U., et al. Fast dissolving tablets as a novel boon: A review. *JPCBS*, Chemical and Biological, 2014, 2(1), 5-26. ISSN 2348-7658.
23. MOHANACHANDRAN, P. S., et al. Superdisintegrants: An overview. *IJPSRR*, 2011, 6(1), 105-109. ISSN 0976-044X.
24. KAVITHA, K., et al. Role of superdisintegrants in the design of fast dissolving drug delivery systems-A review. *IJAPR*, 2013, 4(11), 2475-2483. ISSN 2230-7583.
25. YOUNG, PM. Sodium starch glycolate, In Rowe E. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G., Fenton, M. E. Eds. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth. Ed. Londýn, Pharmaceutical Press, 2009, 663-666. ISBN 978 0 85369 792 2.
26. KIBBE, AH. Crosspovidonum, In Rowe, E. C., Sheskey, P. J., Cook W. G., Fenton, M. E. Eds. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth. Ed. Londýn, Pharmaceutical Press, 2009, 208-210. ISBN 978 0 85369 792 2.

27. GUEST, RT. Crosscarmelose sodium, In Rowe E. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G., Fenton, M. E. Eds. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth. Ed. Londýn, Pharmaceutical Press, 2009, 206-208. ISBN 978 0 85369 792 2.
28. ALLEN, LV., Lunner PE. Magnesium stearate, In Rowe, E. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G., Fenton M. E. Eds. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth. Ed. Londýn, Pharmaceutical Press, 2009, 404-407. ISBN 978 0 85369 792 2.
29. WELLER, J. Sodium stearyl fumarate, In Rowe, E. C., Sheskey, P. J., Cook, W. G., Fenton, M. E. Eds. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth. Ed. Londýn, Pharmaceutical Press, 2009, 667-669. ISBN 978 0 85369 792 2.
30. PFISTER, W. R., GHOSH, T K. Orally disintegrating tablets: products, technologies, and development issues. *Pharm Technol*, 2005, 29(10), 136-150.
31. RABIŠKOVÁ, M., VETCHÝ, D. Orálně dispergovatelné tablety. *Prakt. Lékařen.*, 2007, 4, 181-183. ISSN 1801-2434.
32. DOBETTI, L. Fast-melting tablets: Developments and technologies, *Pharm Technol*, 2000, 12(9), 32-42.
33. PAHWA, R., et al. Orally disintegrating tablets-Friendly to pediatrics and geriatrics. *Arc. Appl. Sci. Res.*, 2010, 2(2), 35-48. ISSN 0975-508X.
34. GANESH, N. S., DESHPANDE, K. B. Orodispersible tablets: An overview of formulation and technology. *IJPBS*, 2011, 2(1), 726-734. ISSN 0975-6299.
35. SAROHA, K., et al. Mouth dissolving tablets: An overview on future compaction in oral formulation technologies. *Der Pharmacia Sinica*, 2010, 1(1), 179-187.
36. SIDDIQUI, Md N., GARG, G., SHARMA, P. K. Fast dissolving tablets: preparation, characterization and evaluation: an overview. *IJPSRR*, 2010, 4(2), 87-96. ISSN 0976-044X.
37. KOLEKTIV AUTORŮ. Český lékopis 2009, Grada publishing, Praha, 2009, s. 383-386. ISBN 978-80-247-2994-7.
38. KOLEKTIV AUTORŮ. European Pharmacopoeia 8th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2014, s. 346-349. ISBN 978-92-871-7525-0.
39. KOLEKTIV AUTORŮ. Český lékopis 2009, Grada publishing, Praha, 2009, s. 381-383. ISBN 978-80-247-2994-7.

40. KOLEKTIV AUTORŮ. European Pharmacopoeia 8th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2014, s. 343-346. ISBN 978-92-871-7525-0.
41. KOLEKTIV AUTORŮ. European Pharmacopoeia 8th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2014, s. 298-299. ISBN 978-92-871-7525-0.
42. KOMÁREK P., RABIŠKOVÁ, M. Technologie léků. Praha: Galén, 2006, s. 240, ISBN 80 7262 423 7.
43. KOLEKTIV AUTORŮ. Český lékopis 2009, Grada publishing, Praha, 2009, s. 336. ISBN 978-80-247-2994-7.
44. FELL, J. T., NEWTON, J. M. Determination of tablet strength by the diametral-compression test. *J Pharm. Sci.*, 1970, 59(5), 688-691. ISSN 1520-6017.
45. KOLEKTIV AUTORŮ. European Pharmacopoeia 8th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2014, s. 285-286. ISBN 978-92-871-7525-0.
46. SHUKLA, D., et al. Mouth Dissolving Tablets II: An Overview of Evaluation Techniques. *Sci Pharm*, 2009, 77(2), 327-341. ISSN 2218-0532.
47. SHERWOOD, B. E., et al. A new class of high-functionality excipients: silicified microcrystalline cellulose. *Pharm Technol*, 1998, 22(10), 78-88. ISSN 0147-8087.
48. GUY, A. Cellulose, Microcrystalline, In Rowe E. C., Sheskey P. J., Cook W. G., Fenton M. E. Eds. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth. Ed. Londýn, Pharmaceutical Press, 2009, 129-133. ISBN 978 0 85369 792 2.
49. MORETON, RC. Cellulose, Silicified Microcrystalline, In Rowe E. C., Sheskey P. J., Cook W. G., Fenton M. E. Eds. Handbook of pharmaceutical excipients, Sixth. Ed. Londýn, Pharmaceutical Press, 2009, 139-141. ISBN 978 0 85369 792 2.
50. ALJABERI, A., et al. Functional performance of silicified microcrystalline cellulose versus microcrystalline cellulose: a case study. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(9), 1066-1071. ISSN 0363-9045.
51. EDGE, S., et al. The location of silicon dioxide in silicified microcrystalline cellulose. *Pharm. Pharmacol Commun.*, 1999, 5(6), 371-3.
52. STAMM, A., MATHIS, C. Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm Technol*, 1976, 22, 7-16.
53. BELOUSOV, V. A. K voprosu o vyrobe optimalnikh davlenii pressovania při tabletirovanii lekarstvennykh poroshkov. *Khim. Farm. Zh.*, 1976, 10(3), 105-111.