

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

**Vliv různých druhů a poměrů  
mikrokrystalické celulosy a laktosy  
na fyzikální vlastnosti tabletovin a tablet.**

Influence of different types and ratios of  
microcrystalline cellulose and lactose  
on physical properties of tablet blends and tablets.

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

Hradec Králové, 2016

Hana Machutková

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

Hradec Králové 2016

Hana Machutková

Na úvod bych zde ráda poděkovala doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové Ph.D.za velkou ochotu a užitečné rady, které mi poskytla k vypracování této diplomové práce. Dále bych poděkovala panu dr. Stasiakovi za pomoc při zpracování praktické části a v neposlední řadě za umožnění tvorby práce patří poděkování společnosti Zentiva k.s.

# Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání .....	8
4	Seznam použitých zkratk .....	9
5	Úvod.....	10
6	Teoretická část.....	11
6.1	Význam tablet .....	11
6.2	Výroba tablet.....	12
6.2.1	Obecné postupy výroby tablet .....	12
6.2.1.1	Matrice a lisovací trny .....	12
6.2.1.2	Tabletovací lisy .....	13
6.2.2	Přímé lisování .....	15
6.2.3	Hodnocení jakosti tablet .....	17
6.3	Farmaceutické pomocné látky.....	18
6.4	Základy granulátů a tablet.....	19
6.5	Pomocné látky vhodné pro přímé lisování.....	22
6.5.1	Suchá pojiva.....	23
6.5.1.1	Laktosa a její deriváty .....	25
6.5.1.2	Mikrokrystalická celulosa .....	27
6.5.1.3	Avicel PH .....	28
6.5.1.4	Avicel PH-101 .....	28
6.5.1.1	Avicel PH-102 .....	29
6.5.1.1	Avicel PH-105 .....	29
6.5.1.1	Avicel PH-112 .....	30
6.5.1.1	Avicel PH-200 .....	30
7	Experimentální část.....	31
7.1	Použité suroviny.....	31
7.2	Použité přístroje .....	32
7.3	Použité metody.....	35

7.3.1	Příprava směsí plniv.....	35
7.3.2	Stanovení vlhkosti.....	36
7.3.3	Stanovení sypné hustoty .....	36
7.3.4	Stanovení setřesné hustoty.....	36
7.3.5	Určení indexu stlačitelnosti (CI) a Hausnerova poměru (HR) .....	37
7.3.6	Stanovení sypného úhlu .....	37
7.3.7	Lisování tablet.....	38
7.3.8	Měření pevnosti .....	38
7.3.9	Měření rozpadu .....	39
7.3.10	Měření oděru.....	39
8	Výsledky .....	40
9	Diskuse.....	59
9.1	Směsi Avicelu 101 .....	60
9.2	Směsi Avicelu 102 .....	61
9.3	Směsi Avicelu 105 .....	61
9.4	Směsi Avicelu 112 .....	62
9.5	Směsi Avicelu 200 .....	63
10	Závěry .....	64
11	Použitá literatura .....	66

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Školitel: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová Ph.D.

Posluchač: Hana Machutková

Název diplomové práce: Vliv různých druhů a poměrů mikrokrystalické celulosy a laktosy na fyzikální vlastnosti tabletovin a tablet

V práci byly hodnoceny vlastnosti tabletovin připravených z pěti různých druhů mikrokrystalické celulosy (Avicel<sup>®</sup> A-101, 102, 105, 112, 200) a tří druhů laktosy v různých poměrech. U tabletovin byla porovnávána vlhkost, sypaná a setřesná hustota a sypaný úhel. S přidavkem laktosy do směsi docházelo obecně ke snížení obsahu vlhkosti v tabletovině. Po vyhodnocení tokových vlastností byly směsi s vhodnými vlastnostmi vylisovány při lisovacích silách 8 a 12kN. Byla sledována síla potřebná k vysunutí tablety, pevnost, doba rozpadu a oděr vzniklých tablet. Nejhorší lisovatelnost byla zjištěna pro směsi s vyšší koncentrací Avicelu 105. Díky velmi malým a jemným částicím (cca 20 $\mu$ m) docházelo k nerovnoměrnému plnění matrice a lisování nebylo úspěšné. Naopak nejlepší tokové a kompaktační vlastnosti vykazovaly směsi Avicelu 200. Nejvyšší pevností se vyznačovaly tablety obsahující pouze Avicel. S přidavkem laktosy pevnost tablet ve většině případů klesala. Při porovnání pevnosti tablet připravených ze směsí Avicelů s monohdrátem laktosy 80 a laktosou SD v poměru 50:50 klesala pevnost v pořadí A-105 > A-101 > A-102 > A-200, A-112.

## 2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Department of Pharmaceutical technology  
Consultant: doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová Ph.D.  
Student: Hana Machutková  
Title of Thesis: Influence of different types and ratios of microcrystalline cellulose and lactose on physical properties of tablet blends and tablets.

In this study, the properties of tablet blends prepared from five different kinds of microcrystalline cellulose (Avicel® A-101, 102, 105, 112, 200) and three types of lactose in different proportions were evaluated. Moisture content, the bulk and tapped density and the angle of repose were compared for tablet blends. The addition of lactose to the mixtures caused the decrease in the moisture content in the tablet blends. After evaluating the flow properties, the mixtures with suitable characteristics were compacted at compression forces of 8 and 12 kN. The force required to eject the tablet, the table strength, the disintegration time and the friability of the resulting tablets were estimated. The worst compressibility was identified for mixtures with higher concentration of Avicel 105. Due to its very small and fine particles (approximately 20µm) the filling of matrix was not uniform making tablet compression unsuccessful and thus the of uniform moldings wasn't successful. In contrary, Avicel 200 showed the best flowability and compressibility properties. In general, the tablets made from Avicel itself had the maximum strength; tablet strength decreased with the addition of lactose in most cases. When comparing the strength of the tablets prepared from Avicel mixture with lactose monohydrate 80 and lactose SD in a 50:50 ratio the strength decreased in the order A-105 > A-101 > A-102 > A-200, A-112.

### **3 Zadání**

Cílem této diplomové práce je hodnocení vlastností tabletovin připravených ze směsi mikrokrystalické celulosy a laktosy. V teoretické části bude zpracován přehled o tabletách, jejich výrobě a hodnocení a o pomocných látkách se zaměřením na studované suroviny.

Praktická část bude hodnotit celkem 60 směsí tabletovin tvořených pěti různými druhy Avicelů a třemi druhy laktosy. Budou hodnoceny sypné vlastnosti a lisovatelnost směsí. Po vylisování tablet dojde k hodnocení jejich vlastností.



## 4 Seznam použitých zkratek

<b>Symbol</b>	<b>Jednotka</b>	<b>Význam</b>
LOD	%	ztráta sušením
$d_b$	g/l	sytná hustota
$d_t$	g/l	setřesná hustota
CI	%	Index stlačitelnosti
HR	-	Hausnerův poměr
A	-	Avicel
L	-	laktosa
MgSt	-	magnesium stearat
CF	kN	lisovací tlak
EF	N	vysouvací síla
H	N	pevnost
DT	s	doba rozpadu
F	%	oděr
AOR	°	sytný úhel

## 5 Úvod

Perorální tablety jsou aktuálně nejpoužívanější lékovou formou. Jejich obliba spočívá v řadě nesporných výhod, jak z hlediska výrobního procesu – možnost prolongovat účinek, finanční nenáročnost, dlouhodobá stálost lékové formy, či možnost maskování nepříjemné chuti, tak z hlediska vysokého aplikačního komfortu. Tablety musí splňovat určitá jakostní kritéria (mechanická odolnost, pórovitost) a toho mimo jiné docílíme jejich vhodným složením.<sup>1</sup>

Suchá pojiva jsou pomocné látky, jejichž přítomnost je nezbytná pro realizaci procesu přímého lisování. V současné době je nejčastěji používaným excipientem pro přímé lisování mikrokrytalická celulóza pro svou vysokou schopnost zhušťování, díky které vytváří pevné výlisky. Laktosa patří mezi často používaná suchá pojiva a to jako bezvodá, hydrát nebo aglomerovaná. Mezi její přednosti řadíme vysokou stálost v kombinaci s mnoha léčivy a nízkou hygroskopicitu. Pro přímé lisování se laktosa vhodným způsobem upravuje, což má za následek zlepšení sypnosti a lisovatelnosti. Často se pro technologii přímého lisování používá v kombinaci s mikrokrytalickou celulosou.

## 6 Teoretická část

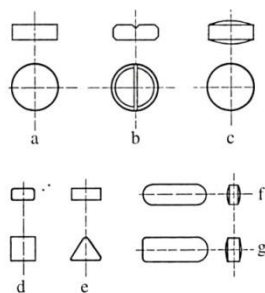
### 6.1 Význam tablet

Tableta, nejběžnější léková forma, určená převážně pro perorální podání, je charakterizována jako mechanicky pevný, tuhý, tvarově určitý výlisek složený ze směsi práškových látek – léčivých, pomocných a z plynné fáze, která se zde nachází v různě velkém zastoupení v pórech.<sup>1</sup>

Podle tvaru dělíme tablety nejčastěji na čočkovité a ploché nízké válce s fasetou či bez fasety. Čočkovité tablety se v případě, že slouží jako meziprodukt pro výrobu obalených tablet, nazývají jádra. Tablety dále dělíme podle způsobu jejich aplikace na perorální, orální, sublinguální, vaginální a řadu dalších.<sup>1,2</sup>

Tablety musí splňovat určitá kritéria jakosti, mezi něž patří mechanická pevnost, díky které jsou odolné vůči mechanickému namáhání, například při balení či transportu. Tablety musí být dostatečně odolné vůči vlhkosti a ostatním vlivům vnějšího prostředí. Pórovitost je dalším důležitým kritériem. Optimální obsah pórů v tabletě umožní lepší průnik tekutiny do výlisku a tím napomáhá jejímu rozpadu v místě určení. Je tedy potřeba volit složení tablety maximálně v souladu se všemi jakostními kritérii.<sup>1</sup>

Přes řadu nesporných výhod, díky kterým se tablety staly nejpoužívanější lékovou formou (automatizovaná technologie, komfortní aplikace, dlouhodobá stálost, dobrá biologická dostupnost), mají ale oproti jiným lékovým formám určité nedostatky. Jedním z nejzásadnějších je opožděný nástup účinku oproti tekutým lékovým formám.<sup>1</sup>



Obr. 1: Tvary tablet (převzato z<sup>1</sup>)

a,b – plochá tableta, c – čočkovitá tableta, d-g – tablety jiných tvarů

## 6.2 Výroba tablet

### 6.2.1 Obecné postupy výroby tablet

Začátek výroby tablet vždy představuje tabletovina. Tu získáme smísením léčivých a pomocných látek nebo smícháním granulátu, získaného vlhkou či suchou granulací a extragranulárních pomocných látek. V případě mísení surovin bez předchozí granulace hovoříme o tzv. přímém lisování. Vzniklá tabletovina se dále zpracovává v tabletovacích lisech, které umožňují slisování prášků a granulátů do pevných výlisků. Základními součástmi každého tabletovacího lisu jsou razidla (horní a dolní), matrice a pevná nebo pohyblivá násypka. Pomocí násypky se matrice naplní optimálním množstvím tabletoviny (lze zvolit výšku či hmotnost tablety) a nastaveným lisovacím tlakem se slisuje do mechanicky pevného výlisku. Vlastní lisování spočívá ve schopnosti práškovitých látek zhušťovat se do určitého pevného tvaru.<sup>1</sup>

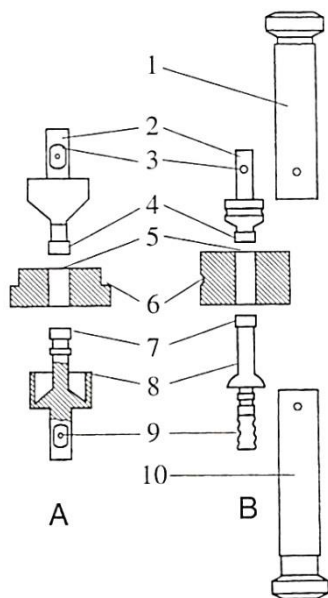
#### Lisování a jeho průběh<sup>3,4</sup>

- **Počáteční stádium** – Tabletovina je nasypána do matrice.
- **Stádium zhutnění** – Mění se prostorové uspořádání částic, vyplňují se interpartikulární prostory.
- **Stadium elastické deformace** – Interpartikulární prostory se stále zmenšují, výlisek se zhušťuje. Při přerušení lisovacího tlaku by se částice vrátily do původní polohy.
- **Stadium plastické deformace** – Nastane po překonání hranice elasticity a částice se ireverzibilně fixují do tvaru výlisku.

#### 6.2.1.1 Matrice a lisovací trny

Matrice a lisovací trny (razidla) jsou základními součástmi tabletovacího stroje. Jsou odpovědné za finální rozměry tablety. Při výrobě jsou vystaveny vysokému tlaku, proto musejí být zhotoveny z velmi kvalitní oceli, při správném tepelném zpracování, některé se speciálními úpravami povrchu (např. pro snížení opotřebení, či zabránění lepení tabletoviny).<sup>5</sup> Tabletovací lisy se mezi sebou liší počtem a stavbou horních a dolních razidel. V matici může být jedno nebo více lisovacích míst. Při použití matrice s více otvory dochází ke zvýšení výkonu lisovacího zařízení,

ale razidla se tak stávají choulostivějšími. Lisovací trny se vyrábějí z odolné oceli a jejich povrch musí být hladký a leštěný. Rovněž rozhodují o velikosti a tvaru tablety. Nejčastěji se jedná o tvar plochý či čochkovitý, jiné tvary nepřinesly žádné vylepšení. Jelikož mají matrice a razidla zásadní vliv na výrobu tablet, je třeba je pravidelně udržovat, čistit, mazat a po určité době přeleštit jejich povrch.



1 – držák horního razidla, 2 – razidlo, 3 – uchycení razidla, 4 – hlava razidla, 5 – vrtání matrice, 6 – uchycení matrice, 7 – hlava razidla, 8 – dolní razidlo, 9 – uchycení dolního razidla, 10 – držák dolního razidla

Obr. 2: Matrice a razidla tabletovacích lisů (převzato z <sup>1)</sup>)

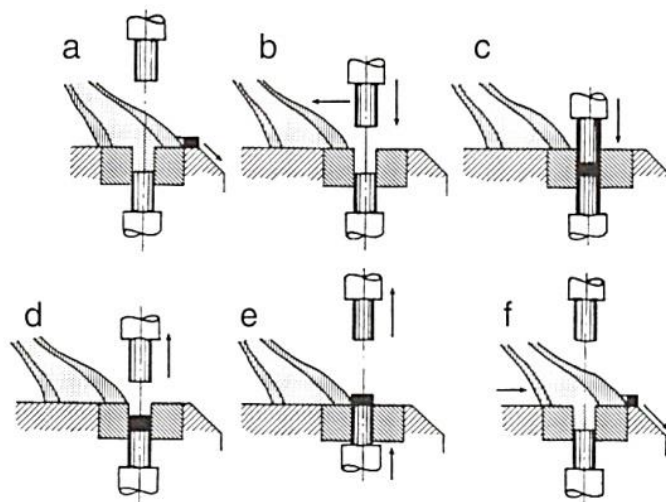
### 6.2.1.2 Tabletovací lisy

Existují dva základní typy tabletovacích lisů – výstředníkový a rotorový (rotační). Výstředníkový lis je vybaven výstředníkem, jedním párem razidel, násypkou a lisovacím stolem s matricí.

Průběh lisování dělíme do několika kroků:

- Horní razidlo je nahoře, zatímco botka plní matrici tabletovinou a následně se opět odsouvá na stranu.
- Fáze vlastního lisovacího procesu. Horní trn sjíždí a za nezměněné polohy dolního trnu lisuje tabletovinu do výlisku.

- Následně se horní trn vrací do své výchozí polohy a dolní trn pohybem nahoru vytlačuje výlisek z matrice.
- Botka se vrací nad maticí a odsouvá hotový výlisek. Spodní razidlo se dostává do své výchozí polohy a může dojít k dalšímu plnění.



a- fáze plnění matrice, b,c – fáze lisování, d,e – fáze vysouvání, f – fáze plnění a odsunu vylisované tablety

Obr 3. – Pracovní fáze výstředníkového lisu (převzato z <sup>1)</sup>)

Rotorový lis se skládá z pohyblivé a stacionární části – rotor a stator. Součástí rotoru je matrice spolu s párovými razidly, stator představuje kostra přístroje, lisovací kotouče, horní a dolní vodící dráhy, vysouvací kotouč a nepohyblivá násypka. Proces lisování spočívá v neustálém pohybu rotoru s maticemi, které jsou plněny pomocí násypky. V momentě kdy se razidla dostanou pod lisovací kotouče, začíná vlastní lisování. Horní i dolní razidlo působí stejným tlakem, proto je povrchová tvrdost tablety na obou stranách stejná. Pomocí vysouvacího kotouče dojde k vytlačení tablety z matrice, ta je odvedena sběračem tablet z lisovacího stolu a celý proces se znovu opakuje. <sup>4</sup>

**Tab. 1: Porovnání výstředníkového a rotorového lisu<sup>1</sup>**

<b>Znak</b>	<b>Výstředníkový lis</b>	<b>Rotorový lis</b>
<i>Stavba</i>	Pevná matrice, pohyblivá násypka, 1 pár tabletovacích trnů	Pohyblivá matrice (6-30), pevná násypka, více párů tabletovacích trnů
<i>Výrobní kapacita</i>	Malá – cca 3000 tablet za hodinu (nevhodné pro průmyslovou velkovýrobu)	Velká – cca milion tablet za hodinu, kvůli adjustaci běžně 250 000
<i>Mechanická odolnost</i>	Tvrďší na straně dolního trny, mají tendence k víčkování	Stejně vlastnosti z obou stran
<i>Přestavba</i>	Rychlá, jednoduchá	Zdlouhavá a náročná
<i>Ekonomika</i>	Levnější, zato menší výkonnost	Dražší, ale vysoká výrobní kapacita

### 6.2.2 Přímé lisování

Dříve se výraz přímé lisování používal pouze pro stlačení jedné krystalické sloučeniny bez přídavku pomocných látek. V současné době se za přímé lisování označuje jev, kdy jsou léčivé a pomocné látky stlačeny přímo z práškové směsi bez předchozí granulace. Jelikož granulace je pracný a časově náročný proces, jedná se o velmi produktivní metodu výroby tablet. Odhaduje se, že přibližně 20% farmaceutických látek mohou být zpracovány přímou granulací, zbylým 80% látek chybí potřebné vlastnosti (např. soudržnost). Tento problém se u některých dá řešit přidáním vhodných pomocných látek.<sup>6</sup>

K výhodám přímého lisování patří:

- **Ekonomičnost** – spotřeba energie pro výrobu tablet klesá s počtem výrobních kroků
- **Časová úspora** – díky jednoduchosti výrobního procesu – mísení a následné lisování
- **Eliminace vlhkosti** – přímé lisování je vhodné pro materiály, které jsou pod vlivem vlhkosti degradovány
- **Rychlejší disoluce** – oproti granulovaným zrnům se tablety získané přímým lisováním rozpadnou v disolučním mediu na jednotlivé částice
- **Nízké riziko kontaminace** – výrobní proces je kratší

Mezi hlavní nevýhody přímého lisování patří:

- Tendence k segregaci – při použití materiálů se stejnou nebo podobnou velikostí částic
- Vliv kluzných látek na finální vlastnosti tablety – Díky hydrofobní vrstvě, která se vytvoří na částicích tabletoviny při mísení s kluznou látkou a snížením vazebných interakcí mezi částicemi často dochází ke snížení pevnosti, zpomalení rozpadu a rozpouštění. Pro minimalizaci těchto změn je vhodné stanovit optimální koncentraci kluzné látky a optimální dobu mísení s tabletovinou.
- Obsah API – cca 30% nebo 50 mg
- Nevhodné pro materiály se špatnou sypností
- Vysoká prašnost
- Obtížná mísitelnost – je výsledkem vzniku statického náboje mísením látek v suchém stavu

Tab. 2: Hlavní kroky výrobních metod<sup>6</sup>

<i>Krok</i>	<i>Přímé lisování</i>	<i>Suchá granulace</i>	<i>Vlhká granulace</i>
1	mísení léčivých a pomocných látek	mísení léčivých a pomocných látek	mísení léčivých a pomocných látek
2	lisování	lisování do briket	příprava roztoku pojiva
3		úprava velikosti briket (mletí) a sítování	mísení roztoku pojiva s tabletovinou
4		mísení s extragranulárními pomocnými látkami	vlhké prosévání
5		lisování	sušení granulí
6			suché prosévání a mísení s extragranulárními látkami
7			lisování



### 6.2.3 Hodnocení jakosti tablet

Vyrobené tablety musí splňovat požadavky platného českého lékopisu. Hodnotí se rozpadavost, disoluce, obsahová a hmotnostní stejnoměrnost, oděr a pevnost tablet.

#### Zkouška rozpadavosti tablet<sup>1,31</sup>

Hodnocení rozpadavosti zjišťuje, zda se tablety rozpadnou za experimentálních podmínek v kapalině za požadovaný čas. Čím rychleji se tableta rozpadá, tím snadněji bude přístupná pro absorpci. Zkoušku provádíme se 6 tabletami, které jsou vloženy do závěsného zařízení s košíčky a svislými pohyby se pohybují v kapalném mediu (voda, umělá žaludeční šťáva...). Do každého košíčku se vloží umělohmotný disk, aby se zabránilo vypadnutí tablety. Všechny tablety se musí rozpadnout do 15 minut. Nerozpadnou-li se 2 a více tablet, zkouška nevyhovuje. Zůstane-li na košíčku zbytek z 1 tablety, provádíme test znovu s dalšími 6 vzorky.

#### Disoluční test<sup>7</sup>

Zkouškou disoluce zjišťujeme množství účinné látky uvolněné do kapalného media v určeném čase. Hodnotí se standardnost jakosti tablet a má vztah k biologické dostupnosti léčiva. Používá se metoda košíčková, míchadlová a průtoková.

#### Stanovení hmotnostní stejnoměrnosti<sup>8</sup>

Na začátku zkoušky se zváží 20 tablet. Následně zvážíme každou tabletu zvlášť a pozorujeme odchylky. Platí pravidlo, že čím menší tablety, tím větší je povolená odchylka.

Tab. 3: Povolené odchylky pro tablety (neobalené, potahované)<sup>31</sup>

Průměrná hmotnost	Tolerovaná odchylka
< 80 mg	10%
80-250 mg	7,5%
> 250 mg	5%

#### Stanovení obsahové stejnoměrnosti<sup>9</sup>

Při stanovení obsahové stejnoměrnosti zjišťujeme, zda-li se obsahy léčivých látek v jednotlivých tabletách neliší od průměrného obsahu léčivé látky měřených

tablet o více, než jsou povolené odchylky. Obsahová stejnoměrnost je zvláště důležité u tablet s nízkým obsahem účinné látky.

#### **Oděr neobalených tablet**<sup>10</sup>

Test je prováděn v tzv. friabilátoru, což je bubínek otočný kolem vodorovné osy. Sledujeme lámání a štěpení tablet mechanickým namáháním, odíráním o sebe, nárazy a pády. Výsledek se vyjadřuje jako hmotnostní úbytek v procentech a neměl by přesáhnout 1%.

#### **Pevnost tablet**<sup>11</sup>

Zkouškou pevnosti se určuje mechanická odolnost tablet proti rozdrčení. Tableta se umístí do přístroje pro měření pevnosti mezi dvě čelisti, které ji rozdrťí. V tom okamžiku se zaznamená destrukční síla v Newtonech.

### **6.3 Farmaceutické pomocné látky**

Prakticky každý léčivý přípravek pro humánní a veterinární použití je složen ze směsi léčivých a pomocných látek. V dřívějších dobách byly excipienty považovány za inertní přísady, dnes již víme, že hrají důležitou roli ve výrobě, kvalitě, bezpečnosti a účinnosti, ale mohou být taky příčinou hypersenzitivních reakcí u pacientů.

Farmaceutické pomocné látky nejsou zásadní svým léčebným účinkem, ale jsou obsaženy v lékové formě na podporu výrobního procesu, upevnění stability, zvýšení biologické dostupnosti, mohou pomoci při identifikaci výrobku, rovněž mohou pozvednout estetickou úroveň léku a aplikační komfort, což může zvýšit samotný účinek léku (placebo efekt).

Pomocné látky obsažené v léčivých přípravcích musí splňovat lékopisné požadavky:

- přesně definovatelné chemické složení, experimentálně ověřené fyzikálně-chemické vlastnosti
- kompatibilita s ostatními složkami obsaženými v přípravku, nesmějí vstupovat do reakcí ani měnit fyzikální vlastnosti léčiva
- stabilita ve výrobním procesu i následně při standardních skladovacích podmínkách
- nesmějí být karcinogenní a teratogenní

Excipienty hrají ve výrobě léčiv klíčovou roli. Jejich správný výběr nám může dopomoci splnit všechna kritéria pro daný léčivý přípravek.<sup>1, 4, 12, 13, 14</sup>

## **6.4 Základy granulátů a tablet**

Při výrobě tablet a granulí se používají specifické pomocné látky, jako jsou plniva, pojiva, (vlhčiva), rozvolňovadla, kluzné látky a v případě potahovaných tablet filmotvorné látky.

### Plniva<sup>15,16</sup>

Mezi funkce plniv patří doplnění objemu (udělují tabletě tvar a velikost), umožňují technologické zpracování a přidáním objemu a hmotnosti k léčivé látce usnadňují přesné dávkování. Významně ovlivňují fyzikální a chemické vlastnosti konečného léčivého přípravku.

Mezi jejich typické vlastnosti řadíme:

- musí být kompatibilní s ostatními složkami přípravku
- farmakologicky inertní
- nehygroskopická
- cenově dostupná
- bez chuti/s příjemnou chutí

Jako pojiva se nejčastěji používají škrob, mikrokrystalická celulóza, laktosa, želatina.

### Pojiva<sup>1,15,16</sup>

Pojiva se přidávají do tablet a granulí díky schopnosti zvýšit soudržnost jednotlivých částí a tím zajistit požadovanou mechanickou pevnost. Je třeba použít optimální množství pojiva k vytvoření dostatečných adhezivních sil mezi částicemi, ale zároveň zachovat ideální rozpadavost. Hlavním kritériem při výběru pojiva je jeho snášenlivost (kompatibilita) s ostatními složkami přípravku. Nejčastěji používanými pojivy jsou škrob, želatina, celulosové deriváty, povidon.

### Vlhčiva

Vlhčiva se používají jako rozpouštědla poжив při vlhké granulaci. Smícháním roztoku pojiva s prachovými částicemi se vytvoří granulát. (čištěná voda, ethanol)

## Rozvolňovadla<sup>1,17</sup>

Rozvolňovadla jsou látky nebo jejich směsi, které se přidávají do granulátu jako minoritní složka za účelem urychlení rozpadu pro rychlejší rozpouštění a uvolnění léčiva. Rozvolňovadlo je možno přidat před granulací tzv. intragranulárně nebo po granulaci do suchého granulátu tzv. extragranulárně. Jako rozvolňovadla se používají například škrob, deriváty celulosy, deriváty povidonu.

## Kluzné látky<sup>1,18</sup>

Kluzné látky mají při výrobě tablet dvojí funkci. Jednak snižují tření mezi jednotlivými částicemi materiálu a zlepšují tak tokové vlastnosti tabletoviny, což při výrobě tablet umožní rovnoměrné plnění matrice (klouzadla). Druhá skupina těchto látek se uplatňuje v samotném výrobním procesu tím, že zabraňuje ulpívání materiálu na razidla tabletovačky a zmenšením tření mezi tabletou a matricí usnadňuje vysouvání výlisku (mazadla). Mezi klouzadly a mazadly není ostrá hranice, takže většina těchto látek plní obě funkce.

Ideální kluzná látka by měla vykazovat následující vlastnosti:

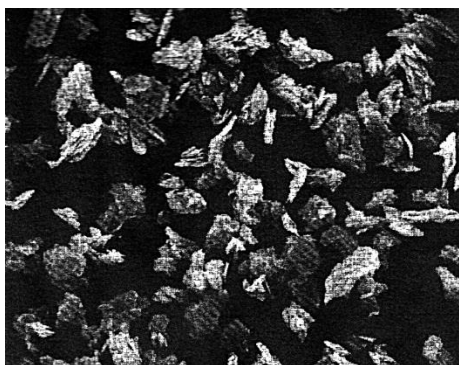
- musí být schválena pro použití v medicíně
- musí mít schopnost výrazně snížit tření
- musí být dostatečně účinná i v nízkých koncentracích, aby nedocházelo ke zbytečnému zvětšování objemu tablety
- musí být chemicky inertní
- nesmí mít nepříznivý vliv na konečné vlastnosti tablety
- měla by být kosmeticky inertní, což v praxi představuje – bílé barvy, bez chuti a bez zápachu
- měla by být relativně levná a dostupná

Zatím se žádná z běžně používaných kluzných látek neukázala být ideální, převážná většina klouzadel a mazadel je deficitních ve více než jednom kritériu.

Zdaleka nejčastěji používaným mazadlem je stearan hořečnatý (MgSt), který je obsažen ve většině tabletových formulací. MgSt je popisován jako sloučenina hořčíku se směsí pevných organických kyselin (s největšími podíly stearanu hořečnatého a palmitanu hořečnatého).<sup>19</sup>

Organolepticky se jedná o jemný, bílý, na dotek mastný prášek s charakteristickým zápachem po kyselině stearové. Připravuje se chemickou reakcí vodného roztoku chloridu hořečnatého se stearátem sodným nebo reakcí oxidu, hydroxidu či uhličitanu hořečnatého s kyselinou stearovou za zvýšené teploty.<sup>20</sup> Je účinný v nízkých koncentracích (0,25-0,5%) a díky své popularitě se často stává měřítkem účinnosti pro ostatní kluzné látky (mastek, koloidní oxid křemičitý, polyethylenglykol). Při mísení stearanu hořečnatého s tabletovinou, vzniká adhezí na částice tabletoviny hydrofobní vrstva MgSt. Tímto jevem dochází ke snižování pevnosti v důsledku oddálení částic tabletoviny a oslabením interakcí mezi nimi a zároveň ke zpomalení rozpadu a prodloužení disolučního času, protože hydrofobní voděodolná vrstva znesnadňuje průnik vody do pórů tablety.<sup>18</sup>

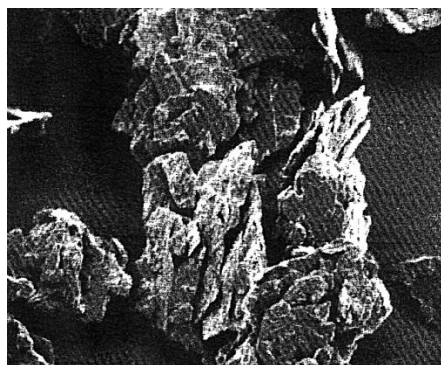
Je známo, že různé polymorfní formy, různé velikosti a tvar částic mají vliv na vlastnosti stearanu hořečnatého. Není proto divu, že materiál od různých výrobců, bude mít odlišné chování v konečných produktech.<sup>21</sup>



Obr. 4: Pomocná látka – MgSt

zvětšení 600x

(převzato z <sup>22</sup>)



Obr. 5: Pomocná látka – MgSt

zvětšení 2400x

(převzato z <sup>22</sup>)

### Filmtvorné látky<sup>13,16</sup>

Filmtvorná látka se jako vnější vrstva aplikuje na povrch lékové formy a chrání ji tak před vlivy vnějšího prostředí (světlo, vlhkost, vzduch). Může mít ale i řadu dalších funkcí např. zvyšovat mechanickou pevnost, maskovat nepříjemnou chuť či vůni, napomáhat polknutí tablety, modifikovat uvolňování účinné látky nebo

pomáhat při identifikaci výrobku. Nejčastěji se pro tyto účely používají přírodní nebo syntetické polymery (acetát-ftalát celulosy).

## **Pomocné látky upravující smyslové vjemy**

### Pomocné látky pro úpravu chuti a vůně<sup>1,15</sup>

Upravují nepříjemnou chuť nebo vůni u léčivého přípravku, aby byl přijatelný pro pacienta. Chuťové vjemy můžeme modifikovat několika způsoby – přidáním vhodné přísady (slanou chuť maskujeme lékořicovým sirupem), modifikací fyzikálních vlastností (zvýšení viskozity) nebo zpracováním do vhodné lékové formy (obalování tablet). Pro úpravu nepříjemného zápachu nejčastěji používáme různé druhy silic.

### Barviva<sup>23</sup>

Jedním z hlavních důvodů pro používání barviv je usnadnění identifikace a zabránění možné záměny léčiva ať už při jeho výrobě, či při výdeji. Rozdílné barvy mohou mít různé léky nebo stejné léky o různé síle. Kromě toho se barviva používají z estetických a marketingových důvodů. Napomáhají maskovat neatraktivní barvu nebo nejednotnost barvy léčivého přípravku (azobarviva).

## **6.5 Pomocné látky vhodné pro přímé lisování**

Přímé lisování je tabletování práškových směsí, které neprošly předchozí granulací či aglomerací. Velký rozvoj v oblasti přímého lisování přineslo ve druhé polovině dvacátého století zavedení prvních suchých pojiv pro přímé lisování – sprejově sušená laktosa (1960) a mikrokrytalická celulosa (1964).<sup>6</sup>

Přestože se přímé lisování skládá pouze z několika kroků, může být výrobní proces náročný. Jelikož tabletovina není modifikována předchozími výrobními kroky, je třeba klást vyšší důraz na výkon, kvalitu a konzistenci všech výchozích složek.<sup>24</sup>

Pomocné látky určené pro přímé lisování jsou:

- Suchá pojiva – mají vlastnosti plniva i pojiva, usnadňují lisovatelnost (Avicel)

- Kluzné látky (mazadla) – zvyšují sypnost tabletoviny, umožňují lisování snížením tření, zabraňují lepení materiálu na lisovací trny (stearan hořečnatý)
- Látky ovlivňující uvolňování léčiva – rozvolňovadla – urychlují rozpad tablety (sodná sůl kroskarmelosy) nebo látky, které uvolňování zpomalují (karbomery)<sup>19</sup>

### 6.5.1 Suchá pojiva

Suché pojivo při přímém lisování poskytuje kompatibilitu směsi na rozdíl od plniva, které je přidáváno pro zvětšení objemu a zajištění vhodné velikosti tablety. Skutečné přímo stlačitelné pojivo funguje i v malém množství, zatímco malý přírůstek plniva kompatibilitu směsi neovlivní. Neexistuje ale mezi nimi ostrá hranice, proto se často využívá pojmu plnivo - pojivo.<sup>25</sup> Pro formování tablet přímým stlačením je výběr suchého pojiva velmi důležitý.

#### **Ideální suché pojivo by mělo mít následující vlastnosti:**<sup>6</sup>

- optimální tok prášku - Docílí se jím rovnoměrného plnění matrice. Ideální přímo stlačitelné pojivo by mělo být volně tekoucí.
- stlačitelnost - Excipienty musí být schopny udržet svou kompaktní formu i po ukončení působení lisovacího tlaku.
- vysoký diluční potenciál – Cílem je slisovat předepsané množství účinné látky s optimálním množstvím látek pomocných za vzniku výlisku s co možná nejmenší hmotností.
- velikost částic – Částice účinné látky by měly být velikostí srovnatelné s látkami pomocnými. Jedině tak dosáhneme homogenní distribuce částic ve směsi a zabráníme segregaci.
- chemická inaktivita – Suchá pojiva by neměla urychlovat chemickou degradaci účinné složky a tím tak ovlivňovat biologickou dostupnost. Rovněž by měla být kompatibilní se všemi ostatními excipienty ve směsi.
- organoleptické vlastnosti – bezbarvé, bez chuti
- cenově a fyzicky dostupné
- reprodukovatelné fyzikální vlastnosti jednotlivých šarží
- nízká citlivost vůči mazadlům

V současné době existuje jen málo materiálů, které splňují všechna uvedená kritéria. V některých případech musíme použít kombinaci pomocných látek pro dosažení optimálních vlastností.

#### Možnosti modifikace suchých pojiv

Existuje jen velmi málo suchých pojiv, které se dají přímo, bez předchozích úprav, slisovat do tablet. V současnosti vrůstá výroba excipientů s výrazně vylepšenými fyzikálně - chemickými vlastnostmi. Různé metody modifikací vlastností pojiv jsou uvedeny v tabulce 4.

Tab. 4 – souhrn metod použitých pro přípravu přímo stlačitelných excipientů <sup>6</sup>

metoda	výhody, nevýhody	příklad
Chemická modifikace	poměrně nákladné, vyžadující toxikologické údaje, časově náročné	ethylcelulosa
Fyzikální modifikace	poměrně jednoduché a ekonomické	sorbitol
Rozměňování, prosévání	zlepšení sypnosti, změny ve stlačitelnosti v důsledku změn ve vlastnostech částic	$\alpha$ - laktosa monohydrát
Krystalizace	uděluje excipientům lepší tokové vlastnosti, čím větší symetrie krystalu, tím náchylnější k deformaci	$\beta$ - laktosa
Sprejové sušení	vznikají částice kulovitého tvaru a jednotné velikosti, zvyšuje se sypnost materiálu	Avicel, sprejově sušená laktosa
Granulace/aglomerace	přeměna malých, soudržných částic materiálů se špatnou sypností do částic kulovitých tvarů (granulace) nebo nepravidelných tvarů s přídavkem pojiva (aglomerace) pro zlepšení sypnosti	granulovaný laktitol
dehydratace	zlepšení vazebných vlastností a pevnosti tablety vlivem tepelné nebo chemické dehydratace	bezvodá $\alpha$ - laktosa



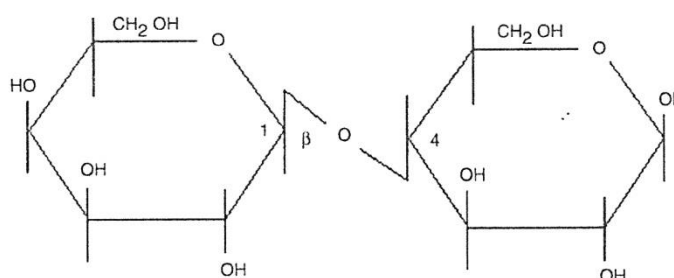
Suchá pojiva můžeme podle jejich chemické struktury klasifikovat na celulózu a její deriváty (mikrokrytalická, prášková celulóza), laktózu a její deriváty (sprejově sušená laktosa, bezvodá  $\alpha+\beta$  laktosa, aglomerovaná laktosa), škrob a jeho deriváty (přírodní, modifikovaný), anorganické soli (fosforečnan vápenatý, síran vápenatý), polyoly (manitol), ostatní cukry (dextrosa) a směsná pojiva (laktosa-celulosa).<sup>26</sup>

### 6.5.1.1 Laktosa a její deriváty

Laktosa (Lactosum, Saccharum lactis, mléčný cukr) je jedním z nejoblíbenějších suchých pojiv používaných při přímém lisování. Je hlavní složkou syrovátky kravského mléka, ze které se také vyrábí. Nespornými výhodami, přispívajícími k její popularitě ve farmaceutickém průmyslu jsou efektivita nákladů, snadná dostupnost, stabilita při výrobním procesu, kompatibilita s ostatními látkami, nevýrazná chuť a nízká hygroskopicitá.<sup>1, 6, 27,</sup>

Chemickou strukturou se jedná o disacharid složený z galaktózy a glukózy, které jsou vzájemně spojené  $\beta$ -1,4- glykosidickou vazbou. Existuje ve dvou isomerních formách (v závislosti na podmínkách krystalizace) jako  $\alpha$  a  $\beta$  – laktosa, lišících se mezi sebou konfigurací hydroxylové skupiny na hemiacetalovém uhlíku –  $\alpha$ -isomer v axiální,  $\beta$ -isomer v ekvatoriální poloze. Laktosa pro účely farmaceutického průmyslu se vyrábí v několika formách – bezvodá, hydrát, sprejově sušená a aglomerovaná.<sup>1, 22, 25,</sup>

Obr. 6: Disacharidová struktura laktosy (převzato z<sup>25</sup>)



#### $\alpha$ -laktosa – monohydrát<sup>6,25</sup>

Jak již bylo uvedeno výše, vznik jednotlivých izomerních forem laktózy závisí na podmínkách krystalizace. Krystalizací za teploty nižší než 93,5°C získáme

monohydrát  $\alpha$ -laktózy. Ten je pro své velmi dobré tokové vlastnosti oblíbeným suchým pojivem pro přímé lisování. Ve srovnání s jinými pojivy ovšem vykazuje slabé vazebné vlastnosti, což lze kompenzovat buď fragmentací, díky které dojde jak ke zvětšení povrchu částic (lepší tvorba vazeb), tak ke zhoršení sypanosti nebo se kombinuje s mikrokrytalickou celulózą. Tato kombinace výrazně ovlivňuje dobu rozpadu a zvyšuje pevnost tablety. Pevnost stoupá s rostoucím podílem mikrokrytalické celulózy ve směsi či s poklesem velikosti částic pomocné látky.

#### Bezvodá $\alpha$ -laktosa <sup>6</sup>

Bezvodá  $\alpha$ -laktosa vzniká chemickou nebo tepelnou dehydratací jejího monohydrátu. V průběhu dehydratace dochází k přeměně krystalů monohydrátu na agregáty krystalů bezvodé laktosy. Částice bezvodé  $\alpha$ -laktosy jsou měkčí, slabší a méně pružné. K jejím výhodám patří zvýšení pojivové kapacity monohydrátu, hlavní nevýhodou je pak relativně pomalý rozpad.

#### Bezvodá $\beta$ -laktosa <sup>6</sup>

Krystalizací při teplotě nad 93,5°C, následným válcovitým sušením, drcením a proséváním vznikají aglomeráty velmi jemných krystalů – bezvodá  $\beta$ -laktosa. Vyznačuje se nízkou citlivostí k mazadlům, menší lámavostí, rychlejší rozpustností ve srovnání s monohydrátem laktosy a obecně velmi dobrými lisovacími vlastnostmi. Vzhledem k jejímu nízkému obsahu vlhkosti je vhodná pro účinné látky na vlhkost citlivé.

#### Sprejově sušená laktosa <sup>6,25</sup>

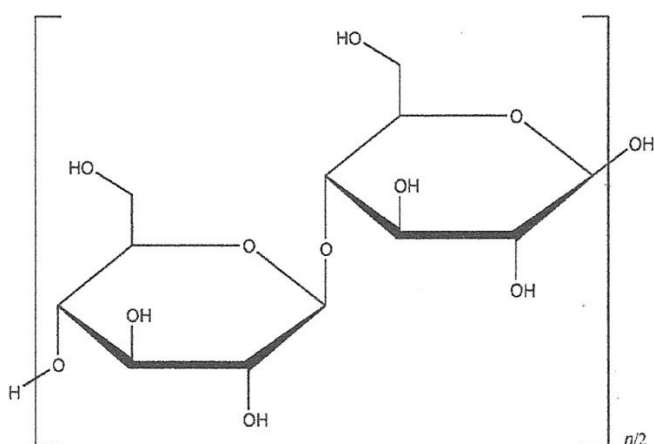
V roce 1960 se sprejově sušená laktosa stala prvním přímo lisovatelným suchým pojivem. Částečnou krystalizací a následným sušením rozprašováním monohydrátu laktosy v nasyceném vodném roztoku laktózy vznikají krystaly sférického tvaru monohydrátu laktosy (80-85%) a amorfní laktosy (15-20%). Amorfní laktosa vznikne rychlou dehydratací roztoku během sprejového sušení. Produktem sprejového sušení jsou částice dokonale kulovitěho tvaru, což vysvětluje vynikající tokové vlastnosti. Při lisování dochází vlivem amorfní laktosy k plastickým deformacím a lepším pojivovým vlastnostem směsi. Nevýhodou je ale velmi nízký diluční potenciál. Je potřeba velké množství laktosy (cca. 80%), aby byl

vytvořený výlisek dostatečně pevný. V přítomnosti účinné látky obsahující aminovou skupinu se sprejově sušená laktosa zbarvuje na hnědo.

### Aglomerovaná laktosa <sup>6</sup>

Aglomerovaná neboli granulovaná laktosa vzniká granulací monohydrátu  $\alpha$ -laktosy ve fluidním granulátoru. Granulací se částice stanou tvarově sférické, čímž se zlepšují tokové vlastnosti laktosy. Také pojivové vlastnosti jsou silnější než u monohydrátu  $\alpha$ -laktosy, ne však tak silné, jako u laktosy sprejově sušené.

### 6.5.1.2 Mikrokrystalická celulosa



Obr. 7: Struktura mikrokrystalické celulosy (převzato z <sup>22</sup>)

Mikrokrystalická celulosa je čištěná, částečně depolymerizovaná celulosa, vyrábějící se kontrolovanou hydrolyzou minerální kyselinou z drtě vláknitých částí rostlin – z  $\alpha$ -celulosy. Organolepticky se jedná o bílý krystalický prášek bez chuti a bez zápachu, který se skládá z aglomerovaných porézních mikrovláken. Mikrokrystalická celulosa je hygroskopická látka, špatně rozpustná v 5% roztoku hydroxidu sodného, prakticky nerozpustná ve vodě, zředěných kyselinách a organických rozpouštědlech. Hustota materiálu se pohybuje v rozmezí 1,512 – 1,668 g/cm<sup>3</sup>. Její částice mají velikost 20 – 200  $\mu$ m, vlhkost by neměla přesahovat 5%.

Ve farmaceutickém průmyslu našla mikrokrystalická celulosa široké uplatnění. Její hlavní využití je při výrobě pevných lékových forem vlhkou granulací a přímým lisováním, kde má funkci plniva či pojiva. Jelikož je komerčně dostupná v řadě různých parametrů, využívá se také jako adsorbent, rozvolňovadlo, kluzná látka či

stabilizátor suspenzí. Mikrokrystalická celuloza se hojně využívá také v kosmetickém a potravinářském průmyslu.<sup>6, 22, 24, 28</sup>

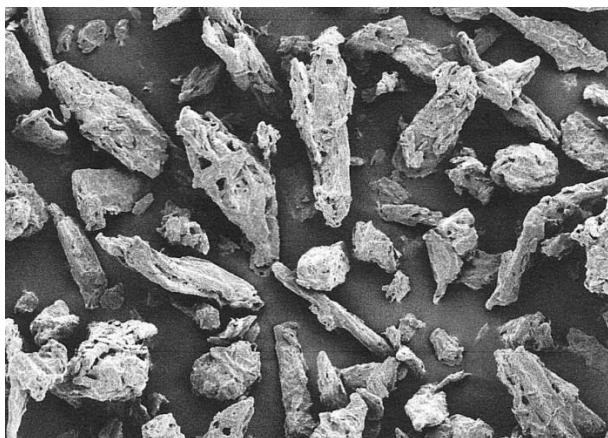
### 6.5.1.3 Avicel PH

Nejčastější mikrokrystalickou celulosou používanou ve farmacii je Avicel od firmy FMC Biopolymer. Zkratka PH je odvozena z anglického slova „pharmaceutical“ a značí, že se jedná o materiál pro farmaceutický průmysl. Avicel se vyrábí v různých typech, lišících se hustotou, velikostí částic, vlhkostí a dalšími parametry.<sup>28</sup> Výběr jednotlivých typů Avicelů závisí na mnoha kritériích. Větší velikost částic Avicelu obecně zlepšuje syponost. Avicel s nižším stupněm vlhkosti je použit pro práci s materiálem citlivým na vlhkost. Vyšší hustota částic znamená optimalizaci tokových vlastností.<sup>22</sup>

### 6.5.1.4 Avicel PH-101

Nejčastěji používaným typem a zároveň prvním a základním produktem mikrokrystalické celulosy (Avicel) pro vlhkou granulaci a přímé tabletování je Avicel PH-101. Může být také využit v procesu plnění kapslí, jako pojivo při dražování nebo představovat nosič pro suché extrakty. Avicel PH-101 se skládá z částic o průměrné velikosti 50 µm a tvaru tyčinkovitých krystalů. Obsah vlhkosti je pohybuje kolem 3,0- 5,0%.<sup>28,29</sup>

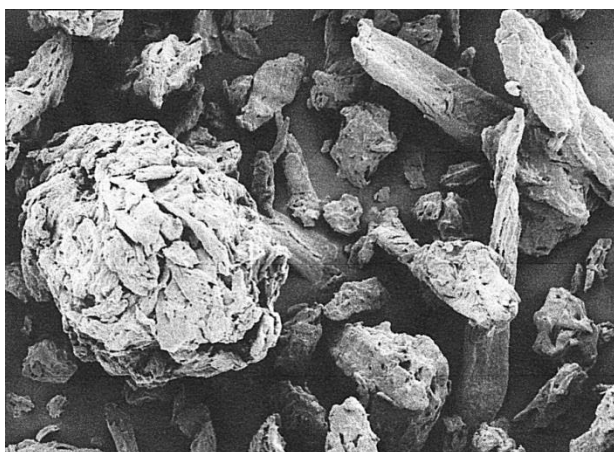
Obr. 8: Avicel PH-101 (převzato z<sup>29</sup>)



### 6.5.1.1 Avicel PH-102

Avicel PH-102 se podobně jako Avicel PH-101 může využívat při vlhké granulaci, více se však uplatňuje při přímém lisování. Průměrná velikost částic 100  $\mu\text{m}$  a přítomné aglomeráty primárních částic zlepšují sypnost materiálu. Avicel PH-102 je také vhodný k lisování velmi jemných prachů vzhledem k velikosti částic, která zlepšuje jejich průtok. Obsahuje 3,0-5,0% vlhkosti.<sup>6,28</sup>

Obr. 9: Avicel PH-102 (převzato z<sup>29</sup>)



### 6.5.1.1 Avicel PH-105

Avicel PH-105 má velmi malé a jemné částice o velikosti 20  $\mu\text{m}$ , proto se uplatňuje především při přímém lisování hrubších, granulovaných nebo krystalických materiálů. U špatně lisovatelných látek zlepšuje lisovatelnost. Často se používá ve směsi s Avicel PH-101 nebo 102 pro dosažení optimálních tokových a kompresních vlastností. Mimo jiné se Avicel PH-105 používá při plnění želatinových tobolek a jako zásyrový základ. Obsah vlhkosti je max. 5%.<sup>28,29</sup>

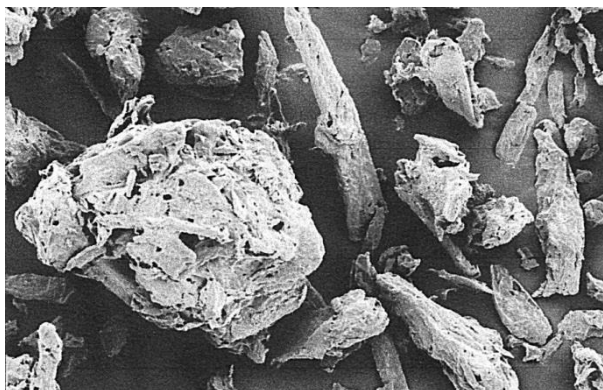
Obr. 10: Avicel PH-105 (převzato z<sup>29</sup>)



### 6.5.1.1 Avicel PH-112

Avicel PH-112 představuje kombinaci větší velikosti částic jako u Avicelu PH-102 (100  $\mu\text{m}$ ) a nízkého obsahu vlhkosti (max. 1,5%). Používá se jako suché pojivo při přímém lisování a hlavně tehdy, jeli účinná látka vysoce citlivá na vlhkost.<sup>28,29</sup>

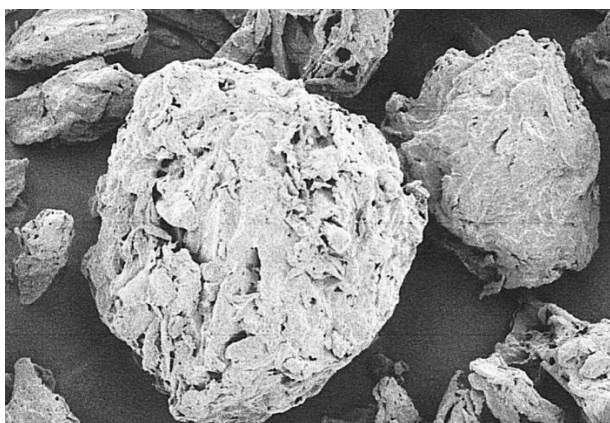
Obr. 11: Avicel 112 (převzato z<sup>29</sup>)



### 6.5.1.1 Avicel PH-200

Tento typ Avicelu tvoří částice relativně kulovitěho tvaru o průměrné velikosti 180  $\mu\text{m}$ . Díky těmto parametrům se Avicel PH-200 vyznačuje nejlepší sypností a lisovatelností v přímém lisování a suché granulaci. Uplatňuje se tehdy, je-li třeba redukovat hmotnost tablety, či stabilizovat obsahovou stejnoměrnost. Vlhkost se pohybuje kolem 2,0-5,0%.<sup>28, 29</sup>

Obr. 12: Avicel PH-200 (převzato z<sup>29</sup>)



## 7 Experimentální část

### 7.1 Použité suroviny

Avicel PH 101 (mikrokrystalická celulóza)

Šarže: 9379196

Výrobce: *Mingtai Chemical Co. Ltd.*

Avicel PH 102 (mikrokrystalická celulóza)

Šarže: 010415

Výrobce: FMC Europe N. V., Belgie

Avicel PH 105 (mikrokrystalická celulóza)

Šarže: 9276851

Výrobce: *FMC Biopolymer*

Avicel PH 112 (mikrokrystalická celulóza)

Šarže: 010913

Výrobce: FMC Europe N. V., Belgie

Avicel PH 200 (mikrokrystalická celulóza)

Šarže: 9377395

Výrobce: *FMC Biopolymer*

Lactosum monohydricum 200

Šarže: 9384813

Výrobce: *FrieslandCampina Domo-DFE*

Laktosum monohydricum 80

Šarže: 9234877

Výrobce: *FrieslandCampina Domo-DFE*

Lactosum monohydricum SD

Šarže: 9381176

Výrobce: *Molkerei MEGGLE Wasserburg Gmb*

Magnesium stearát

Šarže: 9361688

Výrobce: *Peter Greven Nederland C.V.*

## 7.2 Použité přístroje



Obr. 4: TURBULA (homogenizační zařízení)

Typ: *T 10 B*

Výrobce: *Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basel / Schweiz*



Obr. 5: Schleuniger JV 1000 (přístroj pro měření setřesné hustoty)

Typ: *JV 1000*

Výrobce: *Schleuniger, Pharmatron AG, Švýcarsko*





Obr. 6: Sartorius MA 150 (přístroj pro měření vlhkosti)

*Typ: MA 150*

*Výrobce: Sartorius AG, 37070 GOETTINGEN, Germany*



Obr. 7: PHARMATEST PTG- S3 (přístroj pro měření sypného úhlu)

*Typ: testr sypkých látek PTG-S3*

*Výrobce: Pharma Test Apparatebau GmbH, Německo*

*(převzato z <sup>30</sup>)*



Obr. 8: STYL ONE (tabletovací lis)

*Typ: S/N 206*

*Výrobce: MEDELPHARM (IMA), Francie*



Obr. 9: Pharmatron DT-50 (přístroj pro měření rozpadu tablet)

*Typ: Rozpadostroj Pharmatron DT-50*

*Výrobce: PHARMATRON, Švýcarsko*



Obr. 10: Friabilátor (přístroj pro měření oděru tablet)

*Typ: Sotax FT2*

*Výrobce: Sotax*



Obr. 11: Pevnostroj (přístroj pro měření pevnosti a rozměrů tablet)

*Typ: Sotax HT 10*

*Výrobce: Sotax, Švýcarsko*

Váha Sartorius extend

*Výrobce: Sartorius AG Germany*

*Přesnost:  $d=0,001$  g*

Váha Sartorius extend

*Výrobce: Sartorius AG Germany*

*Přesnost:  $d=0,01$  g*

### **7.3 Použité metody**

Všechna měření byla prováděna v laboratoři za konstantní teploty 20° ( $\pm 2^\circ$ ) a vlhkosti 40-65% . Při těchto podmínkách byly rovněž suroviny skladovány.

#### **7.3.1 Příprava směsí plniv**

Homogenizace byla provedena homogenizačním zařízením TURBULA. Jednotlivé suroviny (Avicel, laktosu) jsem nasypala do označené uzavíratelné nádoby a zafixovala v kontejneru pomocí upínacích pryžových gumiček. Rychlostí 30 otáček za minutu se přístroj otáčel po dobu nastavených 10 minut.

Bylo připraveno celkem 60 směsí různých druhů Avicelů (A) a Laktos (L) pro přímé lisování. Hmotnost každé směsi byla 200 g. Označení a poměry jednotlivých plniv jsou uvedeny v tabulkách 4, 5.

Tab. 5: Označení plniv

látka	označení	látka	označení
Avicel 101	A – 101	Laktosa 200	L – 200
Avicel 102	A – 102	Laktosa 80	L – 80
Avicel 105	A – 105	Laktosa SD	L – SD
Avicel 112	A – 112		
Avicel 200	A – 200		

Tab. 6: Poměry plniv ve směsi

směs	A (%)	L (%)
1	100	0
2	75	25
3	50	50
4	25	75

Pro umožnění tabletování bylo do každé směsi přidáno 1% MgSt. Směs pak byla znovu míchána v zařízení TURBULA po dobu 3 minut při stejné rychlosti otáčení.

### 7.3.2 Stanovení vlhkosti

Měření vlhkosti bylo provedeno na zařízení Sartorius MA 150. Na jednorázovou hliníkovou misku jsem opatrně rovnoměrně nasypala 2,00 g zhomogenizované směsi a sušila při 105° po dobu 10 minut. Nakonec jsem vyjádřila ztrátu sušením (LOD) jako úbytek hmotnosti látky v %.

### 7.3.3 Stanovení sypné hustoty

Sypná hustota byla měřena v odměrném válci, který byl upraven seříznutím na přesný objem 200 ml. Nejprve jsem zvažila a vytárovala prázdný vysušený válec. Poté jsem do něj pomocí násypky vsypala tolik vzorku, aby byl válec zcela naplněn, a okraj jsem opatrně zarovnávala, aby nedošlo ke stlačení vzorku. Naplněný odměrný válec jsem zvažila a vyjádřila sypnou hustotu  $d_b$  (g/l) jako podíl hmotnosti ( $m$ ) a objemu ( $V$ ).

### 7.3.4 Stanovení setřesné hustoty

Měření bylo provedeno na přístroji pro stanovení setřesné hustoty Schleuniger JV 1000 a v odměrném válci o objemu 250 ml. Do odměrného válce jsem vsypala 100 g vzorku, umístila do přístroje a pevně zajistila. Test jsem prováděla s nastaveným počtem sklepnutí a to 10, 500 a 1250. Hodnoty  $V_{500}$  a  $V_{1250}$  se od sebe nesměly lišit o více než 2 ml, pokud by se tak stalo, musela bych sklepvání opakovat, dokud by rozdíl mezi po sobě jdoucími měřeními nebyl menší nebo rovný 2 ml.<sup>31</sup> Po dokončení testu jsem na odměrném válci odečetla setřesný objem

$V_{1250}$  (l). Setřesnou hustotu  $d_t$  (g/l) jsem vypočítala podle vztahu

$$d_t = \frac{m}{V_{1250}} \quad (1)$$

$m$  hmotnost vzorku [g]

### 7.3.5 Určení indexu stlačitelnosti (CI) a Hausnerova poměru (HR)

Index stlačitelnosti (CI) a Hausnerův poměr (HR) lze spočítat různými metodami. Zvolila jsem metodu měření zdánlivého objemu  $V_0$  a setřesného objemu  $V_{1250}$ . Index stlačitelnosti (CI) a Hausnerův poměr (HR) jsem následně vypočítala podle vztahu

$$CI = 100 \cdot \frac{V_0 - V_{1250}}{V_0} \quad (2)$$

$$HR = \frac{V_0}{V_{1250}} \quad (3)$$

Výsledky indexu stlačitelnosti byly vyhodnoceny podle stupnice toku prášku ČI 2009.<sup>31</sup>

Výborný	1-10%
Dobrý	11-15%
Přiměřený	16-20%
Průměrný	21-25%
Špatný	26-31%
Velmi špatný	32-37%
Velmi, velmi špatný	>38%

### 7.3.6 Stanovení sypného úhlu

Měření sypného úhlu jsem prováděla pomocí zařízení Pharmatest PTG-S3. Přístroj je určen k testování parametrů sypkých materiálů a skládá se z vah Sartorius, dotykové klávesnice s displejem, násypky, vyměnitelných otvorů s různým průměrem a míchadla.

Před vlastním měřením bylo potřeba zvolit velikost otvoru násypky tak, aby vytékání materiálu ze zásobníku bylo plynulé. Použila jsem násypku s průměrem otvoru 10 mm. Navážených 70,00 g směsi jsem opatrně vsypala do zásobníku a do středu umístila míchadlo tak hluboko, aby se na žádné straně nedotýkalo stěny zásobníku. Jakmile byl test zahájen, otevřela se násypka, materiál se začal rovnoměrně sypat na misku a vytvářet kužel. Když byl všechn prášek vysypán, násypka se uzavřela a pomocí dvou pohyblivých ramen s IR senzory byl proměřen vrcholový úhel kužele. Celý test jsem provedla dvakrát. Výsledky jsou vyjádřeny v průměrných hodnotách.

Hodnocení tokových vlastností a odpovídajícího sypného úhlu podle ČL 2009<sup>32</sup>

Výborná	25°-30°
Dobrá	31°-35°
Přiměřená	36°-40°
Průměrná	41°-45°
Špatná	46°-55°
Velmi špatná	56°-65°
Velmi, velmi špatná	>66°

### 7.3.7 Lisování tablet

Studované směsi jsem lisovala na tabletovacím lisu Styl one propojeným se softwarem ANALIS. Nastavila jsem automatické plnění matrice pomocí tzv. botky a do té jsem nasypala zkoušený vzorek. Po nastavení všech určených parametrů (průměr výlisku – 10 mm, počet vrstev – 1) bylo důležité vyrobit 1 tabletu, zvážit a případně zkorigovat nastavení lisu na požadovanou hmotnost 400 mg.

Tablety jsem lisovala předlisovacím tlakem 2kN a dvěma lisovacími tlaky – 8, 12 kN. Pro každý tlak bylo vylisováno 50 tablet.

### 7.3.8 Měření pevnosti

Tablety byly hodnoceny na přístroji pro testování pevnosti a rozměrů tablet Sotax HT 10. Jednotlivé tablety jsem vkládala mezi drtící čelisti. Po rozdrcení tablety jsem zaznamenala pevnost v Newtonech. Hodnotila jsem vždy 5 tablet od každé vyrobené experimentální šarže. V tabulkách jsou uvedeny průměrné hodnoty.

### **7.3.9 Měření rozpadu**

Test byl proveden na přístroji pro měření rozpadu tablet Pharmatron DT 50. Postupovala jsem v souladu s pokyny ČL.<sup>31</sup> Na termostatickou jednotku přístroje byla umístěna skleněná kádinka naplněná 800 ml destilované vody a nastaven ohřev na 37°C. Do závěsného zařízení s košíčky se vloží testované tablety. Svislými pohyby přístroje se tablety nechají rozpadnout v mediu. Po rozpadnutí poslední tablety byl zaznamenán čas. Hodnotila jsem vždy 6 tablet od každé vyrobené experimentální šarže. V tabulkách jsou uvedeny průměrné hodnoty.

### **7.3.10 Měření oděru**

Měření bylo provedeno na zařízení pro měření oděru tablet Sotax FT2 podle zkoušky na oděr neobalených tablet ČL 2009.<sup>10</sup> Testované tablety jsem nejprve zvažila a poté umístila do průhledného bubínku s hladkým vnitřním povrchem. Bubínek se otáčel 4 minuty rychlostí 25 ot. /min. Po dokončení testu jsem tablety vyjmula, opatrně oprášila, zvažila a vypočítala rozdíl hmotnosti v %. Hodnotila jsem vždy 10 tablet od každé vyrobené experimentální šarže.

## 8 Výsledky

Tab. 7: Vlastnosti tabletoviny A – 101/L – 200

A-101/L-200 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,44	395,3	521	33,90	24,10	1,32
75/25	3,37	404,9	546	36,45	25,91	1,35
50/50	2,70	500,0	649	38,50	23,00	1,30
25/75	1,61	549,5	752	40,00	26,92	1,37

Tab. 8: Vlastnosti tabletoviny A – 101/L – 80

A-101/L-80 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,44	395,3	521	33,90	24,10	1,32
75/25	3,41	434,8	532	29,50	18,30	1,22
50/50	2,49	500,0	609	24,90	18,00	1,22
25/75	1,32	588,2	714	26,70	17,65	1,21

Tab. 9: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 101/L – 80

A-101/L-80 (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
75/25	8	125	170,6	50	0,10
	12	133	177,0	50	0,00
50/50	8	131	88,8	38	0,15
	12	147	90,0	40	0,11
25/75	8	130	31,4	21	0,46
	12	180	45,8	20	0,15

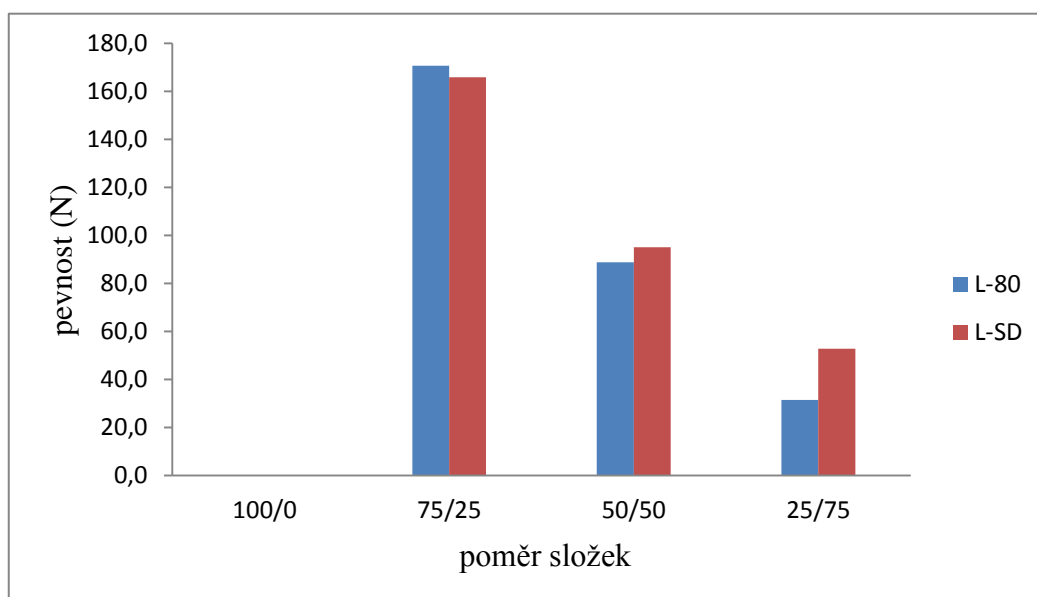


Tab. 10: Vlastnosti tabletoviny A – 101/L – SD

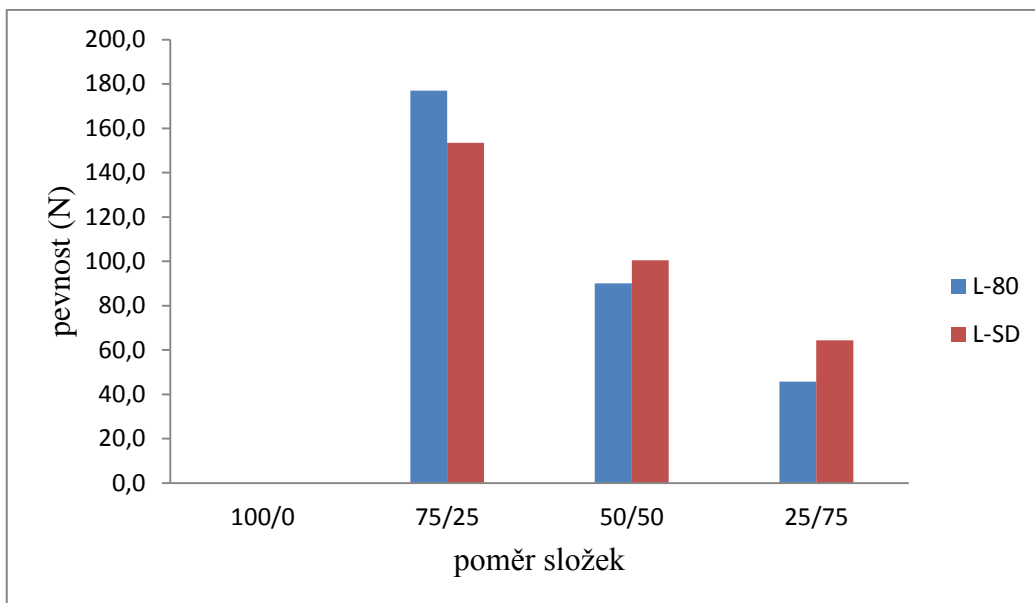
A-101/L-SD (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,44	395,3	521	33,90	24,10	1,32
75/25	3,40	418,4	526	30,15	20,50	1,26
50/50	2,53	473,9	592	26,35	19,90	1,25
25/75	1,94	546,4	671	24,60	18,60	1,23

Tab. 11: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 101/L – SD

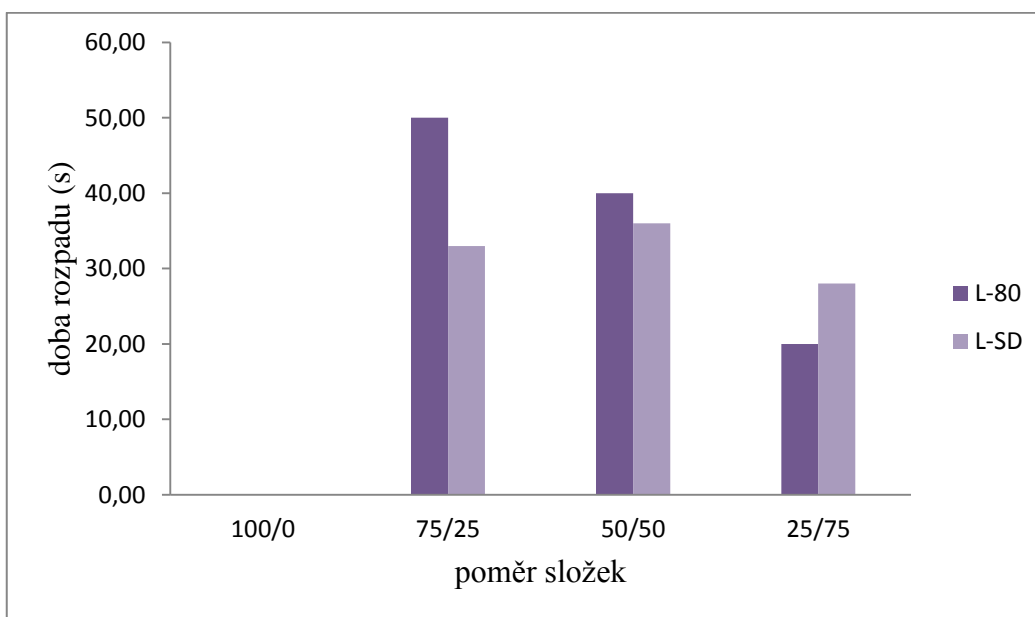
A-101/L-SD (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
75/25	8	129	165,8	36	0,00
	12	127	153,5	33	0,02
50/50	8	144	95,0	31	0,02
	12	159	100,4	36	0,02
25/75	8	146	52,8	26	0,17
	12	195	64,4	28	0,15



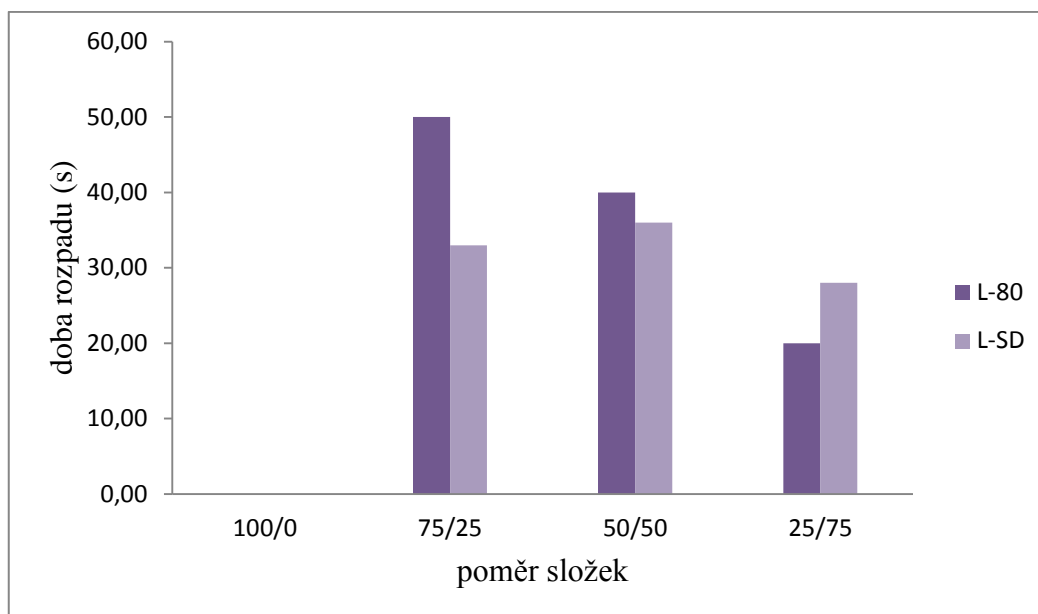
Obr. 12: Vliv L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 8 kN pro A-101



Obr. 13: Vliv L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 12 kN pro A-101



Obr. 14: Vliv L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 8 kN pro A-101



Obr. 15: Vliv L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 12 kN pro A-101

Tab. 12: Vlastnosti tabletoviny A – 102/L – 200

A-102/L-200 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,70	387,6	490	29,90	20,90	1,26
75/25	3,71	434,8	571	34,70	23,90	1,31
50/50	2,80	523,6	689	36,60	24,10	1,32
25/75	1,91	561,8	800	39,60	29,80	1,42

Tab. 13: Vlastnosti tabletoviny A – 102/L – 80

A-102/L-80 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,70	387,6	490	29,90	20,90	1,26
75/25	3,88	418,4	538	30,00	22,20	1,28
50/50	3,39	485,4	602	28,50	19,40	1,24
25/75	1,88	558,7	685	28,20	18,40	1,23

Tab. 14: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 102/L – 80

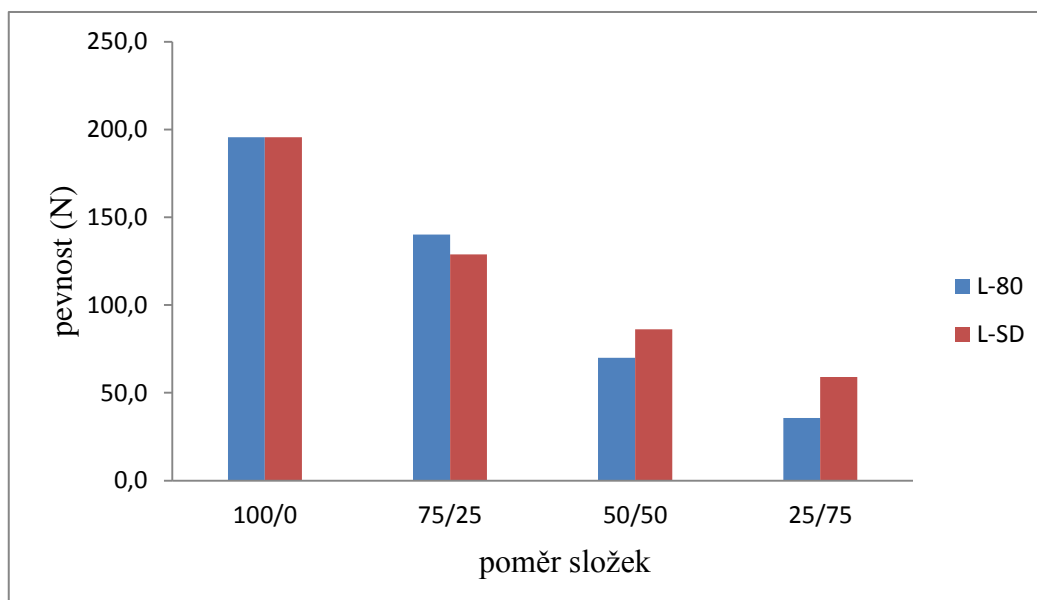
A-102/L-80 (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	8	103	195,6	50	0,00
	12	83	206,8	80	0,02
75/25	8	128	140,2	41	0,05
	12	138	197,4	88	0,01
50/50	8	123	70,0	20	0,57
	12	136	150,0	22	0,65
25/75	8	137	35,6	20	11,54
	12	189	45,2	22	0,34

Tab. 15: Vlastnosti tabletoviny A – 102/L – SD

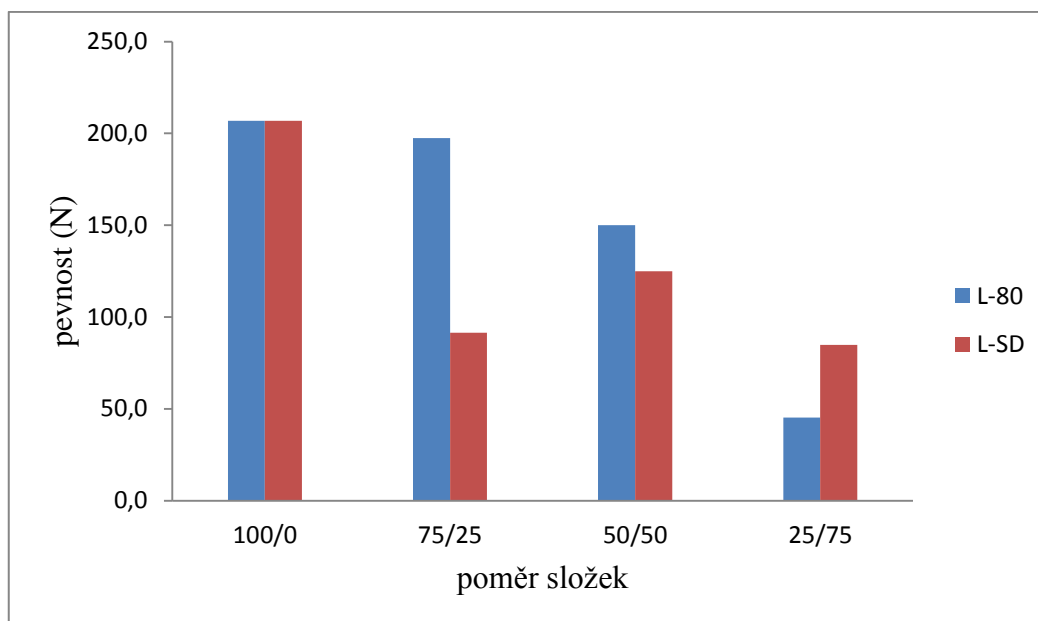
A-102/L-SD (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,70	387,6	490	29,90	20,90	1,26
75/25	4,17	425,5	541	25,20	21,30	1,27
50/50	2,73	467,3	585	25,40	20,10	1,25
25/75	1,91	621,0	649	21,00	4,35	1,05

Tab. 16: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 102/L – SD

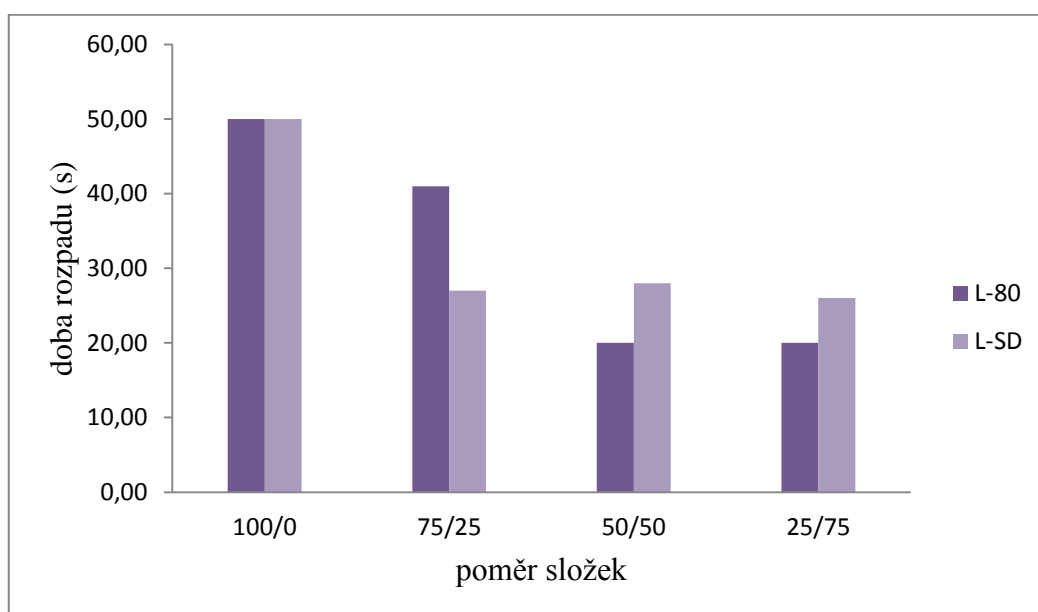
A-102/L-SD (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	8	103	195,6	50	0,00
	12	83	206,8	80	0,02
75/25	8	100	128,8	27	0,07
	12	92	91,4	26	0,07
50/50	8	126	86,2	28	0,05
	12	139	125,0	25	0,07
25/75	8	134	59,0	26	0,12
	12	176	84,8	38	0,10



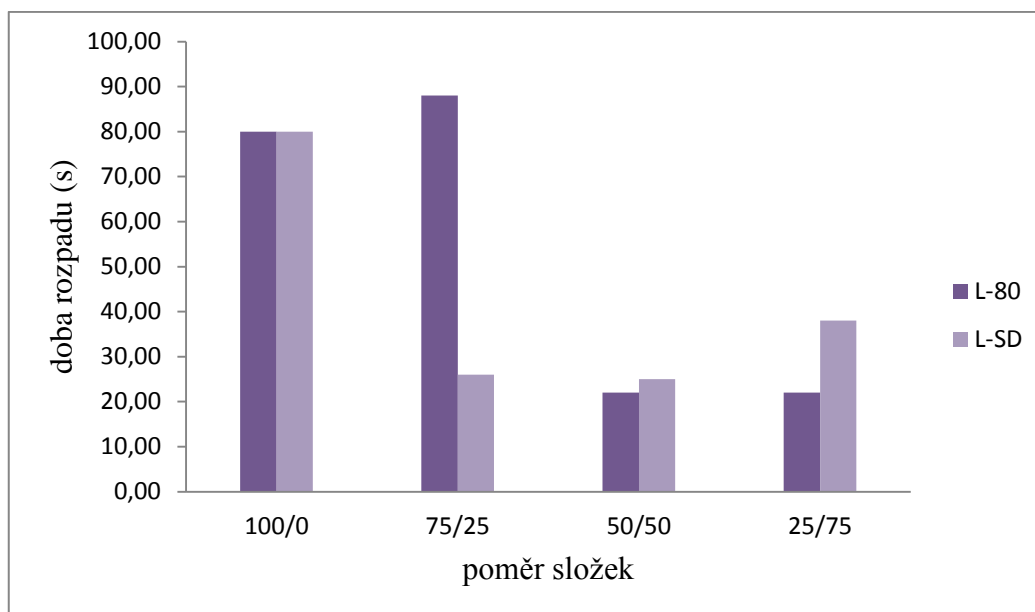
Obr. 16: Vliv L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 8 kN pro A-102



Obr. 17: Vliv L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 12 kN pro A-102



Obr. 18: Vliv L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 8 kN pro A-102



Obr. 19: Vliv L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 12 kN pro A-102

Tab. 17: Vlastnosti tabletoviny A – 105/L – 200

A-105/L-200 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,10	335,6	422	37,70	20,50	1,26
75/25	2,98	355,9	471	40,40	24,60	1,33
50/50	1,95	404,9	549	38,90	26,30	1,36
25/75	1,37	467,3	629	42,80	25,80	1,35

Tab. 18: Vlastnosti tabletoviny A – 105/L – 80

A-105/L-80 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,10	335,6	422	37,70	20,50	1,26
75/25	2,99	390,6	538	34,00	27,30	1,38
50/50	2,00	469,5	602	28,30	22,10	1,28
25/75	1,98	628,9	758	27,50	17,00	1,20

Tab. 19: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 105/L – 80

A-105/L-80 (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
75/25	8	133	239,8	nad 15	0,02
	12	153	376,6	nad 15	0,02
50/50	8	157	142,0	504	0,05
	12	202	222,4	540	0,07
25/75	8	166	79,2	435	0,05
	12	206	117,2	545	0,07

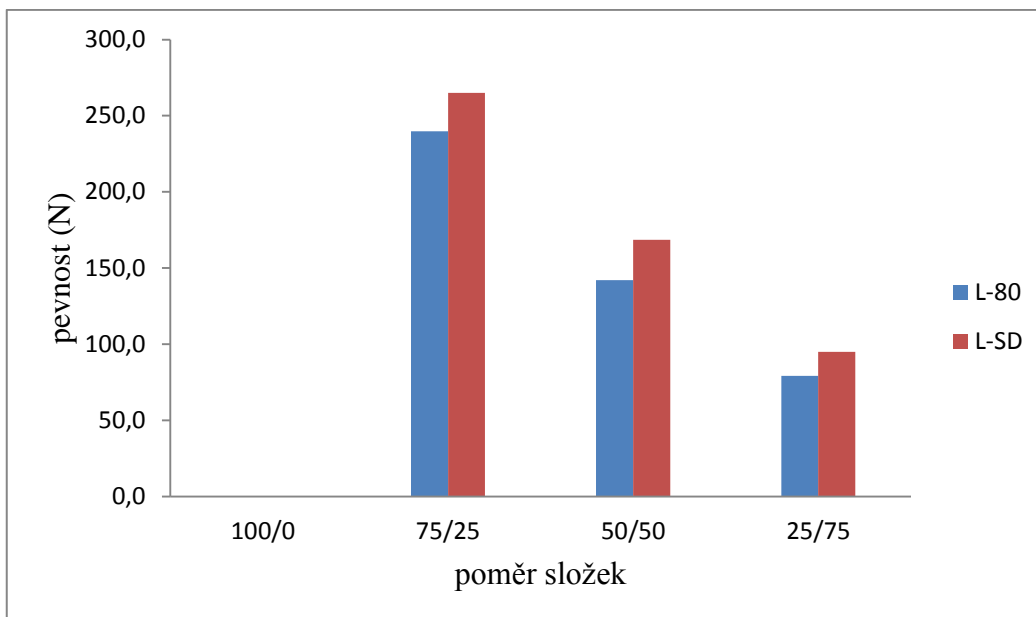
Tab. 20: Vlastnosti tabletoviny A – 105/L – SD

A-105/L-SD (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,10	335,6	422	37,70	20,50	1,26
75/25	2,79	403,2	513	35,50	21,40	1,27
50/50	2,86	476,2	606	25,40	21,40	1,27
25/75	1,54	578,0	730	19,20	20,80	1,26

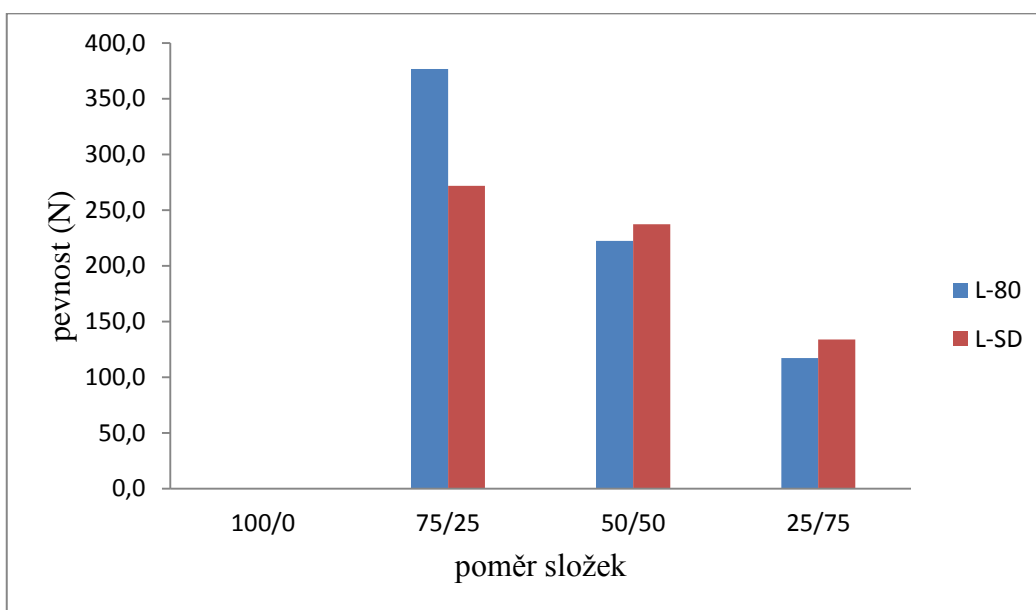
Tab. 21: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 105/L – SD

A-105/L-SD (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
75/25	8	193	265,0	nad 15	0,00
	12	188	271,8	nad 15	0,10
50/50	8	154	168,6	315	0,02
	12	173	237,2	570	0,03
25/75	8	162	95,0	62	0,12
	12	213	133,8	107	0,10

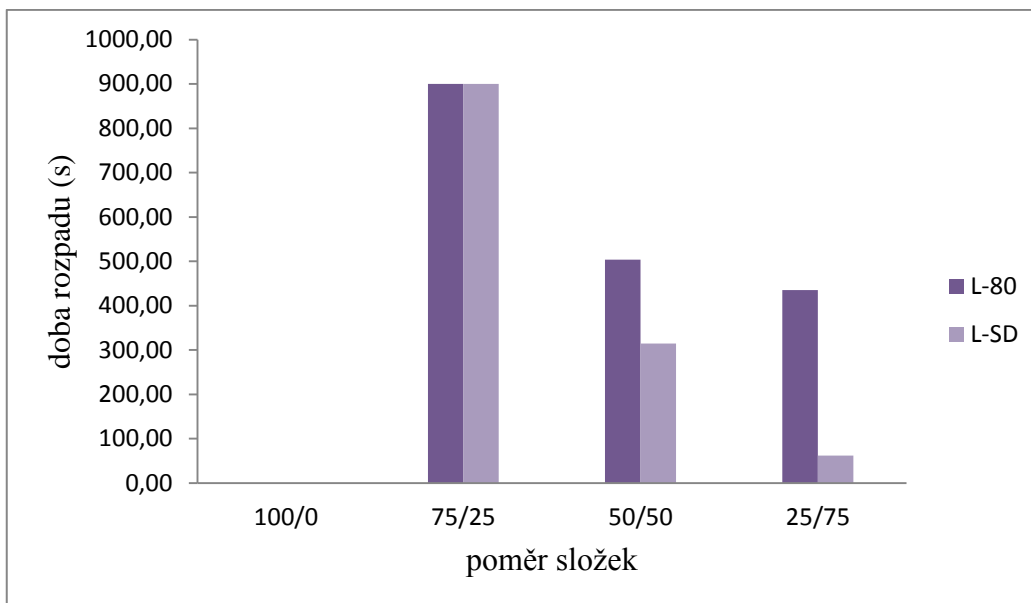




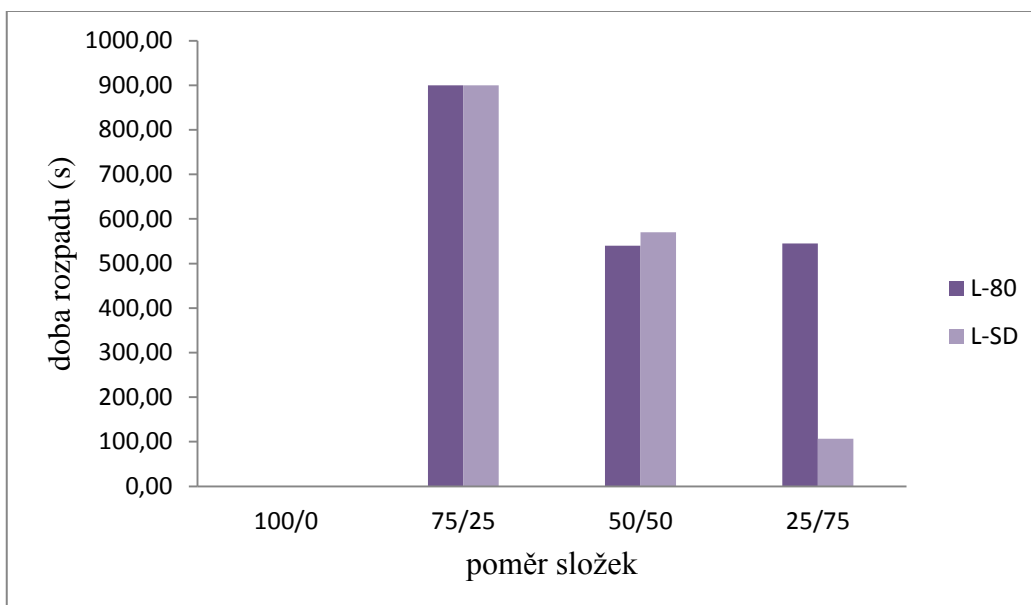
Obr. 20: Vliv L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 8 kN pro A-105



Obr. 21: Vliv L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 12 kN pro A-105



Obr. 22: Vliv L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 8 kN pro A-105



Obr. 23: Vliv L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 12 kN pro A-105

Tab. 22: Vlastnosti tabletoviny A – 112/L – 200

A-112/L-200 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	3,50	362,3	439	25,10	17,40	1,21
75/25	2,26	436,7	521	27,90	16,20	1,19
50/50	1,99	456,6	610	35,20	25,10	1,34
25/75	1,69	505,1	690	41,8	26,80	1,37

Tab. 23: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 112/L – 200

A-112/L-200 (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	8	115	138,2	27	0,07
	12	91	152,0	21	0,07
75/25	8	117	141,4	25	0,00
	12	191	154,8	18	0,02
50/50	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
25/75	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-

Tab. 24: Vlastnosti tabletoviny A – 112/L – 80

A-112/L-80 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	3,50	362,3	439	25,10	17,40	1,21
75/25	2,60	450,5	538	28,40	16,20	1,19
50/50	1,99	510,2	592	25,60	13,80	1,16
25/75	1,87	565,0	658	23,90	14,10	1,16

Tab. 25: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 112/L – 80

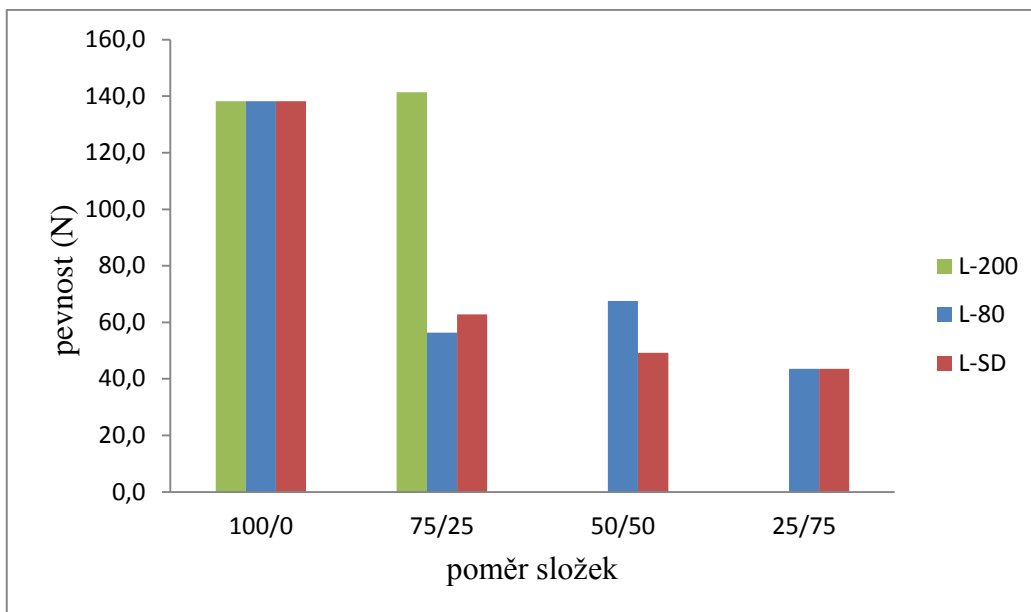
A-112/L-80 (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	8	115	138,2	27	0,07
	12	91	152,0	21	0,07
75/25	8	159	56,4	7	0,01
	12	162	68,0	20	0,13
50/50	8	171	67,6	12	0,05
	12	198	71,6	20	0,00
25/75	8	193	43,6	27	0,27
	12	255	68,0	35	0,10

Tab. 26: Vlastnosti tabletoviny A – 112/L – SD

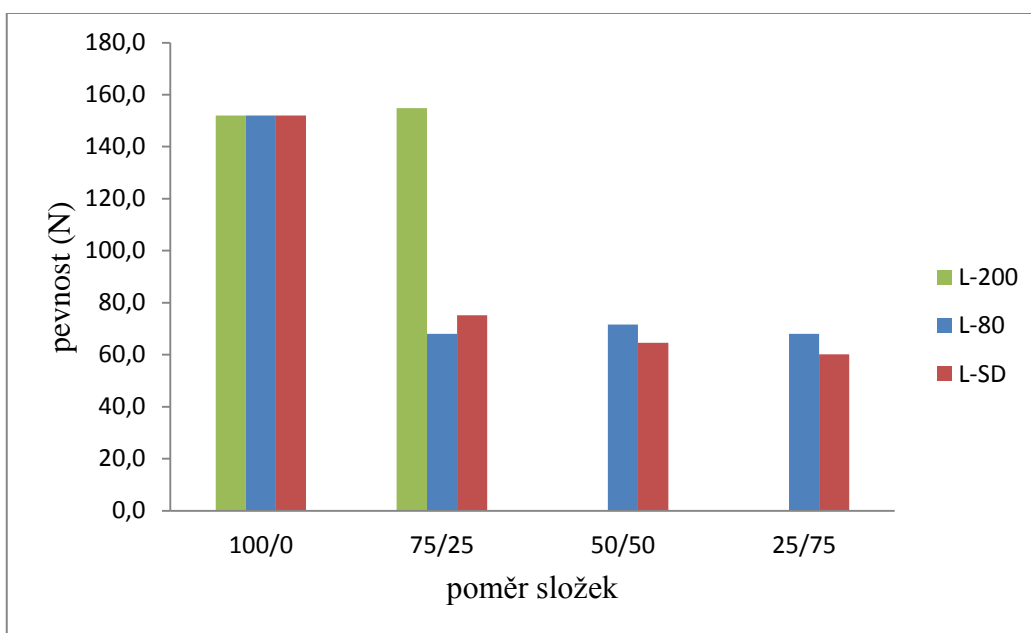
A-112/L-SD (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	3,50	362,3	439	25,10	17,40	1,21
75/25	2,49	409,8	481	26,10	14,80	1,17
50/50	2,04	456,6	521	24,60	12,30	1,14
25/75	1,86	578,0	662	20,60	12,70	1,15

Tab. 27: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 112/L – SD

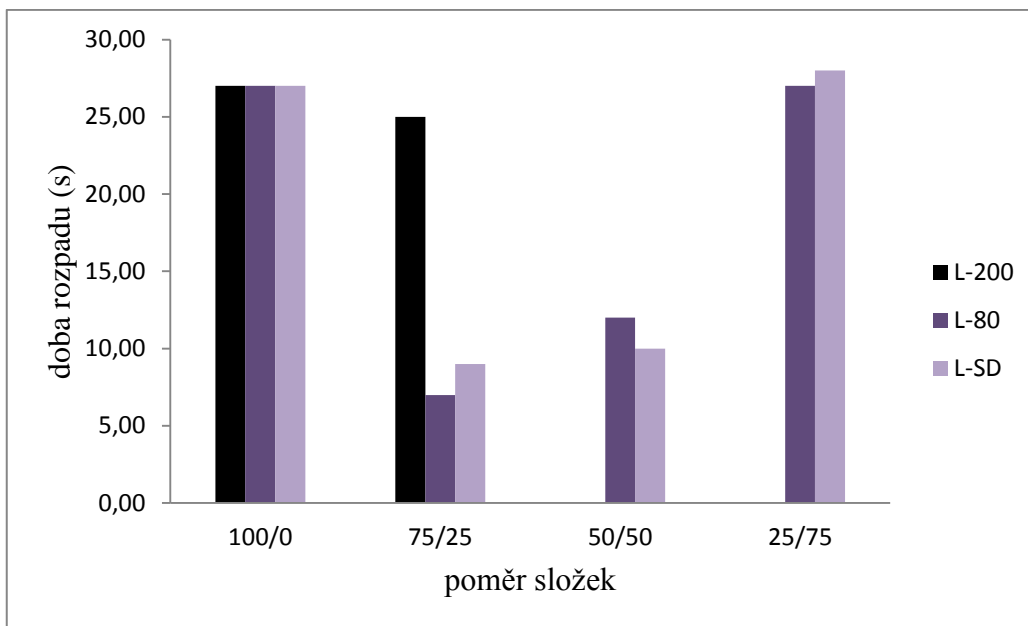
A-112/L-SD (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	8	115	138,2	27	0,07
	12	91	152,0	21	0,07
75/25	8	153	62,8	9	0,00
	12	164	75,2	18	0,05
50/50	8	146	49,2	10	0,00
	12	194	64,6	17	0,03
25/75	8	174	43,6	28	0,10
	12	225	60,2	120	0,08



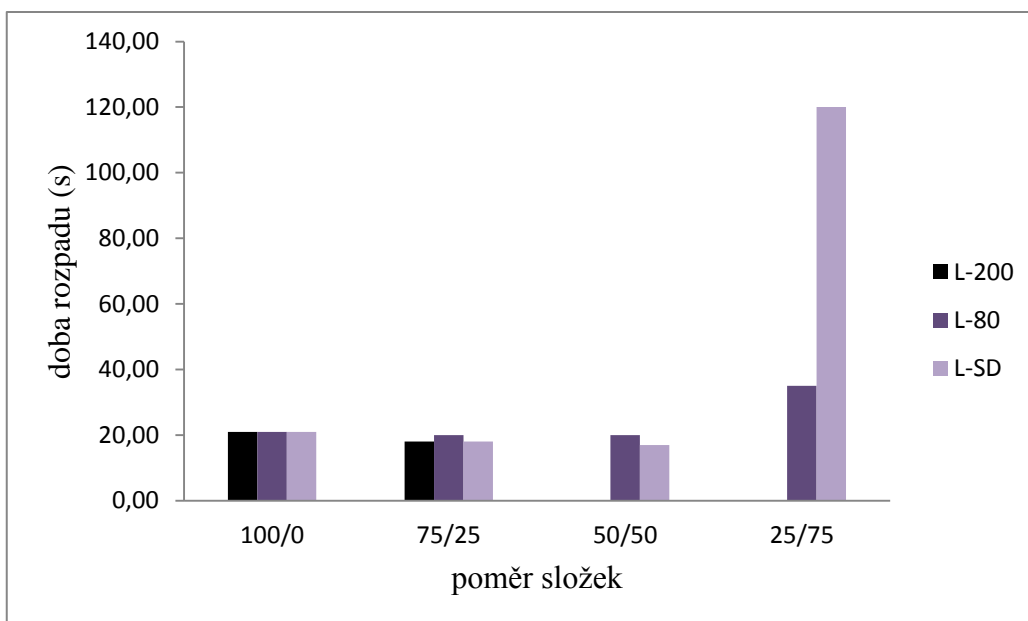
Obr. 24: Vliv L-200, L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 8 kN pro A-112



Obr. 25: Vliv L-200, L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 12 kN pro A-112



Obr. 26: Vliv L-200, L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 8 kN pro A-112



Obr. 27: Vliv L-200, L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 12 kN pro A-112

Tab. 28: Vlastnosti tabletoviny A – 200/L – 200

A-200/L-200 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,25	359,7	412	22,60	12,60	1,14
75/25	3,37	434,8	515	25,20	15,70	1,19
50/50	2,56	483,1	625	29,90	22,80	1,29
25/75	1,81	518,1	704	39,80	26,50	1,36

Tab. 29: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 200/L – 200

A-200/L-200 (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	8	115	100,2	6	0,15
	12	98	101,2	21	0,27
75/25	8	121	121,6	12	0,00
	12	135	140,8	20	0,02
50/50	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
25/75	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-

Tab. 30: Vlastnosti tabletoviny A – 200/L – 80

A-200/L-80 (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,25	359,7	412	22,60	12,60	1,14
75/25	3,52	408,2	463	23,20	11,80	1,13
50/50	2,67	460,8	532	22,70	13,40	1,15
25/75	3,09	529,1	613	22,80	13,80	1,16

Tab. 31: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 200/L – 80

A-200/L-80 (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	8	115	100,2	6	0,15
	12	98	101,2	21	0,27
75/25	8	146	70,0	9	0,02
	12	148	91,2	24	0,05
50/50	8	156	40,6	15	0,15
	12	187	66,4	51	0,08
25/75	8	168	30,8	24	0,69
	12	235	47,4	49	0,38

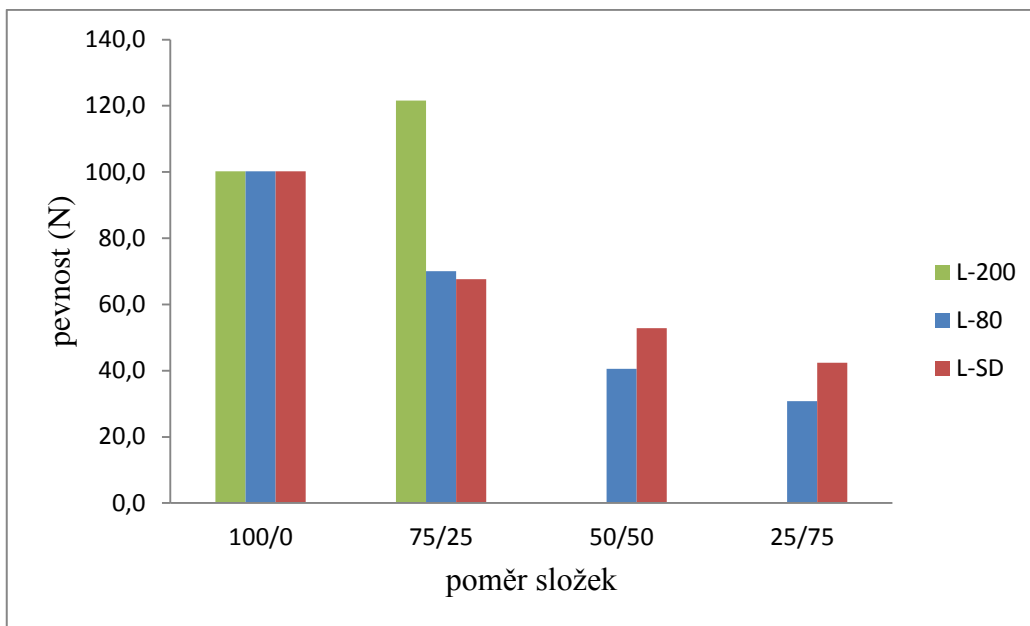
Tab. 32: Vlastnosti tabletoviny A – 200/L – SD

A-200/L-SD (%)	LOD (%)	D <sub>b</sub> (g/l)	D <sub>t</sub> (g/l)	AOR (°)	CI (%)	HR
100/0	4,25	359,7	412	22,60	12,60	1,14
75/25	3,68	401,6	461	22,40	12,90	1,15
50/50	2,57	448,4	507	22,40	11,70	1,13
25/75	1,79	523,6	585	18,90	10,50	1,12

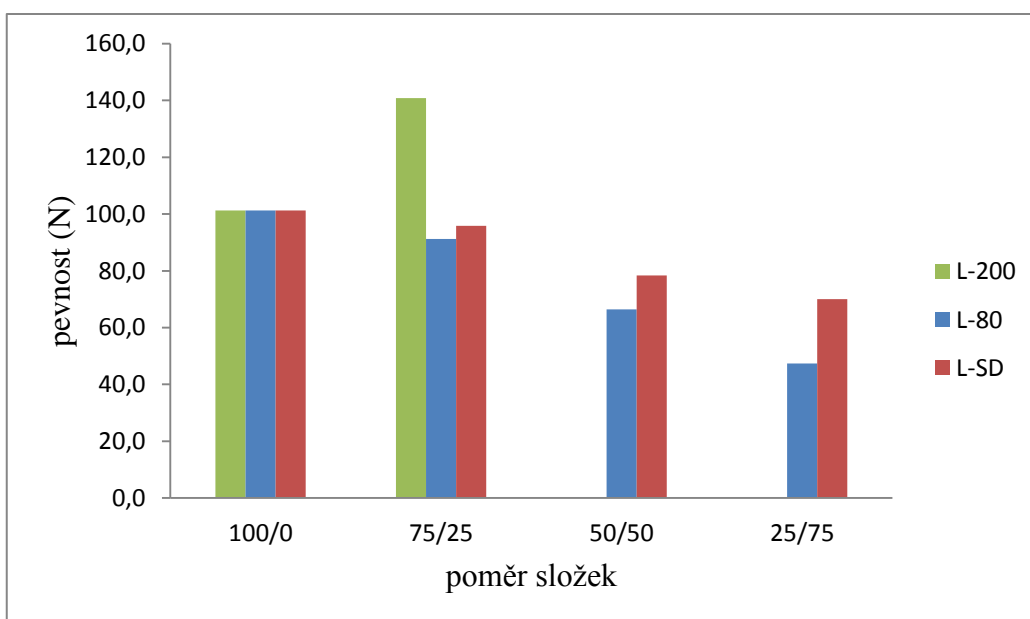
Tab. 33: Vlastnosti tablet připravených ze směsi A – 200/L – SD

A-200/L-SD (%)	CF (kN)	EF (N)	H (N)	DT (s)	F (%)
100/0	8	115	100,2	6	0,15
	12	98	101,2	21	0,27
75/25	8	139	67,6	6	0,05
	12	149	95,8	23	0,10
50/50	8	164	52,8	9	0,15
	12	190	78,4	21	0,00
25/75	8	190	42,4	24	0,19
	12	247	70,0	39	0,22

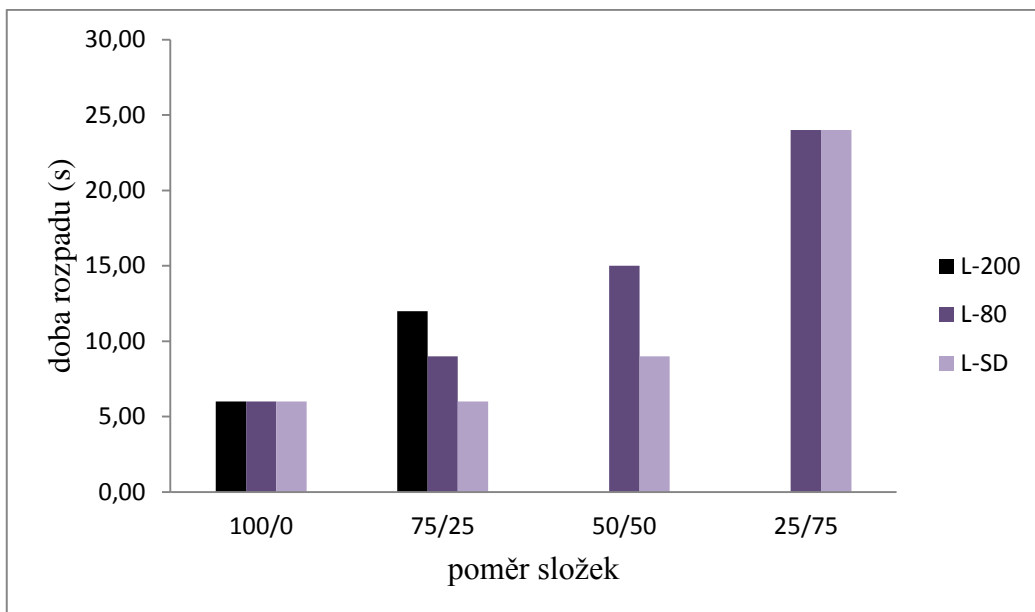




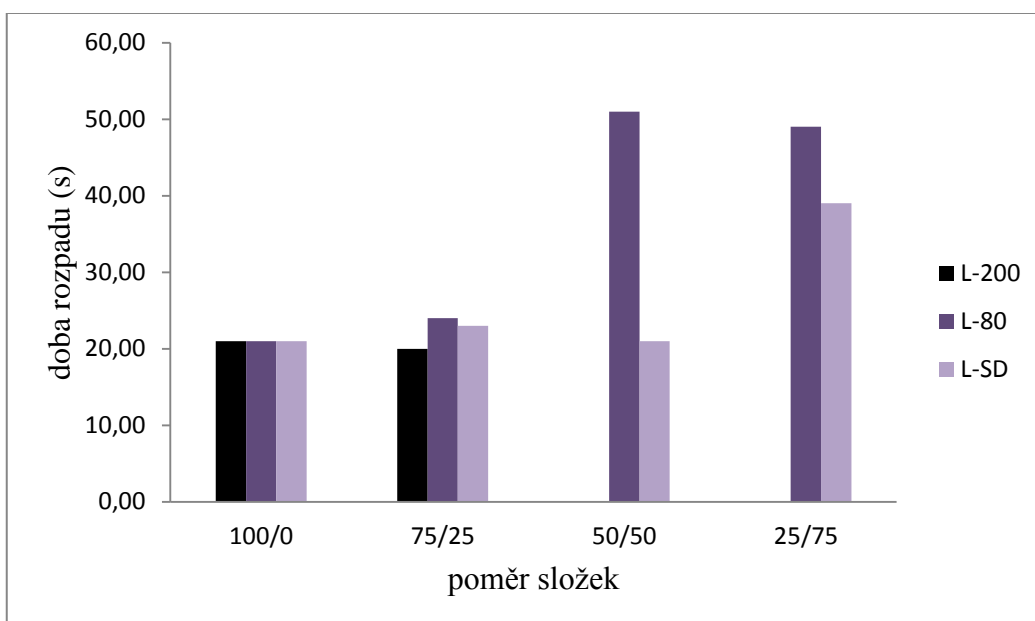
Obr. 28: Vliv L-200, L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 8 kN pro A-200



Obr. 29: Vliv L-200, L-80 a L-SD na pevnost tablet (N) při lisovací síle 12 kN pro A-200



Obr. 30: Vliv L-200, L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 8 kN pro A-200



Obr. 31: Vliv L-200, L-80 a L-SD na dobu rozpadu tablet (s) při lisovací síle 12 kN pro A-200

## 9 Diskuse

V této experimentální diplomové práci byl studován vliv množství a druhu mikrokrystalické celulosy a laktosy na vlastnosti jejich práškových směsí, lisovatelnost a fyzikální parametry tablet lisovaných při dvou lisovacích silách. Pro hodnocení jsem použila řadu metod, uvedených v experimentální části. Cílem práce bylo hodnocení jednotlivých parametrů směsí a tablet na základě jejich složení.

Celkem bylo připraveno 60 směsí, které byly označeny podle obsahu plniv a konkrétního složení, jak je uvedeno v Tabulkách 5 a 6. Výsledky v tabulkách 7 - 33 jsou primárně řazeny podle druhu mikrokrystalické celulosy (Avicel A-101, A-102, A-105, A-112, A-200), ke kterým byly do směsí doplněny 3 typy monohydrátu laktosy: laktosa 200, laktosa 80 a sprejově sušená laktosa SD (L-200, L-80, L-SD) charakterizované v části 6.5 a 7.1. Uvedené druhy Avicelu se lišily hustotou, velikostí částic, vlhkostí a dalšími parametry. Použité druhy laktosy se lišily mimo jiné velikostí a tvarem částic. Tabulky shrnují výsledky hodnocení sypných vlastností směsí a následně výsledky hodnocení vlastností tablet, připravených z uvedené směsi. Absence výsledků nebo celé tabulky signalizuje, že tablety nebylo možné připravit.

U připravených směsí jsem hodnotila obsah vlhkosti, sypnou a setřesnou hustotu, sypný úhel (AOR). Hodnoty index stlačitelnosti (CI) a Hausnerův poměr (HR) byly určeny podle rovnice 2 a 3. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách pro jednotlivé směsi.

Ideální vlhkost je základním předpokladem pro bezproblémové vytvoření výlisku. Vyšší vlhkost materiálu způsobuje jeho lepení na tabletovací trny, nižší vlhkost způsobuje tzv. „víčkování“ tablet. Optimální vlhkost materiálu se pohybuje okolo 4-8%. Obsah vlhkosti jsem hodnotila jako ztrátu sušením.

Sypná hustota vyjadřuje poměr nesetřeseného prášku k jeho objemu, zahrnující volný objem mezi částicemi. Setřesná hustota je pak získána skleпáváním nádoby obsahující vzorek prášku. Dojde ke zmenšení volného objemu mezi částicemi a z toho důvodu setřesná hustota dosahuje větších hodnot než sypná. Částice mají vlivem gravitační síly schopnost se přeskupovat, mezi sebou vzájemně interagovat, dochází k redukci obsahu interpartikulárního vzduchu a to ovlivňuje jejich sypné vlastnosti. Z toho důvodu se využívá porovnání sypné a setřesné hustoty pro určení

míry těchto interakcí. Jako porovnání se využívá Index stlačitelnosti a Hausnerův poměr. U volně tekoucích prášků jsou hodnoty sypné a setřesné hustoty blízko u sebe, u vzorků se špatnými sypnými vlastnostmi jsou mezi hustotami rozdíly větší a to se odráží i v hodnotách Indexu stlačitelnosti a Hausnerově poměru.

Sypný úhel se ve farmaceutickém průmyslu používá k testování tokových vlastností pevných látek. Je definován jako konstantní prostorový úhel kužele, který je vytvořen nasypáním látky.<sup>32</sup>

Ze směsí A-101, A-102, A-105, A-112, A-200 s L-200, L-80 a L-SD byly lisovány tablety (50 ks) při dvou lisovacích silách 8 a 12 kN. Byla sledována síla pro vysunutí tablety z matrice (EF), pevnost tablet (H), doba rozpadu (DT) a oděr (F). Výsledky jsou uvedeny v tabulkách pro jednotlivé směsi.

Pevnost tablet roste se zvyšujícím se lisovacím tlakem. Existuje určité rozmezí, ve kterém je pevnost tablet považována za optimální s ohledem na další vlastnosti (oděr, rozpad). Velkou roli hraje také velikost tablety. Ideální hodnoty pro radiální pevnost jsou 0,56-1,12 MPa.<sup>33</sup> Z výsledků vyplývá, že rychlost rozpadu a oděr korelují s pevností.

## **9.1 Směsi Avicelu 101**

Tab. 7-11 shrnují výsledky hodnocení vlastností směsí A-101 a z nich připravených tablet.

Byly připraveny 3 směsi A-101, jejichž obsah vlhkosti byly srovnatelný a snižoval se při zvyšování podílu laktosy ve směsi. Sypnost (posuzováno na základě hodnot AOR pro jednotlivé směsi) se zlepšuje se stoupající koncentrací pouze při přídavku L-SD, zatímco pro L-200 se zhoršuje (AOR 36° pro 25 % L-200 ve směsi, AOR 40° pro 75% L-200 ve směsi). Při poměru 50:50 se hodnoty AOR směsí A-101 s laktosou snížily pro L-80 a L-SD z původních 33,9° na cca. 25° (výborné tokové vlastnosti), zatímco přídavek L-200 snížil sypnost na 38,5° (přiměřené tokové vlastnosti).

V posledních sloupcích Tab. 7, 8 a 10 jsou uvedeny hodnoty indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru, které v podstatě korelují s výsledky pro AOR. Lepší hodnoty poskytují L-80 a L-SD. Nevhodné sypné vlastnosti směsí A-101 a L-200 lisování tablet znemožnily.

Vlastnosti tablet jsou uvedeny v Tab. 9 a 11. V obou případech vyhovují tablety z pohledu oděru, doby rozpadu (do 1 minuty) i pevnosti. Pevnost i doba rozpadu jsou znázorněny na Obr. 12-15. Lze pozorovat, že se hodnoty pevnosti i rozpadu snižují se stoupající koncentrací laktosy.

## **9.2 Směsi Avicelu 102**

Tab. 12-16 shrnují výsledky hodnocení vlastností směsí A-102 a z nich připravených tablet.

Sypné vlastnosti se v rámci jednotlivých směsí s přidavkem L-200 zhoršily, tj. sypný úhel  $34,7^\circ$  pro 25% L-200 ve směsi,  $39,6^\circ$  pro 75% L-200 ve směsi, s přidáním L-SD se naopak výrazně zlepšily, jak je možné vidět pro hodnoty uvedené v Tab. 15.

Při poměru 50:50 se sypnost tabletovin podle hodnoty AOR zlepšila pouze po přidání L-SD z původních  $29,9^\circ$  na  $25,4^\circ$  (výborné tokové vlastnosti). Ke zhoršení došlo po přidání L-200 z  $29,9^\circ$  na  $39,6^\circ$  (přiměřené tokové vlastnosti). L-80 sypné vlastnosti výrazně neovlivnila.

Podle výsledků v Tab. 12, 13 a 15 dosahovaly lepších hodnot indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru směsi A-102 s L-80 a L-SD. Směs A-102 s L-200 nebylo možné tabletovat z důvodu špatné sypnosti. Výsledky vlastností tablet jsou uvedeny v Tab. 14 a 16. Tablety vyhovují z pohledu doby rozpadu (do 2 minut) a oděru (do 1%) kromě směsi A-102 s L-80 v poměru 25:75 při lisovací síle 8 kN, kdy oděr byl významně vyšší (11,54%), než u ostatních testovaných tabletovin. Jedním z důvodů vysokého oděru mohla být velmi malá pevnost (35,6 N). Pevnost a doba rozpadu pro směsi Avicelu 102 s laktosami je znázorněna na Obr. 16-19. Z obrázku je patrné, že se pevnost s rostoucím obsahem laktosy snižuje.

## **9.3 Směsi Avicelu 105**

Tab. 17-21 shrnují výsledky hodnocení vlastností směsí A-105 a z nich připravených tablet.

Hodnota sypného úhlu se u A-105 s přidáním L-200 významně nezměnila. U směsi s L-80 se sypnost lehce zlepšila (sypný úhel  $34^\circ$  pro 25% L-80 ve směsi,  $27,5^\circ$  pro 75% L-80 ve směsi). K výraznému zlepšení sypných vlastností přispěla L-SD (sypný úhel  $35,5^\circ$  pro 25% L-SD ve směsi,  $19,2^\circ$  pro 75% L-SD ve směsi).

U tabletovin A-105 s laktosou v poměru 50:50 bylo u L-80 a L-SD shledáno snížení hodnoty sypného úhlu z původních  $37,7^\circ$  na cca.  $26^\circ$  (výborné tokové vlastnosti).

Výsledky indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru z Tab. 17, 18 a 20 dokazují, že přiměřených hodnot dosahují směsi s L-80 a L-SD. Kvůli špatným sypným vlastnostem bylo znemožněno tabletování směsi A-105 a L-200. Vlastnosti tablet jsou uvedeny ve výsledcích v Tab. 19 a 21. Tablety připravené ze směsi A-105 s L-80 v poměru 75:25 bylo obtížné tabletovat z důvodu nerovnoměrného plnění matrice. Směsi A-105 s L-80 a L-SD v poměru 75:25 disponují nevyhovující dobou rozpadu (nad 15 minut) ostatní poměry vyhovují (do 10 minut). Oděr všech tablet splňuje lékopisné požadavky. Vliv L-80 a L-SD na pevnost a dobu rozpadu je znázorněn na Obr. 20-23. Je očividné, že se pevnost snižuje s rostoucím obsahem laktosy.

#### **9.4 Směsi Avicelu 112**

Tab. 22-27 shrnují výsledky hodnocení vlastností směsí A-112 a z nich připravených tablet.

Sypnost se u tohoto typu Avicelu výrazně zhoršovala s přidavkem L-200 (sypaný úhel  $27,9^\circ$  pro 25% L-200 ve směsi,  $41,8^\circ$  pro 75% L-200 ve směsi). Se vzrůstajícím podílem L-SD ve směsi se sypané vlastnosti nepatrně zlepšily (sypaný úhel  $26,1^\circ$  pro 25% L-SD ve směsi,  $20,6^\circ$  pro 75% L-200 ve směsi).

Hodnoty sypaného úhlu se u A-112 s laktosou v poměru 50:50 zhoršily u směsi s L-200 z původních  $25,1^\circ$  na  $35,2^\circ$  (dobré tokové vlastnosti). U ostatních typů laktosy nedošlo u těchto hodnot k markantnějším změnám.

Výsledky indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru z Tab. 22, 24, 26 poskytovaly ve většině případů dobré hodnoty, až na tablety připravené ze směsi A-112 s L-200 v poměrech 50:50 a 25:75, které rovněž kvůli jejich špatným tokovým vlastnostem nebylo možné tabletovat. Tab. 23, 25 a 27 obsahují výsledky vlastností tablet. Doba rozpadu (do 2 minut) i oděr (do 1%) jsou vyhovující. Pevnost a doba rozpadu jsou graficky znázorněny na Obr. 24-27. Lze pozorovat, že se pevnost s přidavkem L-200 zvyšovala, naopak po přidání L-80 a L-SD se snižovala.

## 9.5 Směsi Avicelu 200

Tab. 28-33 shrnují výsledky hodnocení vlastností směsí A-200 a z nich připravených tablet.

V rámci jednotlivých směsí se u A-200 zhoršila sypnost přidavkem L-200 tj. sypný úhel  $25,2^\circ$  pro 25% L-200 ve směsi,  $39,8^\circ$  pro 75% L-200 ve směsi. U směsí s L-80 a L-SD zůstaly hodnoty sypného úhlu bez výrazných změn.

Při poměru 50:50 došlo u hodnoty AOR ke zhoršení u směsí s L-200 z původních  $22,6^\circ$  na  $39,8^\circ$  (přiměřené tokové vlastnosti). Přidáním L-80 a L-SD se sypnost významně neměnila.

Hodnoty indexu stlačitelnosti a Hausnerova poměru uvedeny v Tab. 28, 30 a 32 jsou podle stupnice toku prášku dobré s výjimkou tablet připravených ze směsí A-200 s L-200 v poměrech 50:50 a 25:75. U těchto poměrů bylo z důvodu nedostatečné sypnosti znemožněno tabletování. U A-200 bez přidané laktosy docházelo při tabletování o lisovací síle 12 kN k tzv. „víčkování“ z důvodu velkého lisovacího tlaku. Výsledky vlastností tablet jsou uvedeny v Tab. 29, 31 a 33. Tablety vyhovují z pohledu oděru (do 1%) i doby rozpadu (do 1 minuty). Pevnost a doba rozpadu jsou graficky znázorněny na Obr. 28-31, ze kterých je patrné, že se pevnost u tablet připravených ze směsí s L-200 zvýšila, u tablet s L-80 a L-SD naopak snížila.

Při porovnání tablet připravených ze směsí všech druhů Avicelu s L-80 a L-SD v poměru 50:50 největších hodnot tvrdosti dosahuje A-105 (cca. 150 N), následují A-101 (cca. 90 N), A-102 (cca. 83 N) a A-200, A-112 (cca. 50 N).

## 10 Závěry

Výsledky této experimentální diplomové práce umožnily formulovat následující závěry:

### Tokové chování tabletovin

Tokové chování tabletovin lze shrnout do následujících bodů:

1. Avicel 112 a Avicel 200 mají dobré předpoklady pro přímé tabletování v důsledku svých výborných tokových vlastností. Avicel 200 má vynikající sypnost, kterou již nezlepšila ani sprejově sušená laktosa SD. Naopak tokové vlastnosti Avicelu 101 a 105 jsou nedostatečné, díky velmi jemným částicím, a vyžadují přidání pomocné látky, zvyšující sypnost.
2. Rostoucí podíl laktosy ve směsi zapříčinil snižování obsahu vlhkosti.
3. Při smísení Avicelů s laktosou SD, která se vyznačuje sférickým tvarem částic a úzkou distribucí velikosti částic, došlo k nejvýraznějšímu zlepšení tokových vlastností, naopak díky přítomnosti malých jemných částic s ostrými hranami laktosy 200 ve směsi se sypnost zhoršovala. U laktosy 80 najdeme kombinaci hrubých krystalů s jemně mletými částicemi, která zapříčinila její dobré tokové vlastnosti.
4. Vzorky s hodnotami sypného úhlu (AOR) nad  $35^\circ$  nebylo možné použít pro výrobu tablet z důvodu špatných tokových vlastností.
5. Vzorky s tokovými vlastnostmi horšími než průměrnými ( $CI \geq 25\%$ ), obvykle nebylo možné tabletovat. Příkladem je Avicel 101 s laktosou 200 ve všech studovaných poměrech.

### Vlastnosti tablet

Vlastnosti tablet lze shrnout do následujících bodů:

1. Nejvyšší pevnosti dosahovaly vzorky složené pouze z Avicelu (100%) a to v následujícím pořadí – A-102 (cca. 195 N), A-112 (cca. 138 N) a A-200 (cca. 100 N). Avicel 101 a Avicel 105 nebylo možné tabletovat z důvodu špatných tokových vlastností, což mělo za následek nerovnoměrné plnění matrice a vznik výlisků o různých hmotnostech.



2. Úměrně s rostoucí koncentrací laktosy ve směsi docházelo k poklesu pevnosti tablet. Přitom tablety, obsahující laktosu 200 měly pevnost největší.
3. Tablety s nízkým obsahem Avicelu 105 s přídavkem laktosy 80 a/nebo SD se vyznačovaly delší dobou rozpadu v důsledku malých částic a pravděpodobně menší pórovitosti tablety.
4. Laktosa 200 není díky své špatné sypnosti vhodná pro smísení s Avicely 101 a 105. Naopak u Avicelů 112 a 200 s výbornými tokovými vlastnostmi napomáhá ke zvýšení pevnosti. Laktosa SD je výborně mísitelná se všemi použitými Avicely.
5. Při porovnání tablet připravených ze směsí všech druhů Avicelu s L-80 a L-SD v poměru 50:50 největších hodnot pevnosti dosahuje A-105 (cca. 150 N), následují A-101 (cca. 90 N), A-102 (cca. 83 N) a A-200, A-112 (cca. 50 N).

## 11 Použitá literatura

---

- <sup>1</sup> KOMÁREK P., RABIŠKOVÁ M. a kol.: *Technologie léků. galenika*. 3. vyd. Praha: Galén, 2006, 399 s., ISBN 80 7262 423 7
- <sup>2</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 - 1 DÍL. 2009. Praha: Grada Publishing a.s., s. 1184. ISBN 978-80-247-2994-7. Kapitola: *Obecné články lékových forem*, s. 858-901
- <sup>3</sup> KŘIVKOVÁ B.: *Stanovení plasticity u tablet z mikrokryсталické celulózy*. Diplomová práce. 2007. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 63 s.
- <sup>4</sup> CHALABALA M. a kol.: *Technologie léků. Galenika*. Praha: Galén, 1997, 703 s., ISBN 80-85824-68-X
- <sup>5</sup> ADAMUS HT. Firem. lit.: *Razidla a matrice*. 2013. citace k 10. 11. 2015  
[http://www.adamus.com.pl/cs/razidla\\_a\\_matrice](http://www.adamus.com.pl/cs/razidla_a_matrice)
- <sup>6</sup> GOEL M. C.: A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 8(1), 2005, s. 76-93. ISSN 1482-1826
- <sup>7</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 - 1 DÍL. 2009. Praha: Grada Publishing a.s., s. 1184. ISBN 978-80-247-2994-7. Kapitola 2.9.3, Zkouška disoluce pevných lékových forem, s. 323-324.
- <sup>8</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 - 1 DÍL. 2009. Praha: Grada Publishing a.s., s. 1184. ISBN 978-80-247-2994-7. Kapitola 2.9.5, Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem, s. 334-335.
- <sup>9</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 - 1 DÍL. 2009. Praha: Grada Publishing a.s., s. 1184. ISBN 978-80-247-2994-7. Kapitola 2.9.6, Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem, s. 335-336.
- <sup>10</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 - 1 DÍL. 2009. Praha: Grada Publishing a.s., s. 1184. ISBN 978-80-247-2994-7. Kapitola 2.9.7, Oděr neobalených tablet, s. 336.
- <sup>11</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 - 1 DÍL. 2009. Praha: Grada Publishing a.s., s. 1184. ISBN 978-80-247-2994-7. Kapitola 2.9.8, Pevnost tablet, s. 336

- 
- <sup>12</sup> KAKDARE A., CHAUBAL M. V.: *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and drug delivery systems*. 2006, USA: Informa Healthcare, 441 s. ISBN 0-8493-2706-7: BHATTACHARYYA L et al.: *Excipients: Background/Introduction*. s. 1-2.
- <sup>13</sup> HAYWOOD A. et al.: *Pharmaceutical excipients – where do we begin?*, citace k 19. 11. 2015  
<http://www.australianprescriber.com/magazine/34/4/112/4>
- <sup>14</sup> KUČEROVÁ J., KOTOLOVÁ H.: *Toxicita barviv používaných v léčivých přípravcích*. citace k 19. 11. 2015  
<http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2013/01/08.pdf>
- <sup>15</sup> HASAN N.: *Pharmaceutical excipients*. citace k 22. 11. 2015  
<http://www.slideshare.net/nahidhasan7921/pharmaceutical-excipients>
- <sup>16</sup> DAVE R. H.: Overview of pharmaceutical excipients used in tablets and capsules. *Drug Topics*. 2008. citace k 22. 11. 2015  
<http://www.drugtopics.modernmedicine.com/drug-topics/news/modernmedicine/modern-medicine-news/overview-pharmaceutical-excipients-used-tablets>
- <sup>17</sup> AUGSBURGER L. L., HOAG S. W.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. 3. vyd. 2008, New York: Informa Healthcare, s. 311, ISBN 0-8493-9016-8. MORETON CH.: *Disintegrants in tableting*. s. 217-249.
- <sup>18</sup> AUGSBURGER L. L., HOAG S. W.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. 3. vyd. 2008, New York: Informa Healthcare, s. 311, ISBN 0-8493-9016-8. N. ANTHONY ARMSTRONG: *Lubricants, Glidants, and Antiadherents*. s. 251-267.
- <sup>19</sup> TOMÁŠKOVÁ E.: *Studium vlastností tablet z granulovaného mannitolu*. Diplomová práce. 2010. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 91 s.
- <sup>20</sup> JINGJIANG LI, YOUNGMEI WU: Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants*. 2014. 2. s. 21-43. ISSN 2075-4442

- 
- <sup>21</sup> CELIK M.: *Pharmaceutical powder compaction technology*. 2. vyd., 2011, New York: Informa Healthcare, s. 600, ISBN 9781420089172. BUCKTON G.: *Intermolecular bonding forces – Where materials and proces come together*. s. 1-7.
- <sup>22</sup> ROWE R. C., SHESKEY P. J., OWEN S. C.: *Handbook of pharmaceutical excipients*. 5. vyd., 2006, London: Pharmaceutical Press, s. 918. ISBN 0-85369-618-7.
- <sup>23</sup> AUGSBURGER L. L., HOAG S. W.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. 3. vyd. 2008, New York, Informa Healthcare, s. 311., ISBN 0-8493-9016-8. HENG. P.W.S., LIEW C. V.: *Surfactants and Colors in Tablets*. s. 269-287
- <sup>24</sup> FLORENCE A. T.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by desing enviroment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014. s. 64-72. ISSN 0378-5173
- <sup>25</sup> AUGSBURGER L. L., HOAG S. W.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*. 3. vyd. 2008, New York, Informa Healthcare, s. 311, ISBN 0-8493-9016-8. CARLIN B. A. C.: *Direct Compression and the Role of Filler-Binders*. s. 173-216
- <sup>26</sup> VYHLÍDALOVÁ B.: *Studium mikronizovaných poloxamerů jako mazadel v přímém lisování tablet*. Diplomová práce. 2013. Univerzita Karlova. Farmaceutická fakulta. Hradec Králové. 62 s.
- <sup>27</sup> KELLAM S.: *The manufacture of lactose*, citace k 23. 11. 2015  
<http://nzic.org.nz/ChemProcesses/dairy/3F.pdf>
- <sup>28</sup> MILAN ŘEHULA a kol.: *Fyzikálně chemické charakteristiky pomocných látek*. Výzkumná zpráva. 1/2014. Pro Zentivu Group, a.s. Praha. 88 s.
- <sup>29</sup> REIER G.E.: *Avicel PH Microcrystalline Cellulose, NF, Ph EUR., JP, BP*. Firem. lit., 2000, citace k 29. 11. 2015  
[www.fmcbiopolymer.com/Portals/bio/content/Docs/PS-Section%2011.pdf](http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/bio/content/Docs/PS-Section%2011.pdf)
- <sup>30</sup> Pharmatest AG: Firem. Lit. *Automated Powder Analyzer – Type PTG S3*. k 7.12.2015  
[www.pharma-test.de/wp-content/uploads/2012/01/41-03000\\_PTGS3\\_09.1.0E.pdf](http://www.pharma-test.de/wp-content/uploads/2012/01/41-03000_PTGS3_09.1.0E.pdf)

---

<sup>31</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 - 1 DÍL. 2009. Praha: Grada Publishing a.s., s. 1184.

ISBN 978-80-247-2994-7. Kapitola 2.9.1, Zkouška rozpadavosti tablet a tobolek, s. 320-321

<sup>32</sup> ČESKÝ LÉKOPIS 2009 - 1 DÍL. 2009. Praha: Grada Publishing a.s., s. 1184.

ISBN 978-80-247-2994-7. Kapitola 2.9.36, Tok prášku, s. 383- 387.

<sup>33</sup> BELOUSOV V.A.: *Choice of optimal pressure values in tableting medicinal powders*, *Khim. Farm. Zh.* 10 (1976), s. 105-111