

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet s retardační složkou
obsahující polyvinyl-acetát a povidon.

A study of directly compressible tableting materials and tablets with the
retarding component containing polyvinyl acetate and povidone.

Hradec Králové 2017

Dominika Fousová

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

V Hradci Králové 10.5.2017

Dominika Fousová

„Ráda bych poděkovala paní PharmDr. Jitce Mužíkové, Ph.D., za odborné vedení, pomoc a ochotu při vypracování této diplomové práce. Dále mé poděkování patří paní laborantce Lence Svobodové za milou spolupráci v laboratoři.“

OBSAH

1	Abstrakt, Abstract.....	6
2	Zadání.....	8
3	Úvod.....	9
4	Teoretická část.....	10
4.1	Tablety s prodlouženým uvolňováním.....	10
4.1.1.	Kollidon® SR.....	13
4.1.2	Glycerol-dibehenát (Compritol® 888 ATO).....	16
4.2	Přímé lisování a suchá pojiva.....	20
4.2.1	Směsná suchá pojiva.....	21
4.2.1.1	MicroceLac® 100.....	24
4.2.1.2	Prosolv® SMCC 90.....	25
4.3	Disoluční metody pro pevné lékové formy.....	27
4.3.1	Metoda košíčková a míchadlová.....	28
4.3.2	Metoda s průtokovou celou.....	30
4.3.3	Metoda s vratným válcem.....	30
5	Experimentální část.....	32
5.1	Použité suroviny.....	32
5.2	Použité přístroje.....	34
5.3	Postup práce.....	35
5.3.1	Příprava tabletovin.....	36
5.3.2	Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu.....	36
5.3.3	Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu.....	37
5.3.4	Disoluce tablet.....	38
5.3.5	Statistické hodnocení výsledků.....	39
6.	Tabulky a grafy.....	40
6.1	Vysvětlivky k tabulkám a grafům.....	40
6.2	Tabulky.....	42
6.2.1	Energetické hodnocení lisovacího procesu.....	42

6.2.2	Pevnost tablet v tahu	44
6.2.3	Disoluce tablet	53
6.3	Grafy	56
7	Diskuze	65
7.1	Hodnocení lisovatelnosti tabletovin	65
7.2	Hodnocení disoluce tablet	67
8	Závěr	69
9	Literatura	71

1 Abstrakt, Abstract

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra	Farmaceutická technologie
Student	Dominika Fousová
Školitel	PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Název diplomové práce	Studium přímo lisovatelných tabletovin a tablet s retardační složkou obsahující polyvinylacetát a povidon.

V práci je hodnocena lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin pro matricové tablety s prodlouženým uvolňováním léčiva. Použitá směsná suchá pojiva byla Prosolv[®] SMCC 90 a MicroceLac[®] 100. Retardující složkou byl Kollidon[®] SR v koncentraci 20 a 30%, dále kombinace 10 % Kollidonu[®] SR s Compritol[®] 888 ATO v koncentraci 10 %. Lisovatelnost tabletovin byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a pevnosti tablet v tahu. Pro zkoušku disoluce byla použita metoda rotujícího košíčku.

Hodnoty všech energií lisovacího procesu a plasticity byly vyšší v případě tabletovin se směsným suchým pojivem Prosolv[®] SMCC 90. Tablety s Prosolvem[®] SMCC 90 vykazovaly vyšší pevnost v tahu. Nejvyšší pevnost měly tablety s 30 % Kollidonu[®] SR a nejnižší s kombinací retardujících složek v případě obou směsných suchých pojiv. Léčivo se uvolňovalo rychleji z tablet z MicroceLacu[®] 100 než z tablet s Prosolvem[®] SMCC 90. V případě MicroceLacu[®] 100 se uvolňovalo léčivo nejrychleji z tablet s 20 % Kollidonu[®] SR, v případě Prosolvu[®] SMCC 90 z tablet s kombinací retardujících složek 10 % Kollidonu[®] SR a 10 % Compritolu[®] 888 ATO.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department	Pharmaceutical Technology
Student	Dominika Fousová
Consultant	PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
Title of the Diploma Thesis	A study of directly compressible tableting materials and tablets with the retarding component containing polyvinyl acetate and povidone.

Compressibility of directly compressible tableting materials used for manufacturing of prolonged release matrix tablets is being investigated in this thesis. Prosolv[®] SMCC 90 and MicroceLac[®] 100 were used as coprocessed dry binders. Kollidon[®] SR in concentration 20 % and 30 % as well as mixture of 10 % Kollidon[®] SR with Compritol[®] 888 ATO at the concentration of 10 % were chosen as retarding agents. Compressibility of each tableting blend was described using compression energy profile and tensile strength of tablets. Rotating basket method was chosen for dissolution testing.

Values of all energies of the compression process and plasticity were higher in the case of tableting materials with coprocessed dry binder Prosolv[®] SMCC 90. These tablets also showed higher tensile strength. Tablets with 30 % of Kollidon[®] SR showed the highest tensile strength and tablets with the combination of retarding agents Kollidon[®] SR and Compritol[®] 888 ATO showed the lowest tensile strength in the case of both coprocessed dry binders. Active ingredient was liberated faster from tablets formed from tableting blend with MicroceLac[®] 100 than from those with Prosolv[®] SMCC 90. Considering MicroceLac[®] 100, the fastest drug release was observed in tablets with addition of 20 % Kollidon[®] SR. The fastest release of the active substance from Prosolv[®] SMCC 90 tablets was achieved by addition of retarding mixture with 10 % Kollidon[®] SR and 10 % Compritol[®] 888 ATO.

2 Zadání

Cílem práce bylo zhodnotit lisovatelnost přímo lisovatelných tabletovin pro prodloužené uvolňování léčiva a dále také disoluční profil modelové léčivé látky kyseliny salicylové uvolňované z tablet. Tabletoviny obsahovaly dva typy směsných suchých pojiv a to MicroceLac[®] 100 a Prosolv[®] SMCC 90. Retardující složkou byl Kollidon[®]SR v koncentraci 20 a 30 %. V jedné formulaci byl kombinován s hydrofobním glycerol-dibehenátem (Compritol[®] ATO 888) ve stejných koncentracích 10 %. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí energetického profilu lisovacího procesu a pevnosti tablet v tahu. Jako zkouška disoluce byla použita metoda rotujícího košíčku.

3 Úvod

Matricové tablety s prodlouženým uvolňováním léčiva jsou perspektivní lékovou formou a z tohoto důvodu se vyvíjejí a testují další pomocné látky, které zpomalují uvolňování léčiva. V matricové tabletě je léčivo i retardující složka rovnoměrně rozprostřena v celém objemu tablety. Podle charakteru retardační složky se dělí matricové tablety na polymerní nerozpustné, hydrofilní gelové, lipofilní a směsné.¹ Nejjednodušší metodou přípravy matricových tablet je metoda přímého lisování. Přímé lisování klade vysoké nároky na použité pomocné látky, přičemž základní pomocné látky pro přímé lisování jsou suchá pojiva. Suchá pojiva plní v tabletovině funkci plniva i pojiva zároveň. Základní požadavky na tyto látky jsou co nejlepší sypnost, lisovatelnost, vysoký diluční potenciál a nízká citlivost na mazadla.² Žádné suché pojivo nevykazuje všechny ideální vlastnosti, proto je vhodné v tabletovinách kombinovat dvě nebo více suchých pojiv. Velmi významnou kombinací je např. kombinace křehké α – laktózy monohydrátu s plastickou mikrokrytalickou celulórou.³ Obě tyto látky jsou v poměru 3:1 obsaženy ve směsném suchém pojivu MicroceLac[®] 100. Dalším příkladem dnes již běžně používaného směsného suchého pojiva je Prosolv[®] SMCC 90, který obsahuje 98% mikrokrytalické celulózy a 2% koloidního oxidu křemičitého. Obě tyto látky byly použity v této práci pro přípravu matricových tablet s retardující složkou Kollidon[®] SR, který obsahuje 80% polyvinylacetátu, 19% povidonu, 0,8% laurylsíranu sodného a 0,2 % oxidu křemičitého.

4 Teoretická část

4.1 Tablety s prodlouženým uvolňováním^{1, 4, 5, 6, 7}

Systém postupného uvolňování účinné látky z tablet zahrnuje účinnou látku a systém dosahující její uvolňování v prodlouženém čase. Pokud systém dodržuje po celou dobu působení konstantní hladinu účinné látky v krvi nebo v cílové tkáni, jedná se o systém řízeného uvolňování. Pokud tento aspekt dodržen není, nicméně doba působení léčiva je i tak delší, než při běžném podání, hovoříme o uvolňování prodlouženém.⁵

Základem tablety s požadavkem na prodloužené uvolňování je účinná látka a nosná pomocná látka. Touto kombinací vznikne tak zvaná matricová tableta, která se vyznačuje tím, že neobsahuje žádné částice, nýbrž funguje jako jeden celek. Uvolňování léčiva pak závisí nejen na vlastnostech nosné látky ale také na vlastnostech účinné látky, které se do určité míry dají upravit přidáním dalších pomocných látek tak, aby konečný přípravek byl dostatečně stabilní a odpovídal farmakologickým požadavkům.^{1,4}

Podle charakteru použitého nosiče můžeme rozlišovat základní typy matricových tablet:^{1,4}

- 1) polymerní nerozpustné (hydrofobní)
- 2) lipofilní
- 3) hydrofilní gelové
- 4) směsné

ad 1) Polymerní nerozpustné matrice se vyrábějí přímým lisováním prášků, nebo granulátů (zrněných prášků). Nosnou látkou je zde nerozpustný polymer, který vytváří pórovitou strukturu neboli skelet tablety. Po příchodu tablety do GIT se tableta vyznačuje tím, že nemění svůj tvar, ani se nerozpadá. Dochází pouze k jejímu pozvolnému rozpouštění a uvolňování léčiva nejprve z jejího povrchu, čímž je relativně rychle dosažena terapeutická koncentrace v plazmě. Poté se uvolňování zpomalí v závislosti na dráze, kterou musí léčivo skrz póry urazit ze středu tablety na povrch a tím dochází k dlouhodobému udržování terapeutické hladiny léku v plazmě.

Rychlost uvolňování léčiva z tohoto typu matrice je tedy závislá hlavně na její pórovitosti a na rozpustnosti daného léčiva ve vodě. Rychlost uvolňování můžeme dále modifikovat přidáváním dalších pomocných látek. Hydrofilní pomocné látky použijeme pro urychlení uvolňování a naopak pro zpomalení použijeme látky hydrofobní. Ty sníží smáčivost matrice a také vyplní některé její póry, čímž uvolňování léčiva ztlačí.^{1,4} Příkladem materiálů používaných se jako hydrofobní, či inertní polymery do matricových systémů jsou polyetylen, polyvinylchlorid, ethylcelulóza a akrylátové polymery a jejich kopolymery.⁵

ad 2) Dále mohou být tablety s prodlouženým uvolňováním tvořeny maticí lipidovou. Jako nosné pomocné látky se zde používají látky typu vosků, mastné kyseliny, mastné alkoholy a jejich estery (karnaubský vosk, stearylalkohol, glycerylmonostearát, glycerol-dibehenát a další). Při podání takovéto tablety do GITu dochází kromě difúze léčiva také k erozi tablety a tím k postupnému zmenšování, k čemuž dochází hydrolyzou a rozpouštěním tuků vlivem žaludečních enzymů. Uvolňování léčiva závisí na vlastnostech a koncentraci pomocné nosné látky a samozřejmě i na dalším složení maticové tablety. Další obsažené pomocné látky mohou mít hydrofilní či lipofilní charakter a upravovat tak disoluční profil s postupným uvolňováním.^{1,4} Z důvodu uplatňování jak mechanismu eroze tak difúze jsou uvolňovací charakteristiky lipofilních matic více závislé na složení trávicích šťáv než u hydrofobních nerozpustných polymerních matic popsaných v předchozím bodě.⁵

ad 3) Naprosto odlišný systém fungování představuje hydrofilní gelová matrice. Ta vzniká kombinací jedné či více účinných látek s gelačním činidlem celulózového nebo necelulózového typu a výsledkem je postupně uvolňující profil řízeným bobtnáním. Celulózové deriváty jsou například hydroxypropylmethylcelulóza, karboxypropylcelulóza, methylcelulóza a deriváty necelulózové jsou například agar, algináty, melasa, chitosan, povidon, modifikovaný škrob nebo polysacharidy jako manóza a galaktóza. Kombinací účinné a gelační látky vzniká dynamický maticový systém, který ve vodném prostředí, resp. v prostředí GITu, bobtná. Po zvlhčení polymeru se snadno uvolní léčivá látka

z povrchu tablety, čímž je relativně rychle dosaženo terapeutické koncentrace v plazmě.^{1,4,5}

Během smáčení matrice dochází ale také k vytváření gelové vrstvy, na povrchu tablety vlivem povrchové hydratace. Gelová vrstva zde tvoří bariéru, díky které je další uvolňování léčiva zpomaleno. Vrstva gelu umožňuje kontinuální průnik disolučního media do tablety, bez toho, aniž by se úplně rozpadla. Postupnou hydratací tablety směrem do jejího středu dochází k vyšší pohyblivosti polymerních řetězců, tím k jejich rozvolnění a následně ke vzniku nabobtnalého gelu. Původní gelová bariéra na povrchu se rozpouští a uniká do prostředí, zatímco pod ní už musí být vytvořena vrstva další, dostatečně pevná, aby uvolňování léčiva bylo nadále zpomaleno.^{1,4}

Konzistence povrchového gelu je podmíněna chemickou strukturou polymeru a jeho koncentrací a viskozitou. Uvolňování léčivé látky je vysoce ovlivněno její rozpustností ve vodě. Dobře rozpustná léčiva se uvolňují difúzí skrz gelovou vrstvu, špatně rozpustná léčiva pak pomocí její eroze, popř. kombinací těchto dvou dějů. Velikost tablety se v průběhu disoluce mění. Počáteční nabobtnalá vrstva tabletu zvětšuje, ale zatímco se hydratace a vznik gelu posouvá do středu tablety, vnější vrstva se rozpouští a odlučuje a tableta nakonec zaniká.^{1,4}

ad 4) Směsné matrice jsou tvořeny kombinací hydrofilních a lipofilních látek.

Výhody matricových tablet:^{6,7}

- ✓ Zachování terapeutické koncentrace po delší dobu
- ✓ Vyvarování se vysokých koncentrací účinné látky v krvi
- ✓ Redukce toxicity díky pomalému vstřebávání
- ✓ Minimalizace výskytu lokálních i systémových vedlejších účinků
- ✓ Zvýšená účinnost léčby a compliance pacienta
- ✓ Lepší využití účinné látky v organismu
- ✓ Minimální akumulace léčiva při dlouhodobém podávání

- ✓ Možnost uvolňování účinných látek s vysokou molekulovou hmotností
- ✓ Zvyšování stability přípravku díky ochraně před hydrolyzou i jinými procesy probíhajícími v GITu
- ✓ Nižší náklady na léčbu

Nevýhody matricových tablet: ^{6,7}

- ✓ Zbytek matrice musí být po uvolnění účinné látky odstraněn z organismu
- ✓ Podstatná závislost na době setrvání tablety v trávicím traktu
- ✓ Zvýšený potenciál „first-pass“ efektu
- ✓ Zpoždění nástupu účinku léku
- ✓ Rychlost uvolňování je ovlivněna potravou a rychlostí průchodu léku přes střevo
- ✓ Rychlost uvolňování se neustále snižuje z důvodu zvyšování disolučního odporu a snižování velikosti efektivní disoluční plochy

4.1.1. Kollidon[®] SR ⁸

Kollidon[®] SR je kombinace polyvinylacetátu a povidonu (polyvinylpyrrolidonu), která vytváří matrici na bázi retardačního činidla u tablet vzniklých přímým lisováním. Přesné složení odpovídá 80% polyvinylacetátu, 19% povidonu, 0,8% laurylsíranu sodného a 0,2% koloidního oxidu křemičitého.⁸

Polyvinylacetát je ve vodě nerozpustný plastický materiál, který má schopnost vytvořit soudržnou matrici i při nízkých lisovacích silách. Naproti tomu již zmíněný povidon je složkou ve vodě rozpustnou. Celý matricový systém tedy funguje tak, že po zavedení tablety do gastrické, popř. intestinální šťávy, se ve vodě rozpustný povidon vyplaví z matrice za vzniku pórů, kterými se následně může dispergované léčivo pomalu uvolňovat. Výhodou je, že Kollidon[®] SR obsahuje pouze neionické skupiny a je tedy vůči dispergovaným léčivým látkám inertní.⁸

Jedná se o bílý nebo nažloutlý, sypký prášek z větší části nerozpustný ve vodě a snadno rozpustný v N-methylpyrrolidonu. Průměrná molekulová hmotnost polyvinylacetátové části je okolo 450000 a zbývající část s povidlem má molekulová hmotnost okolo 50 000.⁸

Průměrná velikost částic je přibližně 100 μm , sypná hustota asi 0,45 g/ml a teplota skelného přechodu T_g u zcela vysušeného materiálu je cca 35 °C. Dále má Kollidon[®] SR vynikající tokové vlastnosti vyplývající z faktu, že jeho sypný úhel je menší než 30°. Díky tomu má výbornou predispozici pro zlepšování sypnosti u ostatních složek směsi a tím i pro usnadnění práce s tabletovinou. Hygroskopicita Kollidonu[®] SR, tedy příjem vody, je výrazně nižší než u samotného povidonu či kopovidonu. Se stoupající relativní vzdušnou vlhkostí, stoupá i procentuální množství přijaté vody.⁸

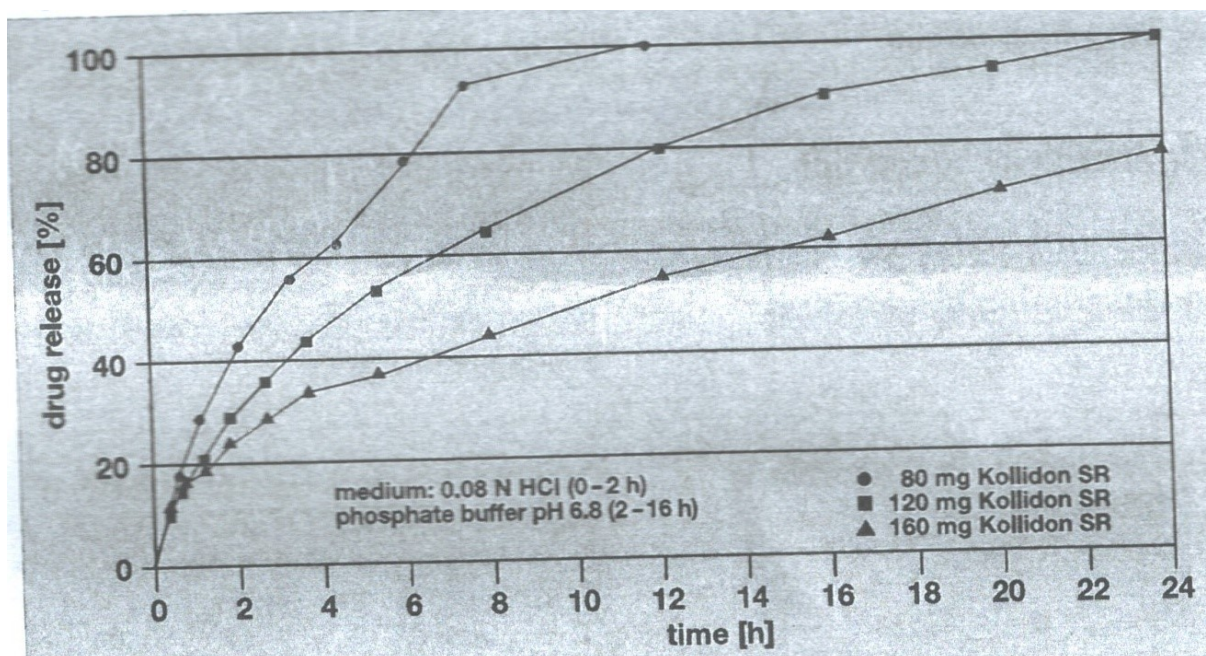
Jednou z dalších přínosných vlastností Kollidonu[®] SR je jeho vynikající lisovatelnost, jejímž výsledkem jsou pevné tablety s nízkým oděrem. K tomu dochází v důsledku kombinace velmi plastického polyvinylacetátu a silně vázaného povidonu.⁸

Kollidon[®] SR tedy může být použit pro produkci matricových lékových forem s postupným uvolňováním, jako jsou tablety, pelety a granule. Při výrobě jsou aplikovány různé technologické postupy, jako je přímé lisování, zhutňování válcováním, vlhká granulace nebo vytlačování. Jeho excelentní sypnost a lisovatelnost ho činí zvláště vhodným pro výrobu tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva, získaných přímým lisováním. Požadovaný obsah Kollidonu[®] SR v tabletě je závislý na rozpustnosti aktivní složky. Tabulka č.1 uvádí informaci o použitém množství Kollidonu[®] SR pro tablety s prodlouženým uvolňováním probíhajícím v intervalu 12-24 hodin.⁸

Tab. č.1: Potřebné množství Kollidonu® SR při různých rozpustnostech aktivní složky⁸

Rozpustnost aktivní složky	Potřebné množství Kollidonu® SR
Velmi těžce rozpustná až prakticky nerozpustná	15 - 25 %
Mírně rozpustná až těžce rozpustná	25 – 40 %
Rozpustná až velmi snadno rozpustná	40 – 55 %

Charakteristika postupného uvolňování tedy může být modifikována změnou obsahu Kollidonu® SR. Následující obr. č.1 zobrazuje vliv množství Kollidonu® SR na postupné uvolňování kofeinu, který je zde příkladem rozpustné aktivní složky. Z obrázku je patrné, že čím více této retardující složky je použito, tím delší a pozvolnější uvolňování se dá očekávat.⁸



Obr. č.1: Vliv množství Kollidonu® SR na uvolňování kofeinu⁸

V případě těžce rozpustné až prakticky nerozpustné aktivní složky může být uvolňování urychleno nejen snížením množství obsaženého Kollidonu® SR, nýbrž také přidáním hydrofilních substancí, jako je například laktóza, která se bude aktivně podílet na vytváření pórů a tím na rychlejší difuzi aktivní substance.⁸

Důležité vlastnosti matricových tablet s prodlouženým uvolňováním, které je založené na působení Kollidonu® SR, jsou následující: ⁸

- 1) Uvolňování účinné látky není závislé na pH.
- 2) Uvolňování účinné látky není závislé na iontových silách disolučního media.
- 3) Uvolňování účinné látky není závislé na použité lisovací síle a pevnosti tablet.

Uchovávání matricových tablet se doporučuje při teplotě nižší než 30 °C a v těsně uzavíratelných obalech, aby se zabránilo absorpci vzdušné vlhkosti. Ta by totiž mohla výrazně změnit formulaci s postupným uvolňováním a to zvláště u směsí s vysokým procentuálním podílem Kollidonu® SR. Stabilita Kollidonu® SR jako suroviny je uvedena při teplotě do 25°C v neotevřeném originálním obalu minimálně 24 měsíců. ⁸

4.1.2 Glycerol-dibehenát (Compritol® 888 ATO) ^{9,10}

Glycerol-dibehenát je ideální pomocná látka pro tabletování na bázi lipidu. Jedná se o bílý, jemný prášek složený z kulovitých částic s průměrem 50-60 µm. Díky nízké HLB hodnotě, vysokému bodu tání (cca 70°C), výborné sypnosti a vynikající lisovatelnosti se stává velmi výhodnou složkou přímo lisovatelných tabletovin. Při jeho použití tedy není potřeba provádět zvlášť proces granulace před samotným lisováním a to vše platí i v případě jeho použití ve vysoké koncentraci. Mimo to je také chemicky nereaktivní a nevykazuje žádnou chuť. ⁹

Bezprostřední význam má hlavně ve formování matricových tablet s profilem postupného uvolňování, kde hlavním uvolňovacím mechanismem je difúze léčiva z matrice. Tato látka totiž v disolučním médiu nebobtná ani neeroduje, nýbrž zůstává beze změny a tableta si zachovává svůj tvar během celého disolučního testování. Až po rozpuštění hydrofilních složek a následným vyjmutím z média se tableta stává nesoudržnou a začíná se rozpadat. Takto fungující lipidová matrice vzniká deformací Compritolu® 888 ATO během lisování. Formuje se zde nerozpustná síťovitá struktura protkávající celou tabletu. Díky přítomnosti hydrofilních složek a jejich

rozpuštění dochází ke vzniku pórů, kterými pak může farmaceuticky aktivní látka difundovat ven z matrice.⁹

Hlavní výhody Compritol[®] 888 ATO:⁹

- 1) Vhodný v širokém rozsahu procesů užívaných při tabletování, jako je přímé lisování, suchá a vlhká granulace nebo granulace tavením.
- 2) Uvolňování léčiva je nezávislé na pH.
- 3) Uvolňování léčiva je zprostředkováno pomalou difúzí, tudíž nehrozí nekontrolované uvolnění velkého množství léčiva naráz tzv. burst-out effect.
- 4) Nevstřebává se a je vysoce odolný vůči fyziologickým podmínkám.
- 5) Historie používání v mezinárodně uznávaných a prodávaných přípravcích.

Při vytváření tabletoviny se Compritol[®] 888 ATO může jednoduše smístit v suchém stavu s ostatními složkami bez jakýchkoliv úprav. Obecně platí, že hlavním úkolem před formulací tablet je stanovit správnou rovnováhu mezi jednotlivými složkami. V prvním kroku je potřeba znát koncentraci resp. dávku farmaceuticky aktivní látky v tabletě a zhodnotit její rozpustnost ve vodném médiu. Po získání těchto informací můžeme navrhnout složení celé formulace s Compritolem[®] 888 ATO a s pomocnými látkami jako jsou v přímém lisování suchá pojiva a mazadla.⁹

Suchá pojiva hrají významnou roli pro správné fungování lipidové matrice. Postupně uvolňující profil tablety lze modulovat přidáním hydrofilního suchého pojiva, např. laktózy nebo mikrokrystalické celulózy, díky nimž dochází k vytváření pórovitých kanálků prostupných pro vodu ve strukturách, které jsou původně ve vodě nerozpustné. Proto je právě volba správného suchého pojiva velice důležitá pro doplnění lipidové matrice. Tímto lze modifikovat kinetiku uvolňování léčiva z tablet, které může být ovlivněno také použitým mazadlem.⁹

Standardním postupem u tablet s postupným uvolňováním obsahujících Compritol[®]888 ATO je vyčkání 24 hodin před zkouškou na oděr, doby rozpadu a disolucí. Hmotnost a pevnost tablet může být hodnocena ihned po výrobním procesu. Během samotného lisování, nebo u vlhké granulace ve fázi sušení je produkováno teplo, které pramení ze současně probíhajícího vnitřního tření. Právě tato produkce

tepla může vyvolávat částečné tavení Compritolu[®] 888 ATO. Pokud je použita aktivní farmaceutická látka výrazněji rozpustná v lipidech, může mít právě tento jev významnější vliv. Dojde totiž k již zmíněnému tavení Compritolu[®] 888 ATO při nižší teplotě, což způsobí vyšší pevnost tablety a tím pomalejší uvolňování.⁹

Částečné tavení matrix během zpracovávání tabletoviny může tedy výrazně ovlivňovat profil postupného uvolňování. Tento jev je pozorován jako atypicky rychlé uvolňování léčiva při teplotě t_0 z ve vodě nerozpustné matrix, která je při této teplotě poréznější. Její poréznost pak klesá s rostoucí teplotou a tím s transformací matrix do její nejstabilnější podoby. Výsledkem pak je hustší, pevnější síť protkávající tabletu a tím pomalejší, plynulé uvolňování léčiva.⁹

Compritol[®] 888 ATO je dobře známý jako glycerid, který může existovat v odlišných polymorfních stavech během přeměny z tekutého do pevného stádia. Tyto fázové přechody jsou dobře charakterizované a jejich výsledkem je vždy stabilní krystalická forma. V některých případech může dojít k fázovému přechodu ve prospěch stabilní formy v tak krátkém čase, že postupně uvolňující profil tablety není ovlivněn.⁹

Obvykle se lipidový polymorfismus vyskytuje z důvodu odlišných možností v bočních obalech řetězců mastné kyseliny, konkrétně v organizaci uhlovodíkových řetězců. Podle vědců existují lipidy ve třech odlišných modifikacích: nestabilní – α , metastabilní- β' a velmi stabilní- β . Bod tání Compritolu[®] 888 ATO je v rozsahu 69 až 74 °C přičemž stabilní forma beta má bod tání vyšší oproti metastabilní a nestabilní formě.¹⁰

Typ polymorfní formy Compritolu[®] 888 ATO závisí na parametrech jako je rychlost krystalizace a teplota během výroby nebo skladování. Při pomalé krystalizaci (růst teploty o 0,4°C/min) krystalizuje každý glycerid zvlášť a vytváří matricový komplex obsahující tři odlišné lamelární fáze. Naopak při rychlé krystalizaci (růst teploty 10 a více °C/min) dochází k vytvoření pouze jedné lamelární fáze. Po krystalizaci následuje polymorfní přechod lipidových částic z méně stabilní, do více stabilní formace.¹⁰

Během formulace nanočástic lipid vykrytalizuje prve do nestabilní nedokonalé α -polymorfózy, která následně přechází do metastabilní formy β' .

Nicméně během skladování nebo destabilizace nanočástic se metastabilní forma přeměňuje na velmi stabilní, dokonalou formu β .¹⁰

Transformace pevného lipidu (Compritol[®] 888 ATO) v nanočástice může vést k agregaci částic a také ke zvětšování jejich rozměrů s následkem vypuzování molekul léčiva vázaných do lipidové struktury, která je do té doby nedokonalá. Molekuly povrchově aktivního činidla přidaného v průběhu procesu hrají významnou roli právě v prevenci polymorfních přeměn Compritolu[®] 888 ATO. K tomu dochází interakcí s lipidem a následným odvrácením reorientace méně řízené konfigurace do více organizované strukturní mřížky. Výsledkem tohoto děje je snížená entalpie tání. Polymorfismus je u Compritolu[®] 888 ATO významným faktorem, který má vliv na stabilitu lékových forem s inkorporovanou účinnou látkou a jejím postupným uvolňováním.¹⁰

Je potřebné provádět pravidelné zkoušky disoluce tablet s Compritolem[®] 888 ATO, abychom odhalili, po jak dlouhém uložení ve stálých podmínkách 25°C/ 40% RH (relativní vzdušná vlhkost), si tablety získají stabilní profil postupného uvolňování. Jestliže tato doba je delší než týden, pak můžeme vznik požadovaného profilu s postupným uvolňováním urychlit zvýšením teploty při procesu vytvrzování.⁹

Vytvrzování je nezbytné jen tehdy, když podmínky při zpracování vyvolají částečné tavení tabletové matrice, které, jak již víme, vyvolává změnu disolučního profilu. Teplota a tření vznikající během procesu lisování jsou základními faktory přispívající k částečnému tavení matrice. Vybavení pro tabletování proto běžně zahrnuje chladicí systém, a využívá se snížené lisovací rychlosti, aby se zamezilo tvorbě tření a tepla.⁹

Alternativní volbou je přeformulování tablet pomocí přidání některých látek s potřebnými fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Compritol[®] 888 ATO je totiž kompatibilní se všemi hydrofilními gelovacími činidly, jako je například HPMC neboli hypromelóza (hydroxypropylmethylcelulóza). Takovou kombinací pak vzniká tzv. duální matrice, která je velmi vhodná pro překonání problémů, s příliš rychlým uvolňováním léčiva. Tuto formu matrice složené z lipidu a HPMC použijeme tedy v případech uvolňování léčiva nezávislého na pH, dále u tzv. burst-out efektu nebo k udržení stability a efektivity uvolňování u takových formulací, kdy je

farmaceuticky aktivní látka velmi dobře rozpustná ve vodě a/nebo je obsažena ve velkém podílu.⁹

Další podobnou alternativou pro řešení takovýchto problémů s uvolňováním léčiva může být ještě metoda tzv. pevné disperze. Dochází zde k tavení Compritolu[®] 888 ATO při 80°C do kterého je následně dispergována farmaceuticky aktivní látka. Tato směs se poté chladí, mele a prosívá ještě před přidáním ostatních přísad a lisováním do tablet.⁹

Compritol[®] 888 ATO je tedy používán v lékových formách s postupným uvolňováním a dále jako mazadlo ve výrobě tablet. Navíc je vyzkoušený i při výrobě pelet a tablet určených pro rozpad přímo v ústech. Pro toto použití je výhodný také z důvodu neutrální chuti a schopnosti maskovat chutě nežádoucí a nepříjemné.¹⁰

Některé výzkumy zase vyzdvihují použitelnost Compritolu[®] 888 ATO v přípravě vodných koloidních disperzí jako jsou pevné lipidové mikročástice, pevné lipidové nanočástice a nanostrukturní lipidové nosiče pro zachycování lipofilních účinných látek. V porovnání s homogenními glyceridy je Compritol[®] 888 ATO lepší díky jeho schopnosti zachovat méně orientované prostorové uspořádání a tím ponechá více prostoru pro navázání účinné látky. Také délka řetězce behenové kyseliny obsažené v Compritolu[®] 888 ATO zlepšuje zachycování léčiv pomocí meziřetězcových interkalací.¹⁰

4.2 Přímé lisování a suchá pojiva¹¹⁻¹⁵

Základní pomocné látky pro přímé lisování jsou suchá pojiva, která plní v tabletovině funkci plniv i pojiv zároveň. Pomocné a účinné látky v přímo lisovatelné tabletovině musí tvořit kompatibilní směsi s vynikající sypností a s nízkou tendencí segregace částic.¹¹ Právě k segregaci částic je metoda přímého lisování velmi náchylná z důvodu rozdílných hodnot hustoty mezi aktivní látkou a látkami pomocnými. Během suchého mísení prášků může vést ke vzniku statického náboje a tím právě k segregaci částic, což může zapříčinit hmotnostní rozdíly a nestejnorodost tabletoviny při plnění matrice.¹²

Technologie přímého lisování zahrnuje jednoduché lisování suché směsi prášků obsahujících aktivní látku a látky pomocné. Proces přímého lisování je

vysoce ovlivněný charakteristikou tabletoviny, jde hlavně o sypanost, lisovatelnost a diluční potenciál suchých pojiv. Ve většině formulací je obsaženo vysoké množství pomocných látek ve srovnání s množstvím aktivní složky. Právě pomocné látky tudíž hrají velkou roli ve funkčnosti a zpracovatelnosti navržené formulace.¹³ Přímé lisování obchází proces granulace, tím pádem jsou eliminovány procesy zvlhčování a sušení a tím dochází k udržení stability látek citlivých na vlhkost a teplo. Méně pravděpodobné jsou také změny v disolučním profilu u tablet vzniklých přímým lisováním oproti tabletám vzniklým předchozí granulací. U tablet vyrobených metodou přímého lisování dochází při disoluci k rozpadu na jednotlivé částice účinné látky a tím k přímému kontaktu s disolučním médiem a tedy rychlejšímu uvolňování na rozdíl od aktivních částic v granulích.^{12,14}

Ve výrobě tablet je například laktóza jednou z nejběžněji používaných pomocných látek, nicméně pro přímé lisování není vhodná bez předchozích úprav.¹¹ Další často používanou látkou je mikrokrytalická celulóza.

4.2.1 Směsná suchá pojiva¹²⁻¹⁷

Dosažení požadovaných vlastností tablet umožňují kombinace pomocných látek. Vývoj takovýchto kombinací je komplexem různých úpravných procesů, protože každá jedna pomocná látka může při zpracování ovlivňovat funkčnost látky jiné. V přímém lisování hrají velkou roli upravené pomocné látky, které vznikají buď jako nové chemické látky, vylepšené stávající látky anebo spolupracované kombinace dvou i více stávajících látek. Vývoj jedné homogenní pomocné látky vznikající z kombinace látek zpracovaných vhodnou metodou se nazývá „coprocessing“ (spoluzpracování) a právě jím vznikají tak zvaná směsná suchá pojiva hrající významnou roli v přímém lisování.^{15,16}

„Coprocessing“ byl původně využíván v potravinářském průmyslu pro zlepšení stability, smáčivosti a rozpustnosti látek. Do farmaceutického průmyslu byl zaveden v roce 1980 představením „coprocessingu“ mikrokrytalické celulózy a uhličitanu vápenatého.¹³

„Coprocessing“ je relativně jednoduchý proces, který zahrnuje fyzikální mísení dvou nebo více pomocných látek za vzniku homogenní složky.¹³ Dále pak

proces pokračuje jednou z vybraných metod vhodných ke konečnému zpracování jako je například metoda sprejového sušení, dehydratace, krystalizace, drcení, anebo sítování.¹⁷

„Coproprocessing“ zahrnuje interakci dvou nebo více pomocných látek na subčásticové úrovni. Pevné skupenství substancí může být totiž charakterizováno na úrovni molekulární, částicové a objemové. Molekulární úroveň se zabývá uspořádáním polymorfní, pseudopolymorfní a amorfni formy. Částicová úroveň hodnotí vlastnosti jednotlivých částic, jako je jejich tvar, velikost, distribuce velikosti, morfologie povrchu, velikost povrchu a porozita. Objemová úroveň se zabývá souborem částic jako celku a tudíž vlastnostmi jako jsou sypanost, objemová hustota, a lisovatelnost. Tyto tři úrovně hodnocení částic spolu velmi úzce souvisí. Změny dějící se na jedné úrovni se okamžitě odráží v úrovni další a tím pádem je předpokládán silný vědecký potenciál ve vývoji nových stupňů a kombinací stávajících používaných pomocných látek.¹⁵

Hlavním předpokladem „coprocessingu“ je vylepšení výsledných vlastností a maskování nežádoucích vlastností jednotlivých pomocných látek. Podstatou přípravy směsných suchých pojiv touto metodou je inkorporace částic jedné pomocné látky přímo do částicové struktury pomocné látky druhé již zmíněnými metodami, nejčastěji však metodou sprejového sušení.¹⁵

Technika sprejového sušení umožňuje transformaci počáteční formy v tekutém stavu do formy suchých částic sprejováním počátečního roztoku, suspenze, emulze nebo disperze do horkého suchého média. Výsledný suchý produkt může být ve formě prášku nebo granulí, což závisí na fyzikálních a chemických vlastnostech počáteční přiváděné látky a požadavcích na vlastnosti finálního produktu.¹⁷

Materiály používané do „coprocessingu“ pomocných látek jsou vybírány na základě dvou vlastností a těmi jsou křehkost a plastická deformace. U křehkých materiálů během působení lisovací síly dochází k fragmentaci, která vede ke zvýšení počtu částic potenciálním vznikem částic nových s novým, hladkým vazebným povrchem. Jedná se například o sacharózu, laktózu nebo oxid křemičitý. Dále také fragmentace vede ke zhutňování tablety vlivem infiltrace menších fragmentů částic do prázdných meziprostor mezi fragmenty většími. V případě materiálů plastických,

jako je polyvinylpyrrolidon a krosповidon, kukuřičný škrob, guarová guma nebo sorbitol, nedochází k fragmentaci, nýbrž k jejich deformaci. Plastická deformace je změna tvaru částice způsobená klouzáním skupin částic mezi sebou (viskoelastický tok, např. u hydroxymethylcelulózy nebo MCC). Tato deformace poskytuje vznik čistých povrchů, které jsou potencionálními vazebnými plochami. Ideální směsná suchá pojiva jsou směsí křehkých a plastických materiálů a tím jsou v těchto komplexně fungujících pomocných látkách využívány oba zmíněné mechanismy současně.^{13,15}

Většina směsných suchých pojiv vzniklých spolupracováním obsahuje relativně malé množství plastického materiálu, pevně vázaného na nebo mezi částicemi materiálu křehkého, kterého je obsaženo podstatně větší množství. Takovéto kombinace zlepšují vlastnosti produktu, jako jsou citlivost k mazadlům a vlhkosti a redukce nerovností na povrchu částic, čímž je výrazně zlepšená sypnost. Dále se tímto předchází uložení přílišného množství elastické energie během lisování a výsledkem je malá stresová relaxace a tím snížení tendence víčkování vrstvení tablet.¹³

Výhody „coprocessingu“ pomocných látek: ^{12,14,15,17}

- ✓ Poskytnutí jedné pomocné multifunkční látky
- ✓ Zlepšení sypnosti
- ✓ Zlepšení lisovatelnosti
- ✓ Vyšší diluční potenciál
- ✓ Redukce nežádoucích vlastností pomocných látek
- ✓ Překonání funkčních limitů stávajících pomocných látek
- ✓ Zlepšení organoleptických vlastností látek
- ✓ Absence chemických změn při výrobě „coprocessingem“
- ✓ Snížení hmotnostních rozdílů při plnění matrice
- ✓ Vyšší homogenita tabletoviny
- ✓ Vyšší stabilita produktu u aktivních látek citlivých na teplo a vlhkost

- ✓ Menší pravděpodobnost opotřebení razidel z důvodu použití nižších lisovacích sil při tabletování
- ✓ Menší počet výrobních kroků při výrobě tablet, menší náročnost na prostory a vybavení, nižší cena

4.2.1.1 MicroceLac[®] 100^{11,18}

MicroceLac[®] 100 je směsné suché pojivo obsahující 75% monohydrátu alfa-laktózy a 25% mikrokrystalické celulózy (MCC) a obě tyto složky si přitom zachovávají svoji individuální chemickou identitu.¹¹

Monohydrát alfa- laktózy a mikrokrystalická celulóza jsou funkční pomocné látky používané v pevných perorálních lékových formách. Obě dvě jsou přírodního původu a běžně se používají ve farmaceutickém průmyslu jednotlivě nebo v kombinaci. Chceme-li vytvořit synergicky fungující provedení, jako zvýšená lisovatelnost a sypnost prášku, je potřeba podrobit alfa-laktózu a mikrokrystalickou celulózu sprejovému sušení. Tím získáme monočásticový systém mající dva mechanismy hutnění jako je křehký lom a plastická deformace v rámci jednotlivých částic.¹¹

Parametry látky:¹⁸

Distribuce velikosti částic:	< 32 μm - </= 15%
	< 160 μm - 45-70%
	< 250 μm - >/= 90%
Sypná hustota:	0,460 g/cm ³
Hustota:	0,580 g/cm ³
Hausnerův faktor:	1,26

MicroceLac[®] 100 je určen pro přímé lisování, ale může být použit např. i při suché granulaci nebo plnění kapslí. Ve srovnání s fyzikální směsí jednotlivých složek poskytuje tato „coprocessingem“ vzniklá pomocná látka lepší lisovatelnost a vynikající sypnost. Tyto významné atributy zlepšují schopnost vzájemného mísení a zmírňují variabilitu obsahu účinné látky v práškové směsi. Tato charakteristika je

ideální pro formulace s nízkými dávkami účinných látek, kde se těžko dosahuje homogenity a zároveň již zmíněná lepší lisovatelnost tablety zvyšuje její pevnost, což je zároveň vhodné i pro tablety, ve kterých je obsah účinné látky vyšší.¹¹

Mezi klíčové benefity směsného suchého pojiva MicroceLac[®] 100 tedy patří zejména jeho výborná lisovatelnost a sypnost, jeho použitelnost při tabletování účinných látek a rovnoměrnost obsahu v důsledku nízké segregáčnické tendence účinné látky. Dále pak možnost lisování jemných účinných látek díky vynikající lisovatelnosti a ideálně hladký povrch výsledných jader pro snadné a ekonomické přímé potahování.^{11,18}

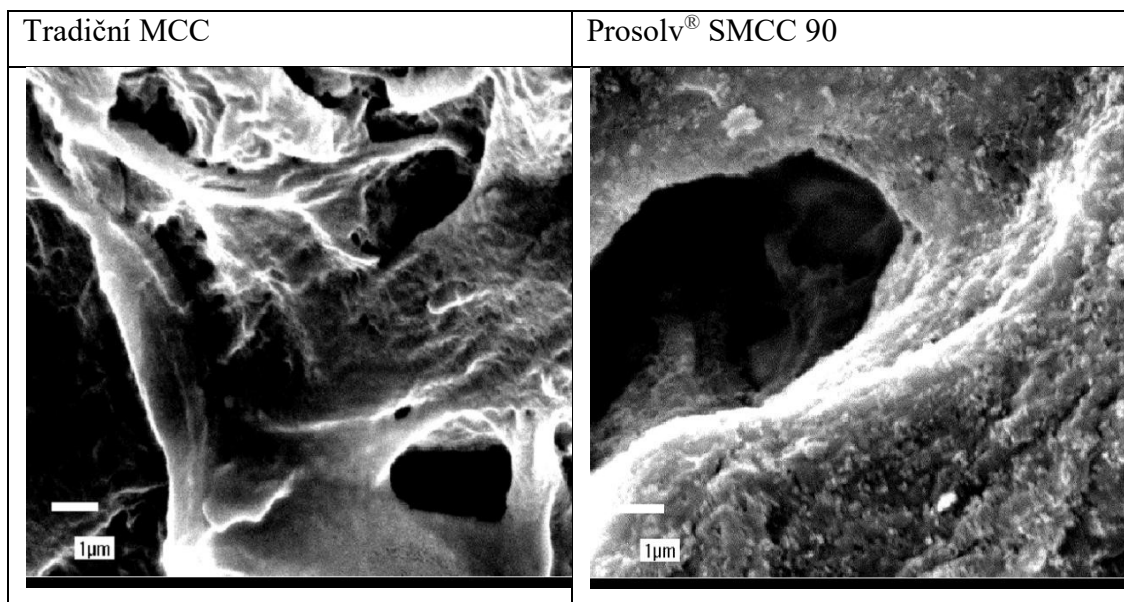
4.2.1.2 Prosolv[®] SMCC 90^{19,20}

Prosolv[®] SMCC 90 je směsné suché pojivo obsahující 98 % mikrokrystalické celulózy a 2 % koloidního oxidu křemičitého. Jedná se o silicifikovanou mikrokrystalickou celulózu, která byla vyvinuta jako inovativní pomocná látka, kompenzující známé nedostatky jiných, běžně používaných suchých pojiv. Těmito nedostatky rozumíme například nízkou sypnou hustotu, špatnou sypnost, nízkou kompatibilitu výsledného přípravku nebo přílišnou lepivost. Prosolv[®] SMCC 90 nabízí nejen řešení těchto problémů, ale také celkovou lepší funkčnost produktu.¹⁹

Prosolv[®] SMCC 90 má vzhled bílého sypkého prášku, je prakticky nerozpustný ve vodě, acetonu i bezvodém etanolu a je chemicky inertní. Mezi jeho hlavní výhody patří vynikající lisovatelnost, zvýšený lubrikační efekt a fakt, že jeho specifický povrch je pětikrát větší než u samotné mikrokrystalické celulózy. Dále pak vykazuje křehký lom a plastickou deformaci, což vede spolu s velkým povrchem k vynikajícím vazebným vlastnostem MCC. Díky těmto vlastnostem je toto směsné suché pojivo vhodné pro formulaci velikostně menších tablet metodou přímého lisování a to jak při vysokém obsahu účinné látky, tak i při obsahu látky špatně lisovatelné.^{19,20}

Specifický výrobní proces Prosolvu[®] SMCC 90 vede k homogenní distribuci koloidních částic oxidu křemičitého v celém produktu včetně povrchu částic mikrokrystalické celulózy. Silicifikací se snižuje soudržnost částic a v důsledku toho vykazuje prášek lepší sypnost.¹⁹

Při malém zvětšení se může zdát, že tradiční MCC a silicifikovaná MCC jsou si velmi podobné, co se tvaru a velikosti částic týče. Nicméně elektronovou mikroskopií dosáhneme takového zvětšení, které odhalí rozdíly v mikrostruktuře těchto dvou pomocných látek (obr.č.2). Ve srovnání s tradiční MCC má silicifikovaná MCC unikátní povrchovou strukturu, která zapříčiní vynikající homogenitu směsi i v případě nízké dávky mikronizované účinné látky.¹⁹



Obr. č.2: Elektronová mikroskopie tradiční MCC a Prosolvu[®] SMCC 90¹⁹

Použití silicifikované MCC při výrobě tabletoviny snižuje potřebu použití dalších pomocných látek o značné množství, tj. o:¹⁹

- ✓ 30-50% méně pojiva
- ✓ 25-50% méně mazadla
- ✓ 25-50% méně rozvolňovadel
- ✓ Není potřeba kluzné látky

4.3 Disoluční metody pro pevné lékové formy^{21, 22}

Disoluční zkouška je jednou z hlavních charakteristik pevných lékových forem s profilem řízeného uvolňování léčiva. Pomocí disolučních studií se stanovuje uvolňování léčivé látky z lékové formy v přítomnosti předepsaného disolučního média a v předepsaném čase. Přestože se tyto zkoušky používají hlavně k hodnocení kvality léčivého přípravku, hodnotí se jimi i biologická dostupnost léčivé látky (korelace in vitro/in vivo) a bioekvivalence generik. Disoluční studie se při vývoji nových léčivých přípravků používá i k odhadu chování lékové formy v organismu. Předpověď terapeutické účinnosti na základě korelace výsledků in vitro/ in vivo je však často velmi obtížná pro složitost procesů absorpce a distribuce léčiva v organismu. Zejména pokud je rychlost rozpouštění léčivé látky limitujícím stupněm pro její absorpci, jsou tyto testy velice důležitou lékopisnou kontrolní metodou.²¹

In vivo procházejí perorálně podané léky gastrointestinálním traktem, s proměnlivou pH hodnotou. Přestože lékopisy předepisují disoluční zkoušky v definovaných prostředích s různou hodnotou pH, případně s enzymy či povrchově aktivními látkami, nemusí vždy napodobovat přiměřeně skutečnou situaci léčivého přípravku v GITu. Z toho důvodu je vhodnější použít upravenou disoluční metodu s měnícími se hodnotami pH, která současně zohlední dobu setrvání lékové formy v určitých částech GITu a tak lépe vystihuje skutečné podmínky in vivo.²¹

Podle platného ČL 2009 rozlišujeme 4 základní disoluční metody:²²

- 1) Metoda s míchadly
- 2) Metoda s košíčkem
- 3) Metoda s průtokovou celou
- 4) Metoda s vratným válcem

Pro každý léčivý přípravek, u něhož je předepsána zkouška disoluce, jsou stanoveny podmínky k provedení zkoušky. Určen je typ přístroje, který se má použít, složení, objem a teplota disolučního média, počet otáček, popř. průtoková rychlost

disoluční kapaliny a nakonec čas a způsob odběru vzorku roztoku ke stanovení obsahu uvolněné účinné látky, popř. podmínky pro automatické vyhodnocení.²¹

Přístroje používané k disoluci jsou chemicky inertní vůči přípravku i disoluční kapalině. Nedochází tedy k žádným vzájemným reakcím, či adsorpci hodnocené látky. Všechny kovové části přístroje, které přicházejí do styku s přípravkem, nebo disolučním médiem jsou vyrobeny z nerezové oceli, nebo chráněny vhodným inertním materiálem. Žádná část přístroje nebo jeho příslušenství nevykazuje vibrace nebo výkyvy a rotace hnací hřídele či průtok celou jsou plynulé.²¹

Přístroj ke zkoušce se vybírá podle fyzikálně-chemických charakteristik zkoušené lékové formy. Přednostně je vhodné použít přístroj, který umožňuje pozorování přípravku a míchání během zkoušky.²¹

4.3.1 Metoda košíčková a míchadlová²²

U košíčkové metody se zařízení (Obr.č.3) skládá ze sedmi nádob ze skla, popř. z jiného inertního průhledného materiálu, ponořených do vodní lázně. Nádoby jsou vysoké 160 – 210 mm, jejich vnitřní průměr je 98 – 106 mm, mají kulaté dno a ke zpomalení odpařování jsou opatřené víkem. Dále přístroj obsahuje motor, hnací hřídel a válcovitý košíček. Důležité je také zařízení pro regulaci rychlosti otáčení hřídele a její udržování v rozmezí $\pm 4\%$. Dávková jednotka (tableta) se na začátku každé zkoušky vkládá do suchého košíčku. Vzdálenost mezi vnitřním dnem nádoby a spodkem košíčku se během zkoušky udržuje na (25 ± 2) mm.²²

Míchadlová metoda používá stejný přístroj jako metoda košíčková, s rozdílem, že míchací jednotkou je lopatkové míchadlo upevněné na hřídeli místo košíčku. Dávková jednotka se zde vkládá na dno nádoby ještě před ponořením míchadla. Aby neplavala nebo se nevznášela v disolučním médiu, přidrží se u dna za použití vhodné pomůcky z nereaktivního materiálu, např. malá spirálka z drátku.²²

U obou těchto metod se před začátkem disoluční zkoušky nádoby daného přístroje naplní stanoveným objemem disolučního média ($\pm 1\%$). Předepsaný objem se odměřuje při 20–25°C a pokud je médiem tlumivý roztok, upraví se jeho hodnota pH v rozmezí $\pm 0,05$ od předepsané hodnoty pH. Následuje temperance vodní lázně tak, aby teplota media v nádobách byla ($37 \pm 0,5$) °C.²²

Do každé nádoby se pak vloží jedna dávková jednotka tak, aby na jejím povrchu nebyly přítomné vzduchové bubliny. Nakonec proběhne nastavení rychlosti otáček a spuštění přístroje. V předepsaném čase nebo v nastavených časových intervalech dochází k odebrání vzorku média, a to v místě uprostřed mezi hladinou disolučního média a horní hranou míchadla či košíčku, nejméně 1 cm od stěny nádoby. Je-li přístroj nastaven na opakované odbírání vzorků po určitých časových úsecích, odebraný objem pro analýzu je nahrazen stejným objemem čerstvého média o teplotě 37 °C. Tam kde se ukáže, že náhrada média není nutná, koriguje se změna objemu ve výpočtu.²²



Obr. č. 3: Disoluční jednotka Sotax AT7 smart s automatickým odběrem vzorků

4.3.2 Metoda s průtokovou celou²²

Zařízení se skládá ze zásobní nádoby, pumpy na disoluční médium, průtokové cely a vodní lázně, která udržuje disoluční médium při teplotě $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$.²²

Pumpa vytlačuje disoluční médium směrem nahoru přes průtokovou celu a musí zajišťovat konstantní tok ($\pm 5\%$ předepsaného průtoku). Průtokový profil probíhá na principu sinusoidní pulsace, ale může se použít i pumpa s nepulsujícím průtokem. Postupy zkoušky disoluce s použitím této metody se musí charakterizovat se zřetelem na rychlost a pulsaci. Průtoková cela z průhledného, inertního materiálu je spojena svisle s filtračním systémem, který zabraňuje úniku nerozpuštěných částic z horní části cely. Dolní kuželovitá část je naplněna malými skleněnými kuličkami o průměru asi 1 mm a jednou kuličkou o průměru asi 5 mm umístěnou do špičky kužele, která zabraňuje vstupu tekutiny do cely. Cela se nakonec umístí do vodní lázně o teplotě $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$.²²

Na kuličky se umístí jedna dávková jednotka nebo, je-li to předepsáno, se dávková jednotka umístí do držáku z drátku. Sestaví se filtrační jednotka a za pomoci vhodných upínacích zařízení se jednotlivé části spojí dohromady. Disoluční médium se pak čerpá pumpou přes dno cely tak, aby se dosáhlo požadované rychlosti průtoku. V daných časových intervalech se odebírají části tekutiny a provádí se předepsaná analýza.²²

4.3.3 Metoda s vratným válcem²²

Zařízení se skládá ze sady válcovitých skleněných nádob s plochým dnem, sady skleněných vratných válců, inertních úchytek (z nerezové oceli) a sítěk z vhodného neabsorbujícího a nereaktivního materiálu. Pro zajištění plynulého pohybu vratného válce vertikálním směrem nesmí žádná část zařízení přispívat ke znatelnému pohybu, třesení, či vibracím.²²

Každá nádoba přístroje se naplní uvedeným objemem disolučního média ($\pm 1\%$), které se vytemperuje na $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Do každého vratného válce se vloží jedna

dávková jednotka tak, aby na povrchu nebyly přítomny vzduchové bubliny, a spustí se přístroj. Vratný válec se během jednoho cyklu pohybuje v rozmezí 9,9 cm až 10,1 cm. V předepsaném časovém intervalu se vratný válec vyjme a odebere se vzorek z místa uprostřed mezi hladinou disolučního media a dnem každé nádoby a provede se předepsaná analýza.²²

5 Experimentální část

5.1 Použité suroviny

Kollidon® SR (BASF, USA)

šarže: 7078864760

80% polyvinyl-acetát

19% povidon

1% laurylsíran sodný

0,2% koloidní oxid křemičitý

Compritol® 888 ATO (Gattefossé, Francie)

šarže: 130195

glycerol-dibehenát

MicroceLac® 100 (Meggler Pharma, SRN)

šarže: 1572

75% monohydrát α -laktózy

25% mikrokrytalické celulózy

Distribuce velikosti částic: <32 μm - \leq 15%
<160 μm - 45-70%
<250 μm - \geq 90%

Sypná hustota: 0,46 g/cm³

Setřesná hustota: 0,58 g/cm³

Obsah vlhkosti: 4,56 %

Prosolv[®] SMCC 90 (JRS PHARMA, GmbH + Co. KG, SRN)

šarže: P9S2404

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza

Velikost částic: >75 μm – 57,6 %

> 250 μm – 1 %

Sypná hustota: 0,33 g/cm³

Setřesná hustota: 0,46 g/cm³

Obsah vlhkosti 4,4 %

Kyselina salicylová (Huayi Pharmaceutical Co., Ltd., Čína)

šarže: Y1303019

Vyhovuje požadavkům ČL 2009, Doplnku 2014.

Lubripharm[®] SSF (SPI Pharma, Francie)

šarže: 07F119

Natrium-stearyl-fumarát

5.2 Použité přístroje

Digitální váhy KERN 440 – 33N

Výrobce: GOTTL KERN & SOHN GmbH, SRN

Citlivost 0,01 g, váživost maximálně do 200 g.

Analytické váhy AND HR-120

Výrobce: A&D Company, Limited, Japonsko

Citlivost 0,0001 g, váživost maximálně do 120 g.

Mísící krychle ERWEKA KB 15S

Výrobce: Erweka GmbH, Hausenstamm, SRN

Jedná se o ocelovou krychli o objemu 3,5 l s možností nastavení rychlosti otáček.

Zařízení umožňuje jednoduché a rychlé mísení prášků za vzniku homogenní tabletoviny.

Materiálové testovací zařízení T1-FRO 50 TH.A1K Zwick/Roell

Výrobce: Zwick GmbH & Co., Ulm, SRN

Zařízení bylo použito k vylisování tablet. Je složeno z dolní stacionární části a z horní pohyblivé části, jejímž tlakem na kovovou matici s tabletovinou došlo ke vzniku výlisku. Přístroj je propojen s počítačovým programem testXpert V 9,01, pomocí kterého jsou nastavovány parametry lisování a zaznamenávána výstupní data.

Schleunigerův přístroj pro měření rozměrů a pevnosti tablet TABLET TESTER M8

Výrobce: K. Schleuniger (R) Pharmatron, Švýcarsko

Přístroj je složen ze dvou čelistí, z nichž jedna je pevná a druhá pohyblivá. Pomocí pohyblivé části dochází k rozdrčení tablety a změření destrukční síly.

Disoluční jednotka Sotax AT7 smart

Výrobce: Sotax, Švýcarsko

Přístroj umožňuje měřit uvolňování léčivé látky z lékové formy in-vitro metodou míchadlovou a košíčkovou. Jeho součástí je vodní lázeň, sedm disolučních nádob a sedm hřidelí s košíčky nebo míchadly. Je propojen s jednotkou pro automatické odebírání vzorků.

Specord 205

Výrobce: Analytic Jena, SRN

Specord 205 je dvoupraskový UV-VIS spektrofotometr pro měření absorbance. Ovládá se pomocí počítačového programu WinAspect.

5.3 Postup práce

Nejprve byly pomocí mísící krychle připraveny tabletoviny o předepsaném složení a z nich následně vylisovány tablety, které byly o 24 hodin později podrobeny zkoušce na pevnost.

Poté byla s využitím košíčkové metody provedena zkouška disoluce s automatickým odběrem vzorků, které byly následně spektrofotometricky hodnoceny. Získané údaje byly zpracovány pomocí programu Microsoft Office Excel 2007 do tabulek a příslušných grafů.

5.3.1 Příprava tabletovin

Celkem bylo připraveno 6 tabletovin se složením uvedeným v tabulce č. 2.

Tab. č.2: Složení tabletovin

Složka	T1	T2	T3	T4	T5	T6
Prosolv[®] SMCC 90	54 %	44 %	54 %			
MicroceLac[®] 100				54 %	44 %	54 %
Kollidon[®] SR	20%	30%	10%	20%	30%	10%
Compritol[®] 888 ATO			10%			10%
Kyselina salicylová	25%	25%	25%	25%	25%	25%
Lubripharm[®] SSF	1%	1%	1%	1%	1%	1%

Tabletoviny byly připraveny postupným přidáváním jednotlivých složek do mísící krychle. Nejprve došlo k mísení suchého pojiva (Prosolv SMCC 90 či MicroceLac 100) s retardující složkou (Kollidon SR, Compritol 888 ATO) vždy po dobu 2,5 min, poté se přidala kyselina salicylová jakožto účinná látka a opět se mísilo 2,5 min. a nakonec došlo k přidání mazadla Lubripharmu SSF a poslednímu 2,5 minutovému mísení. Stejným způsobem, ovšem s vynecháním účinné látky, byly připraveny tabletoviny pro přípravu slepých vzorků potřebných ke zkoušce disoluce.

5.3.2 Lisování tablet a energetické hodnocení lisovacího procesu^{23, 24}

Tablety s obsahem Prosolvu SMCC 90 byly lisovány pomocí lisovacích sil 3kN, 3,5kN a 4kN a tablety s MicroceLacem 100 pomocí lisovacích sil 4kN, 5kN a 6kN. Další nastavené parametry lisování byly: rychlost lisování 40 mm/min, předzatížení 2 N, rychlost předzatížení 2 mm/s. Od každé tabletoviny a každého

lisovacího tlaku bylo připraveno 10 tablet. Tablety byly ploché s rovnými hranami, jejich hmotnost byla $0,5 \pm 0,0010$ g a průměr 13 mm.

Tabletovina se pomocí štětečku kvantitativně převedla z karty do matrice, lehce se zatlačila pomocí trnu a matrice se umístila na dolní čelist lisu. Poté byl spuštěn lisovací proces. Po vylisování se vyndal z matrice dolní zajišťovací trn a tlakem na horní trn se tableta vytlačila. Matrice byla vždy před nasypáním další tabletoviny řádně vyčištěna gázou.

Energetický profil lisování byl pomocí počítačového programu testXpert V 9,01 zaznamenáván metodou „síla-dráha“²³. Pomocí této metody jsou zaznamenávány parametry: E1- energie předlisování (energie spotřebovaná na tření mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice), E2 – energie plastické deformace (energie akumulovaná v tabletě), E3 – energie elastické deformace (energie uvolněná z tablety při relaxaci/dekompresi). Celková energie spotřebovaná během lisovacího procesu je určena parametrem Emax, který je součtem hodnot E1 + E2 + E3. Energie spotřebovaná na tvorbu tablety (Elis) byla získána součtem E3 a E2 a plasticita [%] byla počítána podle vztahu (1)²⁴.

$$Pl = 100 \times E2 / (E2 + E3) \quad (1)$$

Pro zkoušku disoluce bylo vylisováno 6 tablet a to tak, aby se jejich pevnost v tahu pohybovala v rozmezí 0,8 – 1 MPa. Lisovací síly byly u tabletovin s MicroceLacem 100 vždy 4 kN, u směsi s Prosolvem SMCC 90 s 30 % Kollidonu SR 2,5 kN a u ostatních dvou směsí s Prosolvem SMCC 90 byla lisovací síla 3 kN.

5.3.3 Měření destrukční síly a výpočet pevnosti tablet v tahu²⁵

Měření destrukční síly bylo prováděno postupně u 10 výlisků od každé lisovací síly nejméně 24 hodin po vylisování. Tableta byla vždy umístěna mezi dvě čelisti přístroje, nejprve byla změřena její výška a nakonec byla tableta čelistmi rozdrcena. Síla potřebná na rozdrcení tablety byla odečítána z displeje přístroje v jednotkách Newton [N]. Vždy před vložením další tablety byl prostor mezi čelistmi očištěn.

Pomocí hodnot destrukční síly a rozměrů tablet byla vypočítána tzv. radiální pevnost pomocí vztahu (2)²⁵

$$P = 2F / (\pi \cdot d \cdot h) \quad (2)$$

P - pevnost tablet v tahu [MPa]

F - destrukční síla [N]

d - průměr tablety [mm]

h - výška tablety [mm]

5.3.4 Disoluce tablet

Disoluční zkouška byla provedena u tablet cca po 2 – 3 týdnech po vylisování metodou rotujícího košíčku. Jako disoluční médium byla použita čišťená voda. Do sedmi nádob bylo odměřeno 900 ml média a následně byly nádoby ponořeny do vodní lázně. Dále bylo vytemperováno disoluční médium na $(37 \pm 0,5)$ °C a poté nastaveny parametry disoluce. Zkouška probíhala buď po dobu 24 hodin anebo do prvního poklesu a následné stagnace koncentrace uvolněné kyseliny salicylové. Košíček se otáčel rychlostí 100 ot/min a automatické odběry o objemech 3 ml byly prováděny nejprve 4x po 15 minutách, dále každých 30 minut až po celkovou dobu 6 hodin a poté každou hodinu. Vždy po odběru vzorků byly do každé nádoby automaticky doplněny 3 ml čerstvého disolučního média.

Do každého ze šesti košíčků byla vložena jedna tableta s účinnou látkou, sedmý košíček sloužil pro disoluci slepého vzorku. Následně byly košíčky upevněny na otáčecí hřídele přístroje, všechny najednou potopeny do nádob s médiem a zahájena zkouška disoluce.

Odebrané vzorky byly proměřovány na UV spektrofotometru při vlnové délce 270nm a následně bylo z kalibrační křivky pomocí programu Excel vypočítáno procentuální množství uvolněné léčivé látky. Získané hodnoty byly graficky zpracovány.

5.3.5 Statistické hodnocení výsledků

Energetický profilu lisovacího procesu byl vyhodnocen přímo během lisování pomocí programu testXpert V 9.01. Hodnoty pevnosti tablet v tahu a disoluce tablet byly statisticky zpracovány pomocí programu Excel. V případě nejasnosti rozdílů v hodnotách byl použit nepárový t-test s hladinou významnosti 0,05.

6. Tabulky a grafy

6.1 Vysvětlivky k tabulkám a grafům

COM	Compritol [®] 888 ATO
E_1 [J]	energie předlisování (tření)
E_2 [J]	energie plastické deformace (energie akumulovaná v tabletě po vylisování)
E_3 [J]	energie elastické deformace (dekomprese)
E_{\max} [J]	celková energie lisování
E_{lis} [J]	energie lisování (E_2+E_3)
F [N]	destrukční síla
h [mm]	výška tablet
KOL	Kollidon [®] SR
LČ	léčivo
LS[kN]	lisovací síla
MCC	mikrokrytalická celulóza
ML 100	MicroceLac [®] 100
P [MPa]	pevnost tablet v tahu
P_1 [%]	plasticita
P 90	Prosolv [®] SMCC 90

SE1	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie předlisování (tření)
SE2	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie plastické deformace (energie akumulovaná v tabletě po vylisování)
SE3	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie elastické deformace (dekomprese)
SEmax	směrodatná odchylka pro průměr hodnot celkové energie lisování
SElis	směrodatná odchylka pro průměr hodnot energie lisování
Sp	směrodatná odchylka pro průměr hodnot pevnosti tablet v tahu
SPl	směrodatná odchylka pro průměr hodnot plasticity
Sd	směrodatná odchylka pro průměr hodnot množství uvolněného léčiva
T1-T6	tabletovina 1 - 6
Ø	průměr hodnot

6.2 Tabulky

Pozn.: Ve všech uvedených tabletovinách je dále obsaženo 25% kyseliny salicylové a 1% Lubrifarmu SFF.

6.2.1 Energetické hodnocení lisovacího procesu

Tab.č.3: Hodnoty energií E1, E2, E3

TABLETOVINA	LS [kN]	E1 [J]		E2 [J]		E3 [J]	
		Ø	SE1	Ø	SE2	Ø	SE3
P90 + 20% KOL	3	2,430	0,145	3,140	0,044	0,274	0,004
	3,5	3,048	0,108	3,593	0,052	0,339	0,004
	4	3,765	0,103	4,001	0,057	0,409	0,006
P90 + 30% KOL	3	1,987	0,079	2,991	0,081	0,263	0,004
	3,5	2,616	0,083	3,583	0,082	0,329	0,007
	4	3,418	0,142	4,063	0,130	0,391	0,007
P90 + 10% KOL + 10% COM	3	2,617	0,104	2,794	0,060	0,277	0,006
	3,5	3,546	0,101	3,287	0,092	0,349	0,004
	4	4,333	0,156	3,582	0,079	0,416	0,005
ML100 + 20% KOL	4	2,278	0,150	2,802	0,020	0,372	0,010
	5	3,345	0,121	3,573	0,032	0,536	0,010
	6	4,377	0,132	4,105	0,037	0,726	0,012
ML100 + 30% KOL	4	2,241	0,102	3,090	0,044	0,367	0,006
	5	3,176	0,112	3,711	0,079	0,522	0,009
	6	4,408	0,152	4,385	0,062	0,719	0,011
ML100 + 10% KOL + 10% COM	4	2,556	0,069	2,385	0,022	0,373	0,005
	5	3,552	0,068	2,875	0,033	0,541	0,005
	6	4,879	0,142	3,348	0,033	0,736	0,005

Tab. č. 4: Hodnoty energií Emax, Elis, Plasticity

TABLETOVINA	LS [kN]	Emax [J]		Elis [J]		PI [%]	
		Ø	SEmax	Ø	SElis	Ø	SPI
P90 + 20 % KOL	3	5,84	0,17	3,41	0,05	91,97	0,12
	3,5	6,98	0,15	3,93	0,05	91,37	0,16
	4	8,17	0,15	4,41	0,06	90,73	0,16
P90 + 30 % KOL	3	5,24	0,15	3,25	0,08	91,9	0,13
	3,5	6,53	0,14	3,91	0,08	91,60	0,18
	4	7,87	0,21	4,45	0,13	91,22	0,32
P90 + 10 % KOL + 10 % COM	3	5,69	0,13	3,07	0,06	90,99	0,24
	3,5	7,18	0,19	3,64	0,09	90,40	0,20
	4	8,33	0,23	4,00	0,08	89,58	0,16
ML100 + 20% KOL	4	5,45	0,16	3,17	0,02	88,29	0,31
	5	7,35	0,13	4,01	0,03	86,62	0,24
	6	9,21	0,16	4,83	0,04	84,97	0,23
ML100 + 30% KOL	4	5,7	0,11	3,46	0,04	89,37	0,21
	5	7,41	0,19	4,23	0,08	87,66	0,29
	6	9,51	0,17	5,10	0,06	85,91	0,27
ML100 + 10% KOL + 10% COM	4	5,31	0,08	2,76	0,02	86,47	0,15
	5	6,97	0,09	3,42	0,04	84,15	0,14
	6	8,96	0,14	4,08	0,04	81,98	0,11

6.2.2 Pevnost tablet v tahu

Tab. č. 5: Pevnost tablet v tahu - P90 + 20 % KOL, LS 3kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
4,19	99	1,1571	$\bar{\sigma} = 1,0787$ $s_p = 0,0360$
4,18	93	1,0895	
4,21	91	1,0585	
4,26	93	1,0691	
4,24	93	1,0741	
4,24	91	1,0510	
4,23	91	1,0535	
4,22	97	1,1256	
4,21	90	1,0469	
4,24	92	1,0626	

Tab. č. 6: Pevnost tablet v tahu - P90 + 20 % KOL, LS 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
4,11	114	1,3583	$\bar{\sigma} = 1,3541$ $s_p = 0,0502$
4,11	113	1,3464	
4,08	115	1,3803	
3,96	118	1,4592	
4,02	115	1,4009	
4,08	113	1,3563	
4,16	113	1,3302	
4,07	109	1,3115	
4,11	110	1,3107	
4,07	107	1,2874	

Tab. č. 7: Pevnost tablet v tahu - P90 + 20 % KOL, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,96	134	1,6571	$\bar{\sigma} = 1,6386$ $s_p = 0,0592$
3,96	131	1,6200	
3,95	135	1,6737	
4,01	129	1,5754	
3,91	139	1,7409	
4,00	132	1,6160	
3,97	133	1,6406	
3,98	128	1,5749	
3,99	128	1,5710	
3,91	137	1,7159	

Tab. č. 8: Pevnost tablet v tahu - P90 + 30 % KOL, LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
4,26	114	1,3105	$\bar{\sigma} = 1,2517$ $s_p = 0,0612$
4,33	111	1,2554	
4,28	102	1,1671	
4,31	109	1,2385	
4,17	112	1,3153	
4,30	104	1,1844	
4,25	109	1,2560	
4,13	103	1,2213	
4,25	105	1,2099	
4,18	116	1,3590	

Tab. č. 9: Pevnost tablet v tahu - P90 + 30 % KOL, LS 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
4,05	133	1,6082	$\bar{\sigma} = 1,6053$ $s_p = 0,0830$
4,01	136	1,6609	
4,17	125	1,4679	
4,03	136	1,6526	
4,08	146	1,7524	
4,21	140	1,6285	
4,18	134	1,5699	
4,17	141	1,6558	
4,18	130	1,5230	
4,15	130	1,5340	

Tab. č. 10: Pevnost tablet v tahu - P90 + 30 % KOL, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,93	171	2,1308	$\bar{\sigma} = 2,0330$ $s_p = 0,0685$
3,99	159	1,9515	
4,03	169	2,0536	
4,06	159	1,9178	
4,05	169	2,0435	
3,93	163	2,0311	
4,03	167	2,0293	
4,05	177	2,1402	
3,90	160	2,0091	
3,97	164	2,0230	

Tab. č. 11: Pevnost tablet v tahu - P90 + 10 % KOL+10 % COM, LS 3 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
4,04	67	0,8121	$\bar{\sigma} = 0,7719$ $s_p = 0,0302$
4,08	59	0,7082	
4,07	64	0,7701	
4,09	64	0,7663	
4,02	63	0,7675	
4,08	65	0,7802	
4,05	65	0,7860	
4,05	67	0,8101	
4,01	61	0,7449	
3,99	63	0,7732	

Tab. č. 12: Pevnost tablet v tahu - P90 + 10 % KOL + 10 % COM, LS 3,5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,88	85	1,0728	$\bar{\sigma} = 1,0979$ $s_p = 0,0253$
3,96	86	1,0635	
3,97	88	1,0855	
3,98	89	1,0951	
3,84	85	1,0840	
3,94	90	1,1186	
3,83	90	1,1507	
3,96	90	1,1130	
3,85	87	1,1066	
3,91	87	1,0896	

Tab. č. 13: Pevnost tablet v tahu - P90 + 10 % KOL + 10 % COM, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,80	100	1,2887	$\bar{\sigma} = 1,2867$ $s_p = 0,0433$
3,71	98	1,2936	
3,84	103	1,3135	
3,80	96	1,2372	
3,71	102	1,3464	
3,82	106	1,3589	
3,78	96	1,2437	
3,80	96	1,2372	
3,80	98	1,2629	
3,81	100	1,2853	

Tab. č. 14: Pevnost tablet v tahu - ML100 + 20 % KOL, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,75	69	0,9011	$\bar{\sigma} = 0,8463$ $s_p = 0,0490$
3,77	66	0,8573	
3,80	64	0,8248	
3,82	66	0,8461	
3,85	62	0,7886	
3,86	64	0,8120	
3,77	69	0,8963	
3,80	59	0,7603	
3,83	70	0,8950	
3,83	69	0,8822	

Tab. č. 15: Pevnost tablet v tahu - ML100 + 20 % KOL, LS 5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,67	89	1,1876	$\bar{\sigma} = 1,1572$ $s_p = 0,0561$
3,66	82	1,0972	
3,66	88	1,1774	
3,68	89	1,1843	
3,67	80	1,0675	
3,63	86	1,1602	
3,71	82	1,0824	
3,64	89	1,1974	
3,62	87	1,1769	
3,63	92	1,2411	

Tab. č. 16: Pevnost tablet v tahu - ML100 + 20 % KOL, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,50	109	1,5251	$\bar{\sigma} = 1,5153$ $s_p = 0,0374$
3,44	111	1,5802	
3,52	106	1,4747	
3,52	109	1,5164	
3,52	108	1,5025	
3,51	110	1,5347	
3,50	111	1,5531	
3,55	106	1,4622	
3,49	109	1,5295	
3,52	106	1,4747	

Tab. č. 17: Pevnost tablet v tahu - ML100 + 30 % KOL, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,87	111	1,4046	$\bar{\sigma} = 1,2726$ $s_p = 0,0891$
3,91	99	1,2399	
3,90	110	1,3812	
3,88	103	1,3000	
3,90	92	1,1552	
3,92	103	1,2867	
3,89	95	1,1959	
3,93	109	1,3582	
3,90	99	1,2431	
3,88	92	1,1612	

Tab. č. 18: Pevnost tablet v tahu - ML100 + 30 % KOL, LS 5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,75	126	1,6454	$\bar{\sigma} = 1,6326$ $s_p = 0,0777$
3,67	125	1,6679	
3,66	116	1,5521	
3,70	132	1,7471	
3,71	121	1,5972	
3,69	111	1,4731	
3,62	121	1,6369	
3,70	124	1,6412	
3,58	121	1,6552	
3,58	125	1,7099	

Tab. č. 19: Pevnost tablet v tahu - ML100 + 30 % KOL, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,56	133	1,8295	$\bar{\sigma} = 1,9216$ $s_p = 0,1365$
3,60	131	1,7820	
3,55	138	1,9037	
3,61	150	2,0348	
3,63	157	2,1180	
3,62	157	2,1239	
3,62	140	1,8939	
3,55	142	1,9588	
3,61	127	1,7228	
3,63	137	1,8482	

Tab. č. 20: Pevnost tablet v tahu - ML100 + 10 % KOL + 10 % COM, LS 4 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,56	57	0,7841	$\bar{\sigma} = 0,8103$ $s_p = 0,0231$
3,50	58	0,8115	
3,51	57	0,7953	
3,46	60	0,8492	
3,51	58	0,8092	
3,53	57	0,7907	
3,49	58	0,8138	
3,50	56	0,7835	
3,48	60	0,8443	
3,46	58	0,8209	

Tab. č. 21: Pevnost tablet v tahu - ML100 + 10 % KOL + 10 % COM, LS 5 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	statistické údaje
3,42	70	1,0023	$\bar{\sigma} = 1,0318$ $s_p = 0,0438$
3,39	75	1,0834	
3,41	66	0,9478	
3,39	73	1,0545	
3,39	72	1,0401	
3,42	71	1,0166	
3,38	73	1,0577	
3,41	76	1,0914	
3,41	69	0,9909	
3,46	73	1,0332	

Tab. č. 22: Pevnost tablet v tahu - ML100 + 10 % KOL + 10 % COM, LS 6 kN

h [mm]	F [N]	P [MPa]	Statistické údaje
3,32	80	1,1800	$\bar{\sigma} = 1,2119$ $s_p = 0,0477$
3,31	86	1,2724	
3,35	84	1,2279	
3,31	84	1,2428	
3,35	82	1,1987	
3,35	75	1,0964	
3,32	82	1,2095	
3,34	84	1,2316	
3,32	83	1,2243	
3,33	84	1,2353	

6.2.3 Disoluce tablet

Tab. č. 23: Disoluce kyseliny salicylové z tablet obsahujících P90

t [hod]	P90+20%KOL		P90+30%KOL		P90+10%KOL+10%COM	
	% LČ	sa	% LČ	sa	% LČ	sa
0,25	6,09	1,68	3,42	0,47	14,34	2,41
0,5	11,94	3,35	6,80	0,56	21,35	0,82
0,75	17,41	4,35	9,74	0,67	27,79	1,14
1	22,22	4,94	12,32	0,88	34,22	1,53
1,5	30,30	4,97	18,26	1,34	41,09	0,96
2	37,04	4,75	22,42	1,78	47,61	0,91
2,5	42,12	4,59	28,30	2,39	47,61	0,91
3	46,25	4,72	31,71	2,41	54,89	2,39
3,5	49,97	5,01	34,35	2,48	58,88	2,48
4	53,11	4,93	37,00	2,49	65,37	3,48
4,5	58,23	5,31	39,93	3,54	67,18	3,35
5	60,39	5,54	41,80	3,31	68,99	3,95
5,5	62,70	5,56	43,74	3,11	73,80	4,91
6	64,81	5,60	45,00	2,49	74,17	6,55
7	68,57	6,03	48,38	2,93	76,52	3,90
8	72,16	6,22	51,31	2,55	79,16	5,53
9	76,74	6,20	53,53	2,63	82,58	4,58
10	77,22	5,95	54,66	2,78	83,63	5,20
11	80,51	5,78	52,14	3,08	86,84	6,34
12	82,00	5,75	57,54	3,46	87,62	6,72
13	83,48	5,23	65,30	7,39	89,68	6,99
14	84,96	4,61	62,38	3,43	90,48	5,86
15	86,63	5,11	67,57	3,07	90,98	5,15
16	88,64	3,62	68,40	3,38	92,91	4,73

Pokračování tab. č.23

17	88,18	4,53	65,90	3,59	94,41	8,30
18	89,77	5,73	68,62	3,60	93,55	5,43
19	88,25	4,83	69,40	3,62	93,89	5,63
20	89,08	4,50	70,05	3,52	93,96	5,55
21	89,77	4,29	70,79	3,64		
22	89,87	4,48	71,57	3,75		
23	90,13	3,65	72,00	3,76		
24	90,20	3,74	72,05	3,73		

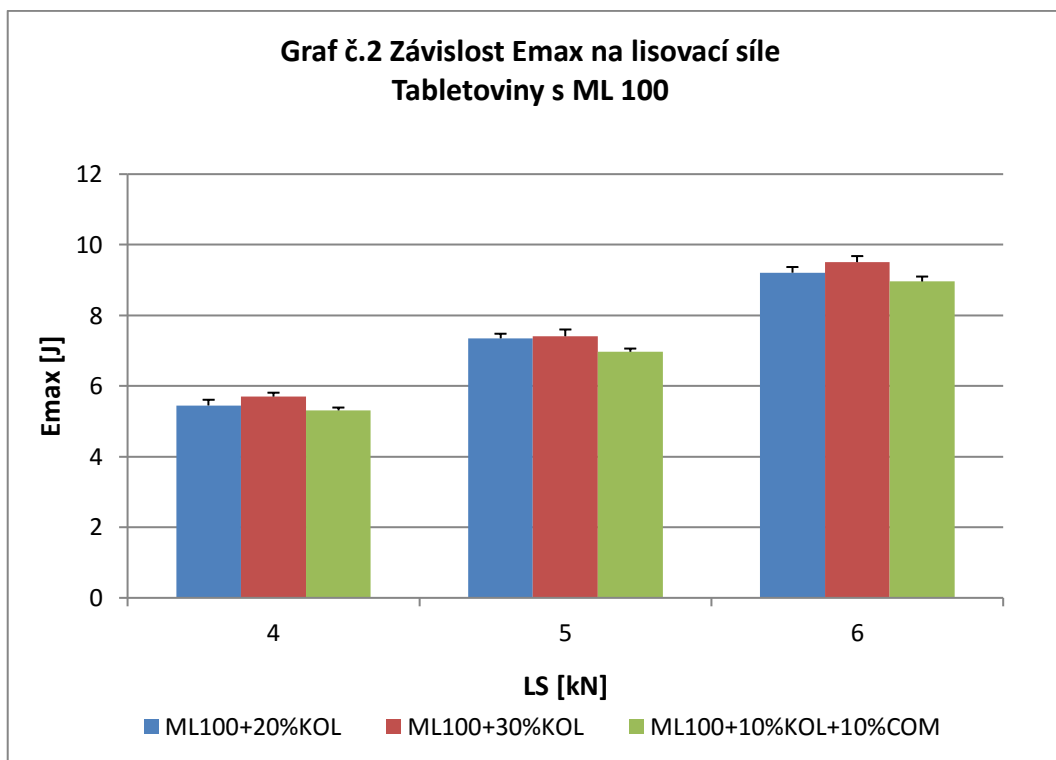
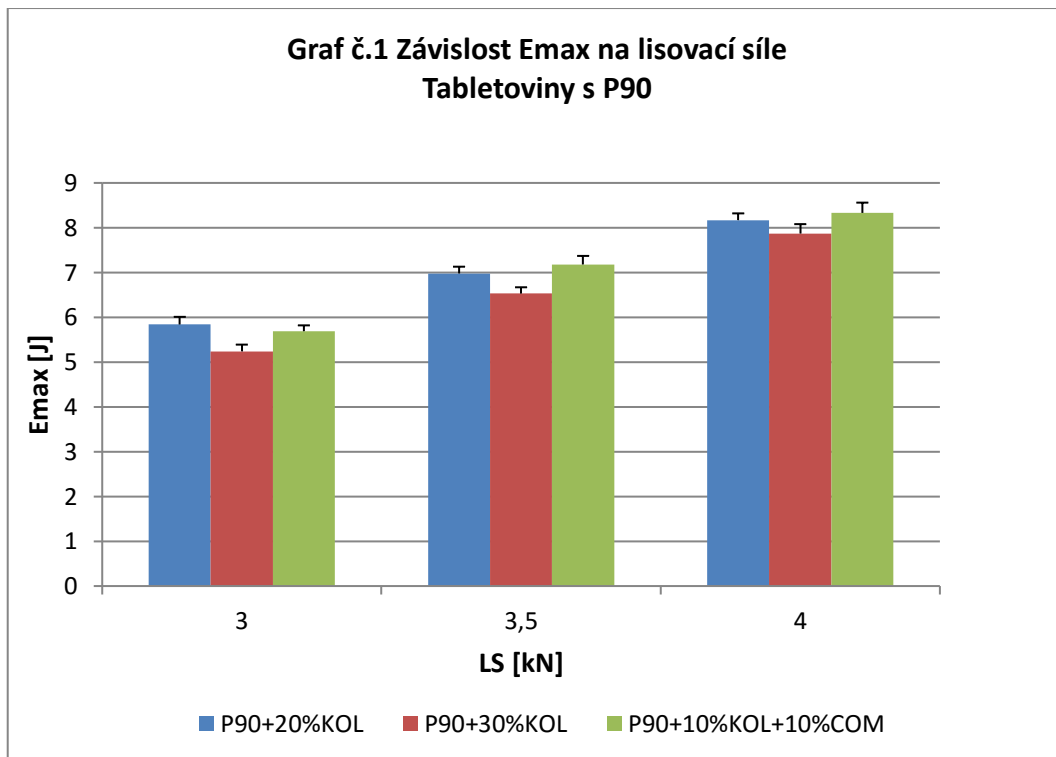
Tab. č.24: Disoluce kyseliny salicylové z tablet obsahujících ML100

t [hod]	ML100+20%KOL		ML100+30%KOL		ML100+10%KOL+10%COM	
	% LČ	sa	% LČ	sa	% LČ	sa
0,25	19,96	3,04	6,84	0,63	4,68	1,25
0,5	31,78	4,12	12,10	0,72	11,27	1,18
0,75	39,99	4,81	16,83	0,79	15,71	1,16
1	46,53	5,04	21,52	1,40	19,77	1,24
1,5	56,38	5,39	29,04	2,18	26,48	1,72
2	64,28	6,04	35,19	2,57	31,13	2,22
2,5	69,45	5,45	40,51	2,98	36,33	2,07
3	74,05	5,03	44,81	3,69	40,97	2,17
3,5	77,25	5,05	49,69	3,71	45,77	2,93
4	79,54	5,12	53,83	3,79	50,12	3,22
4,5	81,29	4,83	55,94	4,14	54,28	3,37
5	81,93	4,54	58,97	4,19	58,11	3,24
5,5	83,75	4,47	63,92	3,92	62,26	3,96
6	86,53	4,28	67,73	3,61	65,59	4,26

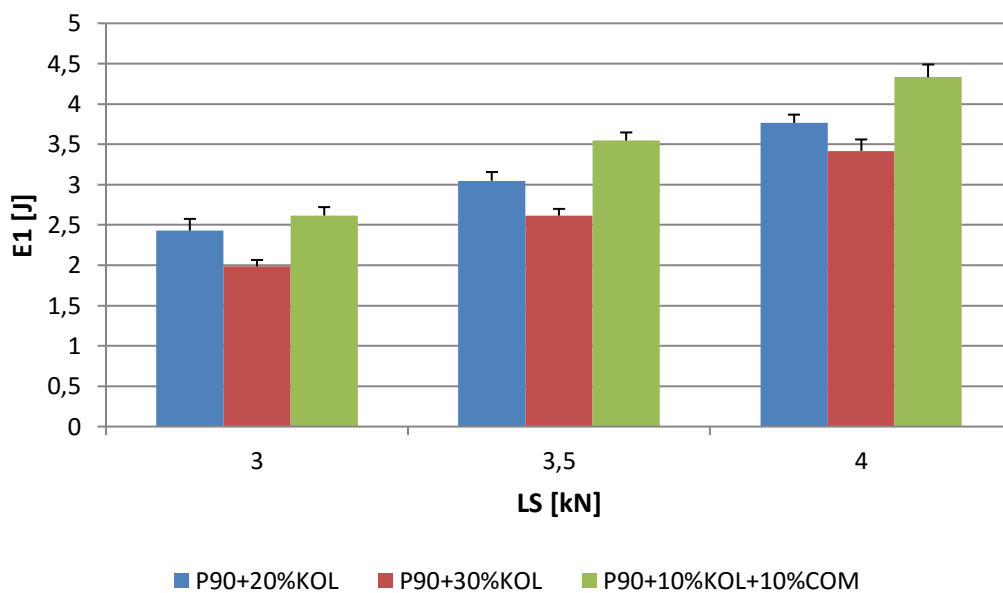
Pokračování tab. č.24

7	89,03	3,88	72,70	3,29	71,67	4,68
8	90,41	3,47	76,26	2,89	75,84	5,58
9	91,15	3,49	79,58	2,70	80,16	6,24
10	93,07	3,12	83,43	3,65	83,15	6,83
11	93,44	3,31	85,85	2,46	85,60	6,87
12	94,23	3,02	88,05	2,66	87,51	7,10
13	94,85	2,50	89,60	2,47	89,60	7,21
14	95,53	2,91	90,03	2,52	89,27	7,08
15	95,32	2,08	93,52	2,42	90,40	6,90
16	95,04	2,40	94,63	2,40	92,39	6,50
17			95,85	2,34	92,2	6,34
18			97,04	2,11	93,54	6,08
19			97,65	1,87	93,56	5,92
20			98,46	1,82	93,38	5,85
21			99,03	1,87	93,60	5,59
22			99,48	1,82		
23			99,96	1,67		
24			100,41	1,86		

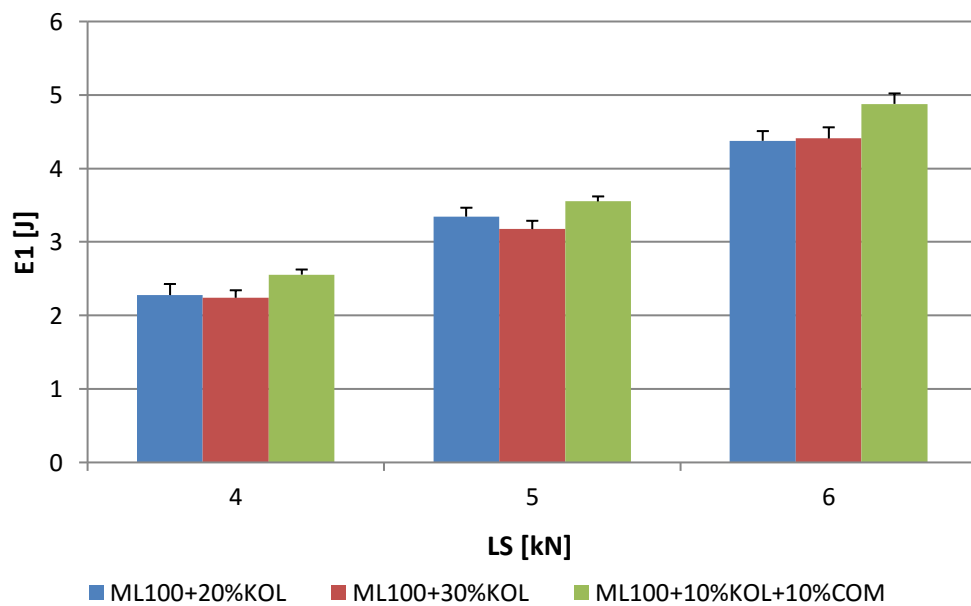
6.3 Grafy

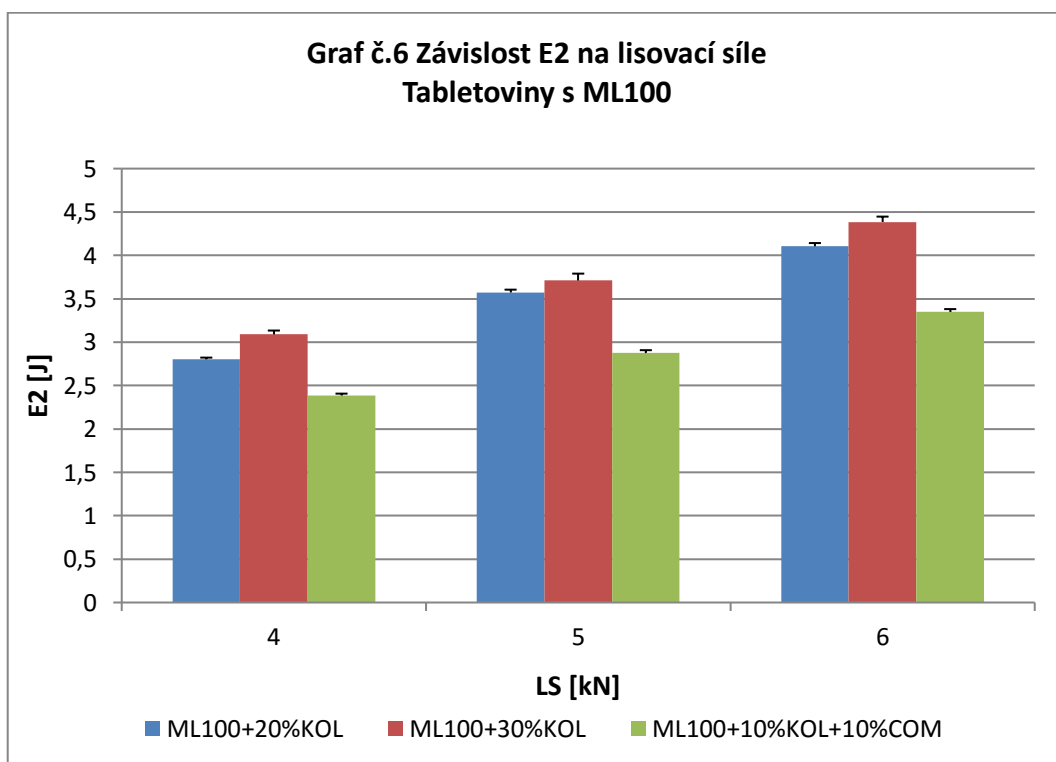
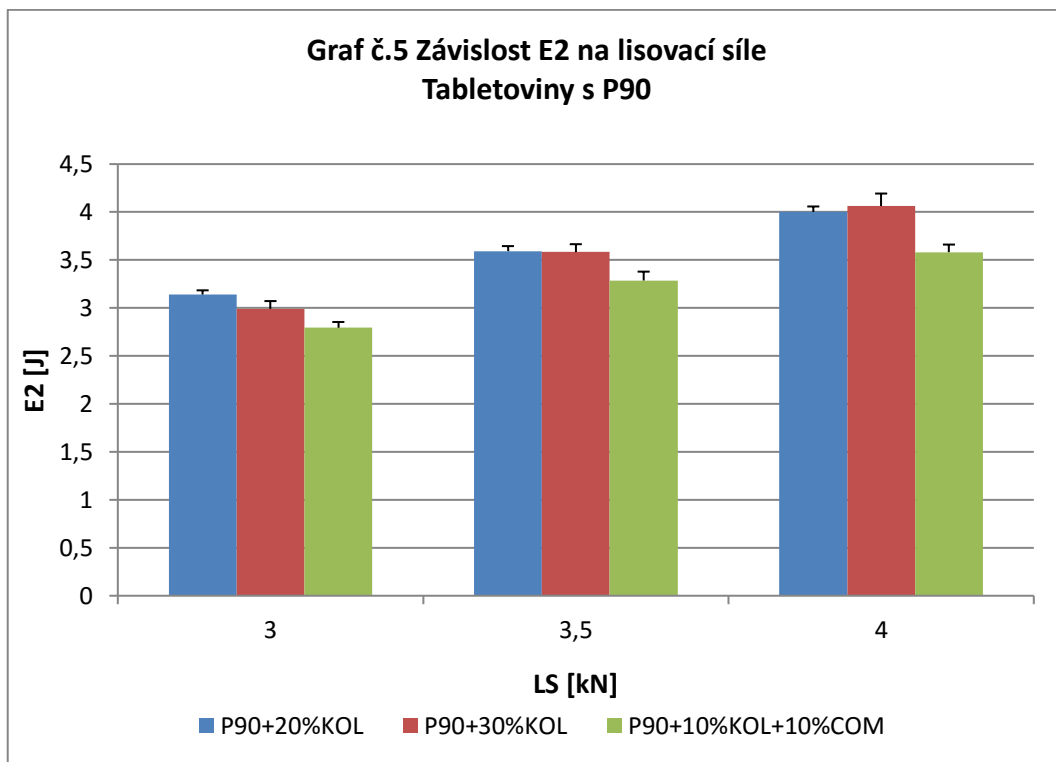


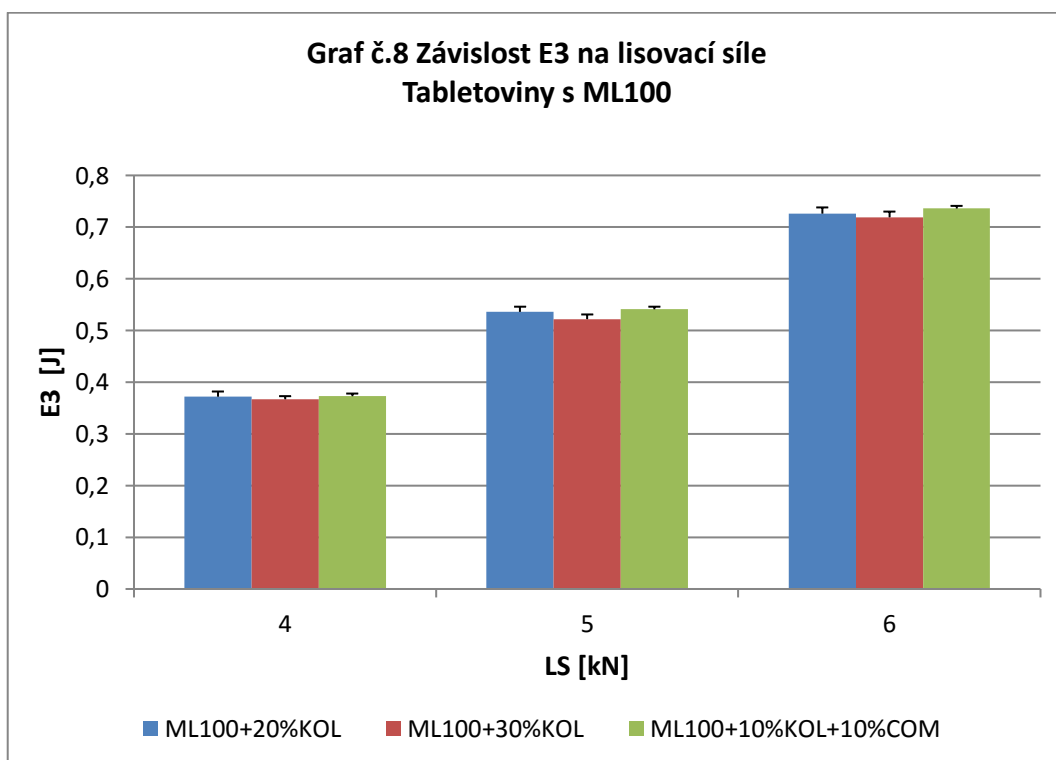
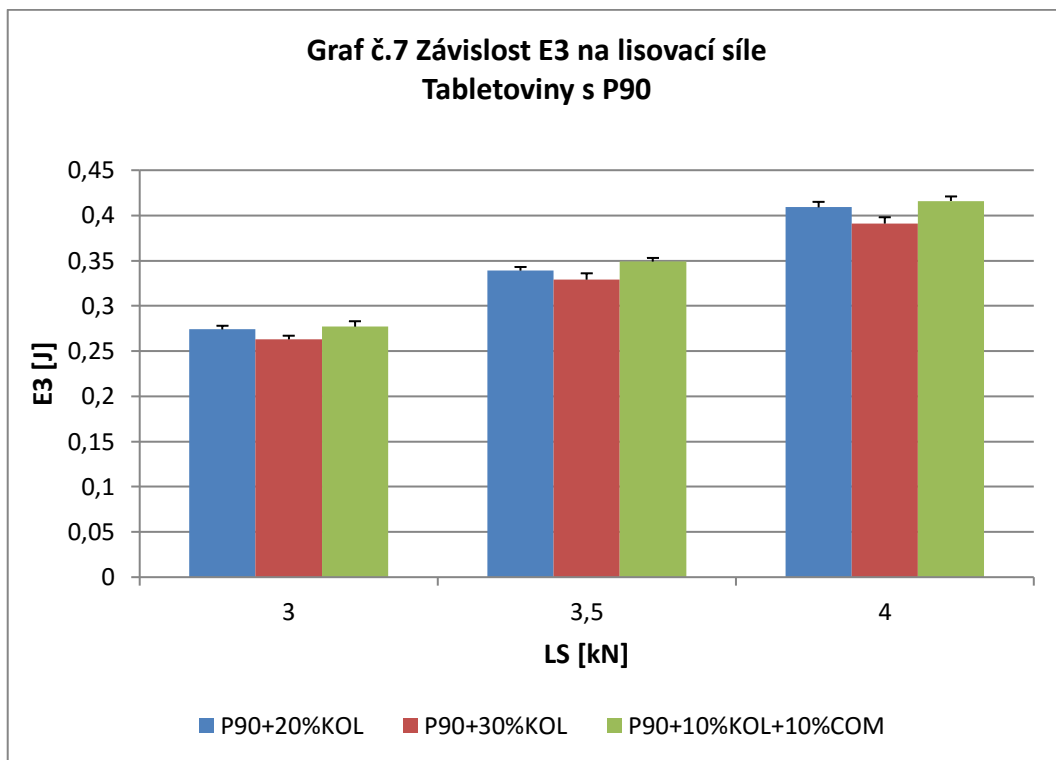
**Graf č.3 Závislost E1 na lisovací síle
Tabletoviny s P90**

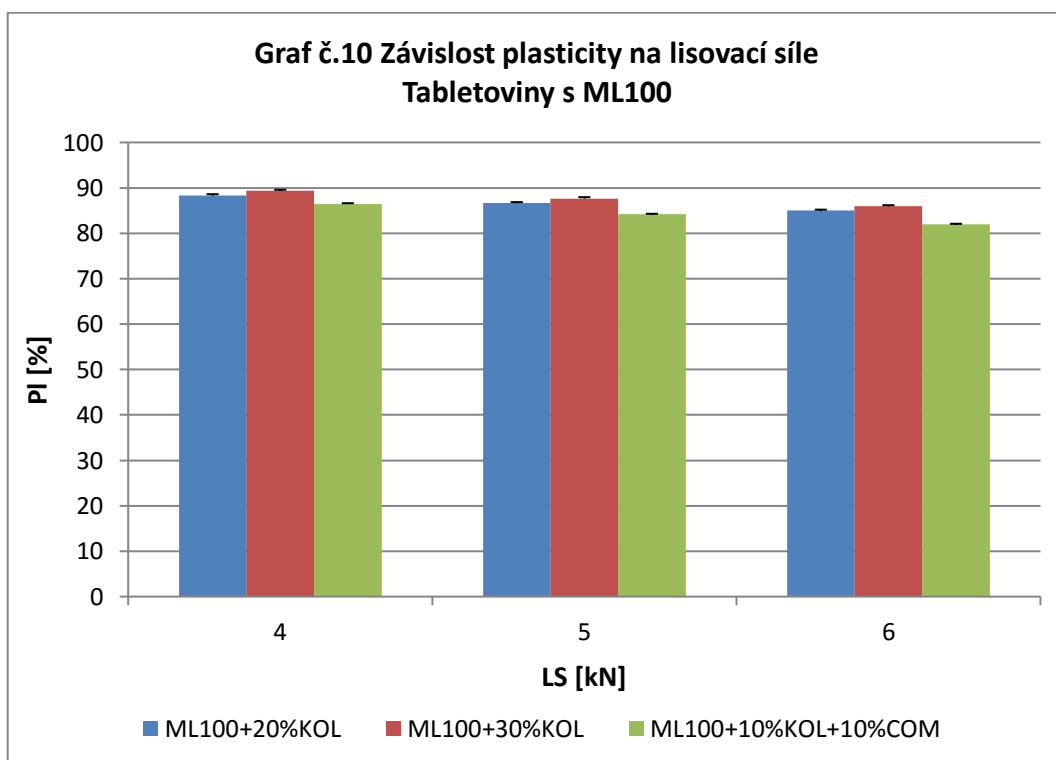
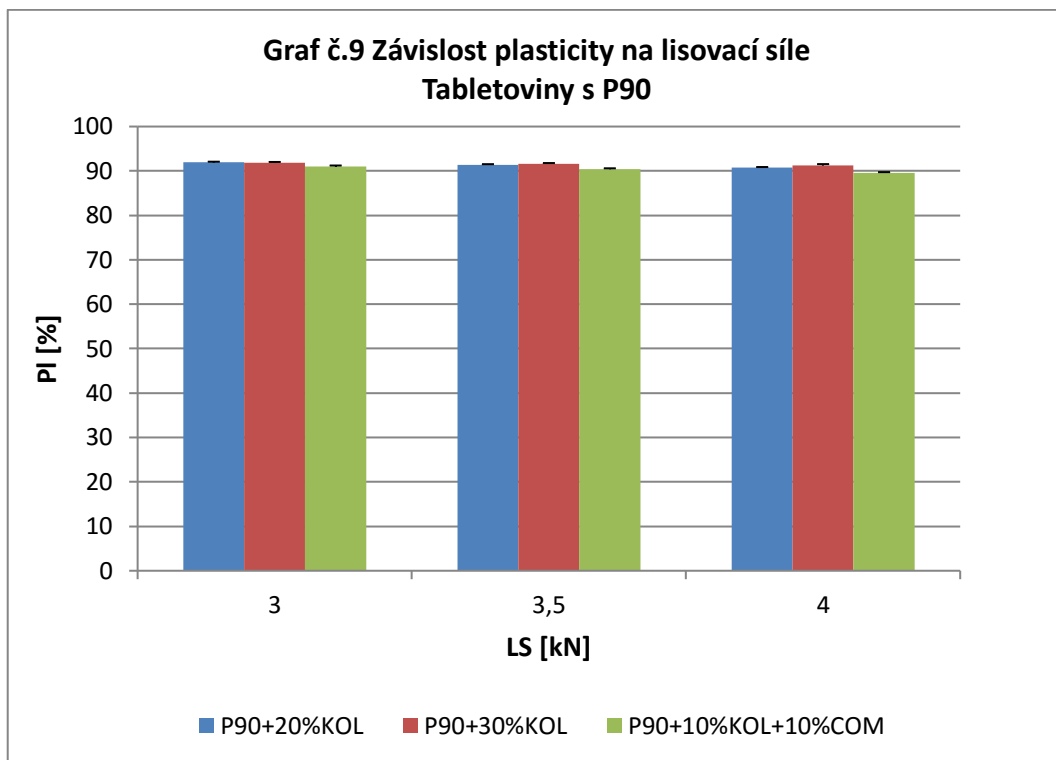


**Graf č.4 Závislost E1 na lisovací síle
Tabletoviny s ML 100**

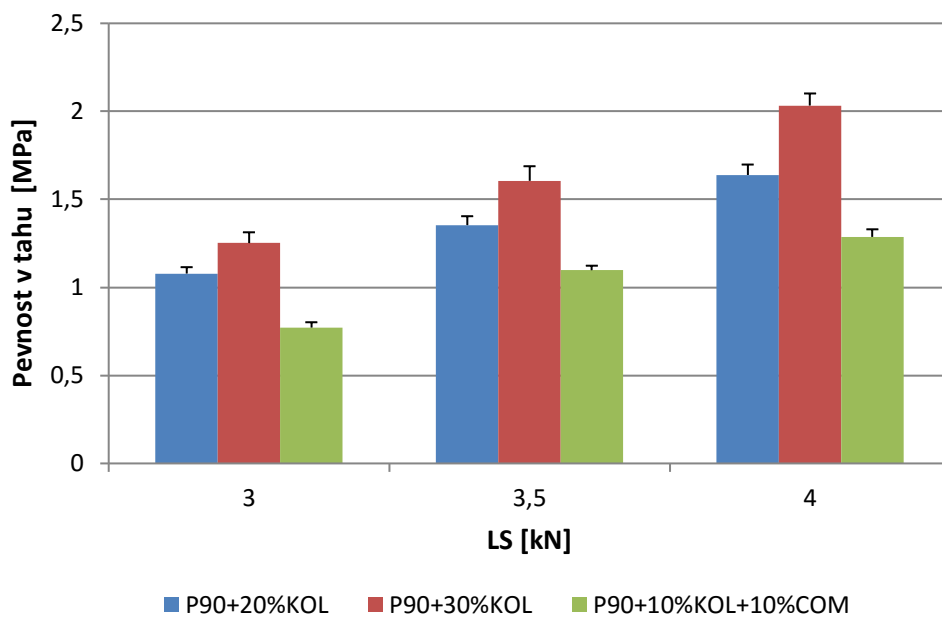




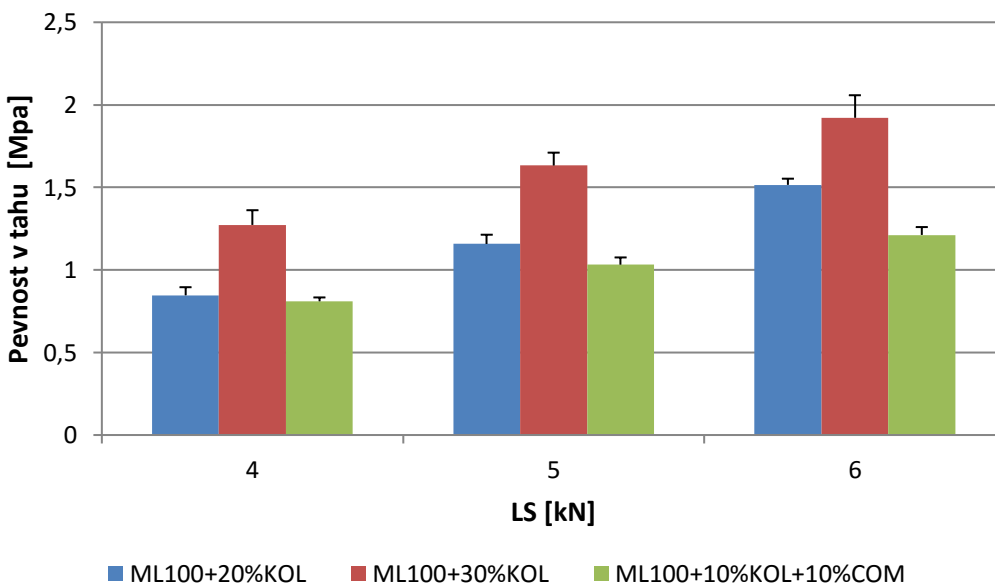


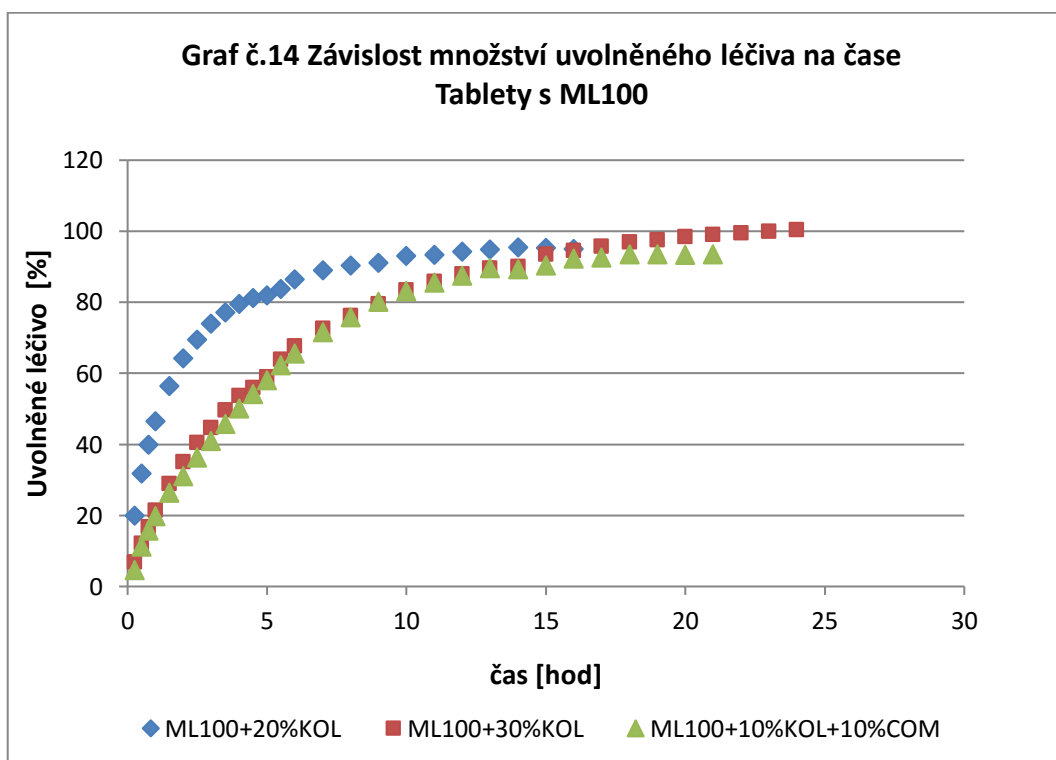
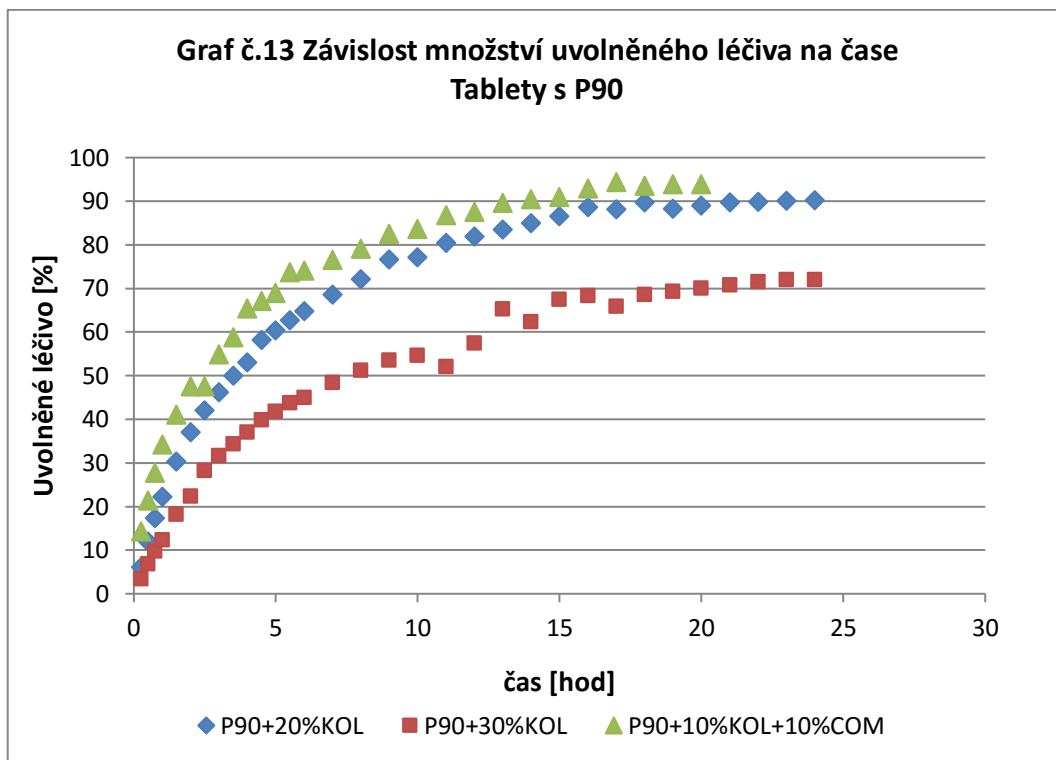


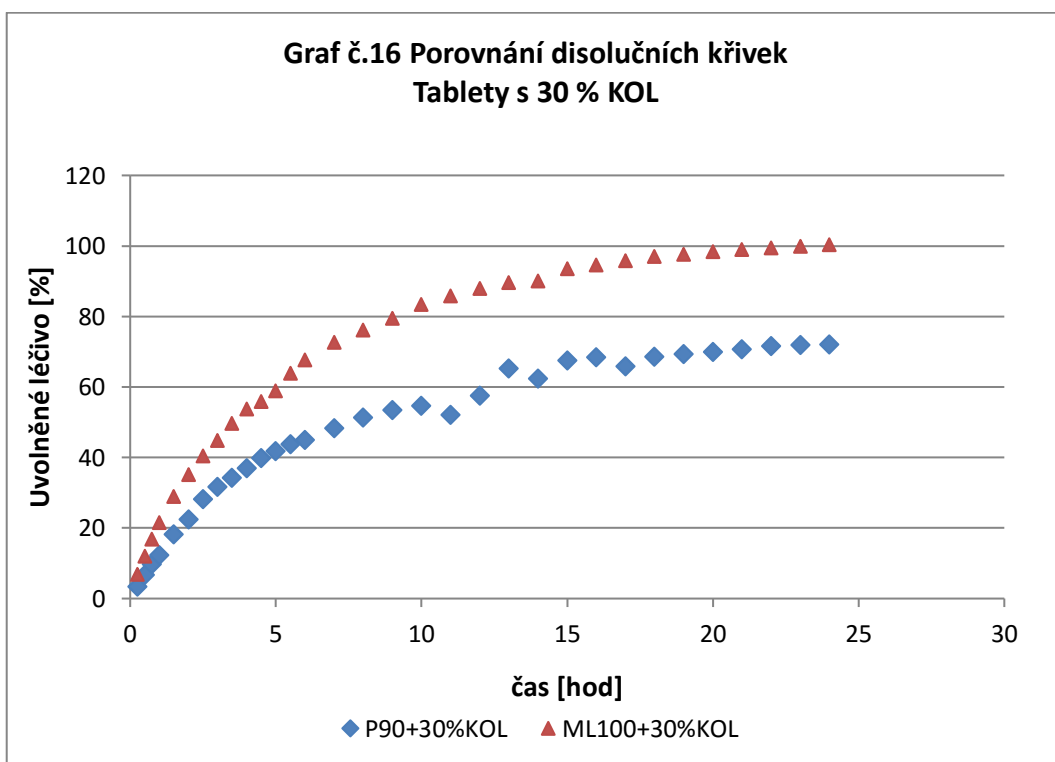
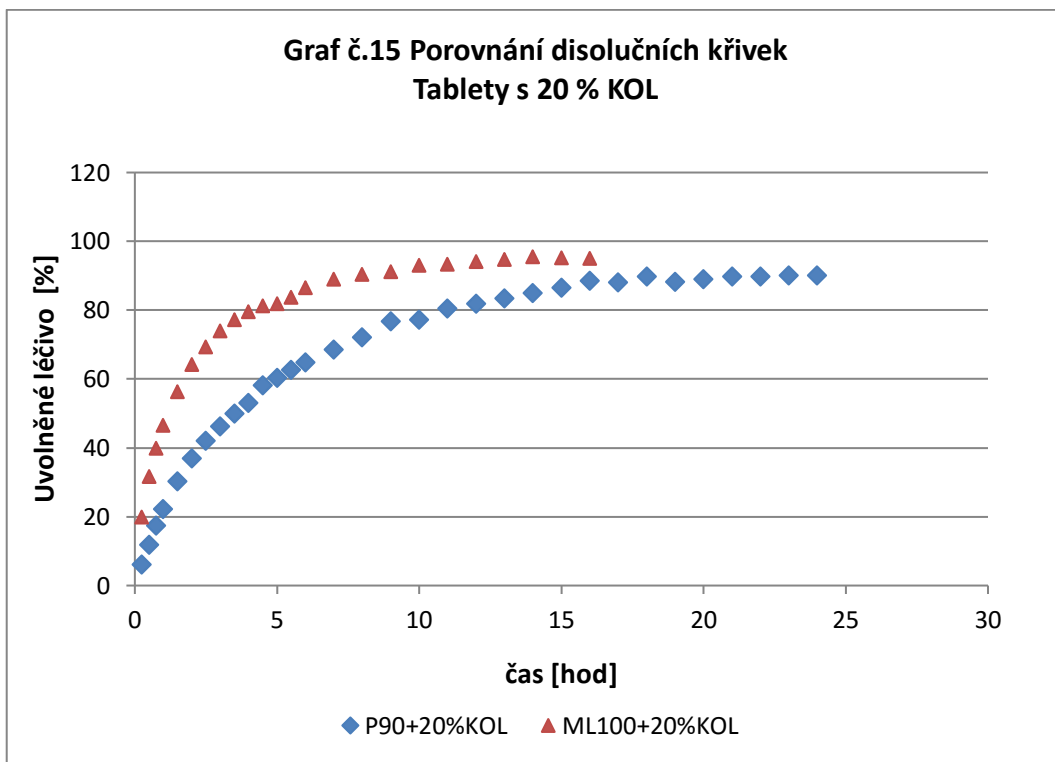
**Graf č.11 Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
Tabletoviny s P90**



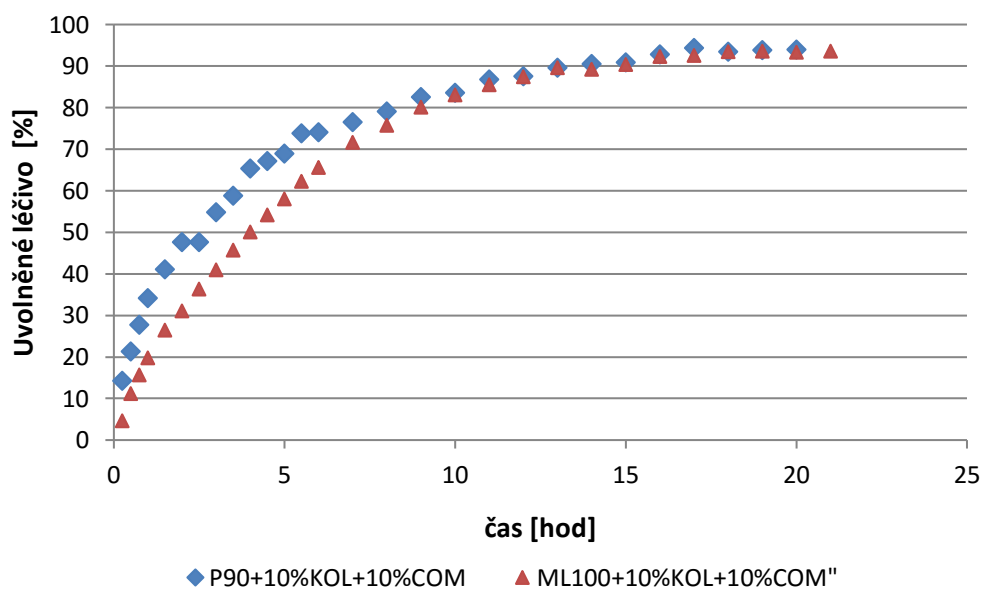
**Graf č.12 Závislost pevnosti tablet v tahu na lisovací síle
Tabletoviny s ML100**







Graf č.17 Porovnání disolučních křivek
Tablety s 10 % KOL + 10 % COM



7 Diskuze

Cílem této práce bylo zhodnocení lisovatelnosti přímo lisovatelných tabletovin a disoluce tablet s prodlouženým uvolňováním léčiva obsahujících jako retardační složku Kollidon[®] SR. Kromě této látky tabletoviny obsahovaly dva typy směsných suchých pojiv, a to MicroceLac[®] 100 a Prosolv SMCC[®] 90. Jako modelové léčivo byla využita kyselina salicylová, která je špatně rozpustná ve vodě a snadno spektrofotometricky stanovitelná při 270 nm. Kollidon SR vytváří v podstatě polymerní nerozpustné matricové tablety, neboť obsahuje 80 % polyvinylacetátu, který je ve vodě nerozpustný a 19 % povidonu, který je ve vodě rozpustný a vytváří tak póry pro uvolňování léčiva. Zbytek tvoří 0,8 % laurylsíranu sodného a 0,2 % oxidu křemičitého. Jeho obsah v testovaných tabletách byl 20 a 30 %, v jedné formulaci byl nakombinován s hydrofobním glycerol-dibehenátem po 10 %. Lisovací síly byly zvoleny tak, aby se pevnost tablet pohybovala kolem horní hranice optimální pevnosti tablet v tahu (0,56-1,12 MPa)²⁶ nebo lehce nad touto hodnotou. Pro tabletoviny s Prosolvem SMCC 90, který obsahuje z 98 % mikrokrystalickou celulosu, byly vybrány lisovací síly 3, 3,5 a 4 kN. Pro tabletoviny s MicroceLacem 100, který je hůře lisovatelný díky 75% zastoupení laktózymonohydrátu, byly vybrány lisovací síly 4, 5 a 6 kN. Při lisovací síle 4 kN bylo tedy možné tabletoviny s různými směsnými suchými pojivy porovnat. Lisovatelnost byla hodnocena pomocí parametrů energetického profilu lisovacího procesu a pomocí pevnosti tablet v tahu. Výsledky práce jsou uvedeny v tabulkách č. 3 – 22 a v grafech č. 1 – 12.

7.1 Hodnocení lisovatelnosti tabletovin

Výsledky energetického profilu lisovacího procesu uvádí grafy 1-10. Na grafech č. 1 -2 jsou uvedeny závislosti celkové energie lisovacího procesu na lisovací síle, která je součtem energie předlisování E1, energie plastické deformace E2 a energie elastické deformace E3. Celková energie lisování roste s lisovací silou, ale její průběh je jiný pro tabletoviny s Prosolvem SMCC 90 a MicroceLacem 100. U tabletovin s Prosolvem SMCC 90 dosahuje nejvyšších hodnot tabletovina s kombinací dvou retardujících složek s výjimkou lisovací síly 3 kN, nejnižších

hodnot tabletovina s 30 % Kollidonu SR (graf č. 1). U tabletovin s MicroceLacem 100 jsou výsledky obrácené, tedy nejvyšších hodnot dosahuje tabletovina s 30 % Kollidonu SR (graf č. 2). U lisovací síly 4 kN, u které lze provést porovnání pro obě směsná suchá pojiva, jsou patrné vyšší hodnoty pro tabletoviny s Prosolvem SMCC 90. Na grafech č. 3-4 jsou uvedeny závislosti energie předlisování na lisovací síle. Energie opět roste v obou případech s lisovací silou a její průběh u tabletovin s Prosolvem SMCC 90 je stejný jako u celkové energie lisovacího procesu. Hodnoty této energie jsou nejnižší v případě tabletoviny s 30 % Kollidonu a nejvyšší u tabletoviny s kombinací retardujících složek. U tabletovin s MicroceLacem 100 jsou nejvyšší hodnoty také pro kombinaci retardujících složek a u lisovacích sil 4 a 6 kN není statisticky významný rozdíl v hodnotách pro tabletoviny s 20 a 30 % Kollidonu SR (graf č. 4). Hodnoty energie předlisování při lisovací síle 4 kN jsou opět vyšší u tabletovin s Prosolvem SMCC 90. Energií plastické deformace, která je důležitá pro tvorbu vazeb uvádí grafy č. 5 – 6. Energie opět roste s lisovací silou. V případě tabletovin s Prosolvem SMCC 90 je tentokrát nejnižší pro kombinaci retardujících složek. V případě směsi se samotným Kollidonem SR není v případě lisovacích sil 3,5 a 4 kN mezi hodnotami statisticky významný rozdíl (graf č. 5). Nejnižší hodnoty energie plastické deformace u tabletovin s MicroceLacem 100 jsou zaznamenány také u tabletoviny s kombinací retardujících složek a nejvyšší hodnoty u tabletoviny s 30 % Kollidonu (graf č. 6). Hodnoty energie plastické deformace při lisovací síle 4 kN jsou vyšší u tabletovin s Prosolvem SMCC 90. Na grafech č. 7 – 8 jsou uvedeny hodnoty energie elastické deformace v závislosti na lisovací síle. Tyto energie jsou u tabletovin s Prosolvem SMCC 90 nejnižší u směsi s 30 % Kollidonu SR a lehce vyšší u směsi s retardujícími složkami při lisovací síle 3,5 a 4 kN (graf č. 7). V případě MicroceLacu 100 není mezi hodnotami energie elastické deformace při lisovací síle 4 kN statisticky významný rozdíl, hodnoty jsou u této lisovací síly nižší než u tabletovin s Prosolvem SMCC 90. U zbývajících lisovacích sil je lehce nižší hodnota této energie pro tabletovinu s 30 % Kollidonu SR (graf č. 8). Grafy č. 9-10 uvádí závislost plasticity na lisovací síle. Plasticita klesá s lisovací silou v případě obou směsných suchých pojiv v důsledku snižování pórů v tabletě. V případě Prosolvu SMCC 90 není mezi hodnotami pro tabletoviny s 20 a 30 % Kollidonu statisticky významný rozdíl, lehce nižší hodnoty vykazuje tabletovina s kombinací retardujících

složek (graf č. 9). Při lisovací síle 4 kN jsou patrné lehce nižší hodnoty pro tabletoviny s MicroceLacem 100. Nejvyšší hodnoty plasticity dosahuje v případě MicroceLacu 100 kombinace s 30 % Kollidonu SR, naopak nejnižší hodnoty vykazuje směs s kombinací retardujících složek (graf.č. 10).

Dalším parametrem lisovatelnosti je dosažená hodnota pevnosti tablet v tahu při jednotlivých lisovacích silách. Grafy č. 11 – 12 zobrazují závislosti hodnot pevnosti v tahu na lisovací síle. Pevnost tablet roste s lisovací silou a v případě Prosolvu SMCC 90 je nejvyšší u tabletoviny s 30 % Kollidonu a nejnižší u tabletoviny s kombinací retardujících složek (graf č.11). Stejný průběh je zaznamenán i u tabletovin s MicroceLacem 100, jen je mezi hodnotami pro směs s 20 % Kollidonu SR a směs s dvěma retardujícími složkami menší rozdíl (graf č.12). Pevnost tablet v tahu při lisovací síle 4 kN je vyšší pro tabletoviny s Prosolem SMCC 90. V souvislosti s tímto parametrem je nutné dodat, že uvedené hodnoty pevnosti v tahu vykazovaly tablety měřené za uvedených experimentálních podmínek a to druhý den po vylisování. Po naměření hodnot diplomové práce bylo náhodně zjištěno, že tablety v uvedené kombinaci složek mění s časem strukturu, stávají se při měření vysoce plastickými a jejich pevnost je v podstatě neměřitelná.

7.2 Hodnocení disoluce tablet

Z hodnocených tabletovin byly vylisovány pro zkoušku disoluce tablety a to tak, aby se jejich pevnost tablet v tahu pohybovala v rozmezí 0,8 – 1 MPa. Při zkoušce se testovalo vždy 6 tablet oproti slepému vzorku tablety, který neobsahoval léčivo. Disoluce se prováděla metodou rotujícího košíčku v čištěné vodě za podmínek uvedených v experimentální části. Uvolňování kyseliny salicylové z tablet bylo sledováno buď 24 hodin anebo do prvního poklesu a následné stagnace uvolněné koncentrace. V tabulkách č. 23 - 24 jsou uvedena množství uvolněného léčiva v % v jednotlivých sledovaných časech. Graf č. 13 uvádí závislost rychlosti uvolněného množství léčiva na čase pro tabletoviny s Prosolem SMCC 90. Léčivo se nejrychleji uvolňovalo z tabletoviny s kombinací retardujících složek, nejpomaleji z tabletoviny s 30 % Kollidonu SR. Kollidon SR může vytvářet v podstatě skeletovou tabletu, neboť obsahuje z 80 % nerozpustný polyvinylacetát a 19 %

povidonu, což je složka ve vodě rozpustná. Nejrychlejší uvolňování léčiva bylo zaznamenáno u tablet obsahujících 10 % Kollidonu SR a 10 % glycerol-dibehenátu. Přídavek 20 % Kollidonu způsobil zpomalení uvolňování léčiva. V případě přídavku 30 % Kollidonu SR bylo uvolňování nejpomalejší a za 24 hodin nebylo dosaženo úplného uvolnění léčiva, které je lékopisem specifikováno jako minimálně uvolněná koncentrace 80 %. V případě MicroceLacu 100 se léčivo uvolňovalo rychleji než z tablet s Prosolvem SMCC 90 (graf č. 15 a 16), neboť toto směsné suché pojivo obsahuje ze 75 % α -laktózumonohydrát, která je rozpustná ve vodě. Zásah retardujících složek do rychlosti uvolňování léčiva byl také jiný. Nejrychleji se léčivo uvolňovalo z tablet s MicroceLacem 100 v případě 20 % Kollidonu SR. Průběh uvolňování léčiva z tablet s 30 % Kollidonu SR a kombinací retardujících složek byl shodný, neboť mezi hodnotami nebyl statisticky významný rozdíl. 80 % léčiva se uvolnilo z tablet s 20 % Kollidonu SR cca v 5. hodině disoluce, ze zbývajících dvou typů tablet v 9. hodině disoluce (graf č. 14). V 9. hodině se uvolnilo také cca 83 % léčiva z tablet s Prosolvem SMCC 90 a kombinací dvou retardujících složek, ale počáteční nástup uvolňování léčiva byl u těchto tablet rychlejší (graf č. 17).

Všechny uvedené výsledky byly získány u tablet cca po 14 dnech od jejich vylisování. Tento časový údaj je důležitý, neboť bylo zpětně a zcela náhodně zjištěno, že tablety se s časem mění a to tedy nejen z hlediska pevnosti, ale právě i rychlosti uvolňování léčiva. Tablety, které byly podrobeny zkoušce disoluce hned druhý den po vylisování, vykazovaly rychlejší uvolňování léčiva. Tento problém byl u tablet s MicroceLacem 100 i Prosolvem SMCC 90, výrazněji se ale projevil u tablet s Prosolvem SMCC 90. Další testy prováděné na Katedře fyzikální chemie (Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice) prokázaly problematickou kombinaci složek mikrokrystalická celulóza, Kollidon SR a kyselina salicylová. Pomocí IČ spektroskopie a DSC bylo zjištěno, že pravděpodobně v tabletách dochází ke krystalizaci původně amorfního Kollidonu SR v důsledku absorpce vody v závislosti na čase. Tento efekt se projeví změnou struktury tablet, které se stanou plastickými a nevykazují měřitelnou pevnost. Dalším důsledkem je změna rychlosti uvolňování léčiva v závislosti na stáří tablety, případně tabletoviny.

8 Závěr

Závěry práce lze shrnout do těchto bodů:

1. Hodnoty celkové energie E_{max} rostly s lisovací silou a byly vyšší u tabletovin s Prosolvem SMCC 90, u kterých byly nejnižší v případě přídatku 30 % Kollidonu SR. Hodnoty E_{max} pro tabletovinu s MicroceLacem 100 a 30 % Kollidonu SR byly naopak nejvyšší.
2. Energie předlisování rostla s lisovací silou a byla opět vyšší u tabletovin s Prosolvem SMCC 90. Nejvyšší hodnoty dosahovaly tabletovin s kombinací retardujících složek v případě obou směsných suchých pojiv.
3. Energie plastické deformace rostla s lisovací silou a byla vyšší pro tabletovinu s Prosolvem SMCC 90. Nejnižší hodnoty této energie vykazovaly tabletovinu s kombinací retardujících složek v případě obou směsných suchých pojiv.
4. Energie elastické deformace rostla s lisovací silou a byla vyšší v případě tabletovin s Prosolvem SMCC 90. Nejnižší hodnoty této energie vykazovaly tabletovinu s 30 % Kollidonu SR v případě obou směsných suchých pojiv.
5. Plasticita klesala s lisovací silou, její hodnoty byly vyšší u tabletovin s Prosolvem SMCC 90. Nejnižší hodnoty vykazovaly tabletovinu s kombinací retardujících složek v případě obou směsných suchých pojiv.
6. Tablety s Prosolvem SMCC 90 vykazovaly vyšší pevnost v tahu. Nejvyšší pevnost měly tablety s 30 % Kollidonu SR a nejnižší s kombinací retardujících složek v případě obou směsných suchých pojiv.
7. Léčivo se uvolňovalo rychleji z tablet z MicroceLacu 100 než z tablet s Prosolvem SMCC 90 s výjimkou přídatku kombinace retardačních složek. V případě tablet s MicroceLacem 100 se uvolňovalo léčivo nejrychleji z tablet s 20 % Kollidonu SR, průběh uvolňování léčiva z tablet s 30 % Kollidonu SR a s kombinací retardujících složek byl shodný. V případě tablet s Prosolvem SMCC 90 se uvolňování zpomalovalo v pořadí kombinace retardujících složek, 20 % Kollidonu SR a 30 % Kollidonu SR. V případě přídatku kombinace retardujících složek bylo uvolňování léčiva prakticky shodné cca od 9. hodiny pro obě směsná suchá pojiva.

8. Všechny uvedené výsledky byly získány u tablet cca po 14 dnech od jejich vylisování. Tento časový údaj je důležitý, neboť bylo zpětně zcela náhodně zjištěno, že tablety se s časem mění a to nejen z hlediska jejich pevnosti, ale i rychlosti uvolňování léčiva.

9 Literatura

1. MILOSLAVA RABIŠKOVÁ: Perorální matricové tablety s řízeným uvolňováním léčiva, *Remedia*, [online], 2007, 17 (2), s. 188 – 192, [cit. 2017 – 04 – 27], ISSN 0862 – 8947. Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Lekove-formy/Peroralni-matricove-tablety-s-rizenym-uvolnovanim-leciva/6-H hD.magarticle.aspx>
2. BOLHUIS, G. K., DE WAARD, H.: Compaction properties of directly compressible materials. In: CELIK, M., ed., *Pharmaceutical powder compaction technology*. USA: Informa Healthcare, 2011. 2nd Ed., 8, s.143-204, ISBN: 978-1-4200-8917-2.
3. GAR, J. S. M., RUBINSTEIN, M. H., Compaction properties of cellulose-lactose direct-compression excipient. , *Pharm. Tech. Int.*, 1991,15 (4), s. 24-27.
4. MILOSLAVA RABIŠKOVÁ, VÍTĚZSLAVA FRIČOVÁ, Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv, *Prakt. lékáren.*, [online], 2008, 4 (4), s 186 – 190, [cit. 2017 – 04 – 27], ISSN 1803 – 5329., Dostupné z: <http://www.solen.cz/pdfs/lek/2008/04/09.pdf>.
5. PUNDIR SARIKA, BADOLA ASHUTOST, SHARMA DEEPAK, Sustained release matrix technology and recent advance in matrix drug delivery system: a review, *Int. J. Drug Res. Tech.*, 2013, 3 (1), s. 12 – 20, ISSN 2277 – 1506.
6. TAPASWI RANI DASH, PANKAJ VERMA, Matrix tablets: An approach towards Oral Extended Release Drug Delivery, *IJPRR*, 2013, 2 (2), s 12 – 24, ISSN 2248 – 9207.

7. HARNISH PATEL, DHRUPESH R. PANCHAL, UPENDRA PATEL, TUSHAR BRAHMBHATT, & MAYUR SUTHAR, Matrix Type Drug Delivery System: A Review, *JPSBR*, 2011, 1(3), s. 143-151, ISSN 2277 – 3681.
8. BASF, Kollidon[®] SR Polyvinyl acetate and povidle based matrix sustained release excipient, *Firemni literatura*, 2011, s. 1 – 12.
9. GATTEFOSSÉ, Developing Sustained Release Tablets with Compritol[®] 888 ATO, *Firemni literatura*, 2010, Version 2.
10. H. ABURAHMA & SHAIMAA M. BADR - ELDIN, Compritol[®] 888 ATO: a multifunctional lipid excipient in drug delivery systems and nanopharmaceuticals, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2014, 11(12), s. 1865-1883, ISSN 1742 – 5247.
11. MEGGLE - PHARMA, Technical brochure MicroceLac 100, *Firemni literatura*, [online], [cit. 2017-04/17], Dostupné z: www.meggle-pharma.com/en/documents/upload/90/microcelac100.pdf.
12. K. P. R. CHOWDARY & K. RAMYA, Recent research on co-processed excipients for direct compression – a review, *IJCP*, 2013, 4 (2), s. 1 – 4, ISSN 0976 – 8157.
13. SUMIT SAHA, ALIASGAR F. SHAHIWALA, Multifunctional coprocessed excipients for improved tableting performance, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2009, 6 (2), s. 197 – 208, ISSN 1742 – 5247.
14. MAULIN A. PATEL, PRASHANT L. PINGALE, High functionality coprocessed excipients a review, *WJPPS*, 2014, 3 (3), s. 795 – 806, ISSN 2278 – 4357.

15. GUPTA P., NACHAEGARI S. K., BANSAL A. K.: Improved excipient functionality by coprocessing. In: Excipient Development for Pharmaceutical Biotechnology and Drug Delivery Systems, Katdare K. A., Chaubal M. V. eds. Informa Healthcare USA, 2006, 109-126, ISBN: 978-0-8493-2706-3.
16. SATISH K. NACHAEGARI & ARVIND K. BANSAL, Coprocessed excipients for solid dosage forms, *Pharm. Tech.*, 2004,28 (1), s. 52 - 64.
17. NAVY ALLAMNENI, J. N. SURESH, Co-processed excipients as a new generation excipients with multifunctional activities: an overview, *IJPRJ*, 2014, 4 (1), s. 22 – 25, ISSN 2248 – 9118.
18. MEGGLE – PHARMA, MicroceLac[®] 100, *Firemní literatura*, [online], [cit. 2017 – 04 – 27], Dostupné z: <https://www.meggle-pharma.com/en/lactose/13-microcelac-100.html>.
19. JRS, Prosolv[®] SMCC, *Firemní literatura*, [online], [cit. 2017 – 04 – 27], Dostupné z: <http://www.jrspharma.com/pharma-wAssets/docs/brochures/PROSOLV-SMCC.pdf>.
20. GOHEL. M. C., JOGANI, PRANAV D., A review of co-processed directly compressible excipients, *J. Pharm Sci*, 2005, 8 (1), s. 76 – 93, ISSN 482 – 1826.
21. KATEŘINA DVOŘÁČKOVÁ, TEREZA BAUTZOVÁ a MILOSLAVA RABIŠKOVÁ, Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva, *Chem. Listy 105*, [online], 2011, s. 50 – 54, [cit. 2017-04-27], Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2011_01_50-54.pdf.

22. Kolektiv autorů: Český lékopis 2009: Praha: Grada Publishing a.s., 1. díl, s. 324 – 332, ISBN: 978-80-247-2994-7.
23. RAGNARSSON, G.: Force-displacement and network measurements. In: Alderborn, G., Nyström, C., eds., *Pharmaceutical powder compaction technology*, New York, Basel and Honkong, Marcel Decker, Inc., 1st ed., 1996, 4, s. 77-97, ISBN 0-8247-9376-5.
24. STAMM, A., MATHIS, C.: Verpressbarkeit von festen Hilfsstoffen für Direkttablettierung. *Acta Pharm. Technol. Suppl.*, 1976, 22, s. 7-16, ISBN 978-3-7692-0396-7.
25. FELL, J. T., NEWTON, J. M.: Determination of tablet strength by diametral compression test, *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59 (5), s. 688-691, ISSN 1520-6017.
26. BELOUSOV, V. A.: K voprosu o vybore optimalnykh davlenij pressovanija pri tablettirovanii lekarstvennykh poroškov, *Chim. Farm. Ž.*, 1976, 10 (3), s. 105-111.