

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE



# DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Vliv typu plniva a rozvolňovadla na vlastnosti tablet  
s vysokodávkovým léčivem**

Influence of fillers' and disintegrants' type on properties of tablets  
with high dose drug

**Hradec Králové 2020**

**Thao Tranová**

„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, dne 30.4.2020

Thao Tranová

Ráda bych touto cestou vyjádřila poděkování doc. PharmDr. Jitce Mužikové, Ph.D. za její odborné vedení, cenné rady, věnovaný čas a příjemnou spolupráci. Zároveň bych chtěla poděkovat Mgr. Danielu Pěčkovi za pomoc při realizaci experimentální části a věcné připomínky. Děkuji také paní Lence Svobodové za vstřícnost a pomoc při zpracování experimentální části.

# Obsah

<b>1</b>	<b>Abstrakt</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>Zadání</b> .....	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>10</b>
<b>5</b>	<b>Úvod</b> .....	<b>11</b>
<b>6</b>	<b>Teoretická část</b> .....	<b>12</b>
6.1	Granulace .....	12
6.1.1	Suchá granulace .....	13
6.1.2	Vlhká granulace .....	14
6.1.2.1	Vysokosmyková granulace.....	18
6.1.3	Speciální typy granulace .....	22
6.2	Pomocné látky používané při vlhké granulaci .....	23
6.2.1	Plniva v granulátech.....	25
6.2.1.1	Mikrokrystalická celulosa .....	25
6.2.1.2	Laktosa .....	30
6.2.2	Rozvolňovadla .....	33
6.2.2.1	Mechanismus účinku rozvolňovadel .....	34
6.2.2.2	Superrozvolňovadla .....	36
6.2.2.2.1	Sodná sůl kroskarmelosy.....	37
6.2.2.2.2	Krospovidon .....	39
<b>7</b>	<b>Experimentální část</b> .....	<b>41</b>
7.1	Použité suroviny .....	41
7.2	Použitá zařízení a přístroje.....	43
7.3	Použité metody .....	47
7.3.1	Příprava granulátů.....	47
7.3.2	Příprava tabletovin .....	48
7.3.3	Příprava tablet .....	49

7.3.4	Hodnocení granulátů a tabletovin.....	50
7.3.4.1	Hodnocení sypné a setřesné hustoty, výpočet Hausnerova poměru, míry setřesení a indexu stlačitelnosti.....	50
7.3.4.2	Sítová analýza granulátu.....	51
7.3.4.3	Zkouška ztráty sušením granulátu.....	51
7.3.4.4	Sypnost tabletovin.....	52
7.3.5	Hodnocení parametrů tablet.....	52
7.3.5.1	Oděr.....	52
7.3.5.2	Doba rozpadu.....	53
7.3.5.3	Pevnost.....	53
7.3.5.4	Pyknometrická hustota.....	53
7.3.5.5	Hmotnostní stejnoměrnost.....	54
7.3.6	Statistické zpracování výsledků.....	54
<b>8</b>	<b>Výsledky.....</b>	<b>55</b>
8.1	Hodnocení granulátů.....	55
8.2	Hodnocení tabletovin.....	56
8.3	Hodnocení tablet.....	57
8.3.1	Hodnocení tablet v čase $T_0$ .....	57
8.3.2	Hodnocení tablet v čase $T_{1,5M}$ .....	62
8.3.3	Hodnocení tablet v čase $T_{3M}$ .....	64
8.3.4	Hodnocení tablet v čase $T_{6M}$ .....	66
8.4	Grafy.....	68
<b>9</b>	<b>Diskuse.....</b>	<b>74</b>
9.1	Hodnocení granulátů.....	75
9.2	Hodnocení tabletovin.....	78
9.3	Hodnocení tablet v čase $T_0$ .....	79
9.3.1	Oděr a pevnost.....	79
9.3.2	Doba rozpadu.....	80
9.3.3	Pyknometrická hustota.....	82
9.3.4	Hmotnostní stejnoměrnost.....	82
9.4	Stabilitní studie.....	83

9.4.1	Oděr a pevnost .....	85
9.4.2	Doba rozpadu.....	86
9.4.3	Pyknometrická hustota.....	87
<b>10</b>	<b>Závěry .....</b>	<b>89</b>
<b>11</b>	<b>Použitá literatura .....</b>	<b>90</b>

# 1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

<b>Katedra:</b>	Farmaceutické technologie
<b>Školitel:</b>	doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.
<b>Posluchač:</b>	Thao Tranová
<b>Název diplomové práce:</b>	Vliv typu plniva a rozvolňovadla na vlastnosti tablet s vysokodávkovým léčivem

Práce se zabývá studiem vlivu plniv a extragranulárních rozvolňovadel na vlastnosti tablet s vysokodávkovým léčivem. Ve vysokosmykovém granulátoru byly vyrobeny dva typy granulátů lišící se mikrokrytalickou celulosou a laktosou. Následně z nich bylo připraveno jedenáct skupin tablet s rozdílným typem a množstvím rozvolňovadla. Tablety obsahovaly 2 %, 3,7 % nebo 5,4 % sodné soli kroskarmelosy nebo 2 % a 5,4 % krosprovidonu. Testovanými parametry tablet byly oděr, pevnost, doba rozpadu a pyknometrická hustota. Zrychlené stabilitní studie trvající 6 měsíců byly provedeny při teplotě 40 °C a relativní vlhkosti 75 %. Tablety byly průběžně hodnoceny po 1,5, 3 a 6 měsících.

Všechny tablety měly v čase  $T_0$  odpovídající oděr, pevnost, dobu rozpadu a pyknometrickou hustotu. Tablety obsahující mikrokrytalickou celulosu a sodnou sůl kroskarmelosy se rozpadly rychleji než tablety s laktosou nebo krosprovidonem. Tablety s kroskarmelosou vykazovaly větší hustotu než tablety s krosprovidonem.

Během stabilitního testování se ukázalo, že se oděr všech tablet výrazně neměnil. Pevnost tablet se časem postupně zvyšovala. Hustota veškerých tablet se nejprve zvyšovala, a poté se snižovala, ale nikdy nedosáhla stejné hodnoty jako v čase  $T_0$ . Doba rozpadu tablet s kroskarmelosou zpočátku rostla, a poté časem klesala. Tablety obsahující mikrokrytalickou celulosu a 3,7 % a 5,4 % kroskarmelosy vykazovaly během stabilitních testů nejmenší změny hodnot doby rozpadu. Tablety s krosprovidonem se v čase  $T_{3M}$  nerozpadly do 15 minut, a proto byly ze studie vyřazeny.

## 2 Abstract

**Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové**

**Department of:** Pharmaceutical technology  
**Consultant:** doc. PharmDr. Jitka Mužíková, Ph.D.  
**Student:** Thao Tranová  
**Title of Thesis:** Influence of fillers' and disintegrants' type on properties of tablets with high dose drug

The work engages in the study of fillers' and extragranular superdisintegrants' influence on properties of tablets with high dose drug. Two types of granulate with lactose or microcrystalline cellulose were produced in high shear granulator. Eleven tablets groups with different type and amount of superdisintegrants were prepared from the granulates. Tablets contained 2 %, 3.7 %, 5.4 % of sodium croscarmellose or 2 % and 5.4 % of crospovidone. The tested parameters of tablets were friability, hardness, disintegration time and density. Accelerated stability studies lasting 6 months at temperature of 40 °C and relative humidity 75 % were done. The tablets were evaluated after 1.5, 3 and 6 months.

All tablets had adequate friability, hardness, disintegration and density at  $T_0$ . Increasing concentration of superdisintegrant decreased disintegration time. Tablets containing microcrystalline cellulose and sodium croscarmellose disintegrated faster than tablets containing lactose or crospovidone. Tablets with sodium croscarmellose had higher density than tablets with crospovidone.

The stability testing proved that the friability of all tablets did not significantly change over time. Hardness of all tablets increased with time. Density of all tablets initially increased and then decreased but never reaches the same value as at  $T_0$ . Disintegration time of tablets containing sodium croscarmellose increased and then decreased with time. Tablets containing microcrystalline cellulose and 3,7 % and 5,4 % of croscarmellose sodium had the smallest changes in disintegration time throughout the stability testing. Tablets containing crospovidone did not disintegrate within 15 min at  $T_{3M}$  and thus they were excluded from the study.



### **3 Zadání**

Hlavním cílem práce bylo studium vlivu dvou plniv a dvou rozvolňovadel na mechanické vlastnosti tablet s vysokou dávkou léčiva (83 %). Průběžně byly hodnoceny i granuláty a tabletoviny. Použitá plniva byla mikrokrystalická celulóza a laktosa monohydrát. Použitá rozvolňovadla byla kros повідon a sodná sůl kroskarmelosy. U tablet byly testovány pevnost, doba rozpadu, oděr a pyknometrická hustota. Tyto parametry byly hodnoceny jednak po vylisování tablet, ale také v rámci zrychlené stabilitní studie po 1,5, 3 a 6 měsících uchování ve specifických podmínkách.

## 4 Seznam zkratek

Zkratka	Jednotka	Význam
∅		průměr
C, MCC		mikrokrytalická celulosa
G <sub>MCC</sub>		granulát s mikrokrytalickou celulosou
G <sub>L</sub>		granulát s laktosou
HP		Hausnerův poměr
HPMC		hypromelosa
IS	[%]	index stlačitelnosti
KK		kroskarmelosa
KP		krosprovidon
Kst		kyselina stearová
L		laktosa
LL		léčivá látka
m	[g]	hmotnost tablet
m <sub>0</sub>	[g]	počáteční hmotnost vzorku
m <sub>g</sub>	[g]	hmotnost granulátu
m <sub>k</sub>	[g]	konečná hmotnost vzorku
MS	[ml]	míra setřesení
m <sub>t</sub>	[g]	hmotnost tabletovin
odch	[%]	odchylka od průměru
ot/min		otáčky za minutu
RV	[%]	relativní vlhkost
s		směrodatná odchylka
V <sub>0</sub>	[ml]	sypný objem vzorku
V <sub>10</sub>	[ml]	objem vzorku po 10 sklepnutích
V <sub>500</sub>	[ml]	objem vzorku po 500 sklepnutích
V <sub>1250</sub>	[ml]	setřesný objem, objem po 1250 sklepnutích
ZS	[%]	ztráta sušením
ρ <sub>se</sub>	[g/ml]	setřesná hustota
ρ <sub>sy</sub>	[g/ml]	sypná hustota

## 5 Úvod

Perorální tablety jsou nejfrekventovanější lékovou formou, a to hned z několika důvodů. Hlavními důvody jsou přesné dávkování, vysoká stabilita a snadná aplikace. Tablety obsahují jednu nebo více léčivých látek a látky pomocné. Pomocné látky plní v tabletách řadu funkcí a jsou využívány v různých koncentracích. Nejvyšší procentuální zastoupení vykazují zpravidla plniva, která doplňují požadovaný objem tablet. Ve výjimečných případech může být ale léčivo v tabletě ve vysoké dávce a potom je plniva v tabletě relativně malé množství. Dalšími pomocnými látkami jsou např. rozvolňovadla, která zrychlují rozpad tablety a používají se zpravidla v koncentraci do 10 % procent. Všechny obsažené látky, ať již léčivé nebo pomocné, mohou ale v jakémkoli množství ovlivnit výsledné mechanické vlastnosti tablet, jako jsou např. pevnost, oděr, doba rozpadu.

Vlivem typu plniva a rozvolňovadla na mechanické vlastnosti tablet s vysokodávkovým léčivem se zabývá tato práce. Studovaná plniva jsou laktosa monohydrát a mikrokrystalická celulóza, studovaná rozvolňovadla jsou sodná sůl kroskarmelosy a krosprovidon.

## 6 Teoretická část

### 6.1 Granulace

Granulace patří k nejvýznamnějším metodám sloužícím k výrobě pevných lékových forem, zejména tablet. Obecně se jedná se o proces spojování práškových částic do větších aglomerátů s lepší sypností a lisovatelností.<sup>1</sup> Vzniklé granule (syn. granuláty, zrněné prášky, pulveres granulati, granulata) jsou soubory pevných, suchých shluků částic, dostatečně odolných při mechanickém namáhání.<sup>2</sup> Mohou být použity jako samostatná léková forma nebo meziprodukt pro výrobu tablet. Granule vyráběné ve farmaceutickém průmyslu mají běžně velikost 0,2–4 mm a jako meziprodukty pro lisování tablet jsou primárně produkovány ve velikosti 0,2–0,5 mm.<sup>1</sup>

Na rozdíl od přímého lisování přináší granulace výhodné vlastnosti pro tabletování léčiv. Tabletoviny získané z granulí, mají adekvátní sypnost, hustotu a lisovatelnost. Sypnost je požadována z důvodu dosažení hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti, zatímco lisovatelnost je požadována pro formování kompaktního a pevného výlisku. Je to z toho důvodu, že se tabletoviny při lisování sypou do matrice podle objemu, a ne podle hmotnosti. Tyto charakteristiky jsou důležité zejména při lisování vysokou rychlostí, kde je doba prodlevy mezi lisováním jednotlivých tablet krátká.<sup>3</sup>

Granuláty navíc zajišťují rovnoměrné rozdělování účinné látky v tabletovině, zužují distribuci velikosti částic, zvyšují hustotu směsi, také redukují prašnost.<sup>3</sup>

Zrněné prášky vznikají několika způsoby. Nejčastěji se jedná o formování pevných můstků mezi jednotlivými částicemi, ale mohou vznikat také chemickou reakcí, krystalizací, spékáním nebo usazováním koloidních částic. Ke spojování částic může také dojít pomocí adhezivních a kohezivních sil viskózních plniv.<sup>3</sup>

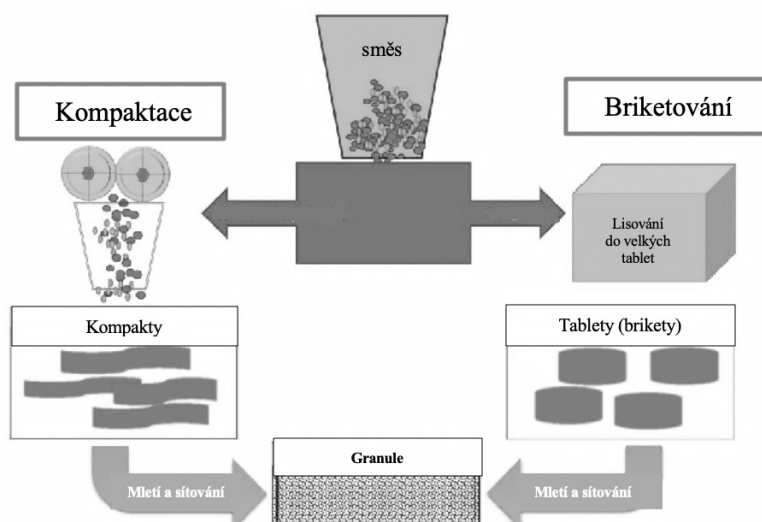
Běžnými granulačními procesy pro pevné lékové formy jsou vlhká a suchá granulace. Suchá granulace zahrnuje formování granulí pod velkým tlakem, zatímco při vlhké granulaci je potřeba k práškové směsi doplnit granulační tekutinu

a po intenzivním hnětení a sušení vzniká granulát. Výběr metody závisí na vlastnostech hlavní účinné látky a pomocných látek.<sup>1</sup>

### 6.1.1 Suchá granulace

Suchá granulace se používá k formování granulí bez přidání tekutiny k práškové směsi, a protože proces nezahrnuje žádnou vlhkost, je metoda ideální pro hydrolyzující a termolabilní látky. Navíc není třeba vzniklé granule sušit, a proto je postup energeticky výhodnější.<sup>4</sup> Princip vzniku zrněných prášků suchou granulací spočívá v tom, že jestliže jsou částice dostatečně blízko u sebe, vznikají mezi nimi interakce v podobě van der Waalsových a elektrostatických sil, které částice k sobě vážou. Silné van der Waalsové síly vznikají především vyvíjením vysokého tlaku na částice. Během toho se vzdálenost mezi částicemi zmenšuje, a proto je umožněn vznik těchto sil.<sup>3</sup>

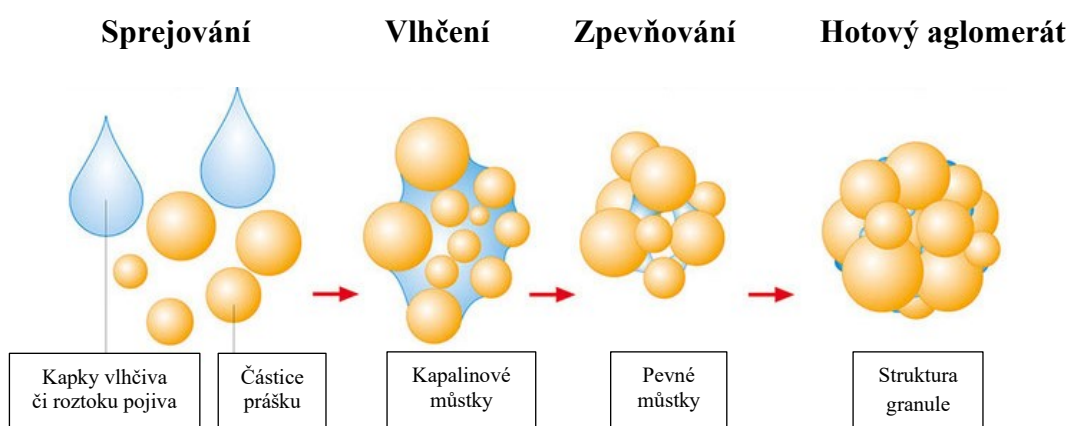
Rozlišujeme dva způsoby suché granulace, a to briketování a kompaktaci. Briketování spočívá ve slisování práškové směsi do briket, které se posléze drtí v drtičích. Následuje sítování granulí k získání cílové velikosti částic. Kompaktace zahrnuje lisování prášku mezi pomalu se pohybujícími válci kompaktoru do větších tvarů. Následně probíhá mletí a sítování vedoucí k tvorbě granulí (Obr. 1).<sup>1</sup>



Obr. 1: Schéma suché granulace – kompaktace a briketování<sup>1</sup>

## 6.1.2 Vlhká granulace

V současné době je metoda vlhké granulace ve farmaceutickém průmyslu i přes některé nevýhody stále oblíbená. Během výrobního procesu je granulační tekutina rozprášena na částice práškové směsi v mísiči, fluidizační nádobě nebo vysokosmykovém mísiči. Ke spojení práškových částic dochází prostřednictvím kapilárních a viskózních sil použitého vlhčiva nebo roztoku pojiva. Po usušení se pak mezi nimi vytvářejí pevné vazby, díky nimž vznikají granuláty o určité pevnosti a hustotě (Obr. 2).<sup>4</sup>

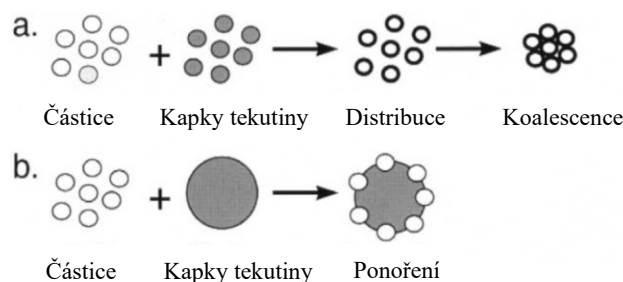


Obr. 2: Spojování práškových částic do větších aglomerátů vlhkou granulací.<sup>5</sup>

Vlastnosti granulí přitom závisí na velikosti částic účinných a pomocných látek, typu, koncentraci a objemu pojiv či vlhčiv, době granulace, typu granulátoru a parametrech sušení.<sup>1</sup>

Důležitý je odhad chování látek při procesu vlhké granulace. Dle Ivesona et al.<sup>6</sup> je třeba pochopit tři základní kategorie procesů, podle nichž lze chování částic ve směsi předpokládat. Jsou to vlhčení a nukleace, spojování a vrstvení a rozpad. Proces **vlhčení a nukleace** popisuje první kontakt granulační tekutiny se suchými prášky. V této fázi dochází ke smáčení částic suchých prášků tekutinou a je třeba, aby se rovnoměrně distribuovala po celé směsi. Proces závisí na efektivním smísení práškové směsi s vlhčivem.<sup>6</sup>

Zároveň dochází k formování jader, a to dvěma způsoby. Pokud jsou kapky tekutiny relativně malé, přilnou se k pevné částici a distribuují se po jejím povrchu. Tyto částice se pak mohou spojit ve větší aglomeráty v procesu koalescence, jak je znázorněno na obr. 3. Jestliže jsou kapky vlhčiva naopak větší, malé práškové částice se do ní ponoří, čímž vznikají částice se saturovanými póry. Čím déle trvá vlhčení práškové směsi, tím více dochází k penetraci tekutiny do pórů částic, utvářejí se jádra a dochází k jejich růstu.<sup>6</sup>

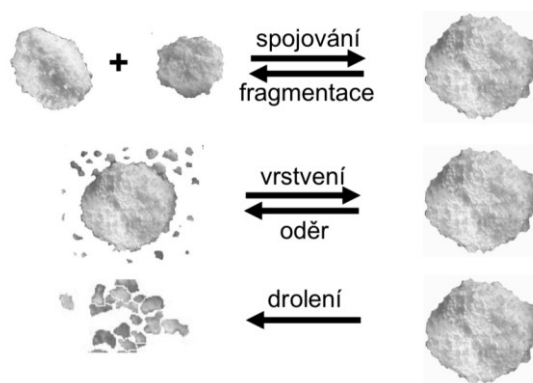


Obr. 3: Nukleace závisí na velikosti kapky vůči práškové částici. Mechanismus distribuce (a) a ponoření (b).<sup>6</sup>

Při srážce a sloučení dvou menších zrn nastává **spojování** granulí v jednu velkou. Pokud se k povrchu granule nalepují jemné částice směsi, jedná se o **vrstvení**. Oba procesy začínají ihned po přidání granulární tekutiny, simultánně s nukleací a vlhčením, a pokračují i po skončení sprejování roztoku do směsi.<sup>6</sup> Spojování a vrstvení jsou ovlivňovány množstvím a vlastnostmi jak rozpuštěného pojiva, tak i vlhčiva.<sup>7</sup>

Během granulace dochází rovněž k **rozpadu** mokrých granulí. Tento proces ovlivňuje zejména konečnou velikost zrnitých prášků a podporuje distribuci roztoku pojiva ve směsi.<sup>6</sup> Příkladem rozpadu je fragmentace, kterou způsobuje vedlejší sekací nůž visící na boku mísící nádoby, proto je děj charakteristický zejména pro vysokosmykovou granulaci. Dochází při ní k rozpadu jedné granule na dvě menší. V granulátoru mohou zrnité prášky také podléhat oděru a drolení, které nejsou vždy přímo ovlivnitelné. Tyto procesy probíhají při nárazu granulí s hlavním míchadlem nebo stěnou nádoby granulátoru či sušárny. Při oděru se z povrchu

granule uvolňují malé částice, zatímco během drolení se jedna velká granule při srážce rozpadne na jemnější částice (Obr. 4).<sup>7</sup> Oděr a drolení probíhají také při sušení nebo nakládání s konečným produktem. Výsledkem je vznik prachu, který je během procesu nežádoucí.<sup>6</sup>



Obr. 4: Spojování a vrstvení granulí, rozpad granulí fragmentací, oděrem a drolením.<sup>7</sup>

Mezi výhody vlhké granulace patří nejen vylepšená lisovatelnost a sypanost směsi, která vzniká díky výběru správného pojiva a dosažení vhodného obsahu vlhkosti v granulích, ale také může být vlhkou granulací zpracována široká škála práškových materiálů. Zároveň je možné korigovat disoluci léčiva hydrofilizací nebo výběrem nerozpustného pojiva k získání modifikovaného uvolňování léčivé látky. Mimo to dochází díky granulaci ke snížení prašnosti materiálu, a proto jsou pracovníci méně exponováni prachovým částicím, což zvyšuje bezpečnost práce na pracovišti.<sup>3</sup>

Metoda vlhké granulace však přináší i některé nevýhody. Proces zahrnuje mnoho kroků, z nichž každý vyžaduje validované čištění. S tím je spojena také dlouhá výrobní doba, přičemž nejdéle trvá sušení. Další nevýhody jsou vysoké náklady (přístrojové vybavení, energetická náročnost) a značná ztráta materiálu během procesu. Vlhká granulace není vhodná pro hydrolyzující a termolabilní látky. Velký problém spočívá taktéž v nejasném určení konečné doby granulace, a to zejména u vysokosmykové granulace.<sup>8</sup>



Vlhkou granulaci rozdělujeme do tří skupin – nízkosmykovou, vysokosmykovou a fluidní. Všechny mají své výhody a omezení, a proto jsou vhodné pro odlišné formulace.<sup>4</sup> Jelikož se tato diplomová práce zabývá zejména vysokosmykovou granulací, detailně o ni pojednává zvlášť kapitola 6.1.2.1.

1. **Nízkosmyková granulace** je tradiční granulační proces, během kterého jsou prachové látky granulovány s roztokem pojiva při nižším smykovém namáhání než u vysokosmykové granulace. Využívají se planetární, pásové, sigma míchadlové, pádové mísiče a Nauta mísiče (Obr. 5).<sup>3</sup> Vzniklá hmota je síťována za formace granulí, které jsou posléze sušeny. Suché granule jsou znovu síťovány a mlety do požadované velikosti, smíchány s dalšími pomocnými látkami a lisovány. Nízkosmyková granulace je preferována v případě, že je třeba získat vysoce porézní granule s krátkou dobou rozpadu a rychlým uvolňováním léčiva.<sup>4</sup>

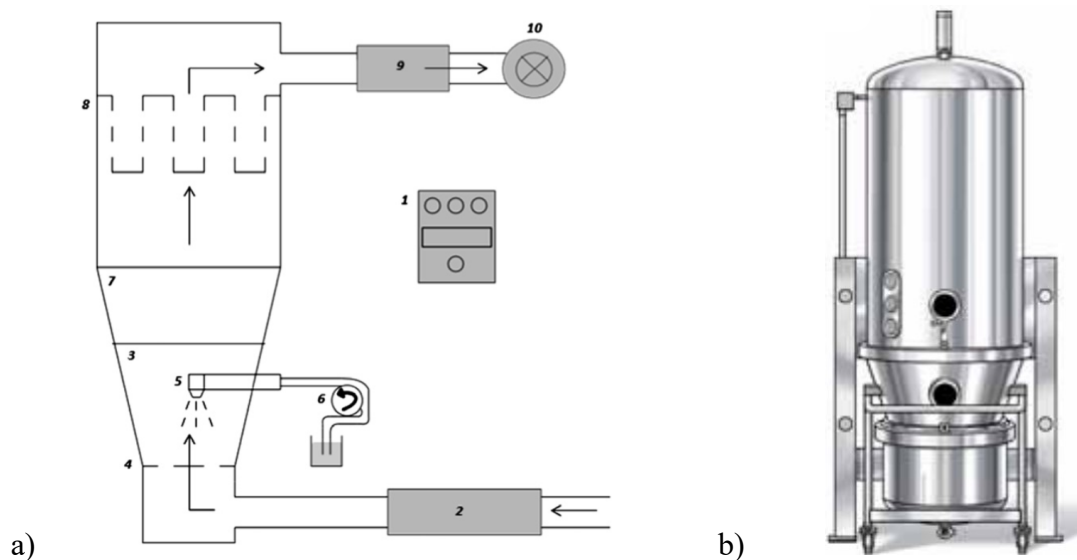


Obr. 5: Příklady mísičů pro nízkosmykovou granulaci: a) Nauta mísič<sup>9</sup>, b) pádový mísič<sup>10</sup>, c) planetární mísič.<sup>11</sup>

2. Při **fluidní granulaci** probíhá proces výroby granulí a sušení v jednom zařízení, a to ve fluidním granulátoru (Obr. 6). Práškové částice jsou převedeny do fluidního stavu vzduchem, který proudí ze spodní části přes perforované dno. Plynulá fluidizace částic je výsledkem rovnováhy mezi hydrodynamickými, gravitačními a mezičásticovými silami. Následně je práškové lože z trysky postříkováno kapkami roztoku pojiva,

dochází k nukleaci, vlhčení, a tím je podporován vznik kapalinových můstků mezi částicemi. Po přidání určitého množství tekutiny následuje ve stejném přístroji sušení. Směs se suší do cílové teploty produktu a je odstraněna reziduální vlhkost.<sup>4</sup> Během fluidizace je tekutina vytahována z povrchu každé částice rovnoměrně.<sup>12</sup>

Granule vyráběné tímto procesem mají na rozdíl od vysokosmykové granulace úzkou distribuci velikosti částic.<sup>4</sup> Rovněž jsou jemnější, mají lepší sypanost a tablety z nich vylisované mají rychlejší dobu rozpadu. Fluidní sušárny byly primárně využívány k sušení mokrého materiálu nebo granulátů. Nověji jsou používány ke granulaci, obalování částic sprejováním pojiva nebo roztokem polymeru a k produkci pelet nebo granul s modifikovaným uvolňováním.<sup>13</sup>

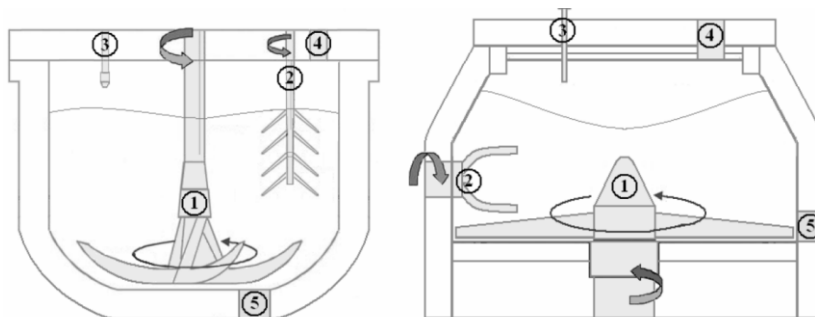


Obr. 6: a) Schéma fluidního granulátoru: 1 - kontrolní panel, 2 - jednotka pro řízení vstupu vzduchu, 3 - nádoba pro materiál, 4 - perforované dno, 5 - tryska na sprejování tekutiny, 6 - čerpadlo, 7 – expanzní komora, 8 - filtrační sáčky, 9 - filtrační systém vzduchu, 10 - výstup vzduchu.<sup>14</sup> b) Fluidní granulátor.<sup>12</sup>

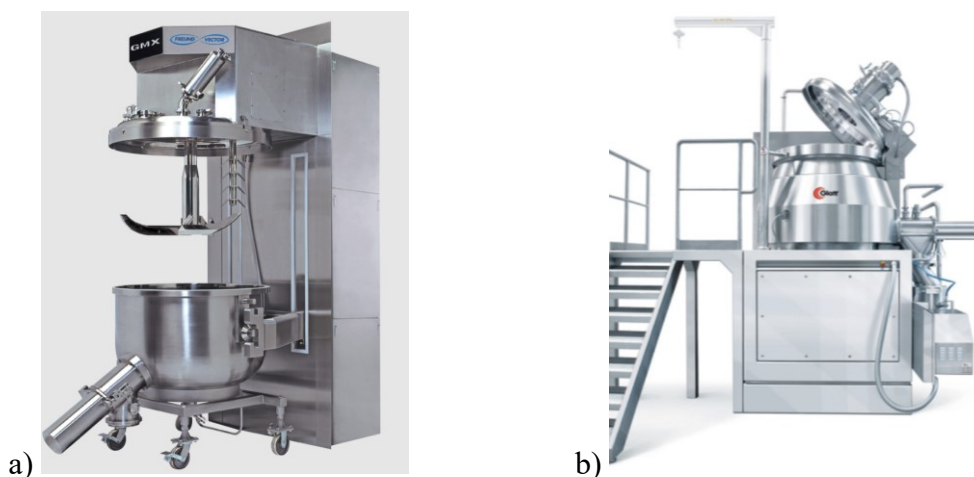
### 6.1.2.1 Vysokosmyková granulace

Vysokosmyková granulace je v dnešní době jedna z nejčastějších metod pro přípravu granulí. Pro vysokosmykovou granulaci jsou typické přístroje obsahující mísící

nádobu s hlavním míchadlem a vedlejším sekacím nožem. Běžná rychlost rotace hlavního míchadla je 100–500 ot/min. Jeho úkolem je smísení suché práškové směsi i distribuce granulační tekutiny po celém objemu. Pomocný sekací nůž obvykle rotuje rychlostí 1000–3000 ot/min a je odpovědný za rozpad velkých shluků hmoty na menší granule. Mísící nádoba granulátoru má buď kónický nebo cylindrický tvar, popřípadě může být opláštěná několika vrstvami pro kontrolu teploty vnitřního obsahu. Kónické mísící nádoby se používají zejména pro lepkivé materiály, zatímco cylindrické spíše pro směsi nelepivé.<sup>3</sup> Dle pozice hlavního míchadla dělíme granulátory poháněné shora nebo zespoda. Oba typy se také liší polohou vedlejšího míchadla (Obr. 7 a 8).



Obr. 7: Schéma vysokosmykového granulátoru poháněného shora (vlevo) a zespoda (vpravo): 1 – hlavní míchadlo, 2 – pomocný sekací nůž, 3 – tryska a systém pro přidání granulační tekutiny, 4 – vstup materiálu a 5 – výstup produktu.<sup>15</sup>



Obr. 8: a) Vysokosmykový granulátor poháněný shora<sup>16</sup>, b) vysokosmykový granulátor poháněný zespoda.<sup>17</sup>

**Proces vysokosmykové granulace se skládá z několika výrobních kroků:** <sup>3,7,18</sup>

1. Naplnění mísicí nádoby práškovými látkami včetně účinné látky buď manuálně přes násypku nebo gravitací manuálním či pneumatickým čerpadlem.  
Smíchání suchých práškových pomocných látek a hlavní účinné látky přibližně po dobu 2–5 minut. Rychlost otáčení hlavního míchadla je nastavována na 80–100 ot/min. V tomto stupni je cílem dosáhnout rovnoměrné distribuce všech částí směsi. Zároveň se mezi částicemi začínají tvořit elektrostatické a van der Waalsovy síly.
2. Ve třetím stupni se práškové lože postříkáva roztokem pojiva nebo vlhčivem. Tekutina se do směsi může pomalu přilít nebo se rozprašuje tryskou, aby nedošlo k lokálnímu převlhčení. Hlavní a vedlejší míchadla se otáčejí při nezměněné rychlosti. V této fázi se povrch částic granulační tekutinou smáčí.
3. V další fázi je kapalina rovnoměrně distribuována po celé směsi. Je důležité, aby se kapalina dostala do celého objemu stejnoměrně, v opačném případě by totiž granule více nasycené měly sklon k rychlejšímu růstu. Rychlost rotace hlavního a pomocného míchadla zůstává stejná.
4. Následuje fáze hnětení, během kterého se rychlost otáčení hlavního míchadla skokově zvýší na 150 až 200 ot/min a dochází k intenzivnímu mísení směsi. V této fázi se zrněné prášky zpevňují a rostou. Okamžik ukončení granulace je definován jako moment dosažení cílové distribuce velikosti granulí a doba míchání závisí zejména na vlastnostech směsi. Moment ukončení této fáze je rozpoznán pomocí několika mechanismů, například po dosažení cílové hodnoty příkonu hlavního míchadla.
5. Posléze jsou vlhké granule vyjmuty z mísicí nádoby a přesunuty do sušárny, kde se suší adekvátní metodou sušení.
6. Sítování suchých granulí.

Vysokosmyková granulace nabízí několik výhod, které jsou důvodem častého výběru této metody k výrobě granulí ve farmaceutickém průmyslu. Na rozdíl od nízkosmykové granulace je možné při tomto postupu použít vysoce kohezivní materiály obsahující hydrofilní polymery.<sup>3</sup> Proces je také díky kombinaci dvou nožů efektivnější, rychlejší a spotřeba granulační tekutiny je nižší.<sup>4</sup> Navíc je děj relativně rychlý a přináší možnost reprodukovatelné výroby granulí se stejnou distribucí velikostí částic. Výsledné granule mají rovněž nižší oděr a vyšší hustotu.<sup>3</sup>

I tento proces však má jisté nevýhody. Na rozdíl od fluidní granulace vyžaduje vysokosmyková více než jedno zařízení. V posledních letech je totiž oblíbená metoda granulace ve vysokosmykovém mísiči, po kterém následuje sušení ve fluidní sušárně. Tento postup o dvou krocích však zvyšuje pravděpodobnost vystavení potenciálně toxického materiálu pracovníkům a prostředí a při přenosu směsi mezi jednotlivými zařízeními může také dojít ke ztrátám.<sup>3</sup>

Pro mnoho formulátorů je výzva rozpoznat okamžik ukončení granulačního procesu, protože může snadno dojít k převlhčení směsi. Tento děj probíhá ve fázi intenzivního hnětení, kdy dochází k růstu granulí a zároveň se intragranulární porozita snižuje. Při přesáhnutí okamžiku ukončení granulace mohou tak vzniknout granule s nízkou porozitou, které negativně ovlivní mechanické vlastnosti tablet.<sup>18</sup>

Správná doba ukončení granulačního procesu je charakterizována jako moment, kdy jsou formovány granule s požadovanými fyzikálními vlastnostmi, zejména přijatelnou velikostí částic a porozitou.<sup>3</sup> Tyto parametry závisí zejména na specifickém povrchu pomocných a účinných látek, na obsahu vlhkosti a nasycení aglomerátů tekutinou. Na velikost granulí má také vliv rychlost hlavního a vedlejšího míchadla, zatímco hustotu určuje množství přidaného pojiva nebo jeho roztoku. Další faktory, které ovlivňují vlastnosti výsledného granulátu, jsou poloha i typ trysky a formulace směsi. Všechny tyto parametry musí být pečlivě nastaveny pro každou formuli individuálně. Při nedodržení správných podmínek vznikají granule málo porézní, vysoce husté a tablety z nich vylisované mají nepříjemné mechanické vlastnosti.<sup>18</sup>

V provozních podmínkách je moment ukončení granulace nejčastěji detekován příkonem hlavního míchadla, který je měřen wattmetrem přiloženého k motoru míchadla. Tato metoda je vysoce spolehlivá, protože se příkon hlavního míchadla mění jen na základně skokového zvýšení rychlosti otáček a zhutnění celé granulační směsi z důvodu vzniku zhuštěných a pevnějších granulí.<sup>7</sup> Okamžik ukončení granulace lze zjistit i měřením teploty granulační směsi, sledováním spotřeby elektrické energie motoru nebo točivého momentu čepelí hlavního míchadla. Metody však nejsou tak přesné jako měření příkonu hlavního míchadla.<sup>18</sup>

### 6.1.3 Speciální typy granulace

V posledních letech prošly granulační metody určitým vývojem. Jsou to většinou metody vlhké nebo suché granulace, zdokonalené o další vlastnosti či techniky. Příklady těchto metod jsou uvedeny v následujícím textu.

Speciálním typem suché granulace je **pneumatická granulace**. Nejprve podléhá prášková směs lehké kompaktační síle válců kompaktoru. Vzniklé aglomeráty jsou přeneseny do komory, kterou proudí vzduch. Na konci zařízení se částice s požadovanou velikostí částic dostanou přes přepážku do přístroje, kde jsou lisovány do tablet. Zbylé menší granule jsou recyklovány a vráceny do kompaktoru k přegranulování. Výhodou metody je malé až žádné plýtvání materiálem, nízká prašnost a možnost zpracovat formulace s obsahem 70-100 % účinné látky.<sup>1</sup>

Pokrok ve vývoji granulačních technik nastal hlavně ve vlhké granulaci. Příkladem je **reverzní vlhká granulace**, jejímž principem je přidávání suché práškové směsi do roztoku pojiva za stálého míchání. Vznikají malá sférická zrna s optimální sypností. Metoda je vhodná pro špatně rozpustné léčivé látky díky minimálnímu kontaktu účinné látky s pojivem. Granule se však vyznačují nižší intragranulární porozitou.<sup>1</sup>

**Granulace parou** představuje typ vlhké granulace, ve které tvoří pojivo vodní pára. Pára proniká do práškové směsi lépe a rovnoměrněji než voda nebo vodní roztok. Po kondenzaci páry tvoří voda na částicích horký tenký film. Výhodou této metody

je produkce sférických granulí s větším povrchem. Nevýhodou je však vysoká energetická náročnost a její nevhodnost pro termolabilní látky.<sup>1</sup>

Variací vlhké granulace je **vlhkostí aktivovaná suchá granulace**. Nejprve dochází k aktivaci pojiva a iniciaci aglomerace přidáním malého množství vody (1-4 %) k práškové směsi. Absorbující látky ve formulaci posléze pohltnou vlhkost a podporují její distribuci. Během procesu nevznikají díky malému množství vody velké shluky. Výhodou této metody je časová a energetická nenáročnost.<sup>1</sup>

**Termální adhezní granulace** je iniciována přidáním malého množství granulační tekutiny za zvýšené teploty. Celá směs se v pádovém mísiči ohřívá na teplotu 30–130 °C, přičemž dochází k absorpci vody práškovou směsí. Granule požadované velikosti jsou získány po ochlazení a sítování. Výsledkem jsou vysoce lisovatelné granule s adekvátními tokovými vlastnostmi.<sup>1</sup>

**Mrazová granulace** zahrnuje sprejování kapek suspenze prášku do tekutého dusíku, přičemž se částice zmrazí do granulí. Zrnité prášky jsou poté usušeny sublimací vody. Proces vytváří sférické granule s odpovídající sypností.<sup>1</sup>

## **6.2 Pomocné látky používané při vlhké granulaci**

Pomocné látky jsou látky užívané pro přípravu léčivých přípravků a nemají vlastní farmakologický účinek. Ideálně jsou chemicky inertní, stabilní a mají přijatelnou chuť. Používají se k převedení aktivní substance do lékové formy, zvětšení objemu celé formulace, modulaci uvolňování léčivé látky, zvýšení stability, anebo k ovlivňování zpracovatelnosti, chuti, vzhledu a chování léčivého přípravku.<sup>19</sup> Ve vlhké granulaci hrají významnou roli hlavně pojiva, plniva a vlhčiva<sup>7</sup>. Jednotlivé pomocné látky mohou mít ve formulaci více úloh, jejich efekt je však závislý na složení celé směsi a průběhu procesu granulace. Výběr pomocných látek je pečlivý a závisí na jejich funkci a na kompatibilitě s hlavní účinnou látkou.<sup>4</sup> Níže je uveden seznam nejdůležitějších pomocných látek pro vlhkou granulaci, jejich příklady a typická koncentrace, ve které se používají (Tab. 1).

Tab. 1.: Příklady pomocných látek pro vlhkou granulaci.<sup>4</sup>

Typ pomocné látky	Příklady	Typická koncentrace [%]
<b>Plniva</b>	Laktosa	do 90
	Mikrokrytalická celulosa	20–90
	Hydrogenfosforečnan vápenatý	do 90
	Mannitol	do 90
	Škrob	5–25
<b>Pojiva</b>	Mikrokrytalická celulosa	20-90
	Předbobtnalý škrob	5-75
	Hypromelosa	2-5
	Voda	
<b>Vlhčiva</b>	Ethanol	

Důležitou pomocnou látkou je **pojivo**. Ovlivňuje distribuci velikosti částic a pevnost granulí, dále obsah vlhkosti, rozpad a tokové vlastnosti granulátu. Jedná se zejména o polymery přírodního nebo syntetického původu a polysacharidy. Při vlhké granulaci bývá pojivo do granulační směsi zakomponováno dvěma způsoby. Buď je součástí suché práškové směsi, které je poté postříkováno samotným **vlhčivem** (vodou či ethanolem), nebo je před granulací přidán do vlhčiva. Vzniklý roztok pojiva je poté do suché práškové směsi dodán. Roztok pojiva podporuje v granulační směsi spojování částic, zlepšuje soudržnost směsi a přeměňuje prášek v granulát, a proto je důležité, aby byl ve fázi vlhčení a hnětení náležitě distribuován po celé směsi. Čím menší jsou velikosti primárních částic, tím větší mají specifický povrch a tím větší množství pojiva je třeba.<sup>4</sup>



Efekt pojiva je ovlivněn několika faktory, kromě doby vlhčení a hnětení i jeho viskozitou. Pokud je roztok pojiva příliš viskózní, pak se nejen hůře rozprostře po práškovém loži, ale zároveň vznikají větší a hustější granule.<sup>4</sup>

Do připravených granulátů se vmíchávají **kluzné látky**, které zlepšují sypnost tabletovin. Ta je důležitá při lisování, jelikož ovlivňuje hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost. Kluzné látky vytvoří film na povrchu granulí, a tím redukuje tření vznikající mezi nimi. Zároveň některé kluzné látky adherují na lisovací trny a omezují lepivost materiálu na razidlech.<sup>20</sup>

Protože se diplomová práce zabývá vlivem rozvolňovadel a plniv na vlastnosti granulátů a tablet, je o nich podrobněji pojednáváno v dalších kapitolách.

### **6.2.1 Plniva v granulátech**

Plniva jsou látky, které se přidávají ke zvětšení objemu lékové formy v případě, že je aktivní látka přítomna v nedostatečném množství a není možné zajistit obsahovou stejnoměrnost účinné látky v tabletách.<sup>19</sup> Pro perorální lékové formy by měly být chemicky inertní, nehygroscopická, hydrofilní a měly by mít přijatelnou chuť.<sup>20</sup> Mimo jiné hrají důležitou roli v jednotlivých krocích výroby pevných lékových forem metodou granulace. Ovlivňují sypnost, lisovatelnost, stlačitelnost a homogenitu práškových směsí tím, že uzavřou účinnou látku do granulí. Mají vliv na kvalitu a chování výsledných produktů, například oděr, obsahovou stejnoměrnost, disoluci a stabilitu tablet.<sup>19</sup>

V rámci experimentální části byla jako plniva použita mikrokrystalická celulóza a  $\alpha$ -laktosa monohydrát, proto jsou podrobněji popsány dále.

#### **6.2.1.1 Mikrokrystalická celulóza**

Ve světě farmaceutické technologie má své důležité místo mikrokrystalická celulóza. Mikrokrystalická celulóza (MCC) je bílý prášek bez chuti a zápachu a tvořený porézními částicemi.<sup>21</sup>

Jedná se o čištěnou, částečně depolymerizovanou celulosu syntetizovanou kyselou hydrolyzou alfa-celulosity, která je získávána z dřevní buničiny vláknitých rostlinných materiálů. Během výroby podléhají kyselé hydrolyze více amorfni oblasti celulosity než oblasti krystalické. Proto vznikají krátké, jehlicovité a spíše krystalické částice (Obr. 9).<sup>22</sup> MCC může být dále zpracovávána odlišnými způsoby sušení, například lyofilizací, fluidním sušením nebo sušením silikagelem. Běžně je upravována sprejovým sušením, přičemž nastavením určitých podmínek lze získat požadovaný stupeň aglomerace a obsah vlhkosti. Částice menší než 50  $\mu\text{m}$  jsou běžně získávány mletím.<sup>23</sup>



Obr 9: Mikrokrystalická celulosa (Avicel<sup>®</sup> PH 101), 200x zvětšení.<sup>21</sup>

Mikrokrystalická celulosa je všestranná pomocná látka. V perorálních lékových formách se používá v závislosti na koncentraci nejen jako plnivo, ale také jako pojivo. Má rovněž lubrikační a rozvolňovací účinky, které se využívají zejména u tablet připravených přímým lisováním. Primárně se používá jako plnivo a pojivo při vlhké granulaci, extruzi a sferonizaci a jako suché pojivo v přímém lisování (Tab. 2).<sup>24</sup>

Tab. 2: Funkce mikrokrystalické celulosy v závislosti na koncentraci.<sup>21</sup>

Použití	Koncentrace [%]
Antiadherens	5-20
Rozvolňovadlo v tabletách	5-15
Pojivo a plnivo v tabletách	20-90

V roce 1955 byla mikrokrystalická celulosa objevena Battisou a Smithem a komercializována pod obchodní značkou Avicel<sup>®</sup>. V roce 1964 FMC Corporation představila farmaceutickému průmyslu Avicel<sup>®</sup> PH jako látku pro přímé tabletování. Označení „PH“ značilo vhodnost produktu k používání pro farmaceutické účely.<sup>23</sup>

Avicel<sup>®</sup> je dostupný v různých velikostech částic, obsahu vlhkosti a hustotách, a proto mají jednotlivé druhy i jiné fyzikálně chemické vlastnosti a využití (Tab. 3).<sup>24</sup>

Tab. 3: Druhy Avicelu<sup>®</sup>.<sup>23,25</sup>

Avicel <sup>®</sup>	Průměrná velikost částic [μm]	Obsah vlhkosti [%]	Charakteristický znak	Použití
PH 101	50	3-5	Nejčastěji používané	Vlhká granulace. Přímé lisování.
PH 102	100	3-5		Častěji přímé lisování. Vlhká granulace.
PH 105	20	<5	Výborná lisovatelnost	Přímé lisování granulovaných a krystalických látek.

Pokračování tab. 3: Druhy Avicelu<sup>®</sup>.<sup>23,25</sup>

<b>PH 200</b>	180	2-5	Výborné tokové vlastnosti	Zlepšení hmotnostní a obsahové stejnoměrnosti při přímém lisování nebo vlhké granulaci.
<b>PH 301</b>	50	3-5	Vysoká hustota	Zlepšení sypnosti a hmotnostní stejnoměrnosti. Příprava menších tablet.
<b>PH 302</b>	100	3-5		
<b>PH 103</b>	50	<3	Nízká vlhkost	Suchá pojiva pro přímé lisování léčivých látek citlivých na vlhkost.
<b>PH 113</b>	50	<2		
<b>PH 112</b>	100	<2		

Mikrokrystalická celulosa je ve vodě nerozpustná, za to však dobře váže molekuly vody. Pro účely vlhké granulace se používají Avicel<sup>®</sup> PH 101 a PH 102 v koncentraci 5-15 %.<sup>26</sup>

MCC má velký specifický povrch a adsorpční kapacitu. Po kontaktu s vlhčivem dochází ke kapilárnímu efektu, díky němuž je granulační tekutina důkladně distribuována po celém práškovém loži a je zabráněno lokálnímu převlhčení. Při granulaci také ovlivňuje stejnoměrné vložení ve vodě rozpustných léčivých látek do všech granulí. Zároveň zajišťuje uniformní a rychlé sušení granulí, protože podporuje uvolnění a vypařování tekutiny.<sup>23</sup>

Samotná mikrokrystalická celulosa podléhá při tabletování plastické deformaci a vykazuje výbornou lisovatelnost, nicméně má špatnou sypnost. Z tohoto důvodu je dostupná v různých typech Avicelu<sup>®</sup>, které se mohou pro získání cílových tokových vlastností a lisovatelnosti směsi kombinovat. Lisovatelnost MCC může však být narušena procesem vlhké granulace, protože dochází ke změně struktury a ztrátě vazeb na povrchu částic.<sup>19</sup>

Kvůli schopnosti MCC podléhat plastické deformaci, je látka citlivá na stearan hořčnatý. Jemnější částice plniva jsou zejména při míchání k přítomnosti kluzné látky citlivější. Tomu může být zabráněno přidáním koloidního bezvodého oxidu křemičitého, který citlivost preferenčním vázáním na stearan hořčnatý snižuje.<sup>19</sup>

Důležitou charakteristikou mikrokrystalické celulosy je porozita. Tato látka má vysokou intračasticovou porozitu, protože se 90-95 % povrchu nachází uvnitř částic. Z toho důvodu nemůže být povrch částic přímo ovlivněn jejich průměrnou velikostí. Porozita podporuje bobtnání a penetraci vody do tabletové matrix, čímž v důsledku dochází k porušení vodíkových vazeb. Proto mají tablety obsahující mikrokrystalickou celulosu kratší dobu rozpadu. S rostoucí lisovací silou se však porozita snižuje, čímž je zabráněno penetraci vody do tablety, a doba rozpadu se tedy prodlužuje.<sup>22</sup>

Rozvolňovací efekt mikrokrystalické celulosy je srovnatelně nižší než u jiných rozvolňovadel a k dosažení stejného účinku je nutné větší množství. Pokud obsahuje formulace hydrofobní účinnou látku, je potřeba přibližně 20 % MCC na její zaručený rozpad. Jestliže je ve formulaci přítomno právě hydrofobní léčivo, je potřeba zahrnout i účinnější rozvolňovadlo. Při vlhké granulaci však mikrokrystalická celulosa částečně ztrácí své rozvolňovací schopnosti.<sup>27</sup>

Při používání mikrokrystalické celulosy je potřeba brát ohled na obsah vlhkosti, která je schopna ovlivnit celou řadu atributů, například zmíněnou lisovatelnost, viskoelastické vlastnosti směsi a pevnost tablet. MCC je kvůli přítomnosti mnoha hydroxylových skupin na celulosových řetězcích hygroskopická. Tyto skupiny pevně váží molekuly vody, přičemž mohou vznikat vícenásobné vrstvy vody. Uvnitř pórů částic mikrokrystalické celulosy může vlhkost působit jako vnitřní lubrikant, snižovat tření mezi částicemi a zapříčinit klouzání krystalů po sobě, čímž ovlivňuje lisovatelnost směsi. Lisovací tlak požadovaný k vytvoření výlisku o určité porozitě se snižuje se zvyšujícím se obsahem vlhkosti.<sup>22</sup>

Vlhkost uvnitř částic mikrokrystalické celulosy může ovlivnit i průběh vlhké granulace. Shi et. al.<sup>28</sup> studovali vliv množství vlhkosti obsažené v částicích MCC

na proces růstu granulí při vysokosmykové granulaci. Hodnocená množství počátečních vlhkostí se pohybovala v rozmezí 0,9 - 10,5 %. Zjistili, že s rostoucí iniciálních vlhkostí mikrokrystalické celulosy, se zvětšují velikosti konečných granulí. Se zvětšující se velikostí granulí se vylepšovala i sypanost směsi.<sup>4</sup>

### 6.2.1.2 Laktosa

Jedna z nejvíce používaných pomocných látek ve farmaceutické technologii je laktosa. Jedná se o bílý krystalický prášek bez zápachu a s lehce nasládlou chutí.<sup>29</sup> Ve světě vývoje a formulace léčivých přípravků se často využívá jako plnivo do tobolek, pro výrobu lyofilizovaných tablet nebo pro přípravu granulátu a přímé lisování. K oblíbenosti této pomocné látky razantně přispívají její obecné vlastnosti, které přinášejí značné výhody, a to relativně nízkou cenu, dostupnost, výbornou fyzikální a chemickou stabilitu a rozpustnost ve vodě.<sup>30</sup>

Laktosa je přírodní disacharid tvořený glukosou a galaktosou spojenou glykosidickou vazbou a tvoří dva stereoizomery  $\alpha$ - a  $\beta$ -laktosu, které se odlišují pozicí hydroxyly na prvním uhlíku. Dále rozlišujeme laktosu **krystalickou**, která se dělí na bezvodou a ve formě monohydrátu, a **amorfní**.<sup>31</sup> Krystalická  $\alpha$ -laktosa tvoří monohydrát nebo formu bezvodou. Krystalická  $\beta$ -laktosa existuje pouze v bezvodé formě. Čistá amorfní forma není komerčně dostupná a obsahuje pouze modifikované formy laktosy v různém množství. V závislosti na teplotě rekrystalizace laktosy ze surového produktu lze získat různé druhy. Při teplotě pod 93,5 °C se precipituje  $\alpha$ -laktosa monohydrát a nad touto teplotou krystalizuje bezvodá  $\beta$ -laktosa. Bezvodá  $\alpha$ -laktosa vzniká dehydratací  $\alpha$ -laktosy monohydrátu.  $\alpha$ -Laktosa monohydrát může být dále zpracována do sprejově sušené formy nebo granulací do aglomerované podoby. Druhy laktosy se sekundárně upravují mletím, síťováním, sprejovým sušením nebo aglomerací. Všechny typy se liší velikostí částic, tokovými vlastnostmi, lisovatelností a distribucí velikosti částic, a proto se mohou účely a způsoby využití jednotlivých typů mírně lišit.<sup>32</sup>

$\alpha$ -Laktosa monohydrát je běžně používané plnivo do tablet. Krystal  $\alpha$ -laktosy monohydrátu obsahuje na jednu molekulu laktosy jednu molekulu vody, která zřetelně stabilizuje krystalickou mřížku a je také důvodem její relativní nehygroskopicity.<sup>31</sup>

$\alpha$ -Laktosa monohydrát se používá zejména při vlhké granulaci. I přesto, že obsahuje 5 % vody v krystalické formě, tyto molekuly s výhodou nejsou dostupné pro reakci s látkami citlivými na vlhkost.<sup>19</sup> Tablety s  $\alpha$ -laktosou monohydrátem se na rozdíl od tablet s bezvodou  $\alpha$ -laktosou vyznačují rychlejší dobou rozpadu, která se také snižuje s rostoucí lisovací silou. Je to z toho důvodu, že při vyšších lisovacích silách dochází k lámavosti krystalické mřížky a tabletová matrix se stává poréznější, což umožňuje snadnější přístup vody.<sup>4</sup>

Bezvodá  $\alpha$ -laktosa se vyskytuje ve formě stabilní a nestabilní. Nestabilní forma má podobnou krystalickou mřížku jako  $\alpha$ -laktosa monohydrát. Její porézní struktura jednoduše přitahuje molekuly vody ze vzdušné vlhkosti. Naproti tomu jeví stabilní bezvodá  $\alpha$ -laktosa významnou stálost při pokojové teplotě a relativní vlhkosti nižší než 50 %. Je hygrosopičtější než  $\alpha$ -laktosa monohydrát, ale méně hygroskopická než nestabilní bezvodá  $\alpha$ -laktosa.<sup>31</sup>

Do skupiny bezvodých laktos řadíme i  $\beta$ -izomer, který je nejméně hygroskopický.<sup>31</sup> Vykazuje lepší lisovatelnost než  $\alpha$ -laktosa monohydrát díky struktuře částic, které mají velký povrch vhodný pro tvorbu vazeb. S oblibou se používá pro suché lisování.<sup>32</sup>

Komerčně dostupná bezvodá laktosa obsahuje oba stereoizomery, kde převládá  $\beta$ -izomer v koncentraci 80 % a zbylou část tvoří bezvodá  $\alpha$ -laktosa. Je tvořena aglomeráty extrémně jemných krystalů, které jsou produkovány rolovým sušením  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a následným síťováním. Je vhodná především pro tabletování léčivých látek citlivých na vlhkost.<sup>32</sup>

Sprejově sušená laktosa má díky sférickým částicím lepší tokové vlastnosti než  $\alpha$ -laktosa monohydrát, a proto se s oblibou používá pro přímé lisování. Vyrábí

se sprejovým sušením suspenze složené z  $\alpha$ -laktosy monohydrátu ve vodném roztoku saturovaného laktosou. Suspenze obsahuje částice  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a roztok laktosy v mutarotační formě. Výsledné usušené kulovité částice jsou tvořeny z 80-85 % mikrokrystaly  $\alpha$ -laktosy monohydrátu a 10-15 % amorfní laktosou. Amorfní laktosa navíc obsahuje 9-12 %  $\beta$ -izomeru.<sup>32</sup>

Huang et al.<sup>33</sup> studovali vliv sprejově sušené laktosy na vlastnosti granulí a tablet, připravených mimo jiné i vlhkou granulací. Zjistili, že použitím sprejově sušené laktosy vznikají granuláty s lepší sypaností, obsahovou stejnoměrností a užší distribucí velikosti částic než granuláty připravené z běžné  $\alpha$ -laktosy monohydrátu.

Chování laktosy při vlhké granulaci studovali i Khobragade et al.<sup>34</sup> Sledovali množství granulační tekutiny potřebné pro výrobu granulí z formulací obsahujících odlišné plnivo, a to buď  $\alpha$ -laktosu monohydrát nebo mikrokrystalickou celulosu. Bylo zjištěno, že k formulacím s MCC bylo třeba přidat větší množství tekutiny. Po dodání menšího množství se většina absorbovala mikrokrystalickou celulosou a zbylé množství nestačilo k obalení dalších částic a tvorbu kohezivní směsi. Oproti tomu laktosa granulační tekutinu neabsorbovala, a proto k formování granulí stačilo menší množství tekutiny. Laktosa je navíc hydrofilní, rozpouštěla se v granulační tekutině a podporovala vznik kohezivní směsi.

Nedílnou součástí vývoje tablet je zohlednění chování léčivého přípravku při skladování. Laktosa při vyšší teplotě a vzdušné vlhkosti tvoří hnědé zbarvení, které je nežádoucí zejména u bílých tablet. Dochází zde k Maillardově reakci, při níž vzniká reakcí laktosy s primárními aminy hnědé až hnědožluté zbarvení. Laktosa reaguje také se sekundárními aminy, ale protože se Maillardova reakce zastaví u tvorby iminu, hnědožluté zbarvení nevzniká. Z tohoto důvodu by se toto plnivo nemělo přidávat do formulací s aminokyselinami, lisinoprilem a amfetaminy.<sup>29</sup>



## 6.2.2 Rozvolňovadla

Jakmile je léčivý přípravek pacientovi podán perorálně, je nutné, aby se účinná látka uvolnila v potřebném množství a čase. Rozsah uvolnění a následné vstřebání léčiva ovlivňují biofarmaceutické vlastnosti aktivní farmaceutické substance, tedy její rozpustnost v tělních tekutinách a gastrointestinální permeabilita. Nicméně pro tablety s okamžitým uvolňováním hrají důležitou roli rozvolňovadla, která po kontaktu s trávicí tekutinou zajišťují rozpad tabletové matrix na primární částice, čímž se zvětší specifický povrch a usnadní se následné uvolnění, rozpuštění a vstřebání léčiva. Léčivé látky se mohou vstřebávat z celého trávicího traktu, ale pro tablety s okamžitým uvolňováním je podstatné, aby se tableta co nejrychleji rozpadla v žaludku a léčivo se tak mohlo vstřebat po přestupu do tenkého střeva.<sup>27</sup>

Účinek rozvolňovadel v granulačních směsích je ovlivněn zejména tím, do jaké frakce jsou rozvolňovadla vložena. Pokud je umístíme pouze extragranulárně, urychlí se rozpad tablety jen na částice granulí. Naopak přítomnost rozvolňovadel uvnitř granulí podporuje rozpad tablety na primární částice, což napomáhá uvolnění léčivé látky. Rozvolňovadla by se však do granulačních směsí měla přidat jak intragranulárně, tak extragranulárně. Důležité je to hlavně pro formulace obsahující špatně rozpustná léčiva, protože k tomu, aby se léčivo vstřebalo, je třeba zvětšit specifický povrch celé lékové formy.<sup>4</sup>

Rozvolňovadla se dělí na tradiční a superrozvolňovadla. Tradiční rozvolňovadla zahrnují všechny materiály používané k rozpadu tablet do doby, než bylo představeno první superrozvolňovadlo v 60. letech minulého století – sodné soli glykolátu škrobu. Superrozvolňovadla bývají efektivnější, protože k získání stejného účinku stačí nižší koncentrace. Do tradičních rozvolňovadel, které se dnes stále používají, řadíme škroby, algináty a iontovýměnné pryskyřice. Mezi superrozvolňovadla patří kromě sodné soli glykolátu škrobu i krospondon a sodná sůl kroskarmelosy.<sup>27</sup>

Jako tomu bylo u plniv, tak i u rozvolňovadel je třeba zohlednit skladovací podmínky, které mohou ovlivnit jejich chování a vlastnosti v hotovém léčivém

přípravku. Rozvolňovadla jsou přirozeně hygroskopické látky, které absorbují vlhkost ze vzduchu a mohou tak negativně ovlivnit stabilitu léčivých látek citlivých na vlhkost. Je to znatelné obzvláště u superrozvolňovadel. V případě, že jsou obsaženy ve formulaci ve vyšší koncentraci, dokáží absorbovat vlhkost ze vzduchu a iniciovat rozpad pevné lékové formy, hlavně pokud není zajištěna dostatečná ochrana před okolním prostředím.<sup>27</sup>

### **6.2.2.1 Mechanismus účinku rozvolňovadel**

Všechna tradiční rozvolňovadla a superrozvolňovadla tvoří hydrofilní koloidní matrix, a proto působí nejlépe, pokud jsou začleněna do nerozpustných systémů obsahujících například mikrokrytalickou celulosu nebo fosforečnan vápenatý. Bez ohledu na hlavní mechanismus účinku, působí opačnou silou proti tabletové matrix, čímž zapříčiní rozpad tablety. Jestliže formulace zahrnuje spíše hydrofilní složky (laktosu, mannitol), které se ve vodném prostředí rozpouštějí, nemá rozvolňovadlo proti čemu působit tlakem, a proto je efekt rozvolňovadla nižší.<sup>27</sup>

Rozvolňovadla působí různými mechanismy účinku, některá mohou dokonce účinkovat i více mechanismy současně v různém poměru a v odlišných lékových formách. Mechanismy účinku rozvolňovadel rozdělujeme na bobtnání, vzlínání, deformaci, repulzní síly a působení tepla uvolněného smáčením exotermického rozvolňovadla. Speciálním mechanismem rozpadu je uvolnění plynů z tablety.<sup>35</sup>

**Bobtnání** vzniká následkem absorpce vody rozvolňovadlem, kdy dojde k několikanásobnému zvětšení objemu tablety a tím se rozruší její struktura. Rozsah bobtnání však závisí na vlastnostech látky, struktuře částic, stupni příčného spojení a množství absorbované vody. U polymerů s vysokým stupněm spojení není očekávána taková míra bobtnání jako u částic s příčným spojením menším.<sup>27</sup> Aby bylo bobtnání účinné, je třeba, aby byla v tabletě přítomna struktura, proti které rozvolňovadlo bobtná a vyvíjí proti ní sílu. Pokud je v tabletě obsažena velká porozita, je jí síla bobtnání absorbována a účinnost rozvolňovadla klesá.<sup>36</sup> Bobtnání je hlavním mechanismem rozpadu tablet pro sodnou sůl glykovaného škrobu.<sup>35</sup>

V případě, že je voda do tablety vtáhnuta pomocí hydrofilních skupin rozvolňovadel či ostatních pomocných látek, nazývá se děj **vzlínání**. Proces označujeme také jako kapilární nebo penetrační efekt, jelikož se díky porozitě tablety vytvářejí kanálky kapilárních rozměrů, do kterých má voda přístup. Molekuly vody následně rozruší mezičásticové vazby a dojde k rozpadu tablety. Přístup vody může však být zpomalen nadměrnou lubrikací stearanem hořečnatým, čímž se rozpad tablety zbrzdí a uvolňování účinné látky se zpomalí.<sup>27</sup> Množství penetrované vody se také snižuje se zvyšující se dobou míchání směsi s tímto mazadlem.<sup>36</sup> Mechanismus vzlínání je charakteristický pro sodnou sůl kroskarmelosy a krosopovidon.<sup>35</sup>

**Deformace** neboli proces navrácení energie z elastické deformace při lisování tablet je dalším mechanismem účinku rozvolňovadel. Během lisování se prášky deformují třemi způsoby – elastickou deformací, plastickou deformací nebo fragmentací. Elasticky deformované částice bývají po slisování mezi sebou zaklíněny. V momentě, kdy se voda dostane do tablety, mají částice tendenci získat původní tvar. Uvolní energii získanou při lisování a dochází k rozrušení struktury tablety. Voda pravděpodobně dovolí částicím po sobě klouzat a podporuje upravení orientace částic do energeticky výhodnějších pozic.<sup>27</sup> Tento děj je typický pro škrobová zrna, pro která je elasticita charakteristická.<sup>35</sup> Deformace je také považována za hlavní mechanismus rozvolňovacího účinku u krosopovidonu.<sup>37</sup>

Rozpad tablet způsobený **repulzními silami** vzniká díky látkám, jejichž částice se po kontaktu s vodou vzájemně odpuzují.<sup>27</sup> Pokud se voda dostává póry do struktury tablety, dochází uvnitř ke zvětšení tlaku, mezi částicemi se rozruší adhezní a vodíkové vazby, a proto se tableta rozpadá. Efekt však není tak významný, a proto se předpokládá, že je tento děj u škrobových zrn pouze podpůrný k procesu deformace.<sup>27</sup>

Rozpad tablety může být zapříčiněn i teplem uvolněného **smáčením exotermického rozvolňovadla**. Tepelná energie způsobuje expanzi vzduchu v pórech tablety, a tím může dojít k rozrušení její struktury. Mechanismus však není tak efektivní,

protože uvolněné teplo není dostatečně velké, aby k expanzi vzduchu došlo.<sup>27</sup> Děj je charakterizován opět pouze u škrobových zrn.<sup>35</sup>

Speciální způsob mechanismu rozpadu tablet představuje **uvolnění plynů**, nejčastěji oxidu uhličitého. Efervescentní reakce je podmíněna přítomností slabé kyseliny vinné nebo citronové a uhličitanů alkalických kovů. Při kontaktu s vodou dochází k uvolnění plynu CO<sub>2</sub>, který má za následek rozpad tablety. Tato rozvolňovadla jsou citlivá na vlhkost a teplotu, proto je nutné udržovat vhodné prostředí při skladování. Mechanismus se využívá u šumivých tablet.<sup>27</sup>

### **6.2.2.2 Superrozvolňovadla**

V 60. letech minulého století bylo představeno jako první superrozvolňovadlo sodná sůl glykolátu škrobu. Poté následovalo uvedení sodné soli kroskarmelosy a krosповidonu. Jak již bylo dříve zmíněno, superrozvolňovadla se vyznačují tím, že dokáží způsobit rozpad pevné lékové formy již v nízkých koncentracích, a na rozdíl od klasických rozvolňovadel nemají velký vliv na mechanické vlastnosti a zpracovatelnost pevné lékové formy.<sup>27</sup> Ve farmaceutické technologii je známo mnoho superrozvolňovadel, ať už přírodního, syntetického či modifikovaného původu.<sup>35</sup> Nejpoužívanější jsou však tři zástupci uvedené v tab. 4, kteří se liší chemickou strukturou.

Tab. 4: Klasifikace nejpoužívanějších superrozvolňovadel.<sup>36</sup>

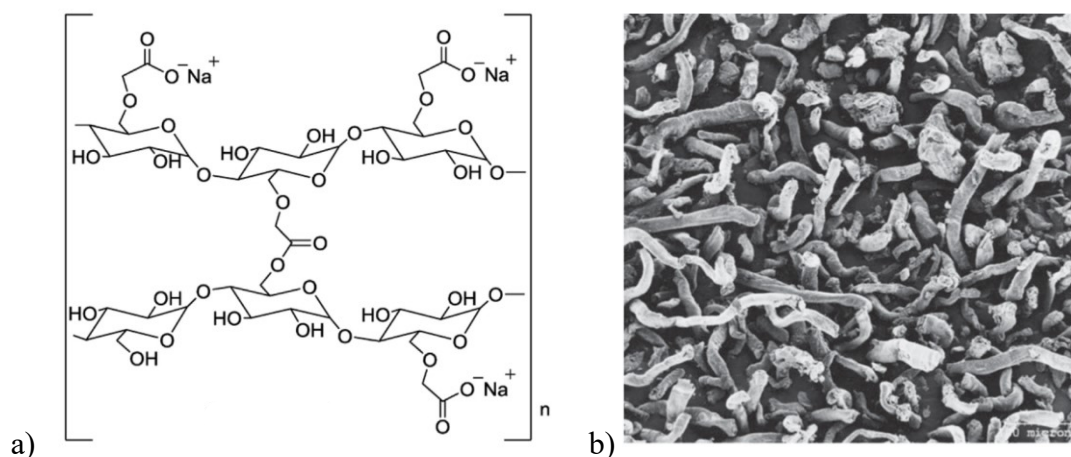
Strukturní typ	Zástupce	Popis	Obchodní název
<b>Modifikovaný škrob</b>	Sodná sůl glykolátu škrobu	Karboxymethylové skupiny zajišťují hydrofilitu.	Explotab <sup>®</sup> (Edward Mendell Co.) Tablo <sup>®</sup> (Blanver, Brazílie)
<b>Modifikovaná celulosa</b>	Sodná sůl kroskarmelosy	Kvůli příčně spojené struktuře je materiál ve vodě nerozpustný.	AcDiSol <sup>®</sup> (FMC Corp.) Nymcel ZSX <sup>®</sup> (Nyma, Nizozemsko)
<b>Příčně zesítený polyvinylpyrrolidon</b>	Krosopovidon	Kvůli příčně zesítené struktuře a velké molekulové hmotnosti je materiál ve vodě nerozpustný.	Crospovidone M <sup>®</sup> (BASF Corp.) Kollidon CL <sup>®</sup> (BASF Corp.) Polyplasdone XL <sup>®</sup> (ISP Corp.)

#### 6.2.2.2.1 Sodná sůl kroskarmelosy

Sodná sůl kroskarmelosy je bílý až nažedlý prášek bez zápachu. Je nerozpustná ve vodě, ale při kontaktu s vodou bobtná a dokáže svůj objem zvětšit 4–8krát. Používá se jak v přímém lisování, tak při vlhké granulaci, přičemž při použití druhé metody je třeba, aby se přidala jak intra-, tak extragranulárně. Jako rozvolňovadlo v tabletách se kroskarmelosa používá v koncentraci 5 % (m/m), avšak k dosažení rozvolňovacího účinku u tablet připravených vlhkou granulací stačí 3 % (m/m) a u tablet připravených přímým lisováním postačuje pouze 2 % (m/m).<sup>38</sup>

I přesto, že je sodná sůl kroskarmelosy hygroskopická, při dlouhodobém skladování je stabilní. Měla by se však skladovat v dobře uzavřeném obalu a na suchém, studeném místě.<sup>38</sup>

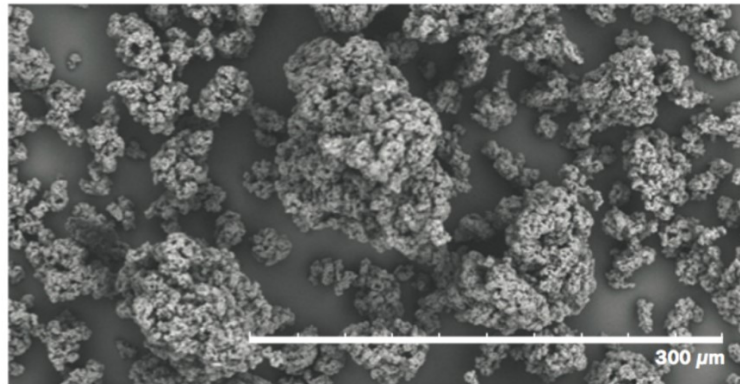
Na molekulární úrovni se sodná sůl kroskarmelosy jeví jako forma příčně zesíťované sodné soli karboxymethylcelulosity, ve vodě rozpustného polymeru (Obr. 10).<sup>27</sup> Vyrábí se z celulosy, která se namáčí v roztoku hydroxidu sodného. Vzniklá forma alkalické celulosy reaguje se sodnou solí monochloroacetátu za vzniku sodné soli karboxymethylcelulosy. Nadbytek monochloroacetátu hydrolyzuje na kyselinu glykolovou, která je odpovědná za přeměnu některých karboxymethylových skupin polymeru na volné kyseliny a katalyzuje utváření příčných vazeb.<sup>36</sup> Částice sodné soli kroskarmelosy jsou dlouhá, různě zakřivená a stočená vlákna, která na jednu stranu svým tvarem podporují rozvolňovací účinek, ale na druhou zapříčiňují špatnou sypanost (Obr. 10).<sup>27</sup>



Obr 10: a) Chemická struktura sodné soli kroskarmelosy<sup>39</sup>, b) sodná sůl kroskarmelosy pod skenovacím elektronovým mikroskopem (Ac-Di-Sol<sup>®</sup>).<sup>38</sup>

Mezi mechanismy rozvolňovacích účinků kroskarmelosy patří bobtnání, deformace a zejména kapilární efekt. Právě díky relativně dlouhým vláknitým částicím působí i v delších vzdálenostech v rámci celé tablety. Na rozdíl od nepravidelných houbovitých částic krosprovidonu může způsobit rozsáhlejší rozpad tablety.





*Obr. 12: Částice krosopovidonu pod skenovacím elektronovým mikroskopem, 300x zvětšení.<sup>41</sup>*

Hlavním mechanismem účinku krosopovidonu je navrácení elastické energie z deformace a vzlínání. Na rozdíl od sodné soli kroskarmelosy při kontaktu s vodou tolik nebobtná, což je značné zejména u menších částic s nižší porozitou, protože je kvůli malým pórům omezen přístup vody do matrix tablety.<sup>27</sup>

V případě, že přijde krosopovidon do styku s vodou, dochází k pohybům jeho částic opačným směrem, než tím, kterým byl stlačen během lisování. Tablety obsahující krosopovidon vykazují během rozpadu růst jedním směrem, zatímco tablety obsahující bobtnající rozvolňovadlo vykazují růst všemi směry. To podporuje hypotézu, že hlavním mechanismem účinku krosopovidonu je deformace.<sup>42</sup>



## **7 Experimentální část**

### **7.1 Použité suroviny**

#### **Léčivá látka**

Diplomová práce vznikala ve spolupráci s externím partnerem a z toho důvodu nebylo možné uvést název léčivé látky.

#### **Pomocné látky:**

##### **Ac-Di-Sol®**

Sodná sůl kroskarmelosy

Číslo šarže: T1841C

Výrobce: FMC, USA

##### **Aerosil® 200**

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Číslo šarže: 1590125114

Výrobce: Evonik Industries AG, SRN

##### **Avicel® PH 101**

Mikrokrytalická celulóza

Číslo šarže: K1179

Výrobce: Gujarat Microwax Pvt. Ltd., Indie

##### **Krospovidon**

Číslo šarže: d0002349236

Výrobce: ISP Chemicals LLC, USA

##### **Kyselina stearová**

Číslo šarže: 18041032

Výrobce: Stearinerie Dubois, Francie

**Laktosa monohydrát 200 Mesh**

Číslo šarže: L101850819

Výrobce: Molkerei MEGGLE Wasserburg Gmb, SRN

**Methocel® E5**

Hypromelosa, HPMC

Číslo šarže: 20180337

Výrobce: Shandong Head Co Ltd., Čína

**Stearan hořečnatý**

Číslo šarže: C855163

Výrobce: Peter Greven Nederland c.v., Nizozemí

**Čištěná voda**

## **7.2 Použitá zařízení a přístroje**

### **Vysokosmykový granulátor VG-50**

Výrobce: fa Glatt, GmbH, SRN

Zařízení VG-50 určené pro výrobu granulátů a homogenizaci prachových materiálů. Přístroj je vybaven granulární mísou z nerezového materiálu, hlavním a vedlejším míchadlem, víkem s násypkou, peristaltickým čerpadlem, tryskou, motorem a řídicí jednotkou, která je opatřena klávesnicí a dotykovou obrazovkou.

### **Fluidní sušárna WSG-CD 15**

Výrobce: fa Glatt, SRN

Zařízení WSG-CD 15 určené pro fluidní granulaci a sušení granulátů. Přístroj je vybaven vozíkem s granulární / materiálovou nádobou, odlučovacím filtrem, peristaltickým čerpadlem, tryskou, motorem a řídicí jednotkou s klávesnicí a displejem s možností přímého vstupu na vkládání změn parametrů.

### **Analyzátor vlhkosti Sartorius MA 150**

Výrobce: Sartorius, SRN

Přístroj pro měření ztráty vlhkosti granulátů. Součástí zařízení je hliníková miska a váhy. Nedílnou částí analyzátoru je víko a digitální obrazovka s klávesami pro nastavení parametrů měření.

### **Digitální váhy CPA 34001S**

Výrobce: Sartorius, SRN

Váživost: max. 34 kg

Citlivost: 0,1 g

### **Sítovací zařízení**

Výrobce: Schneider, GmbH, SRN

Zařízení určené pro sítování granulátů, velikost oka použitého síta byla 1,5 mm. Přístroj je tvořen sítem, násypkou a deskou pro vysypání produktu.

### **Analytický sítovací stroj AS 200 basic**

Výrobce: Retsch, SRN

Analytický sítovací stroj pro sítování práškových směsí a určení distribuce velikosti částic. Součástí je vibrační zařízení, digitální displej a sada sít s víkem.

### **Přístroj pro stanovení sypného a setřesného objemu Tapped density tester JV1000**

Výrobce: Pharmatron Dr. Schleuniger®, Švýcarsko

Přístroj se skládá ze sklepávacího zařízení umožňující vertikální pohyb, displeje, držáku a opěrky pro odměrný válec. Nedílnou součástí je odměrný válec o objemu 250 ml.

### **Digitální váhy Sartorius universal U 6100**

Výrobce: Sartorius, SRN

Váživost: max. 6100 g

Citlivost: 0,1 g

### **Přístroj pro měření sypnosti Erweka GT**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Zařízení určené pro měření toku granulátů a prášků. Hlavní součástí přístroje jsou násypka, displej, váhy a míchadlo. Možné parametry měření jsou sypný úhel, hmotnost prášku odsypaného za čas a čas pro odsypání určité hmotnosti prášku.

### **Homogenizátor Turbula T 10 B**

Výrobce: WAB, Švýcarsko

Zařízení Turbula T 10 B určené pro 3D mísení práškovitých směsí. Hlavní součástí je nádoba o objemu 17 l, která je umístěna na pohonné jednotce.

### **Tabletovací stroj Killian Pressima AX**

Výrobce: IMA Kilian GmbH & Co. KG, SRN

Zařízení určené pro lisování tablet. Věnc je opatřen dvěma typy otvorů pro osazení maticemi EU-B a EU-D. Kapacita rotačního lisu je 33 600 tablet/hod.

### **Analytické váhy HR – 120**

Výrobce: Helago s.r.o., Česká republika

Váživost: 120 g

Citlivost:  $d = 0,0001$  g

### **Přístroj na stanovení oděru Sotax FT2**

Výrobce: Sotax, Švýcarsko

Přístroj určený pro měření oděru tablet. Je tvořen bubínkem s hladkým vnitřním povrchem a zakřivenou přepážkou. Bubínek se nasazuje na horizontální osu přístroje a otáčí se rychlostí  $25 \pm 1$  ot/min. Součástí přístroje je také nádoba zachycující tablety a displej.

### **Přístroj na měření pevnosti a rozměrů tablet Tablet Tester 8M**

Výrobce: Dr. Schleuniger<sup>®</sup>, Švýcarsko

Přístroj umožňuje měřit rozměry a destrukční sílu tablet.

### **Přístroj na stanovení doby rozpadu Erweka ZT 301**

Výrobce: Erweka GmbH, SRN

Součástí přístroje je šestimístný košíček s plastovými trubicemi, které jsou upevněny dvěma plastovými deskami a v dolní části uzavřené nerezovou sítkou. Košíček je umístěn na zařízení zajišťující svislý pohyb do média. Součástí přístroje jsou dále termostatická jednotka, vodní lázeň, teploměr a kádinka pro médium o objemu 1000 ml.

### **Heliový pyknometr AccuPyc II 1340**

Výrobce: Micromeritics Inc., USA

Plynový pyknometr je určen pro stanovení hustoty tablet. Přístroj je vybaven neprodyšně uzavřenou zkušební nádobkou, kelímkem s uzávěrem (fritou) pro vkládání vzorku, expanzní celou, zařízením, které umožňuje naplnění zkušební nádoby měřícím plynem (heliem) do dosažení definovaného tlaku, manometrem a tlakovou nádobou s heliem.

## **7.3 Použité metody**

### **7.3.1 Příprava granulátů**

Všechny práškové suroviny včetně účinné látky byly naváženy na digitálních váhách. Množství surovin bylo vypočítáno dle předem stanovených poměrů látek. Suroviny byly vloženy do granulační mísy zařízení VG-50.

Vlastní granulace probíhala ve třech fázích. V první fázi byly práškové suroviny (léčivá látka, plnivo, sodná sůl kroskarmelosy, kyselina stearová a hypromelosa) smíseny v granulační míse po dobu 5 minut. Rychlost otáček hlavního míchadla byla nastavena na 140 ot/min a vedlejšího míchadla na 1000 ot/min.

V druhé fázi bylo naváženo 2300 g vody pro granulaci. Prášková směs byla vodou postříkována při nezměněných otáčkách obou míchadel po dobu 3 minut. Následně byla vizuálně zhodnocena kvalita granulátu.

V poslední fázi se zvýšila rychlost otáček u hlavního míchadla na 195 ot/min a u vedlejšího míchadla na 1500 ot/min. Doba této fáze trvala u granulátu G<sub>MCC</sub> 14 minut a u granulátu G<sub>L</sub> 10 minut, během kterých se vizuálně pozoroval průběh granulace přes skleněné okno a na digitální obrazovce byl kontrolován výkon hlavního míchadla. Po skončení celého procesu se znovu vizuálně posoudila kvalita granulátu. Teplota obou granulátů činila přibližně 31 °C.

Vlhký granulát byl následně přenesen do fluidní sušárny WSG-CD 15 a sušen při teplotě vstupního vzduchu 50 °C. Cílová teplota produktu byla nastavena na 40 °C. Při přesažení teploty produktu byl granulát chlazen vstupním vzduchem o teplotě 20 °C. Celý proces sušení trval 30 minut. Následně se vysušený granulát prosítoval přes síto o velikosti oka 1,5 mm, zvažil se a byl zaznamenán výtěžek.

Celkem byly připraveny dva typy granulátů, které se lišily druhem plniva. Granulát G<sub>MCC</sub> obsahoval mikrokrytalickou celulosu a granulát G<sub>L</sub> laktosu. Konečné složení obou granulátů a procentuální množství všech složek uvádí tab. 5.

Tab. 5: Složení granulátů

Granulát	LL (%)	MCC (%)	L (%)	KK (%)	KSt (%)	HPMC (%)
G <sub>MCC</sub>	83,33	5,94	-	2,50	1,00	2,03
G <sub>L</sub>	83,33	-	5,94	2,50	1,00	2,03

### 7.3.2 Příprava tabletovin

V souhrnu bylo připraveno 11 rozdílných tabletovin. Tabletoviny se lišily typem granulátu, druhem a množstvím extragranulárního rozvolňovadla. Výjimku tvořily tabletoviny T<sub>CKK3.7a</sub> a T<sub>CKK3.7b</sub>. Obě měly stejné složení a odlišovaly se pouze pořadím přípravy. Tabletovina T<sub>CKK3.7a</sub> byla připravena první, T<sub>CKK3.7b</sub> pak jako předposlední, což odpovídalo zvolenému konceptu studie. Tyto dvě šarže byly navrženy tak, aby obsahovaly střední koncentraci extragranulárního rozvolňovadla (3,7 %). Množství bezvodého koloidního oxidu křemičitého a stearanu hořečnatého bylo ve všech tabletovinách stejné. Detailní složení tabletovin uvádí tab. 6.

Na digitálních vahách bylo naváženo rozvolňovadlo a bezvodý koloidní oxid křemičitý. Obě složky byly spolu lehce promíchány a prosítovány přes síto s velikostí oka 1,5 mm. Směs byla vložena do nádoby homogenizačního zařízení Turbula T10 B. Poté bylo naváženo příslušné množství granulátu a přidáno ke směsi. Všechny složky se mísily 10 minut rychlostí 30 ot/min. Následně bylo na digitálních vahách naváženo potřebné množství stearanu hořečnatého a prosítováno přes síto s velikostí oka 0,8 mm. Posléze bylo mazadlo přidáno do nádoby a smíseno se zbylými složkami po dobu 3 minut stejnou rychlostí.



Tab. 6: Složení tabletovin

Tabletovina	Typ granulátu		Extragranulární rozvolňovadlo		Koloidní bezvodý oxid křemičitý [%]	Stearan hořečnatý [%]
	G <sub>MCC</sub> [%]	G <sub>L</sub> [%]	KK [%]	KP [%]		
T <sub>CKK2</sub>	94,80		2,00		0,50	1,00
T <sub>CKK3.7a</sub>	94,80		3,70		0,50	1,00
T <sub>CKK3.7b</sub>	94,80		3,70		0,50	1,00
T <sub>CKK5.4</sub>	94,80		5,40		0,50	1,00
T <sub>CKP2</sub>	94,80			2,00	0,50	1,00
T <sub>CKP5.4</sub>	94,80			5,40	0,50	1,00
T <sub>LKK2</sub>		94,80	2,00		0,50	1,00
T <sub>LKK3.7</sub>		94,80	3,70		0,50	1,00
T <sub>LKK5.4</sub>		94,80	5,40		0,50	1,00
T <sub>LKP2</sub>		94,80		2,00	0,50	1,00
T <sub>LKP5.4</sub>		94,80		5,40	0,50	1,00

### 7.3.3 Příprava tablet

Tablety byly lisovány na rotační tabletovače Killian Pressima AX s použitím oválných razidel o velikosti 20 x 10 mm. Tablety byly lisovány aplikací předzátížení (7,0 mm, 1 – 2,2 KN) a hlavní lisovací síly (4,5 – 4,8 mm, 5,9 – 10,5 KN). Hlavní lisovací síla byla zvolena v závislosti na množství rozvolňovadla. Tabletoviny, v nichž bylo větší množství rozvolňovadla (5,4 %), byly lisovány aplikací nižší síly (ekv. 4,8 mm), aby se tableta nepřetlakovala. Rychlost rotačního lisu pak byla 20 000 tablet za hodinu. Celkem bylo připraveno více jak 600 g tablet od každého vzorku při hmotnosti tablety nastavené na 960 mg.

## 7.3.4 Hodnocení granulátů a tabletovin

### 7.3.4.1 Hodnocení sypné a setřesné hustoty, výpočet Hausnerova poměru, míry setřesení a indexu stlačitelnosti

U obou granulátů a všech tabletovin byl naměřen sypný a setřesný objem. Z výsledků byla vypočítána sypná a setřesná hustota, míra setřesení, Hausnerův poměr a u tabletovin navíc index stlačitelnosti. Metody byly prováděny dle platného Českého lékopisu 2017.<sup>43</sup>

Na digitálních vahách bylo do vytárovaného odměrného válce s objemem 250 ml naváženo 100 g látky a byla odečtena hodnota sypného objemu  $V_0$ . Látka byla sklepana na sklepačím zařízení JV1000. Po 10, 500, a 1250 sklepnutí byly zaznamenány hodnoty objemů  $V_{10}$ ,  $V_{500}$  a  $V_{1250}$ . Během pokusu bylo pozorováno, zda rozdíl mezi  $V_{500}$  a  $V_{1250}$  nebyl větší než 2 ml, aby bylo možné považovat  $V_{1250}$  za konečný setřesný objem.

Hodnocené parametry byly vypočteny dle následujících vzorců:

#### Sypná hustota (1)

$$\rho_0 = m / V_0$$

$m$ ...hmotnost vzorku [g]

$V_0$ ...sypný objem vzorku [ml]

#### Setřesná hustota (2)

$$\rho_{se} = m / V_{1250}$$

$m$ ...hmotnost vzorku [g]

$V_{1250}$ ...setřesný objem neboli objem po 1250 sklepnutích [ml]

#### Míra setřesení (3)

$$MS = V_{10} - V_{500}$$

$V_{10}$ ...objem vzorku po 10 sklepnutích [ml]

$V_{500}$ ...objem vzorku po 500 sklepnutích [ml]

**Hausnerův poměr** (4)

$$HP = V_0 / V_{1250}$$

$V_0$ ...sypný objem vzorku [ml]

$V_{1250}$ ...setřesný objem neboli objem po 1250 sklepnutích [ml]

**Index stlačitelnosti** (5)

$$IS = 100 \cdot (V_0 - V_{1250}) / V_0$$

$V_0$ ...sypný objem vzorku [ml]

$V_{1250}$ ...setřesný objem neboli objem po 1250 sklepnutích [ml]

### 7.3.4.2 Sítová analýza granulátu

U obou typů granulátů, které byly po vysušení v rámci výrobního procesu přesítovány přes síto velikosti ok 1,5 mm, byla provedena zkouška na zjištění distribuce velikosti částic mechanickým třepáním neboli metodou proséváním za sucha. Síta o velikosti ok 1; 0,800; 0,630; 0,250; 0,125; 0,071 mm a miska byly poskládány sestupně. Síta s největší velikostí ok byla nahoře a s nejmenší velikostí dole. Na digitálních vahách se navážilo 100 g látky a vložilo se na horní síto. Celá sada sít byla přenesena na analytický síťovací stroj AS 200 basic, připevněna víkem, zabezpečena šrouby a nechala se třepat 5 minut s amplitudou 50. Poté byla jednotlivá síta odebrána a na digitálních vahách byly zváženy částice zachycené na nich. Na žádném síti nebyly zjevné shluky.

### 7.3.4.3 Zkouška ztráty sušením granulátu

Po vysušení a přesítování granulátu přes síto o velikosti oka 1,5 mm bylo odebráno malé množství ke zkoušce na ztrátu sušení. Do analyzátoru vlhkosti Sartorius MA 150 bylo na hliníkovou misku rovnoměrně nasypáno přibližně 3,7 g granulátu. Na digitální obrazovce byly nastaveny parametry sušení 105 °C a 10 minut. Zaklaplo se víko a stisknutím tlačítka *start* se spustilo hodnocení. Po skončení analýzy byly výsledky pečlivě zaznamenány.

#### **7.3.4.4 Sypnost tabletovin**

Zkouška hodnocení sypnosti tabletovin probíhala dle platného Českého lékopisu 2017.<sup>43</sup> Pokus probíhal při relativní vlhkosti vzduchu 41–51 % a teplotě 26 °C.

Nerezová násypka s kónickým tvarem, objemem 200 ml a průměrem dolního otvoru 10 mm byla připevněna k zařízení. Na digitálních vahách bylo naváženo 100,0 g tabletoviny s přesností 0,1 g. Navážka byla opatrně vpravena do násypky. Nejprve se nechala násypka dvakrát prosypat hodnoceným vzorkem a poté proběhlo vlastní hodnocení. Na digitální obrazovce byl nastaven počet měření a velikost násypky. Vzorek se odsypával násypkou do vytárované misky. Po vysypání celého vzorku přístroj zaznamenal dobu sypání v sekundách s přesností 0,1 s.

Hodnocení sypnosti každé tabletoviny proběhlo pětkrát. Z výsledných hodnot byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

#### **7.3.5 Hodnocení parametrů tablet**

##### **7.3.5.1 Oděr**

Z každého vzorku bylo po vylisování náhodně odebráno deset tablet. Po navážení všech tablet byla celková hmotnost zaznamenána do přístroje pro hodnocení oděru Sotax FT2. Tablety byly vloženy do friabilátoru a byly nastaveny podmínky pokusu na 6 minut a 25 ot/min. Toto nastavené je přísnější, než uvádí Český lékopis 2017<sup>43</sup> (4 minuty při 25 ot/min). Zátěžovější podmínky byly zvoleny z toho důvodu, aby bylo zajištěno vyšší zatížení vyrobených tablet a byla zvýšena vypovídající schopnost testu. Po skončení se tablety samovolně vypustily do sběrné nádoby. Následně byly vyjmuty, štětečkem byl odstraněn prach a znovu byly zváženy. Z obou hodnot byl vypočítán úbytek hmotnosti a procentuálně převeden na hodnotu oděru.

### **7.3.5.2 Doba rozpadu**

Hodnocení doby rozpadu proběhlo dle platného Českého lékopisu 2017<sup>43</sup> a po více než 24 hodinách od vylisování tablet. Zkoušce bylo podrobena vždy šest tablet od každého vzorku.

Do kádinky o objemu 1000 ml bylo nalito 750 ml čištěné vody, která byla vytemperována vodní lázní na teplotu  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Do šestimístního košíku s plastovými trubicemi bylo jednotlivě vloženo šest tablet. Nebyly použity disky k zatížení. Košíček byl nasazen na pohyblivé zařízení, které umožňovalo jeho vertikální pohyb v médiu. Hodnocení bylo ukončeno ve chvíli, kdy se kompletně rozpadla poslední tableta a na síťce nezbyla žádná její část. Doba rozpadu byla zaznamenána jednotlivě u všech tablet s přesností na sekundy. Výsledky byly převedeny na minuty a z nich byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

### **7.3.5.3 Pevnost**

Zkouška probíhala dle platného Českého lékopisu 2017<sup>43</sup> a po více jak 24 h od vylisování. Ze vzorku bylo náhodně odebráno deset tablet. Tableta byla vložena mezi čelisti přístroje pro stanovení destrukční síly. Pohybem čelisti byla tableta rozdrcena a změřena síla potřebná k jejímu zlomu v newtonech. Štětečkem byly zbytky tablety odstraněny do sběrné nádoby. Z výsledků byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

### **7.3.5.4 Pyknometrická hustota**

Hodnocení hustoty tablet v  $\text{g}/\text{cm}^3$  bylo provedeno plynovým pyknetrem za použití helia jako měřícího plynu.<sup>43</sup>

Přístroj byl zapnut spolu s otevřením ventilu helia a nechal se vytemperovat 2 hodiny při teplotě místnosti, aby se ustálila vnitřní teplota zařízení. Pokud bylo měření přerušeno, musel se přístroj pokaždé kalibrovat na standard. Nejdříve byly parametry analýzy nastaveny na deset výplachů a pět měřících cyklů. Hodnota plnicího tlaku při samotném měření a při výplachu cely byla nastavena na 134,45 kPa. Poté byl přístroj

kalibrován pomocí kovových kuliček, které představovaly standard o známém objemu 6,370830 cm<sup>3</sup>. Jeden cyklus se skládal z několika fází – otevření ventilu a plnění cely heliem, přepouštění plynu do expanzní cely, vypouštění plynu z pyknometru a uzavření ventilů.

Měření vzorků začalo zvážením prázdného kelímku bez frity na analytických vahách a následným vytárováním. Do kelímku byly vloženy celkem čtyři tablety. Poté byl naplněný kelímek zvážen s přesností na 0,1 mg, hmotnost byla zaznamenána a uzavřený kelímek byl vložen do měřicí cely a utěsněn víkem. Do přístroje byla zadána přesná hodnota hmotnosti vzorku a následně začala analýza. U každého vzorku bylo naměřeno pět hodnot v g/cm<sup>3</sup> a z nich byl vypočítán průměr a směrodatná odchylka.

S kelímkem na vzorek bylo po celou dobu manipulováno v rukavicích.

#### **7.3.5.5 Hmotnostní stejnoměrnost**

Zkouška na hmotnostní stejnoměrnost tablet probíhala dle platného Českého lékopisu 2017.<sup>43</sup> Z každého vzorku bylo náhodně odebráno 20 tablet. Na čistou a vytárovanou miskou analytických vah byla pinzetou položena jedna tableta. Hmotnost tablety byla odečtena a zaznamenána. Poté byla tableta vyjmuta a analytické váhy byly vytárovány. Takto bylo hodnoceno 20 tablet ze všech vzorků. Z výsledků byl vypočítán průměr a odchylky jednotlivých tablet a bylo vyhodnoceno, zda vzorek vyhovuje podmínkám Českého lékopisu 2017.<sup>43</sup>

#### **7.3.6 Statistické zpracování výsledků**

Naměřené hodnoty ze všech testů byly statisticky vyhodnoceny v počítačovém programu Microsoft Excel 2017 a zpracovány do tabulek a grafů.

## 8 Výsledky

### 8.1 Hodnocení granulátů

Tab. 7: Ztráta vlhkosti sušením granulátů

Typ granulátu	Počáteční hmotnost [g]	Konečná hmotnost [g]	ZS [%]
G <sub>MCC</sub>	3,7700	3,7390	0,82
G <sub>L</sub>	3,5010	3,4610	1,14

Tab. 8: Hodnocení tokových vlastností granulátů

Typ granulátu	m [g]	Objem [ml]				Hustota [g/ml]		MS [ml]	HP	IS [%]
		V <sub>0</sub>	V <sub>10</sub>	V <sub>500</sub>	V <sub>1250</sub>	ρ <sub>sy</sub>	ρ <sub>se</sub>			
G <sub>MCC</sub>	100,0	200	200	199	199	0,50	0,50	1,00	1,00	0,50
G <sub>L</sub>	100,3	238	233	228	228	0,42	0,44	5,00	1,04	4,20

Tab. 9: Sítová analýza granulátů

Typ granulátu	m <sub>0</sub> [g]	Hmotnost vzorku zachyceného na síť o velikosti oka [g]							m <sub>k</sub> [g]	Celková ztráta [%]
		1 mm	0,8 mm	0,63 mm	0,25 mm	0,125 mm	0,071 mm	miska		
G <sub>MCC</sub>	100,1	0	0,1	0,2	0,6	47,3	38,5	11,7	98,4	1,7
G <sub>L</sub>	100,3	2,8	2,6	3,4	13,7	52,7	16,5	7,7	99,4	0,9

## 8.2 Hodnocení tabletovin

Tab. 10: Hodnocení tokových vlastností tabletovin

Tabletovina	$m_t$ [g]	Objem [ml]				Hustota [g/ml]		MS [ml]	HP	IS [%]
		$V_0$	$V_{10}$	$V_{500}$	$V_{1250}$	$\rho_{sy}$	$\rho_{se}$			
T <sub>CKK2</sub>	100,04	202	198	193	191	0,4952	0,5238	9	1,06	5,45
T <sub>CKK3.7a</sub>	100,01	198	196	190	189	0,5051	0,5292	8	1,05	4,55
T <sub>CKK3.7b</sub>	100,04	195	192	187	185	0,5130	0,5408	8	1,05	5,13
T <sub>CKK5.4</sub>	100,05	196	192	187	184	0,5105	0,5438	9	1,07	6,12
T <sub>CKP2</sub>	100,04	212	199	196	194	0,4719	0,5157	16	1,09	8,49
T <sub>CKP5.4</sub>	100,05	210	207	202	201	0,4764	0,4978	8	1,04	4,29
T <sub>LKK2</sub>	100,03	213	200	205	203	0,4696	0,4928	8	1,05	4,69
T <sub>LKK3.7</sub>	100,04	211	208	203	201	0,4741	0,4977	8	1,05	4,74
T <sub>LKK5.4</sub>	100,01	207	205	200	199	0,4831	0,5026	7	1,04	3,86
T <sub>LKP2</sub>	100,09	221	219	213	212	0,4529	0,4721	8	1,04	4,07
T <sub>LKP5.4</sub>	100,09	221	217	214	212	0,4529	0,4721	7	1,04	4,07

Tab. 11: Hodnocení sypnosti tabletovin

Tabletovina	Doba, za kterou se odsype 100,0 g vzorku [s]						
	1.	2.	3.	4.	5.	$\bar{\sigma}$	s
T <sub>CKK2</sub>	21,6	21,9	21,9	21,8	21,7	21,8	0,12
T <sub>CKK3.7a</sub>	22,1	22,4	21,9	21,7	21,5	21,9	0,31
T <sub>CKK3.7b</sub>	22,0	22,0	22,3	22,0	22,3	22,1	0,15
T <sub>CKK5.4</sub>	23,1	23,1	22,4	22,6	23,0	22,8	0,29
T <sub>CKP2</sub>	21,7	21,7	21,6	21,3	21,3	21,5	0,18
T <sub>CKP5.4</sub>	22,6	22,4	22,3	22,2	22,0	22,3	0,20
T <sub>LKK2</sub>	17,5	17,9	17,5	17,5	17,7	17,6	0,16
T <sub>LKK3.7</sub>	18,4	18,4	18,3	17,9	17,9	18,2	0,23
T <sub>LKK5.4</sub>	18,9	19,0	19,0	19,1	19,0	19,0	0,06
T <sub>LKP2</sub>	18,1	17,9	17,7	17,6	17,8	17,8	0,17
T <sub>LKP5.4</sub>	19,1	18,8	18,6	19,0	18,7	18,8	0,19



## 8.3 Hodnocení tablet

### 8.3.1 Hodnocení tablet v čase $T_0$

Tab. 12: Oděr tablet v čase  $T_0$

Tablety	Oděr [%]
T <sub>CKK2</sub>	0,22
T <sub>CKK3.7a</sub>	0,27
T <sub>CKK3.7b</sub>	0,20
T <sub>CKK5.4</sub>	0,02
T <sub>CKP2</sub>	0,22
T <sub>CKP5.4</sub>	0,11
T <sub>LKK2</sub>	0,18
T <sub>LKK3.7</sub>	0,12
T <sub>LKK5.4</sub>	0,03
T <sub>LKP2</sub>	0,26
T <sub>LKP5.4</sub>	0,11

Tab. 13: Pevnost tablet v čase  $T_0$

Tablety	Pevnost [N]											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	∅	s
T <sub>CKK2</sub>	108	109	114	121	111	116	113	87	103	107	108,9	8,7
T <sub>CKK3.7a</sub>	132	118	115	120	123	126	118	110	108	94	116,4	10,1
T <sub>CKK3.7b</sub>	91	98	95	93	80	91	69	89	87	95	88,8	8,1
T <sub>CKK5.4</sub>	108	102	92	90	102	96	89	100	97	111	98,7	7,0
T <sub>CKP2</sub>	97	85	101	105	114	106	102	110	123	111	105,4	9,8
T <sub>CKP5.4</sub>	103	113	113	109	109	106	106	115	112	105	109,1	3,8
T <sub>LKK2</sub>	91	115	108	112	110	102	116	113	93	116	107,6	8,8
T <sub>LKK3.7</sub>	104	122	127	126	126	125	116	124	130	122	122,2	7,0
T <sub>LKK5.4</sub>	112	98	120	108	110	111	110	108	126	97	110,0	8,3
T <sub>LKP2</sub>	112	107	112	123	83	113	126	114	117	115	112,2	11,1
T <sub>LKP5.4</sub>	102	115	121	112	116	116	101	123	115	99	112,0	8,0

Tab. 14: Doba rozpadu tablet v čase  $T_0$

Tablety	Doba rozpadu [min]							
	1	2	3	4	5	6	ø	s
T <sub>CKK2</sub>	2,33	2,37	2,67	2,72	3,33	4,25	2,94	0,67
T <sub>CKK3.7a</sub>	2,33	2,70	2,72	2,88	2,90	2,92	2,74	0,20
T <sub>CKK3.7b</sub>	2,08	2,10	2,15	2,17	2,25	2,28	2,17	0,07
T <sub>CKK5.4</sub>	2,42	2,42	2,43	2,48	2,50	2,53	2,46	0,04
T <sub>CKP2</sub>	3,77	3,97	4,20	4,33	4,70	4,72	4,28	0,35
T <sub>CKP5.4</sub>	1,30	1,33	1,42	1,45	1,50	1,52	1,42	0,08
T <sub>LKK2</sub>	5,72	5,75	7,60	7,67	8,50	8,58	7,30	1,17
T <sub>LKK3.7</sub>	6,75	6,78	6,80	6,83	6,88	6,90	6,83	0,05
T <sub>LKK5.4</sub>	3,67	3,75	3,78	3,80	3,82	4,03	3,81	0,11
T <sub>LKP2</sub>	10,67	10,70	10,83	10,85	10,87	10,87	10,80	0,08
T <sub>LKP5.4</sub>	5,17	5,20	5,23	5,23	5,25	5,30	5,23	0,04

Tab. 15: Hustota tablet v čase  $T_0$

Tablety	Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]							
	1	2	3	4	5	ø	s	
T <sub>CKK2</sub>	1,1623	1,1620	1,1624	1,1626	1,1619	1,1622	0,0003	
T <sub>CKK3.7a</sub>	1,1661	1,1663	1,1661	1,1665	1,1664	1,1663	0,0002	
T <sub>CKK3.7b</sub>	1,1658	1,1660	1,1659	1,1658	1,1659	1,1659	0,0001	
T <sub>CKK5.4</sub>	1,1701	1,1701	1,1700	1,1698	1,1696	1,1699	0,0002	
T <sub>CKP2</sub>	1,1575	1,1575	1,1570	1,1571	1,1573	1,1573	0,0002	
T <sub>CKP5.4</sub>	1,1579	1,1579	1,1578	1,1576	1,1578	1,1578	0,0001	
T <sub>LKK2</sub>	1,1667	1,1675	1,1677	1,1680	1,1677	1,1675	0,0004	
T <sub>LKK3.7</sub>	1,1684	1,1687	1,1688	1,1690	1,1689	1,1688	0,0002	
T <sub>LKK5.4</sub>	1,1758	1,1756	1,1759	1,1763	1,1760	1,1759	0,0002	
T <sub>LKP2</sub>	1,1619	1,1622	1,1622	1,1628	1,1627	1,1624	0,0003	
T <sub>LKP5.4</sub>	1,1604	1,1603	1,1609	1,1605	1,1607	1,1606	0,0002	

Tab.16: Hmotnostní stejnoměrnost tablet

Tableta číslo	T <sub>CKK2</sub>		T <sub>CKK3.7a</sub>		T <sub>CKK3.7b</sub>		T <sub>CKK5.4</sub>	
	m [g]	odch [%]	m [g]	odch [%]	m [g]	odch [%]	m [g]	odch [%]
1	0,9463	-0,30	0,9578	-0,01	0,9559	-0,13	0,9843	-0,07
2	0,9519	0,29	0,9645	0,69	0,9602	0,32	0,9789	-0,62
3	0,9439	-0,55	0,9622	0,45	0,9580	0,09	0,9818	-0,32
4	0,9534	0,45	0,9247	-3,47	0,9504	-0,71	0,9889	0,40
5	0,9405	-0,91	0,9672	0,97	0,9603	0,33	0,9917	0,68
6	0,9539	0,50	0,9564	-0,16	0,9623	0,54	0,9890	0,41
7	0,9436	-0,59	0,9548	-0,33	0,9511	-0,63	0,9769	-0,82
8	0,9447	-0,47	0,9638	0,61	0,9548	-0,25	0,9734	-1,18
9	0,9519	0,29	0,9605	0,27	0,9578	0,07	0,9939	0,91
10	0,9493	0,01	0,9540	-0,41	0,9592	0,21	0,9824	-0,26
11	0,9419	-0,76	0,9532	-0,49	0,9598	0,28	0,9838	-0,12
12	0,9509	0,18	0,9601	0,23	0,9560	-0,12	0,9884	0,35
13	0,9505	0,14	0,9766	1,95	0,9537	-0,36	0,9874	0,25
14	0,9519	0,29	0,9659	0,83	0,9482	-0,94	0,9889	0,40
15	0,9496	0,05	0,9740	1,68	0,9611	0,41	0,9944	0,96
16	0,9556	0,68	0,9053	<b>-5,49</b>	0,9571	-0,01	0,9932	0,84
17	0,9565	0,77	0,9601	0,23	0,9598	0,28	0,9780	-0,71
18	0,9423	-0,72	0,9599	0,21	0,9592	0,21	0,9813	-0,37
19	0,9537	0,48	0,9600	0,22	0,9589	0,18	0,9786	-0,65
20	0,9509	0,18	0,9775	2,04	0,9592	0,21	0,9843	-0,07
∅	0,9492		0,9579		0,9572		0,9850	
Vyhovuje	ANO		ANO		ANO		ANO	

Pokračování tab. 16: Hmotnostní stejnoměrnost tablet

Tableta číslo	T <sub>CKP2</sub>		T <sub>CKP5.4</sub>		T <sub>LKK2</sub>		T <sub>LKK3.7</sub>	
	m [g]	odch [%]	m [g]	odch [%]	m [g]	odch [%]	m [g]	odch [%]
1	0,9340	-1,31	0,9804	-0,03	0,9572	1,85	0,9559	-0,13
2	0,9539	0,80	0,9775	-0,33	0,9094	-3,23	0,9602	0,32
3	0,9570	1,12	0,9832	0,26	0,9364	-0,36	0,9580	0,09
4	0,9439	-0,26	0,9794	-0,13	0,9364	-0,36	0,9504	-0,70
5	0,9382	-0,86	0,9787	-0,20	0,9447	0,52	0,9603	0,33
6	0,9421	-0,45	0,9831	0,25	0,9370	-0,30	0,9623	0,54
7	0,9733	2,85	0,9798	-0,09	0,9495	1,03	0,9511	-0,63
8	0,9546	0,87	0,9783	-0,24	0,9342	-0,59	0,9548	-0,24
9	0,9384	-0,84	0,9815	0,08	0,9423	0,27	0,9578	0,07
10	0,9563	1,05	0,9832	0,26	0,9461	0,67	0,9592	0,22
11	0,9373	-0,96	0,9812	0,05	0,9507	1,16	0,9590	0,20
12	0,9461	-0,03	0,9822	0,15	0,9471	0,78	0,9560	-0,12
13	0,9380	-0,88	0,9812	0,05	0,9481	0,88	0,9537	-0,36
14	0,9370	-0,99	0,9793	-0,14	0,9433	0,37	0,9482	-0,93
15	0,9371	-0,98	0,9760	-0,48	0,9246	-1,62	0,9611	0,42
16	0,9349	-1,21	0,9860	0,54	0,9435	0,40	0,9571	0,00
17	0,9593	1,37	0,9786	-0,21	0,9460	0,66	0,9598	0,28
18	0,9551	0,92	0,9728	-0,81	0,9026	-3,96	0,9592	0,22
19	0,9466	0,03	0,9846	0,40	0,9410	0,13	0,9589	0,19
20	0,9441	-0,24	0,9869	0,63	0,9556	1,68	0,9592	0,22
∅	0,9464		0,9807		0,9398		0,9571	
Vyhovuje	ANO		ANO		ANO		ANO	

Pokračování tab. 16: Hmotnostní stejnoměrnost tablet

Tableta číslo	T <sub>LKK5.4</sub>		T <sub>LKP2</sub>		T <sub>LKP5.4</sub>	
	m [g]	odch [%]	m [g]	odch [%]	m [g]	odch [%]
1	0,9825	-0,43	0,9366	0,51	0,9810	0,51
2	0,9908	0,41	0,9297	-0,23	0,9740	-0,20
3	0,9903	0,36	0,9394	0,81	0,9775	0,15
4	0,9892	0,25	0,9240	-0,84	0,9756	-0,04
5	0,9928	0,61	0,9348	0,32	0,9746	-0,14
6	0,9940	0,73	0,9354	0,38	0,9785	0,26
7	0,9829	-0,39	0,9303	-0,17	0,9788	0,29
8	0,9894	0,27	0,9395	0,82	0,9761	0,01
9	0,9891	0,24	0,9364	0,49	0,9799	0,40
10	0,9806	-0,62	0,9296	-0,24	0,9762	0,02
11	0,9785	-0,84	0,9336	0,19	0,9736	-0,24
12	0,9849	-0,19	0,9271	-0,51	0,9785	0,26
13	0,9886	0,19	0,9391	0,78	0,9764	0,04
14	0,9802	-0,67	0,9269	-0,53	0,9791	0,32
15	0,9885	0,18	0,9347	0,30	0,9665	-0,97
16	0,9886	0,19	0,9279	-0,42	0,9724	-0,37
17	0,9941	0,74	0,9022	-3,18	0,9727	-0,34
18	0,9846	-0,22	0,9385	0,71	0,9769	0,09
19	0,9841	-0,27	0,9325	0,07	0,9770	0,10
20	0,9816	-0,52	0,9390	0,77	0,9745	-0,15
∅	0,9868		0,9319		0,9760	
Vyhovuje	ANO		ANO		ANO	

### 8.3.2 Hodnocení tablet v čase $T_{1,5M}$

Tab. 17: Oděr tablet v čase  $T_{1,5M}$

Tablety	Oděr [%]
T <sub>CKK2</sub>	0,18
T <sub>CKK3.7a</sub>	0,24
T <sub>CKK3.7b</sub>	0,21
T <sub>CKK5.4</sub>	0,22
T <sub>CKP2</sub>	0,26
T <sub>CKP5.4</sub>	0,20
T <sub>LKK2</sub>	0,20
T <sub>LKK3.7</sub>	0,16
T <sub>LKK5.4</sub>	0,19
T <sub>LKP2</sub>	0,20
T <sub>LKP5.4</sub>	0,20

Tab. 18: Pevnost tablet v čase  $T_{1,5M}$

Tablety	Pevnost [N]											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	∅	s
T <sub>CKK2</sub>	136	138	130	135	135	139	131	143	135	140	136,2	3,8
T <sub>CKK3.7a</sub>	143	161	152	136	137	157	148	139	146	144	146,3	7,9
T <sub>CKK3.7b</sub>	111	121	125	115	115	117	120	119	114	113	117,0	4,0
T <sub>CKK5.4</sub>	126	124	125	127	126	126	132	125	129	120	126,0	3,0
T <sub>CKP2</sub>	133	134	117	127	121	124	127	122	124	130	125,9	5,1
T <sub>CKP5.4</sub>	115	112	117	116	114	112	112	120	115	114	114,7	2,4
T <sub>LKK2</sub>	129	133	129	137	118	140	124	137	131	127	130,5	6,3
T <sub>LKK3.7</sub>	139	141	140	139	136	132	145	143	139	141	139,5	3,4
T <sub>LKK5.4</sub>	140	135	138	135	136	141	140	127	133	142	136,7	4,3
T <sub>LKP2</sub>	132	130	130	127	126	134	128	129	131	134	130,1	2,6
T <sub>LKP5.4</sub>	125	137	127	123	130	127	124	125	122	124	126,4	4,2

Tab. 19: Doba rozpadu tablet v čase  $T_{1,5M}$

Tableta	Doba rozpadu [min]							
	1	2	3	4	5	6	∅	s
T <sub>CKK2</sub>	7,05	7,00	7,42	8,93	9,17	9,23	8,13	0,99
T <sub>CKK3.7a</sub>	6,00	6,10	6,12	6,16	6,28	6,32	6,16	0,11
T <sub>CKK3.7b</sub>	2,00	2,13	2,22	2,33	2,42	2,47	2,26	0,16
T <sub>CKK5.4</sub>	2,33	2,30	2,25	2,53	2,41	2,60	2,40	0,13
T <sub>CKP2</sub>	11,62	12,02	12,43	13,02	15,12	15,37	13,26	1,47
T <sub>CKP5.4</sub>	6,58	8,33	8,72	9,00	9,88	10,08	8,77	1,15
T <sub>LKK2</sub>	12,20	12,67	12,75	13,00	13,03	13,58	12,87	0,42
T <sub>LKK3.7</sub>	9,67	9,85	10,83	11,20	11,55	11,80	10,82	0,81
T <sub>LKK5.4</sub>	4,68	5,08	5,17	5,42	5,45	6,00	5,30	0,40
T <sub>LKP2</sub>	17,87	18,37	18,83	19,00	19,63	21,25	19,16	1,08
T <sub>LKP5.4</sub>	15,12	16,05	16,45	16,63	17,48	17,65	16,56	0,85

Tab. 20: Hustota tablet v čase  $T_{1,5M}$

Tablety	Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]							
	1	2	3	4	5	∅	s	
T <sub>CKK2</sub>	1,1730	1,1723	1,1728	1,1732	1,1731	1,1729	0,0003	
T <sub>CKK3.7a</sub>	1,1779	1,1777	1,1780	1,1783	1,1785	1,1781	0,0003	
T <sub>CKK3.7b</sub>	1,1823	1,1823	1,1828	1,1829	1,1835	1,1828	0,0004	
T <sub>CKK5.4</sub>	1,1871	1,1875	1,1875	1,1876	1,1877	1,1875	0,0002	
T <sub>CKP2</sub>	1,1670	1,1673	1,1672	1,1678	1,1679	1,1674	0,0003	
T <sub>CKP5.4</sub>	1,1680	1,1693	1,1690	1,1690	1,1693	1,1689	0,0005	
T <sub>LKK2</sub>	1,1725	1,1729	1,1733	1,1729	1,1735	1,1730	0,0003	
T <sub>LKK3.7</sub>	1,1818	1,1825	1,1824	1,1826	1,1825	1,1824	0,0003	
T <sub>LKK5.4</sub>	1,1804	1,1808	1,1808	1,1817	1,1816	1,1811	0,0005	
T <sub>LKP2</sub>	1,1674	1,1682	1,1689	1,1684	1,1691	1,1684	0,0006	
T <sub>LKP5.4</sub>	1,1394	1,1397	1,1402	1,1402	1,1406	1,1400	0,0004	

### 8.3.3 Hodnocení tablet v čase $T_{3M}$

Tab. 21: Oděr tablet v čase  $T_{3M}$

Tablety	Oděr [%]
$T_{CKK2}$	0,23
$T_{CKK3.7a}$	0,27
$T_{CKK3.7b}$	0,28
$T_{CKK5.4}$	0,38
$T_{CKP2}$	0,24
$T_{CKP5.4}$	0,28
$T_{LKK2}$	0,21
$T_{LKK3.7}$	0,18
$T_{LKK5.4}$	0,27
$T_{LKP2}$	0,22
$T_{LKP5.4}$	0,21

Tab. 22: Pevnost tablet v čase  $T_{3M}$

Tablety	Pevnost [N]											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ø	s
$T_{CKK2}$	137	140	137	134	136	133	138	132	140	141	136,8	2,9
$T_{CKK3.7a}$	143	139	157	154	155	142	150	145	146	137	146,8	6,6
$T_{CKK3.7b}$	124	118	129	126	123	127	130	120	115	117	122,9	4,9
$T_{CKK5.4}$	132	132	129	131	139	124	130	130	133	137	131,7	4,0
$T_{CKP2}$	136	127	136	136	131	128	125	139	133	129	132,0	4,4
$T_{CKP5.4}$	135	118	133	125	136	133	129	124	128	134	129,5	5,5
$T_{LKK2}$	139	138	151	130	129	138	141	139	137	131	137,3	6,1
$T_{LKK3.7}$	139	138	132	144	145	151	144	147	146	157	144,3	6,6
$T_{LKK5.4}$	143	144	139	144	143	142	147	148	142	148	144,0	2,8
$T_{LKP2}$	132	125	136	132	125	128	135	135	127	137	131,2	4,4
$T_{LKP5.4}$	133	135	136	138	144	133	136	137	132	140	136,4	3,4



Tab. 23: Doba rozpadu tablet v čase  $T_{3M}$

Tableta	Doba rozpadu (min)							
	1	2	3	4	5	6	Ø	s
T <sub>CKK2</sub>	6,48	6,67	7,72	8,40	9,18	10,45	8,15	1,39
T <sub>CKK3.7a</sub>	5,70	5,75	6,35	6,92	7,00	7,25	6,50	0,61
T <sub>CKK3.7b</sub>	1,83	1,96	2,20	2,30	2,37	2,43	2,18	0,22
T <sub>CKK5.4</sub>	2,28	2,33	2,42	2,44	2,45	2,55	2,41	0,09
T <sub>CKP2</sub>	23,95	24,31	25,08	27,00	30,13	30,50	26,83	2,65
T <sub>CKP5.4</sub>	>45	>45	>45	>45	>45	>45	-	-
T <sub>LKK2</sub>	11,10	13,86	14,27	15,80	15,87	16,72	14,60	1,85
T <sub>LKK3.7</sub>	10,70	10,83	10,98	11,40	11,53	12,13	11,26	0,49
T <sub>LKK5.4</sub>	3,46	3,58	3,75	4,05	4,50	4,82	4,03	0,49
T <sub>LKP2</sub>	32,03	33,10	33,78	34,72	37,58	44,78	36,00	4,29
T <sub>LKP5.4</sub>	>45	>45	>45	>45	>45	>45	-	-

Tab. 24: Hustota tablet v čase  $T_{3M}$

Tablety	Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]						
	1	2	3	4	5	Ø	s
T <sub>CKK2</sub>	1,1729	1,1730	1,1735	1,1733	1,1737	1,1733	0,0003
T <sub>CKK3.7a</sub>	1,1741	1,1744	1,1753	1,1762	1,1761	1,1752	0,0009
T <sub>CKK3.7b</sub>	1,1794	1,1799	1,1802	1,1801	1,1801	1,1799	0,0003
T <sub>CKK5.4</sub>	1,1838	1,1843	1,1846	1,1851	1,1863	1,1848	0,0009
T <sub>CKP2</sub>	1,1659	1,1663	1,1664	1,1662	1,1670	1,1664	0,0004
T <sub>CKP5.4</sub>	1,1679	1,1677	1,1684	1,1688	1,1689	1,1683	0,0005
T <sub>LKK2</sub>	1,1707	1,1711	1,1711	1,1715	1,1716	1,1712	0,0003
T <sub>LKK3.7</sub>	1,1797	1,1803	1,1812	1,1812	1,1807	1,1806	0,0006
T <sub>LKK5.4</sub>	1,1849	1,1860	1,1856	1,1857	1,1864	1,1857	0,0005
T <sub>LKP2</sub>	1,1649	1,1663	1,1661	1,1668	1,1662	1,1661	0,0006
T <sub>LKP5.4</sub>	1,1680	1,1687	1,1684	1,1687	1,1695	1,1687	0,0005

### 8.3.4 Hodnocení tablet v čase $T_{6M}$

Tab. 25: Pevnost tablet v čase  $T_{6M}$

Tablety	Pevnost [N]											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ø	s
T <sub>CKK2</sub>	136	142	141	146	134	142	148	143	144	139	141,5	4,1
T <sub>CKK3.7a</sub>	152	153	142	154	159	140	157	144	145	148	149,4	6,2
T <sub>CKK3.7b</sub>	124	120	124	120	128	132	125	121	121	118	123,3	4,0
T <sub>CKK5.4</sub>	128	133	137	134	134	136	132	139	136	134	134,3	2,9
T <sub>CKP2</sub>	Neměřeno											
T <sub>CKP5.4</sub>												
T <sub>LKK2</sub>	152	128	149	146	148	147	136	138	137	139	142,0	7,1
T <sub>LKK3.7</sub>	134	138	144	141	153	152	142	142	143	147	143,6	5,5
T <sub>LKK5.4</sub>	149	147	147	145	146	143	146	147	149	148	146,7	1,7
T <sub>LKP2</sub>	Neměřeno											
T <sub>LKP5.4</sub>												

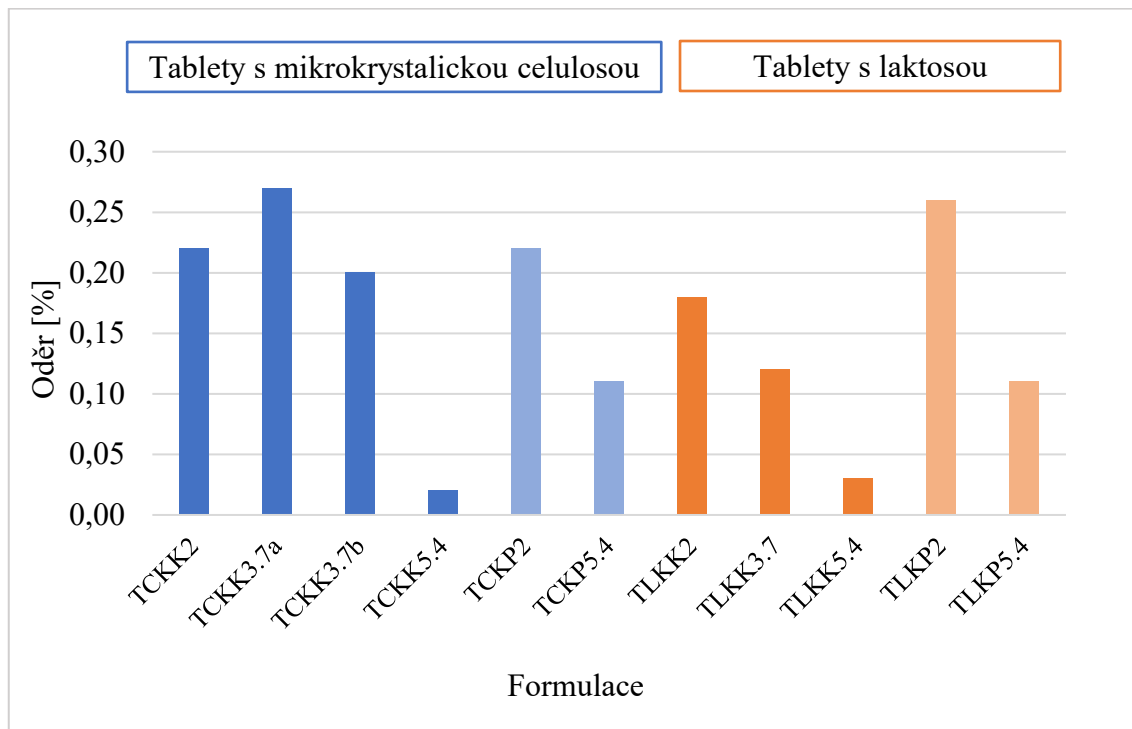
Tab. 26: Doba rozpadu tablet v čase  $T_{6M}$

Tablety	Doba rozpadu [min]								
	1	2	3	4	5	6	Ø	s	
T <sub>CKK2</sub>	5,50	5,75	5,92	6,07	6,25	7,75	6,21	0,73	
T <sub>CKK3.7a</sub>	4,08	4,33	5,68	6,12	6,95	7,32	5,75	1,21	
T <sub>CKK3.7b</sub>	1,60	1,80	2,00	2,10	2,17	2,20	1,98	0,21	
T <sub>CKK5.4</sub>	1,80	1,83	1,95	2,08	2,13	2,17	1,99	0,14	
T <sub>CKP2</sub>	Neměřeno								
T <sub>CKP5.4</sub>									
T <sub>LKK2</sub>	7,82	12,67	12,88	13,23	13,50	17,50	12,93	2,81	
T <sub>LKK3.7</sub>	7,92	8,47	8,75	8,98	9,12	11,33	9,09	1,07	
T <sub>LKK5.4</sub>	3,08	3,28	3,37	3,57	4,13	5,17	3,77	0,71	
T <sub>LKP2</sub>	Neměřeno								
T <sub>LKP5.4</sub>									

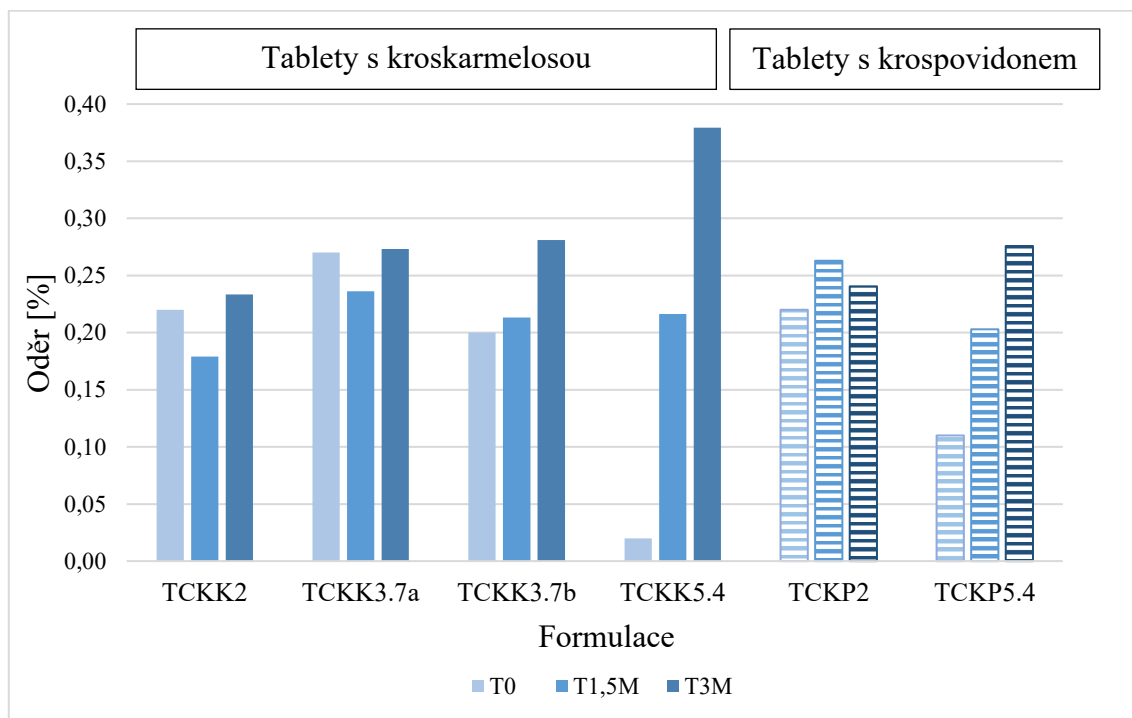
Tab. 27: Hustota tablet v čase  $T_{6M}$

Tablety	Hustota [g/cm <sup>3</sup> ]						
	1	2	3	4	5	∅	s
T <sub>CKK2</sub>	1,1706	1,1719	1,1720	1,1714	1,1712	1,1714	0,0005
T <sub>CKK3.7a</sub>	1,1701	1,1709	1,1706	1,1722	1,1729	1,1713	0,0010
T <sub>CKK3.7b</sub>	1,1740	1,1749	1,1754	1,1760	1,1759	1,1752	0,0007
T <sub>CKK5.4</sub>	1,1774	1,1786	1,1790	1,1785	1,1790	1,1785	0,0006
T <sub>CKP2</sub>	Neměřeno						
T <sub>CKP5.4</sub>							
T <sub>LKK2</sub>	1,1684	1,1681	1,1688	1,1684	1,1685	1,1684	0,0002
T <sub>LKK3.7</sub>	1,1752	1,1734	1,1736	1,1740	1,1738	1,1740	0,0006
T <sub>LKK5.4</sub>	1,1796	1,1801	1,1798	1,1808	1,1803	1,1801	0,0004
T <sub>LKP2</sub>	Neměřeno						
T <sub>LKP5.4</sub>							

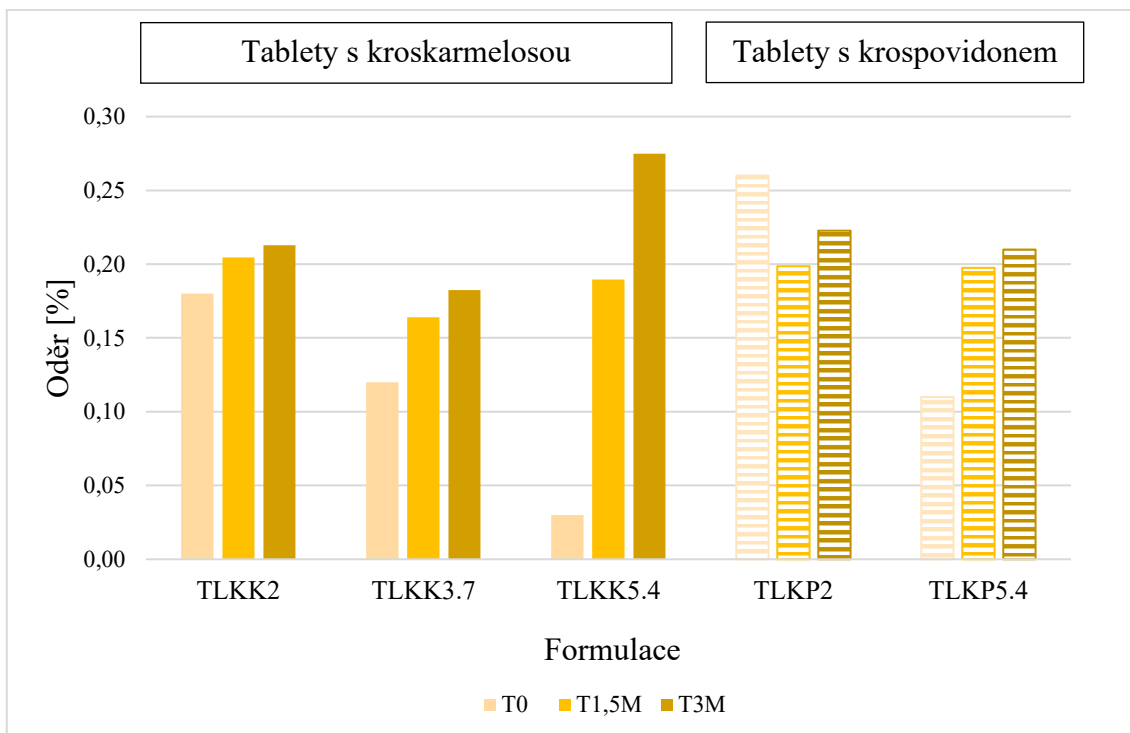
## 8.4 Grafy



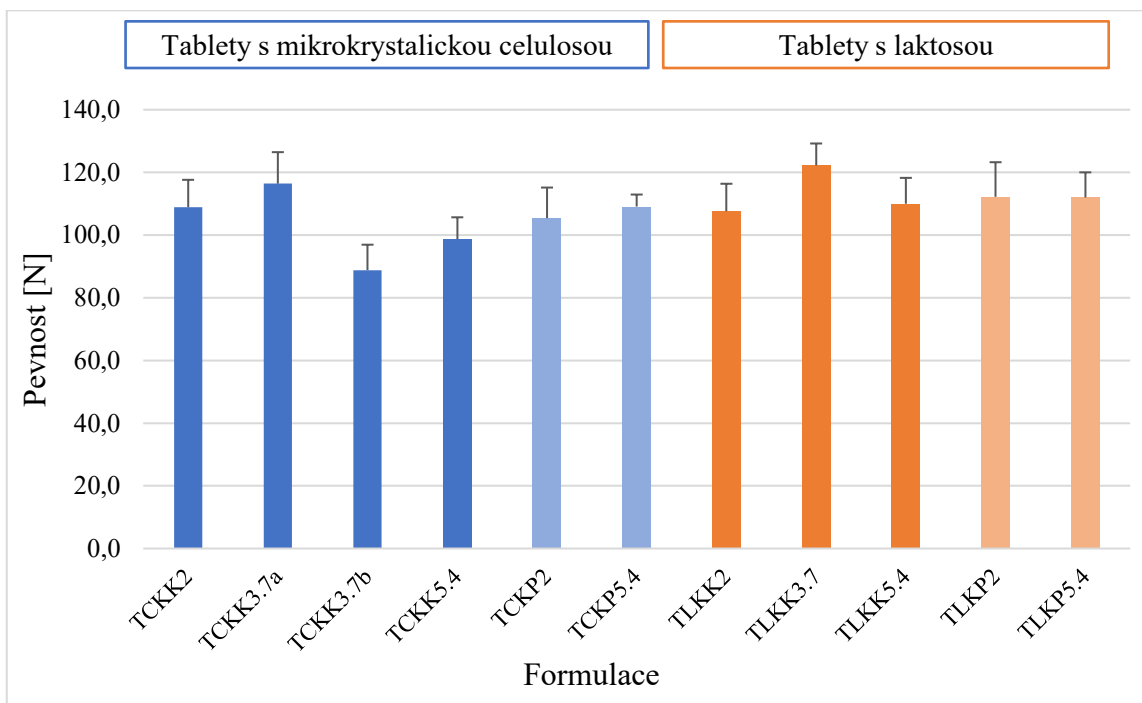
Obr. 13: Oděr tablet v čase  $T_0$ .



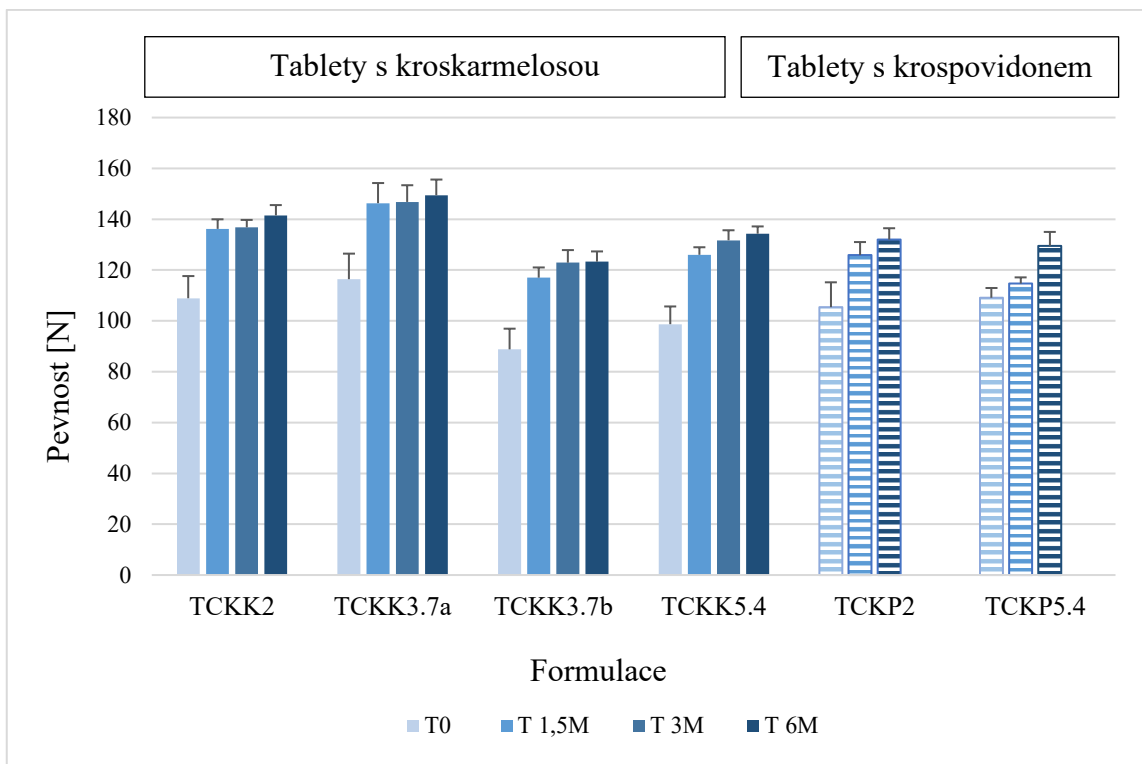
Obr. 14: Oděr tablet s **mikrokrytalickou celulosou** v časech  $T_0$ ,  $T_{1,5M}$  a  $T_{3M}$ .



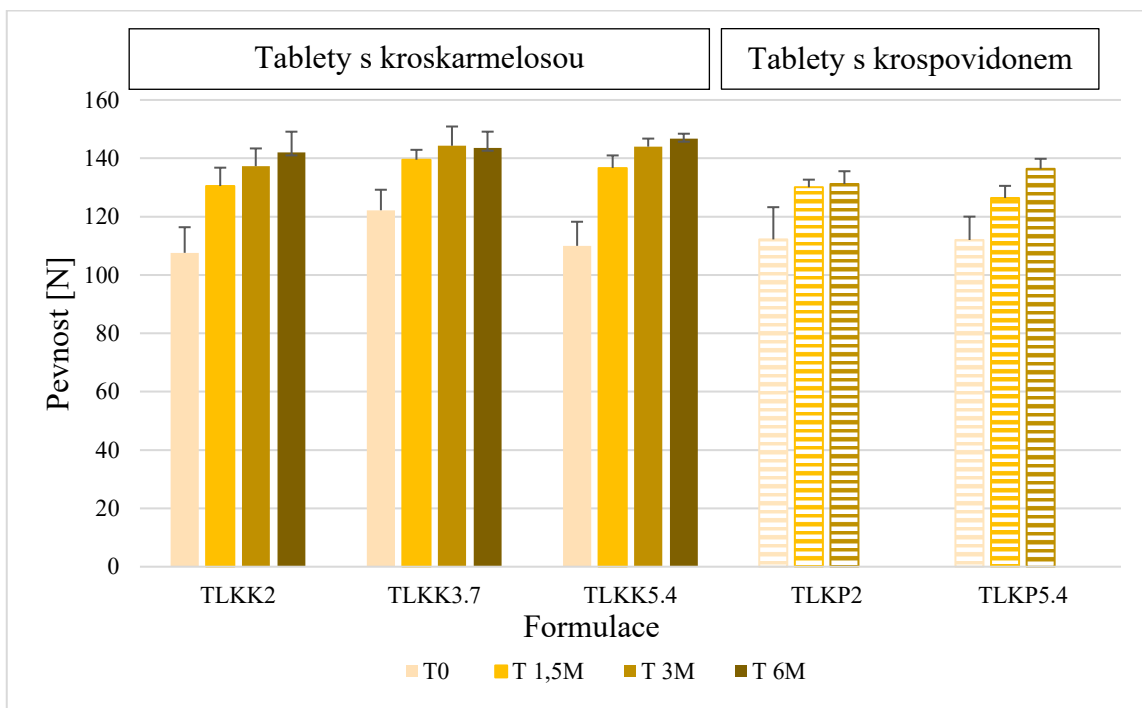
Obr. 15: Oděr tablet s **laktosou** v časech  $T_0$ ,  $T_{1,5M}$  a  $T_{3M}$ .



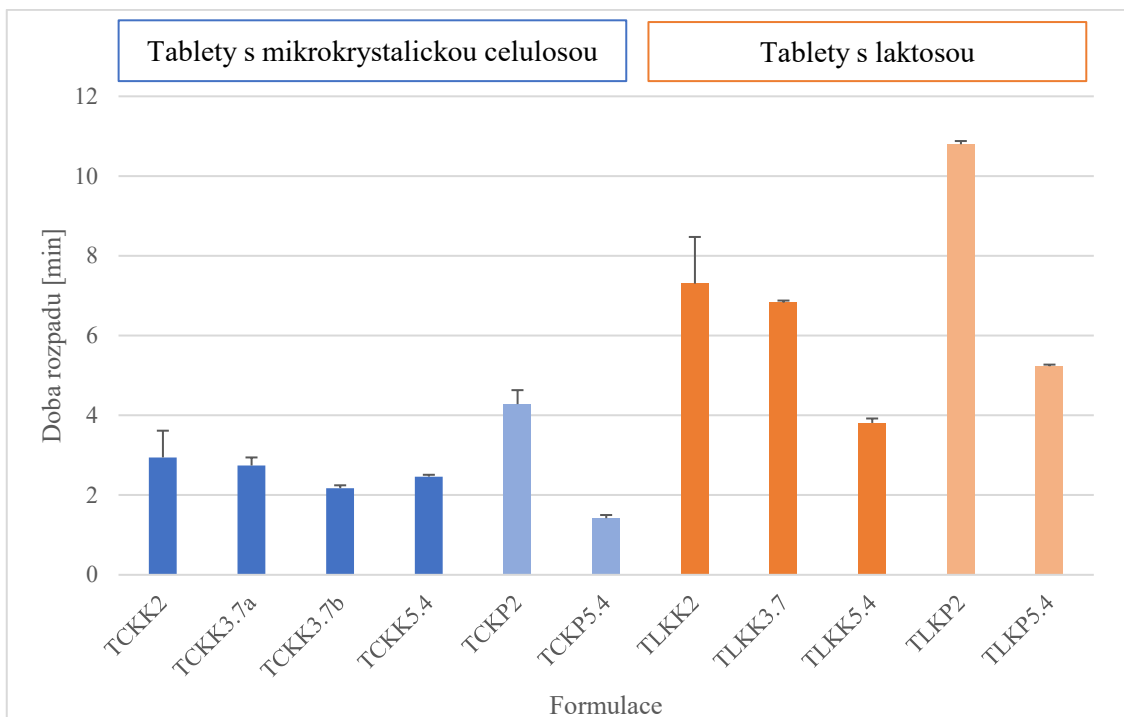
Obr. 16: Pevnost tablet v čase  $T_0$ .



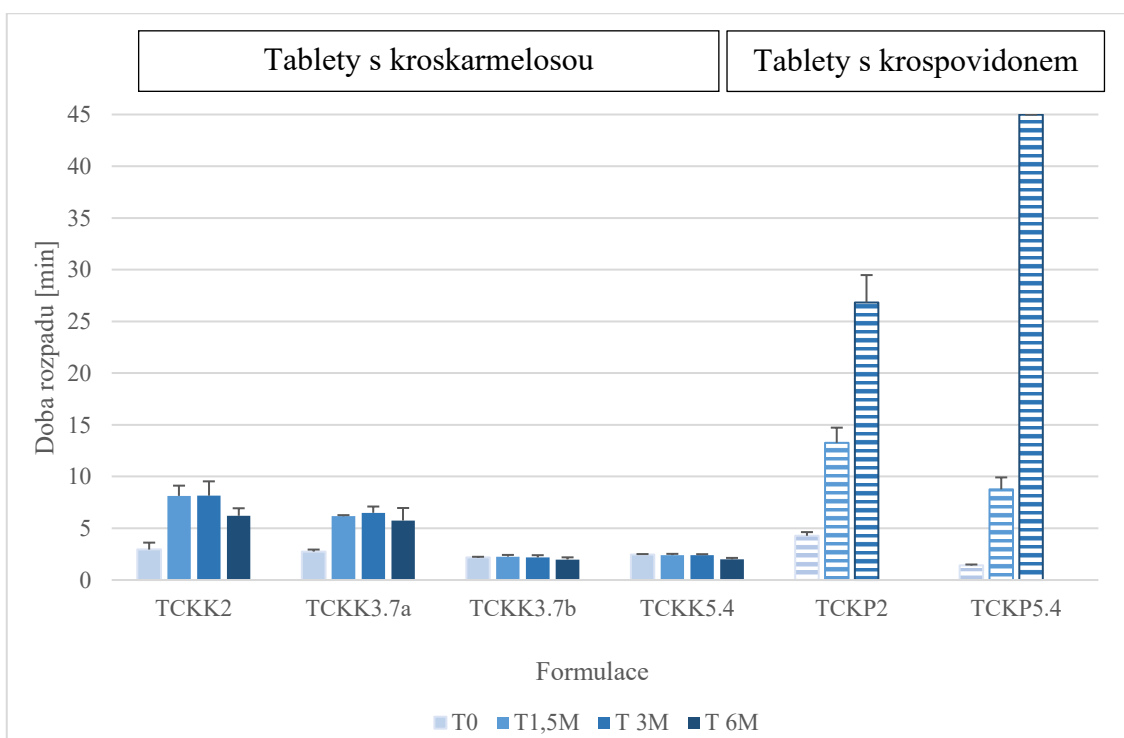
Obr. 17: Pevnost tablet s **mikrokrystalickou celulosou** v časech  $T_0$ ,  $T_{1,5M}$ ,  $T_{3M}$  a  $T_{6M}$ .



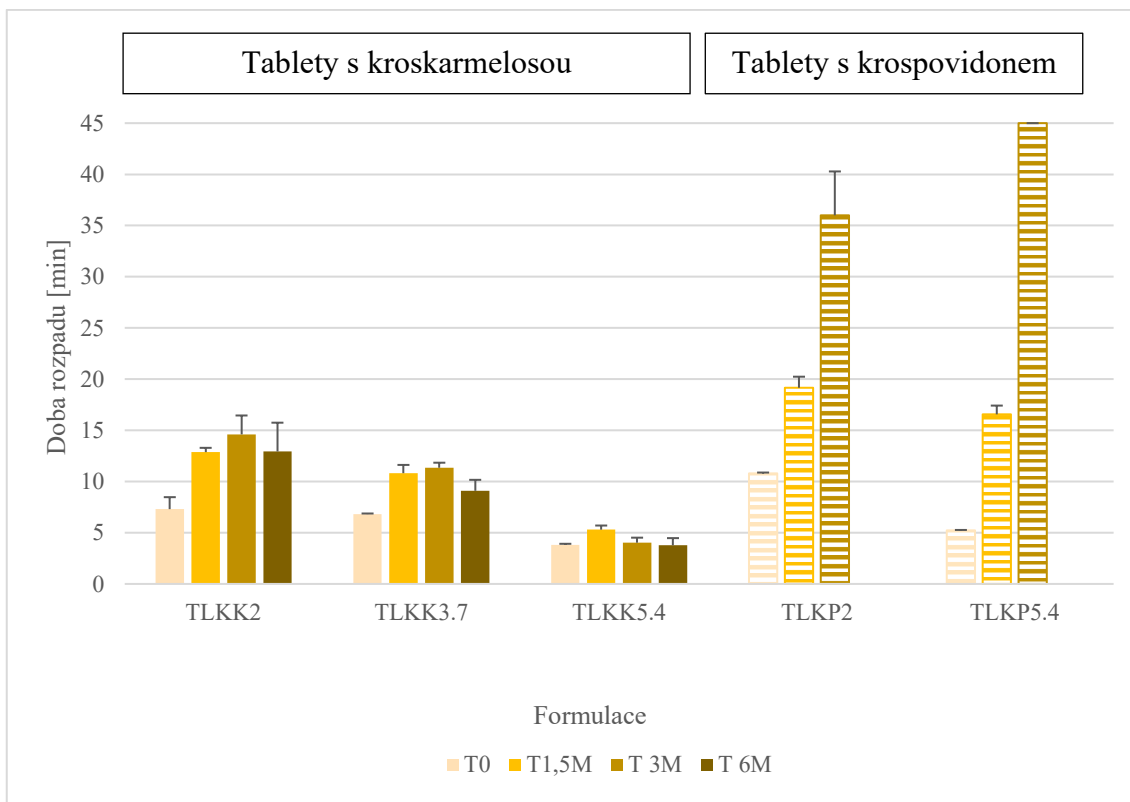
Obr. 18: Pevnost tablet s **laktosou** v časech  $T_0$ ,  $T_{1,5M}$ ,  $T_{3M}$  a  $T_{6M}$ .



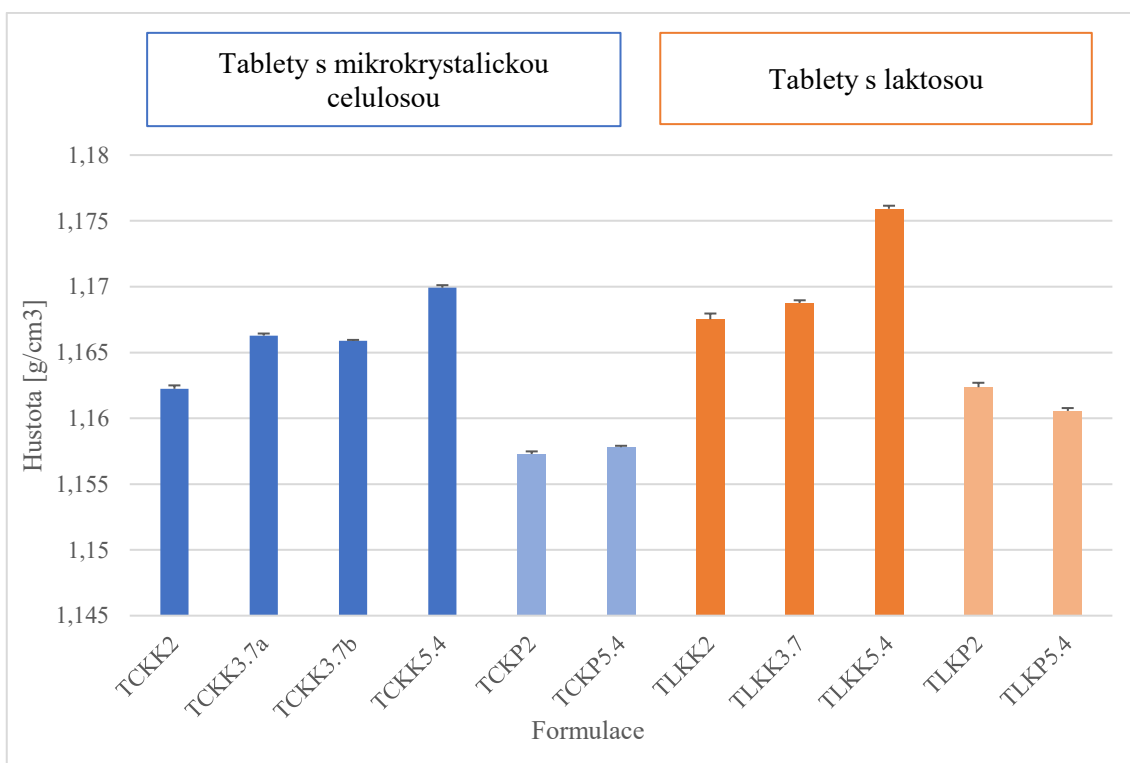
Obr. 19: Doba rozpadu tablet v čase  $T_0$



Obr. 20: Doba rozpadu tablet s **mikrokrystalickou celulosou** v časech  $T_0$ ,  $T_{1,5M}$ ,  $T_{3M}$  a  $T_{6M}$

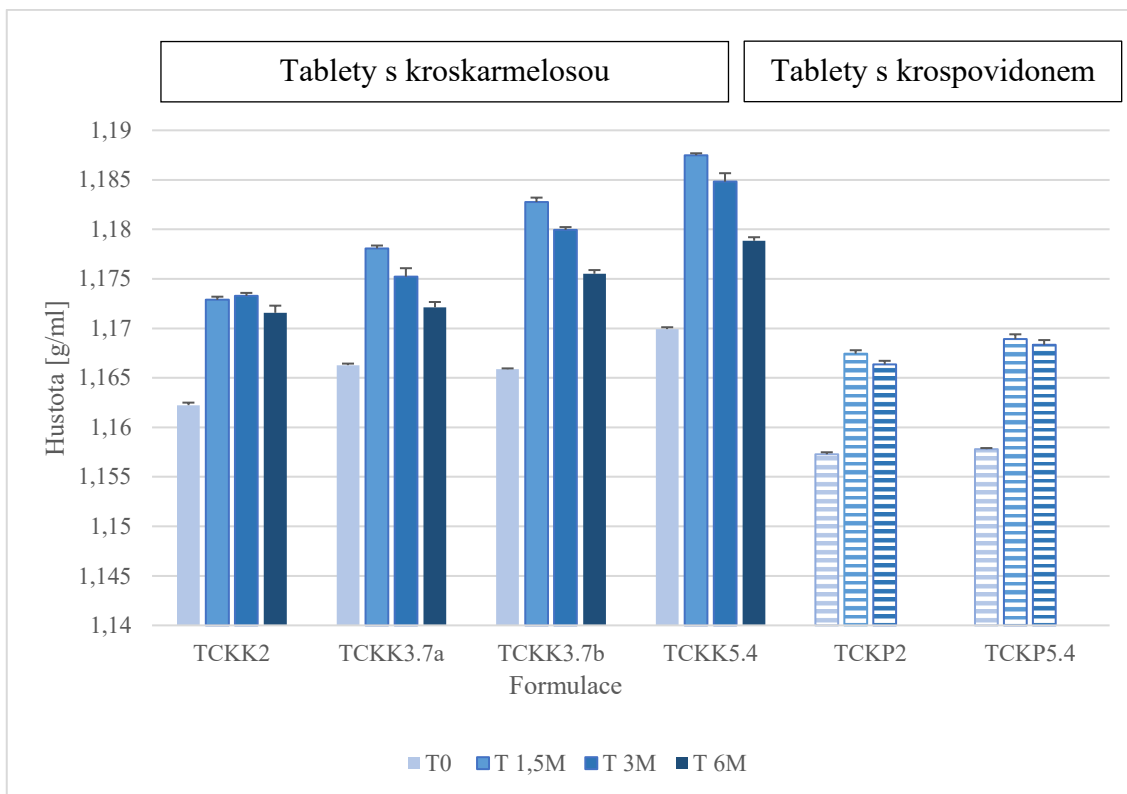


Obr. 21: Doba rozpadu tablet s **laktosou** v časech  $T_0$ ,  $T_{1,5M}$ ,  $T_{3M}$  a  $T_{6M}$

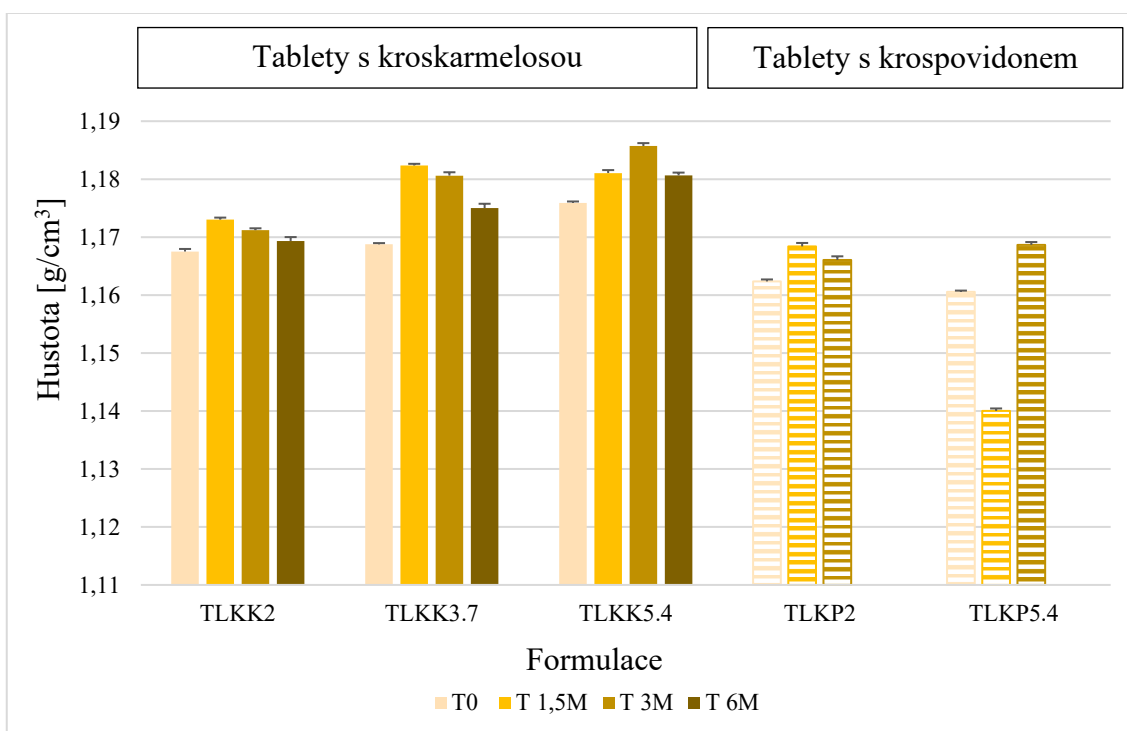


Obr. 22: Hustota tablet v čase  $T_0$





Obr. 23: Hustota tablet s **mikrokrytalickou celulosou** v časech  $T_0$ ,  $T_{1,5M}$ ,  $T_{3M}$  a  $T_{6M}$



Obr. 24: Hustota tablet s **laktosou** v časech  $T_0$ ,  $T_{1,5M}$ ,  $T_{3M}$  a  $T_{6M}$

## 9 Diskuse

V této diplomové práci byly studovány vlivy dvou plniv (mikrokrytalické celulosy a laktosy) a dvou typů extragranulárních rozvolňovadel (sodné soli kroskarmelosy a krosповidonu) v různé koncentraci na vlastnosti tabletovin a tablet s vysokodávkovým léčivem.

V experimentální části byly metodou vysokosmykové granulace vyrobeny dva granuláty lišící se druhem plniva, přičemž plnivo tvořilo jen 5,94 % obsahu granulátů. Léčivá látka tvořila 83 % obsahu. Dále bylo v granulátech přítomno 2,5 % intragranulárního rozvolňovadla sodné soli kroskarmelosy. Její funkcí bylo podpoření rozpadu granulí na menší částice během kontaktu tablety s disolučním médiem. Jako pojivo byla použita hypromelosa v koncentraci 2 %, která byla přidána do granulární směsi v práškové formě. Do granulátu bylo také přidáno 1 % kyseliny stearové z důvodu dříve zjištěného pozitivního vlivu intragranulárního mazadla na prevenci proti lepení při lisování tablet. Do obou granulátů bylo při granulaci přidáno 2300 g čištěné vody. U zrněných prášků byla hodnocena distribuce velikosti částic síťovou analýzou, sypný a setřesný objem, ztráta vlhkosti sušením a byla vypočítána sypná a setřesná hustota, Hausnerův poměr, míra setřesení a index stlačitelnosti.

Při přípravě tabletovin bylo k těmto dvěma granulátům přimícháno extragranulární rozvolňovadlo. Jednalo se o sodnou sůl kroskarmelosy nebo krosповidon. Sodná sůl kroskarmelosy byla testována v koncentracích 2 %, 3,7 % a 5,4 %, krosповidon pouze v koncentracích 2 % a 5,4 %. Dále k nim byla přimíchána kluzná látka koloidní bezvodý oxid křemičitý v koncentraci 0,5 % a stearan hořečnatý v koncentraci 1 %. Takto bylo připraveno 11 tabletovin, které byly podrobeny zkouškám na sypný a setřesný objem, sypnost a byly vypočítány sypná a setřesná hustota, Hausnerův poměr, míra setřesení a index stlačitelnosti.

Z jednotlivých tabletovin byly následně vylisovány tablety. Lisovací síla byla nastavena po předběžném otestování parametrů, konkrétně doby rozpadu, pevnosti, oděru a hmotnostní stejnoměrnosti. Tablety byly poté po více jak 24 hod od vylisování hodnoceny na oděr, dobu rozpadu, pevnost a pyknometrickou hustotu. Poté byly tablety podrobeny zrychleným stabilitním testům trvajícím šest měsíců,

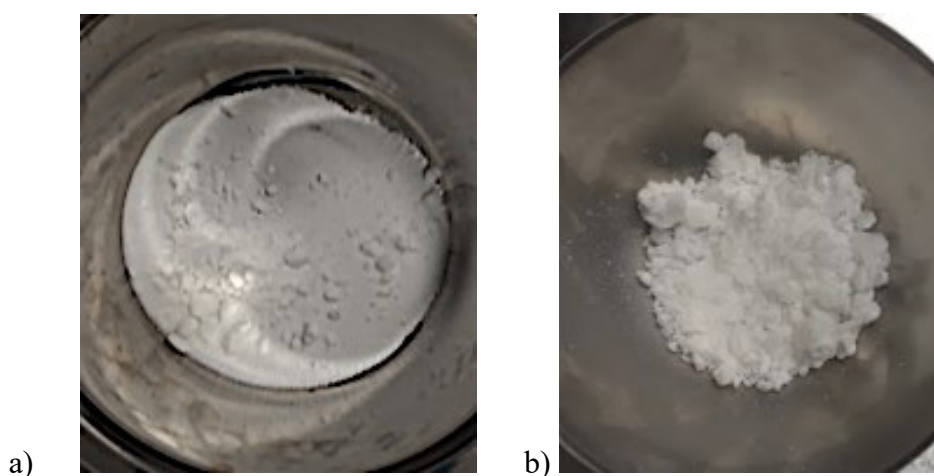
přičemž v časových intervalech 1,5, 3 a 6 měsíců byly sledované vlastnosti tablet opakovaně hodnoceny.

## 9.1 Hodnocení granulátů

Granuláty byly vyrobeny dle postupu popsaném v experimentální části. Po skončení druhé a třetí fáze granulace byly prováděny vizuální kontroly kvality zrněných prášků, které jsou popsány v tab. 28. Na obr. 25 je zobrazen vzhled obou granulátů po skončení granulace a před sušením.

Tab. 28: Popis granulátů

Typ granulátu	Popis po skončení druhé fáze	Popis po skončení třetí fáze
G <sub>MCC</sub>	Navlhčený, nelepí se, po stlačení je lehce soudržený	Viditelné malé vločky, soudržený, malé hrudky
G <sub>L</sub>	Soudržený, tvoří hrudky, lepí se	Tvoří samovolně větší hrudky, lepí se



Obr. 25: Vzhled granulátů po skončení granulace a před sušením. a) Granulát s mikrokrystalickou celulosou, b) granulát s laktosou.

Zrněné prášky vypadaly po ukončení granulace odlišně, přičemž stále obsahovaly poměrně velké množství granulační tekutiny. Granulát tvořený laktosou měl podle popisu více „lepivý“ charakter. Laktosa je na rozdíl od mikrokrystalické celulosy rozpustná ve vodě a pravděpodobně došlo k tomu, že se část laktosy během

granulace rozpustila v přidaném množství vody, čímž se vytvořil roztok, který podpořil „lepivost“ celé směsi.

Při vlhké granulaci je více granulační tekutiny požadováno u formulací obsahujících nerozpustnou mikrokrytalickou celulosu. Pokud se k formulaci s MCC přidá malé množství vody, je toto množství mikrokrytalickou celulosou převážně absorbováno a nevznikne dostatečně kohezivní hmota. Laktosa oproti tomu granulační tekutinu neabsorbují, a proto stačí k formování granul menší množství.<sup>34</sup> Kromě toho má mikrokrytalická celulosa jako plnivo při vlhké granulaci schopnost udržet vodu v částicích a v případě přebytku granulační tekutiny snižuje citlivost granulační směsi k převlhčení.<sup>24</sup>

Aby byla zhodnocena kvalita vyrobených granulátů, byly zrněné prášky podrobeny určitým zkouškám. Ztráta vlhkosti obou granulátů byla měřena pomocí sušících vah při 105 °C po dobu 10 minut. Výsledné hodnoty obsahu vlhkosti byly pro  $G_{MCC}$  0,82 % a  $G_L$  1,14 %. Obě hodnoty vlhkosti byly nízké, avšak vyšší obsah vlhkosti u granulátu s laktosou potvrdilo vyšší míru navázání granulační tekutiny uvnitř aglomerátů laktosového granulátu, což způsobilo horší prosušení materiálu během fluidizace v porovnání s granulátem s mikrokrytalickou celulosou.

Výsledky z hodnocení tokových vlastností granulátů jsou uvedeny v tab. 8. Pokud jsou hodnoty sypané a setřesné hustoty blízké, jsou interakce mezi částicemi málo významné.<sup>43</sup> Lépe to popisuje Hausnerův poměr, který je vypočítán jako poměr mezi sypanou a setřesnou hustotou, a značí u obou granulátů výborný tok ( $G_{MCC}$  1,01 a  $G_L$  1,04). Totéž se odráží v indexu stlačitelnosti, podle něhož představují oba granuláty také výborný tok ( $G_{MCC}$  0,5 % a  $G_L$  4,20 %). Oba parametry byly hodnoceny dle Českého lékopisu 2017<sup>43</sup> (Tab. 29).

Tab. 29: Stupnice toku prášku.<sup>43</sup>

<b>Index stlačitel- nosti (%)</b>	<b>Charakter toku</b>	<b>Hausnerův poměr</b>
1–10	výborný	1,00–1,11
11–15	dobrý	1,12–1,18
16–20	přiměřený	1,19–1,25
21–25	průměrný	1,26–1,34
26–31	špatný	1,35–1,45
32–37	velmi špatný	1,46–1,59
>38	velmi, velmi špatný	>1,60

Protože granulát se silnými mezičásticovými vazbami odolává zhroucení při rozprostření v nádobě, má tak nízkou sypnou hustotu. Na druhou stranu prášek se slabými mezičásticovými vazbami se zhroutí lehce a má vysoké hodnoty sypné hustoty.<sup>44</sup> Při porovnání sypných hustot obou granulátů je viditelné, že vyšší hodnota sypné hustoty byla změřena u granulátu s mikrokrystalickou celulosou ( $G_{MCC}$  0,50 g/ml a  $G_L$  0,42 g/ml). Sypná hustota závisí také na distribuci velikosti částic. Se snižující se velikostí částic vzorku poměr objemu vzduchu a částic uvnitř prášku také klesá, a tím se zvyšuje sypná hustota.<sup>45</sup> Z výsledků lze pozorovat, že zrněný prášek s mikrokrystalickou celulosou obsahuje větší podíl prachové frakce a větší podíl menších částic, na rozdíl od granulátu s laktosou, jak je ukázáno v tab. 9. Malé a prachové částice zaplnily mezičásticové prostory a zvýšily tak sypnou hustotu granulátu.

Pomocí síťové analýzy byla zjištěna distribuce velikosti zrn. Velikost částic jednotlivých velikostních frakcí ovlivňuje kromě jiného i tokové vlastnosti, sypnost a hustotu prášků. Jemné prášky, které mají větší specifický povrch, jsou ovlivněny spíše kohezními silami. Hrubé prášky jsou naopak více ovlivněny gravitačními silami. Částice, které jsou větší než 250  $\mu\text{m}$ , jsou většinou volně tekoucí, ale pokud jsou částice menší než 100  $\mu\text{m}$ , začínají převažovat kohezivní síly.<sup>45</sup> Z tab. 9 lze vyčíst, že granulát s laktosou obsahuje více částic větších než 250  $\mu\text{m}$  než granulát s mikrokrystalickou celulosou. Z toho lze usoudit, že se granulát s laktosou pravděpodobně bude sypat rychleji z důvodu menších kohezivních sil.

## 9.2 Hodnocení tabletovin

Výsledky tokových vlastností tabletovin jsou uvedeny v tab. 10 a 11. Sypné a setřesné objemy jsou celkově vyšší u tabletovin obsahujících mikrokrystalickou celulosu. Pokud porovnáme vliv rozvolňovadel na sypnou a setřesnou hustotu, lze si všimnout, že vyšší hodnoty hustot mají tabletoviny obsahující sodnou sůl kroskarmelosy. Jednotlivá zrna byla pravděpodobně obalena vláknitými částicemi kroskarmelosy, které na rozdíl od částic krosprovidonu více vyplnily prostory mezi zrny.

Hausnerův poměr vyjadřuje míru kohezivitu mezi částicemi. Také platí, že se se zvyšující velikostí částic snižuje hodnota HR.<sup>44</sup> Hodnoty Hausnerova poměru u tabletovin obsahujících mikrokrystalickou celulosu se pohybovaly v rozmezí 1,04 – 1,09 a u tabletovin s laktosou 1,04 – 1,05 (Tab. 10). Sypnost tabletovin také charakterizuje index stlačitelnosti. Hodnoty indexu stlačitelnosti se u všech tabletovin pohybovaly v rozmezí 3,86 – 8,49 %. Na základě obou parametrů vykazují tabletoviny dle Českého lékopisu 2017<sup>43</sup> výborný tok (Tab. 29).

Sypnost byla hodnocena konkrétně měřením doby, za kterou se odsype 100,0 g prášku. Zkouškou se za předepsaných podmínek stanovovala schopnost vertikálního toku prášku.<sup>43</sup> Metodu lze užít pouze pro prášky, které jsou schopné téci a není vhodná pro kohezivní materiály.<sup>46</sup> Rychlejší tok měly tabletoviny obsahující laktosu (17,6 – 19,0 s) než tabletoviny složené z mikrokrystalické celulosy (21,5 – 22,8 s). Konkrétní hodnoty sypnosti jsou uvedeny v Tab. 11. Rychlost sypání závisí mimo jiné na tvaru a velikosti částic. Vyšší rychlost sypání tabletovin s laktosou je pravděpodobně způsobená větší velikostí částic granulátů obsahujících laktosu. K podpoření této hypotézy by však bylo vhodné změřit velikosti částic všech tabletovin a zjistit tvar částic například optickým mikroskopem.

### 9.3 Hodnocení tablet v čase $T_0$

Tablety byly hodnoceny po více než 24 hod od výroby. Byly podrobeny zkouškám na oděr, pevnost, hmotnostní stejnoměrnost a pyknometrickou hustotu.

#### 9.3.1 Oděr a pevnost

Aby tablety odolaly mechanickým třesům vznikajícím při potahování, balení, skladování, transportu a konečném užití pacientem, je třeba, aby měly dostatečnou pevnost a mechanickou odolnost. K tomu slouží zkoušky na oděr a pevnost.

Podle podmínek Českého lékopisu 2017<sup>43</sup> je oděr obvykle měřen po 100 otáčkách ve friabilátoru. V experimentální části však byly tablety podrobeny zátěžovějším podmínkám (150 otáček), aby se předešlo problémům jako jsou odštěpování a drobení částí během potahování. Tablety, které vyhovují těmto přísným podmínkám, logicky vyhovují i lékopisným podmínkám. Hodnoty oděru tablet se pohybovaly mezi 0,02 – 0,26 % (Tab. 12), nepřesáhly tedy hodnotu 0,5 %, která byla stanovena jako maximální hodnota oděru pro tablety určené k potahování. Nejnižší hodnoty vykazovaly tablety  $T_{CKK5,4}$  a  $T_{CKP5,4}$ , jejichž oděr činil 0,02 % a 0,03 %.

Jak už bylo napsáno výše, tableta musí mít určitou pevnost a odolnost. Na druhou stranu by měla být dostatečně „měkká“, aby se rozpadla v trávicím traktu po kontaktu s tekutinou. Pevnost tablet je ovlivněna lisovací silou, charakterem použitých pomocných a účinných látek, velikostí tablet a podmínkami skladování.<sup>47</sup> Hodnoty pevnosti tablet jsou shrnuty v tab. 13 a znázorněny na obr. 16. Bylo pozorováno, že hodnoty pevnosti tablet korelují s výší lisovací síly, kterou byly lisovány. S rostoucí lisovací silou se pevnost tablet zvyšovala. To lze vysvětlit na tabletách  $T_{CKK3,7a}$  a  $T_{CKK3,7b}$ , které mají stejné složení (obsahují granulát s mikrokrytalickou celulosou a rozvolňovadlo sodnou sůl kroskarmelosy v množství 3,7 %), ale byly lisovány odlišnou lisovací silou. Tablety  $T_{CKK3,7a}$  byly konkrétně lisovány silou 10,5 kN a tablety  $T_{CKK3,7b}$  silou 6,2 kN. Pevnost tablet  $T_{CKK3,7a}$  činila 116,4 N a u  $T_{CKK3,7b}$  byla pouze 88,8 N.

Podle tab. 13 si lze všimnout, že ve většině případů je pevnost tablet obsahující laktosu vyšší než u tablet s mikrokrytalickou celulosou. Tento jev je možné vysvětlit

tím, že při použití mikrokrystalické celulosy během procesu vlhké granulace dochází k jejímu vlhčení, látka ztrácí určitou vazebnost a následně vznikají tablety s nižší pevností. Vedle toho mohou jednotlivá zrna k sobě adherovat, čímž se snižuje jejich vnější povrch, a tedy klesá pravděpodobnost vzniku mezičásticových vazeb.<sup>23</sup>

### 9.3.2 Doba rozpadu

Zkouška rozpadavosti tablet ukazuje schopnost tablety se rozpadnout na primární částice za experimentálních podmínek během předepsané doby, což může souviset s následnou dostupností léčivé látky. Podle Českého lékopisu 2017<sup>43</sup> by se měly neobalené tablety rozpadnout do 15 minut a úplný rozpad se definuje jako stav, kdy nezůstane žádný zbytek zkoušené jednotky s výjimkou měkkého zbytku bez patrného pevného jádra, který zůstane na sítku.

Hodnoty doby rozpadu jsou uvedeny v tab. 14 a na obr. 19. Všechny tablety měřené v čase  $T_0$  vyhovují lékopisným požadavkům. Je také zřejmé, že dobu rozpadu tablet ovlivňoval typ plniva, typ rozvolňovadla i množství rozvolňovadla, přičemž s rostoucím množstvím rozvolňovadla se doba rozpadu tablet zkracovala.

Tablety lišící se typem plniva, ale obsahující stejné množství a typ rozvolňovadla vykazovaly rozdílné doby rozpadu. Tablety s mikrokrystalickou celulosou měly kratší dobu rozpadu než tablety s laktosou. Například tablety s formulací  $T_{CKK2}$  měla dobu rozpadu 2,94 min a tablety s formulací  $T_{LKK2}$  se rozpadla za 7,30 min. Je to z toho důvodu, že mikrokrystalická celulosa také funguje jako rozvolňovadlo. I přesto, že jsou rozvolňovací účinky mikrokrystalické celulosy granulací sníženy, uchovává si toto plnivo jistou míru schopnosti vyvolat rozpad tablety.

Tablety obsahující laktosu měly delší dobu rozpadu i z toho důvodu, že je laktosa rozpustná ve vodě. V případě, že se laktosa rozpustí v pórech tablety, vytvoří se tekutá fáze o vyšší viskozitě, změní se struktura pórů a sníží se tak možnost penetrace vody do pórů.<sup>42</sup>

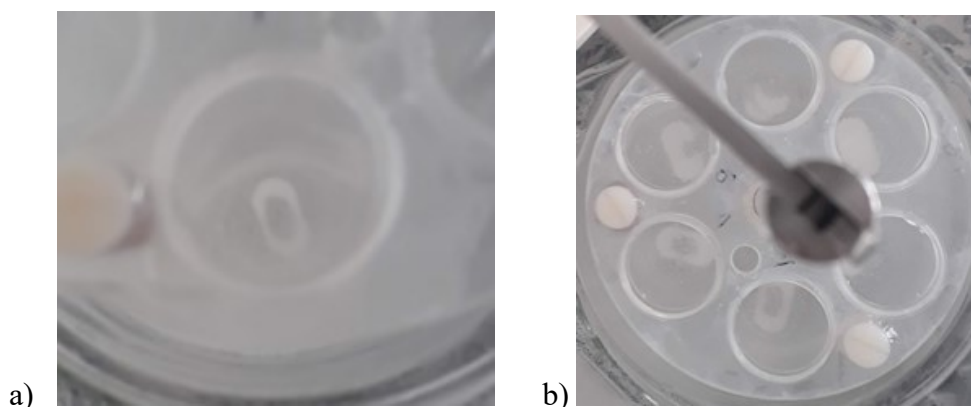
U formulací obsahujících stejné plnivo, ale odlišný typ rozvolňovadla (krospovidon nebo sodnou sůl kroskarmelosy), lze také pozorovat různé doby rozpadu. Kratší doby rozpadu byly zjištěny u tablet obsahujících sodnou sůl kroskarmelosy. Například tablety  $T_{CKK2}$ , tedy s 2% obsahem kroskarmelosy, měly dobu rozpadu 2,94 min



a tablety s formulací T<sub>CKP2</sub> obsahující 2 % krosopovidonu se rozpadly za 4,28 minut. Z výsledků je tedy zřejmé, že účinnějším rozvolňovadlem byla kroskarmelosa. Quadbach a Kleinebudde<sup>42</sup> studovali účinek obou rozvolňovadel a zjistili, že jejich účinek závisí na rychlosti příjmu vody a schopnosti vyvinout sílu vedoucí k rozpadu tablety. U obou rozvolňovadel platí, že se snižující se porozitou množství přijaté vody roste. S tímto tvrzením korelují i výsledky diplomové práce, jelikož tablety obsahující kroskarmelosu měly větší hustotu, byly teoreticky tedy méně porézní a mohly přijmout více vody než tablety s krosopovidonem (Obr. 22). Sodná sůl kroskarmelosy navíc přijímá stejné množství vody za kratší dobu než krosopovidon, pakliže mají tablety stejnou porozitu (při porozitě tablet 35 % absorbovala kroskarmelosa 300 mg vody za 80 s, zatímco u krosopovidonu trvala absorpce 250 mg vody 300 s).<sup>42</sup>

Výjimku však tvořily tablety se složením T<sub>CKP5,4</sub>, které obsahovaly 5,4 % krosopovidonu a rozpadly se za 1,42 minut. Měly tak kratší dobu rozpadu než tablety T<sub>CKK5,4</sub> obsahující 5,4 % kroskarmelosy s dobou rozpadu 2,46 minut. Byly porovnávány i lisovací síly, které mohly dobu rozpadu ovlivnit. Jejich hodnoty však byly podobné (T<sub>CKP5,4</sub> - 8,1 kN a T<sub>CKK5,4</sub> - 8,0 kN). Krosopovidon je tedy v koncentraci 5,4 % v kombinaci s mikrokrystalickou celulosou účinnější než sodná sůl kroskarmelosy.

Zajímavostí byl průběh rozpadu většiny tablet. Nejprve se uprostřed tablet vytvářely otvory, které se postupem času zvětšovaly. Nakonec ze zbytků tablety vznikly jakési „půlměsíčky“, které se vlivem pokračujícího rozpadu zmenšovaly. Rozpad těchto částic trval nejdéle. Tvorba „půlměsíců“ je vysvětlován tím, že největší tlak při lisování tablet je působen na okrajích lisovacích trnů, jejichž konce mají oválný tvar. Tento jev je zobrazen na obr. 26. Vznik „půlměsíček“ byl viditelný u všech vzorků s výjimkou tablet T<sub>CKK3,7b</sub> a T<sub>CKK5,4</sub>. Tyto tablety nejprve nabobtnaly a poté se rozpadly.



Obr. 26: Vznik otvorů a „pülměsíčků“ při rozpadu tablet.

### 9.3.3 Pyknometrická hustota

Hustota tablet měřená heliovou pyknometrií zahrnuje také porozitu obsaženou uvnitř tablet. Z toho důvodu nelze považovat pyknometrickou hustotu tablet za pravou hustotu. Ta je charakterizovaná jako poměr hmotnosti a objemu pevné frakce materiálu. Výsledky pyknometrické hustoty tablet jsou uvedeny v tab. 15 a znázorněny na obr. 22.

Z výsledků vyplývá, že tablety s laktosou měly větší hustotu než tablety s mikrokrystalickou celulosou. To lze vysvětlit tím, že granule připravované z křehkých materiálů (laktosou) tvoří méně pórovité tablety (tedy s větší hustotou), zatímco granule tvořené elastickými látkami (mikrokrystalickou celulosou) formují poréznější tablety (méně husté).<sup>48</sup>

Dále je pozorovatelné zvyšování hustoty tablet s rostoucím obsahem rozvolňovadla. Vyšší hustota byla zjištěna u tablet obsahujících sodnou sůl kroskarmelosy. Pravděpodobně je to způsobeno tím, že se částice kroskarmelosy skládají z vláknitých tvarů, které vyplňují mezičásticové prostory a vytvářejí síť, díky které mohou působit rozvolňovacím účinkem i na vzdálenějších místech tablety (Obr. 10b).

### 9.3.4 Hmotnostní stejnoměrnost

Zkouška na hmotnostní stejnoměrnost tablet byla provedena kvůli zjištění, zda každá tableta obsahovala náležité množství léčivé látky. Výsledky jsou uvedeny v tab. 16. Podle Českého lékopisu 2017<sup>43</sup> se nejvýše dvě hmotnosti mohou lišit od povolené

odchyly a žádná jednotlivě stanovená hmotnost se nesmí lišit o více než dvojnásobek této odchyly. Tablety vylisované v rámci experimentální části vážily přibližně 0,960 g, tudíž povolená odchylka činila 5 %. Všechny vzorky těmto podmínkám vyhovovaly.

#### **9.4 Stabilitní studie**

Je-li léčivo stabilní, zachovává si jakostní vlastnosti po určenou dobu za stanovených podmínek a ve stanovených mezích. K určení stability léčiva slouží stabilitní studie. Jedná se o soubor testů, kterými sledujeme změny kvality produktu vlivem vnějších vlivů. Cílem je stanovit podmínky skladování a uchovávání, vhodný obalový materiál a dobu použitelnosti přípravku. Podmínky stabilitních testů v různých klimatických pásmech jsou definovány dle předpisů ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).<sup>49</sup>

Všechny tablety byly podrobeny zrychleným stabilitním testům. Tablety byly skladovány 6 měsíců v komorách, ve kterých byla udržována teplota 40 °C a RV 75 %. Během této doby byly tablety průběžně analyzovány v časech  $T_{1,5M}$  (po 1,5 měsíci),  $T_{3M}$  (po 3 měsících) a nakonec  $T_{6M}$  (po 6 měsících). Při  $T_{1,5M}$  a  $T_{3M}$  byly tablety testovány stejně jako v čase  $T_0$  zkouškami na pevnost, oděr, dobu rozpadu a pyknometrickou hustotu. Při  $T_{6M}$  byl vynechán oděr, protože se v průběhu neměnil a nedocházelo k žádným změnám. Zároveň byly vyřazeny vzorky, které během testování v časech  $T_{1,5M}$  a  $T_{3M}$  nevyhovovaly lékopisným podmínkám, například době rozpadu. Jednalo se o formulace obsahující krospondon, tedy  $T_{CKP2}$ ,  $T_{CKP5,4}$ ,  $T_{LKP2}$  a  $T_{LKP5,4}$ . Tyto vzorky již nebyly testovány na hodnocené parametry.

Tablety byly před vložením do komor zabaleny do blistrů složených z PVC o síle 250  $\mu\text{m}$  a krycí hliníkové folie o síle 20  $\mu\text{m}$  (Obr. 27).



*Obr. 27: Tablety v blistrech*

Během stabilitních testů byl zpozorován fenomén u tablet obsahujících krospovidon. Na povrchu tablet došlo k povrchové deformaci v podobě malých a nepravidelně tvarovaných hrbolků. Dle Hiew et. al.<sup>37</sup> dochází uvnitř matrix tablety ke vniku napětí kvůli procesu navrácení energie z elastické deformace, jakožto hlavního mechanismu účinku rozpadu krospovidonu. Krospovidon má také houbovitý tvar, dokáže se kumulovat a tvořit větší aglomeráty (Obr. 12). Efekt deformace těchto aglomerátů se zvyšuje, což vede k rozsáhlejšímu narušení mezičásticových vazeb a vzniku prasklin. Čím více krospovidonu tableta obsahovala, tím více výčnělků vzniklo. Pravděpodobně se vytvořily kvůli vlhkosti v kavitách blisterů, protože PVC o síle 250  $\mu\text{m}$  je propustná pro vlhkost a je možné očekávat, že se časem nastolí rovnováha mezi RV 75 % ve vnějším prostředí a vlhkostí v kavitě. Vznik hrbolků ukazuje obr. 28.



*Obr. 28: Hrbolky na povrchu tablet s krospovidonem.*

### 9.4.1 Oděr a pevnost

Hodnoty oděru ze stabilitních studií jsou shrnuty v tab. 17, 21 a na obr. 14 a 15. Během stabilitních zkoušek  $T_{1,5M}$  a  $T_{3M}$  byly hodnoty oděru všech tablet nižší než 0,5 %. Výsledky oděru se v průběhu studií příliš neměnily, lze tak předpokládat, že by v případě možného potahování zůstaly tablety mechanicky odolné. Hodnoty v  $T_{3M}$  nenapovídaly větší změny oproti  $T_{1,5M}$ , proto se v  $T_{6M}$  oděr už neměřil.

Výsledky pevnosti tablet ze stabilitních studií jsou uvedeny v tab. 18, 22, 25 a na obr. 17 a 18. Z grafů lze vyčíst skokové zvýšení pevnosti všech tablet mezi  $T_0$  a  $T_{1,5M}$ . Poté se pevnost výrazně nezvyšuje a dochází k jakémusi ustálení.

Uvnitř tablety mohlo dojít k přeuspořádání jednotlivých částic, což podporovalo vznik nových mezičásticových interakcí a vazeb. Tento děj byl pravděpodobně podpořen absorpcí molekul vody z okolního prostředí. Na druhou stranu mohlo naopak dojít ke ztrátě vlhkosti, a tudíž se pevnost tablety zvýšila. Chování tablet během skladování může ovlivnit vlhkost obsažená v granulátech a tabletovinách. Podle některých studií vykazují tablety připravené z granulátů s nízkým obsahem vlhkosti zvýšení pevnosti z důvodu částečné ztráty vlhkosti.<sup>50</sup>

Nokhodchi et al.<sup>51</sup> tvrdí, že jakmile se obsah vlhkosti farmaceutických látek uvnitř tablety zvyšuje, pevnost tablet také roste, dosahuje maxima a poté se snižuje. Zvýšení obsahu vlhkosti může být vysvětlena hygroskopicitou látek obsažených v tabletách. Jedná se o mikrokystalickou celulosu, HPMC, koloidní bezvodý oxid křemičitý, sodnou sůl kroskarmelosy nebo krosprovidon.

Rostoucí pevnost tablet při zvýšeném obsahu vlhkosti v tabletách nebo zvýšené RV okolí lze vysvětlit dvěma mechanismy. Jednak mohou molekuly vody adsorbované na povrchu přebudovávat strukturu povrchu tablety a tím zvyšovat tvorbu pevných vazeb nebo se mohou molekuly vody adsorbovat na částice tablety a vytvářet nepohyblivé vrstvy kolem jednotlivých částic. Tyto vrstvy mohou zesílit mezičásticové interakce, a to dvěma způsoby. Za a) pevně vázané vrstvy vody mohou být považovány za součásti částic, které snižují vzdálenost mezi částicemi a zvyšují intermolekulární přitažlivé síly. Za b) se mohou adsorbované vrstvy vzájemně dotýkat a pronikat do sebe, a tím zvyšovat přitažlivé síly mezi sousedícími

částicemi. Následné snížení pevnosti tablet je výsledkem přítomnosti volných molekul vody na povrchu tablet nebo tvorby více vodních vrstev kolem částic. Tato voda může porušit, redukovat intermolekulární přitažlivé síly a zvětšovat vzdálenost mezi jednotlivými částicemi, a tím snížit pevnost tablet.<sup>51</sup>

#### 9.4.2 Doba rozpadu

Výsledky doby rozpadu tablet ze stabilitních studií jsou uvedeny v tab. 19, 23, 26 a znázorněny na obr. 20 a 21.

U tablet s formulací obsahujících sodnou sůl kroskarmelosy byl zjištěn stejný průběh změn doby rozpadu. Jak u tablet obsahujících laktosu, tak u tablet s mikrokrystalickou celulosou došlo k nárůstům doby rozpadu mezi  $T_0$  a  $T_{1,5M}$ . Přírůstek pravděpodobně souvisel se zvyšující se pevností tablet mezi časy  $T_0$  a  $T_{1,5M}$  (Obr. 17 a 18). Pokud došlo ke zvýšení počtu vazeb mezi částicemi uvnitř tablety, zmenšoval se mezičásticový prostor, kudy se mohla voda dostat dovnitř a aktivovat rozpad tablety. Hodnoty doby rozpadu zároveň korelují s rostoucí hustotou tablet mezi  $T_0$  a  $T_{1,5M}$  (Obr. 23 a 24). Nejnižší přírůstek doby rozpadu byl však zaznamenán u formulace  $T_{CKK3,7b}$  ( $T_0$  2,17 min a  $T_{1,5M}$  2,26 min) a  $T_{CKK5,4}$  měla dobu rozpadu dokonce nižší oproti  $T_0$  ( $T_0$  2,46 min a  $T_{1,5M}$  2,40 min).

Doba rozpadu tablet s kroskarmelosou dosáhla určitého maxima buď v čase  $T_{1,5M}$  nebo  $T_{3M}$ , a poté se snižovala (Obr. 20 a 21). Pravděpodobně došlo mezi časy  $T_{3M}$  a  $T_{6M}$  k větší absorpci okolní vlhkosti, která urychlila rozpad tablet. U formulací  $T_{CKK3,7b}$ ,  $T_{CKK5,4}$  a  $T_{LKK5,4}$  však docházelo během stabilitních studií k menším změnám než u ostatních formulací. Například tablety  $T_{CKK3,7b}$  se v čase  $T_0$  rozpadly za 2,17 min, v čase  $T_{1,5M}$  2,26 min,  $T_{3M}$  2,18 min a v  $T_{6M}$  za 1,98 min. Nejnižší hodnoty doby rozpadu měly po celou dobu vzorky  $T_{CKK3,7b}$  a  $T_{CKK5,4}$ .

Tablety obsahující krosopovidon měly jiný průběh změn dob rozpadu. Hodnoty dob rozpadu se mezi jednotlivými časovými body skokově zvyšovaly (Obr. 20 a 21). V čase  $T_{3M}$  se všechny tablety s krosopovidonem nerozpadly do 15 minut a vzorky  $T_{CKP5,4}$  a  $T_{LKP5,4}$ , které obsahovaly největší množství krosopovidonu (5,4 %), se nerozpadly ani do 45 minut. Po vytažení tablety z vody bylo vidět nerozpadlé jádro (Obr. 29).



Obr. 29: Tableta  $T_{LKP5,4}$  na dně trubice přístroje po vytažení z vody.

Možným důvodem, proč se tablety s krosповидонem nerozpadly, byla interakce mezi kyselinou stearovou a krosповидонem. Kyselina stearová tvoří s povidonem (od něhož je krosповидон odvozen) při více než 40 °C a RV 75 % průhlednou, tvrdou a nerozpustnou substanci. Ta může redukovat porozitu granulátů, znesnadnit rozpad tablety a snížit množství uvolněné léčivé látky.<sup>52</sup>

Na dobu rozpadu mohla mít vliv i relativní vlhkost prostředí. Gordon et al.<sup>53</sup> studoval vliv vlhkosti na dobu rozpadu tablet. Pokud je tableta obsahující rozvolňovadla vystavena pouze vodní páře, napětí uvnitř tablety vedoucí k jejímu rozpadu vzniká pomalu a většina tohoto napětí je tabletou absorbována. Rozvolňovadlo přítomné uvnitř tablety ztrácí absorpční a bobtnající účinky, a tedy dochází k pomalejšímu rozvolnění tablety a zhoršení disolučních parametrů.

### 9.4.3 Pyknometrická hustota

Výsledky pyknometrické hustoty tablet ze stabilitních studií jsou uvedeny v tab. 20, 24, 27 a znázorněny na obr. 23 a 24. Průběh změn hustot všech vzorků byl podobný a částečně koreloval s průběhem změn dob rozpadu a pevností tablet. S rostoucí hustotou se zvyšovala doba rozpadu u všech tablet. Se snižující se hustotou se doba rozpadu snižovala u tablet obsahujících pouze sodnou sůl kroskarmelosy. S rostoucí hustotou se zpočátku zvyšovala pevnost tablet. Ta se ale po  $T_{1,5M}$  ustálila, zatímco hustota tablet se po čase  $T_{1,5M}$  nebo  $T_{3M}$  naopak snižovala.

Mezi časy  $T_0$  a  $T_{1,5M}$  došlo ke skokovému zvýšení hustoty u všech tablet. Příčinou mohla být absorpce vody z prostředí a tvorba vrstev vody kolem jednotlivých částic. Tyto vrstvy zmenšily vzdálenost mezi částicemi a podporovaly tvorbu mezičásticových vazeb. Druhou možností mohla být zvýšená tvorba mezičásticových vazeb z důvodu přeuspořádání částic uvnitř tablety.

Vyšší skok byl zpozorován u formulací obsahujících mikrokrystalickou celulosu než u formulací s laktosou (Obr. 23 a 24). Mikrokrystalická celulosa je na rozdíl od laktosy hygroskopická. Proto pravděpodobně došlo u těchto tablet k vyšší absorpci vlhkosti z okolí.

Mezi časy  $T_{1,5M}$ ,  $T_{3M}$  a  $T_{6M}$  hustota postupně klesá u všech vzorků, ale zůstává stále vyšší než v čase  $T_0$ . Vznikem dalších vrstev vody kolem částic (čili s rostoucí absorpcí vody) se naopak vzdálenost mezi částicemi snižuje, což vysvětluje postupné snížení hustoty tablet v čase.



## 10 Závěry

Výsledky práce lze shrnout do následujících závěrů:

1. V čase  $T_0$  se doba rozpadu tablet s rostoucím množstvím rozvolňovadla snižovala v případě všech formulací. Tablety obsahující mikrokrystalickou celulosu se rozpadly rychleji než tablety s laktosou a pokud bylo rozvolňovadlo kroskarmelosa, pak byla doba rozpadu kratší než u tablet s krosповidonem. Výjimku představovaly tablety obsahující mikrokrystalickou celulosu a krosповidon v množství 5,4 %. Veškeré tablety vykazovaly optimální mechanickou odolnost, protože byl oděr všech tablet nižší než 0,5 %. Zároveň měly tablety dostatečnou pevnost. Tablety s kroskarmelosou vykazovaly vyšší hustotu než tablety s krosповidonem.
2. Během zrychlených stabilitních studií se doba rozpadu nejméně měnila u tablet s mikrokrystalickou celulosou a kroskarmelosou v množství 3,7 % a 5,4 %. Doba rozpadu těchto tablet byla po celou dobu také nejnižší. Doba rozpadu tablet s krosповidonem se za daných skladovacích podmínek prodlužovala a v čase  $T_{3M}$  se tablety s nejvyšší koncentrací (5,4 %) krosповidonu nerozpadly ani do 45 minut. Oděr vyhovoval u všech tablet po celou dobu testování a nepřesahoval hodnotu 0,5 %. Pevnost veškerých tablet se v čase  $T_{1,5M}$  zvýšila a později ustálila. Hustota se v čase  $T_{1,5M}$  zvýšila v případě všech formulací s výjimkou tablet s laktosou a oběma rozvolňovadly v koncentraci 5,4 %. Dále se hustota s časem snižovala, ale nikdy nedosáhla stejné hodnoty jako v  $T_0$ .
3. Neoptimálnější hodnoty měřených parametrů vykazovaly během zrychlených stabilitních testů tablety z formulace  $T_{CKK3,7b}$ , které obsahovaly jako plnivo mikrokrystalickou celulosu, jako rozvolňovadlo sodnou sůl kroskarmelosy v koncentraci 3,7 % a byly připraveny nižší lisovací silou, než stejná formulace  $T_{CKK3,7a}$ . Tablety z této formulace měly po celou testovanou dobu dostatečnou pevnost, oděr nižší než 0,5 % a nejkratší dobu rozpadu, která se vlivem daných skladovacích podmínek měnila nejméně.

## 11 Použitá literatura

---

<sup>1</sup> SHANMUGAM, S.: Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts*, 2015, 5 (1), s. 55-63. ISSN 2228-5660.

<sup>2</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2017*. 2017. Praha: Grada Publishing, a.s., 4904 s, ISBN 859-404-924-045-6.

<sup>3</sup> GOKHALE, R., TRIVEDI, N. R.: Wet Granulation in Low- and High-Shear Mixers. In: PARIKH, D. M.: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 3<sup>rd</sup> Ed., 2009. Boca Raton, Florida: Taylor & Francis Group, s. 183-203, ISBN 9781439807897.

<sup>4</sup> HIREMATH, P., NUGURU, K., AGRAHARI, V.: Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance. In: NARANG, A. S., BADAWY, A. I. F.: *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation*. 2019. USA: Academic Press 2019, s. 263-315, ISBN 978-0-12-810460-6.

<sup>5</sup> Pharmaexcipients: Drug migration during drying of granules due to content non-uniformity in wet granulation [online], [cit. 2020.3.29], dostupné z: <https://www.pharmaexcipients.com/news/drug-migration-during-drying-of-granules-due-to-content-non-uniformity-in-wet-granulation/>

<sup>6</sup> IVESON, S. M., LITSTER, J. D., HAPGOOD, K., ENNIS, B. J.: Nucleation, growth, breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technol*, 2001, 117 (1-2), s. 3-39. ISSN 0032-5910.

<sup>7</sup> BĚLOHLAV, Z., BŘENKOVÁ, L., DURDIL, P., HANIKA, J., ŘÁPEK, P., TOMÁŠEK, V., LEHOCKÝ, M.: Mokrý granule při výrobě léčiv. *Chem Listy*, 2004, 98 (12), s. 1146-1152. ISSN 1213-7103.

<sup>8</sup> PROPST, C. W.: *Tablet Processing, Problem Solver*, FMC BioPolymer, 2002.

<sup>9</sup> Indiamart: Nauta Mixer Cum Dryer [online], [cit. 2020.3.30], dostupné z: <https://www.indiamart.com/proddetail/nauta-mixer-cum-dryer-13713444688.html>

- 
- <sup>10</sup> MedicalExpo: Rotary mixer [online], [cit. 2020.30.3], dostupné z: <https://www.medicaexpo.com/prod/filtra-vibracion/product-122375-860583.html>
- <sup>11</sup> Indiamart: Stainless Steel Planetary Mixer Machine, 1Kw [online], [cit. 2020.3.30], dostupné z: <https://www.indiamart.com/proddetail/planetary-mixer-machine-13937975855.html>
- <sup>12</sup> Glatt®: Fluid bed systems. *Firm. Lit.* [online], [cit. 2020.30.3], dostupné z: [https://www.glatt.com/fileadmin/user\\_upload/content/pdf\\_downloads/WS\\_EN\\_7221\\_301.pdf](https://www.glatt.com/fileadmin/user_upload/content/pdf_downloads/WS_EN_7221_301.pdf)
- <sup>13</sup> PARIKH, D. M., JONES, D. M.: Batch Fluid Bed Granulation. In: PARIKH, D. M.: *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. 3<sup>rd</sup> Ed., 2009. Boca Raton, Florida: Taylor & Francis Group, s. 204-260, ISBN 9781439807897.
- <sup>14</sup> BURGGRAEVE, A., MONTEYNE, T., VERVAET, C., REMON, J. P., BEER, T. D.: Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: A review. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 83 (1), s. 2-15. ISSN 0939-6411.
- <sup>15</sup> CAVINATO, M.: *High shear wet granulation: Process understanding and scale up*. Disertační práce. 2010. University of Padua, Department of Chemical Sciences, Padua, 105 s.
- <sup>16</sup> Freund-Vector Corporation: GMX GRANUMEIST® High Shear Granulator/Mixer Technologies Powder Granulation [online], [cit. 2020.4.25], dostupné z: <https://www.freund-vector.com/technology/high-shear-wet-granulation/>
- <sup>17</sup> Glatt®: High-shear granulators [online], [cit. 2020.30.3], dostupné z: <https://www.glatt.com/en/expertise/process-technology-pharma/product-range/high-shear/>

- 
- <sup>18</sup> LEVIN, M.: Wet Granulation: End-Point Determination and Scale-Up. In: SWARBRICK, J.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3<sup>rd</sup> Ed., 2007. North Carolina: Informa Healthcare USA, s. 4078-4098, ISBN 084939399X.
- <sup>19</sup> KESTUR, U., DESAI, D.: Excipients for conventional oral solid dosage forms. In: KOO, O. M. Y.: *Pharmaceutical Excipients: Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry*. 2017. New Jersey: John Wiley & Sons, s. 51-96., ISBN 9781118145647.
- <sup>20</sup> CONWAY, B. R.: Solid dosage forms. In: GAD, S. C., D.A.B.T.: *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. New Jersey: John Wiley & Sons, s. 233-265, ISBN 978-0470259580.
- <sup>21</sup> SUN, C. C.: Cellulose, Microcrystalline. In: ROWE, R.C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6<sup>th</sup> Ed., 2009. Pharmaceutical Press London and American Pharmacists Association, s. 140-144. ISBN 978 0 85369 792 3.
- <sup>22</sup> THOORENS, G., KRIER, F., LECLERCQ, B., CARLIN, B., EVRARD, B.: Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment – A review. *Int J Pharm*, 2014, 473, s. 64-72. ISSN 0378-5173.
- <sup>23</sup> HINDI, S. S. Z.: Microcrystalline Cellulose: The Inexhaustible Treasure for Pharmaceutical Industry. *J Nanosci Nanotechnol*, 2017, 4 (1), s. 17-24. ISSN 2372-4676.
- <sup>24</sup> CHAERUNISAA, A. Y., SRIWIDODO, S., ABDASSAH, M.: Microcrystalline Cellulose as Pharmaceutical Excipient. In: AHMAD, U., AKHTAR, J.: *Pharmaceutical Formulation Design*. 2020. London: IntechOpen, ISBN 978-1-78985-840-2.
- <sup>25</sup> Dupont<sup>®</sup>: Nutrition & Biosciences: Avicel<sup>®</sup>, [online], [cit. 2020.30.3], dostupné z: <https://www.pharma.dupont.com/pharmaceutical-brands/avicelr-for-solid-dose-forms.html>

- 
- <sup>26</sup> SAIGAL, N., BABOOTA, S., AHUJA, A., ALI, J.: Microcrystalline Cellulose as a Versatile Excipient in Drug Research. *J Young Pharm*, 2009, 1 (1), s. 6-12. ISSN 0975-1505.
- <sup>27</sup> MORETON, R. C.: Disintegrants in Tableting. In: AUGSBURGER, L. L., HOAG, S. W.: *Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets*. 3<sup>rd</sup> Ed., 2008. Ohio: CRC Press, s. 217-249, ISBN 9781420063455.
- <sup>28</sup> SHI, L., FENG, Y., SUN, C. C.: Origin of profound changes in powder properties during wetting and nucleation stages of high shear wet granulation of microcrystalline cellulose. *Powder Technol*, 2011, 208. ISSN 0032-5910.
- <sup>29</sup> EDGE, S., KIBBE, A. H., SHUR, J.: Lactose, Monohydrate. In: ROWE, R.C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6<sup>th</sup> Ed., 2009. Pharmaceutical Press London and American Pharmacists Association, s. 415-420. ISBN 978 0 85369 792 3.
- <sup>30</sup> ILIĆ I., KÁSA P., DREU R., PINTYE-HÓDI K., SRČIČ S.: The compressibility and compactibility of different types of lactose. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35 (10). ISSN 15205762.
- <sup>31</sup> LISTIOHADI, Y. D., HOURIGAN, J. A., SLEIGH, R. W., STEELE, R. J.: Properties of lactose and its caking behaviour. *Aust J Dairy Technol*, 2005, 60 (1). ISSN 0004-9433.
- <sup>32</sup> BOLHUIS, G. K., WAARD, H. D.: Compaction properties of directly compressible materials. In: ÇELIK, M: *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*. 2011. Boca Raton: CRC Press, s. 177-239, ISBN 978-1420089172.
- <sup>33</sup> HUANG, W., SHI, Y., WANG, C., YU, K., SUN, F., LI, Y.: Using spray-dried lactose monohydrate in wet granulation method for a low-dose oral formulation of a paliperidone derivative. *Powder Technol*, 2013, 246, s. 379-394. ISSN 0032-5910.

- 
- <sup>34</sup> KHOBRAGADE, D. S., PARSHURAMKAR, P., ANUSHA, V., POTBHARE, M., PATIL, A. T.: Pharmaceutical evaluation of effects of hydrophilicity and hydrophobicity of three commonly used diluents on tablet formulation – Part I: IR tablets. *Inter J Pharm Chem*, 2015. 2015 (5), s. 82–92. ISSN: 2249734X.
- <sup>35</sup> GAJDZIOK, J.: Superrozvolňovadla ve farmaceutické technologii. *Čes Slov Farm*, 2018, 2018 (2), s. 59-65. ISSN 1210-7816.
- <sup>36</sup> AUGSBURGER, L. L., BRZECZKO, A. W., SHAH, U., HAHM, H. A.: Super Disintegrants: Characterization and Function. In: SWARBRICK, J.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 3<sup>rd</sup> Ed., 2007. North Carolina: Informa Healthcare USA, s. 3553-3567, ISBN 084939399X.
- <sup>37</sup> HIEW, T. Z., JOHAN, N. A. B., DESAI, P. M., CHUA, S. M., LOH, Z. H., HENG, P. W. S.: Effect of moisture sorption on the performance of crospovidone. *Int J Pharm*, 2016, 514 (1), s. 322–331. ISSN 0378-5173.
- <sup>38</sup> GUEST, R. T.: Croscarmellose Sodium. In: ROWE, R.C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6<sup>th</sup> Ed., 2009. Pharmaceutical Press London and American Pharmacists Association, s. 224-226. ISBN 978 0 85369 792 3.
- <sup>39</sup> ZARMPI, P., FLANAGAN, T., MEEHAN, E., MANN, J., FOTAKI, N.: Biopharmaceutical aspects and implications of excipient variability in drug product performance. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 2017 (111), s. 1-15. ISSN 0939-6411.
- <sup>40</sup> KIBBE, A. H.: Crospovidone. In: ROWE, R.C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6<sup>th</sup> Ed., 2009. Pharmaceutical Press London and American Pharmacists Association, s. 227-229. ISBN 978 0 85369 792 3.
- <sup>41</sup> Markan Global Enterprises, Inc: *VIVAPHARM® PVPP – Crospovidone* [online], [cit. 2020.30.3], dostupné z: <https://www.markanglobal.com/pharmaceutical-excipients/vivapharm-pvpp-crospovidone/>

- 
- <sup>42</sup> QUADBACH, J., KLEINEBUDDE, P.: A critical review on tablet disintegration. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21 (6), s. 763-774. ISSN 1097-9867.
- <sup>43</sup> MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR: *Český lékopis 2017*. 2017. Praha: GRADA Publishing, a. s., 4904 s. Kap. 2.9. Metody farmaceutické technologie. s. 370-459. ISBN 978-80-271-0500-7.
- <sup>44</sup> KÝHOŠOVÁ, K.: Studium sypného a konsolidačního chování laktosy. Diplomová práce. 2017. Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta, Hradec Králové, 62 s.
- <sup>45</sup> GAISFORD, S., SAUNDERS, M.: *Essentials of Pharmaceutical Preformulation*, 2013. United Kindom: John Wiley and Sons Ltd, 268 s., Kap. 11. Powder properties. s. 228–246. ISBN: 978-0-470-97636-4.
- <sup>46</sup> ZEGZULKA, J., JEZERSKÁ, L., GELNAR, D., DIVIŠ, J.: Tokovost práškových směsí – vybrané metody. *Chemagazín*, 2018, 2018 (4), s. 8-10. ISSN 1210-7409.
- <sup>47</sup> ALLEN, L. V., POPOVICH, N. G., ANSEL, H. C.: *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 9<sup>th</sup> Ed., 2011. Baltimore: Lipincott Williams and Wilkins, Wolters Kluwer business, 710 s., Kap. 8. Tablets. s. 225-256. ISBN 978-0-7817-7934-0.
- <sup>48</sup> THAPA, P., LEE, A. R., CHOI, D. H., JEONG, S. H.: Effects of moisture content and compression pressure of various deforming granules on the physical properties of tablets. *Powder Technol*, 2017 (310), s. 92-102. ISSN 0032-5910.
- <sup>49</sup> VETCHÝ, D., FRÝBORTOVÁ, K, RABIŠKOVÁ, M., HÄRING, A.: Testování stability léčivých přípravků. *Chem listy*, 2006, 100 (1), s. 24-29. ISSN 1213-7103.
- <sup>50</sup> NOKHODCHI, A., JAVADZADEH, Y.: The effect of storage conditions on the physical stability of tablets. *Pharm Technol*, 2007, 19 (1), s. 20-26. ISSN 2042-7158.
- <sup>51</sup> NOKHODCHI, A.: An overview of the Effect of moisture on Compaction and Compression. *Pharm Technol*, 2005, 29 (1), s. 46–66. ISSN 1543-2521.

---

<sup>52</sup> DESAI, D., KOTHARI, S., HUANG, M.: Solid-state interaction of stearic acid with povidone and its effect on dissolution stability of capsules. *Int J Pharm*, 2008, 354 (1-2), s. 77-81. ISSN 0378-5173.

<sup>53</sup> GORDON, M. S., RUDRARAJU V. S., RHIE R.K., CHOWHAN Z. T.: The effect of aging on the dissolution of wet granulated tablets containing super disintegrants. *Int J Pharm*, 1993, 97 (1-3), s. 119–131. ISSN 0378-5173.